

Э.Н. Оттева, Т.Ю. Кочерова

Краевая клиническая больница № 1, Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения, Хабаровск

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА БОЛЕЗНЬ ХОРТОНА: АНАЛИЗ СЛУЧАЕВ В ХАБАРОВСКОМ КРАЕ

Контакты: Эльвира Николаевна Оттева elvott@mail.ru

Цель — проанализировать заболеваемость гигантоклеточным артритом (ГКА) в Хабаровском крае.

Материал и методы. Представлен анализ 10 случаев (11,6%) ГКА, выявленных в ходе 20-летнего проспективного наблюдения и лечения 89 больных ревматической полимиалгией (РП) и ГКА. Определена частота отдельных диагностических критериев ГКА, описан дебют болезни, параклинические данные. В исследование были включены женщины в возрасте $67,3 \pm 2,1$ [59; 76] года.

Результаты и обсуждение. Сочетание ГКА с РП отмечалось в 70% случаев. Помимо темпорального артериита наблюдалась клиническая картина поражения теменных (50%), глазных (30%), затылочных (30%), коронарных (10%) артерий. Поражение скальпа с образованием некроза теменной области выявлено в одном случае. Диагноз выставлен в среднем через $7,1 \pm 1,6$ мес. У всех отмечалось повышение СОЭ, в среднем до $110,2 \pm 3,1$ по Вестергрену. 7 пациентов получали лечение преднизолоном $1,0$ мг/кг массы тела, 3 больных (ввиду противопоказаний) — $0,5$ мг/кг в сочетании с пульс-терапией циклофосфаном по 1000 мг внутривенно капельно один раз в месяц. Через 4 мес вследствие нарушения мозгового кровообращения умерла одна пациентка. В отдаленном периоде отмечено развитие остеопороза с переломами — в двух случаях, у двух пациенток сахарный диабет и артериальная гипертензия, у одной больной — рак шейки матки (успешно леченный). Потеря зрения наблюдалась у одной пациентки, диагноз которой был установлен спустя 1,5 года.

Ключевые слова: гигантоклеточный артериит, ревматическая полимиалгия, диагностические критерии, глюкокортикоидная терапия

CURRENT VIEW OF HORTON'S DISEASE: ANALYSIS OF ITS CASES IN THE KHABAROVSK TERRITORY

E.N. Otteva, T.Yu. Kocherova

Territorial Clinical Hospital One, Institute for Postgraduate Training of Healthcare Specialists, Khabarovsk

Contact: Elvira Nikolayevna Otteva: elvott@mail.ru

Objective: to analyze the incidence of giant-cell arteritis (GCA) in the Khabarovsk Territory.

Subjects and methods. Ten (11.6%) cases of GCA identified during a 20-year prospective follow-up and treatment of 89 patients with polymyalgia rheumatica (PR) and GCA were analyzed. The rate of some criteria for the diagnosis of GCA was estimated; its onset and paraclinical data were described. The study enrolled women aged 67.3 ± 2.1 years (range 59 to 76 years).

Results and discussion. GCA concurrent with PR was observed in 70% of cases. In addition to temporal arteritis, there was a clinical picture of involvements of the parietal (50%), ocular (30%), occipital (30%), and coronary (10%) arteries. Scalp involvement with necrosis in the parietal area was found in one case. The diagnosis was established after an average of 71 ± 1.6 months. All had elevated ESR, up to 110.2 ± 3.1 on average after Westergren. Seven patients were treated with prednisolone 1.0 mg/kg body weight; due to contraindications, 6 patients had 0.5 mg/kg in combination with pulse therapy with cyclophosphanum 1000 mg intravenously, dropwise once monthly. One female patient died from stroke 4 months later. The late period was marked by the development of osteoporosis with fractures in 2 cases, diabetes mellitus and hypertension in 2, and cancer of the cervix uteri (successfully cured) in one case. Vision loss was seen in one patient whose diagnosis was made 1.5 years later.

Key words: giant cell arteritis, polymyalgia rheumatica, diagnostic criteria, glucocorticoid therapy

Диагностика и лечение системных васкулитов до сих пор являются достаточно сложным вопросом в ревматологии. Перед клиницистами встает задача лечения заболевания, этиология и патогенез которых остаются до конца не изученными.

Гигантоклеточный (височный или темпоральный) артериит (ГКА), или болезнь Хортон, — это серьезное иммуновоспалительное заболевание пожилых, характеризующееся наличием гранулематозных инфильтратов в стенках артерий крупного калибра, чаще аорты и ее крупных ветвей (височной артерии), и относящееся наряду с неспецифическим аортоартериитом к группе васкулитов с преимущественным поражением сосудов крупного калибра [1–3].

Первое описание болезни Хортон принадлежит J. Hutchinson и датируется 1890 г. Клиническая характеристика височного артериита представлена в 30-е годы XX столетия в работах В. Horton, Т. Magrath. В 1941 г.

J. Gilmore дает морфологическую характеристику ГКА как системного васкулита [1, 4–6].

В нашей стране раритетом является единственная монография, автор которой — Н.В. Бунчук [1], хотя подробно данная тема освещена также в монографии Е.Л. Насонова и соавт. «Васкулиты и васкулопатии» [2], а также в национальном руководстве по ревматологии под редакцией В.А. Насоновой [3].

В 50% случаев ГКА сочетается с признаками ревматической полимиалгии [1, 3].

Ревматическая полимиалгия (РП) — это системное воспалительное заболевание опорно-двигательного аппарата, относящееся к группе системных васкулитов. Как и ГКА, оно развивается у людей пожилого и старческого возраста с пиком заболеваемости в 70–80 лет, характеризуется интенсивными болями и скованностью мышц плечевого и/или тазового пояса, шеи, системными проявлениями (лихорадка, снижение массы тела), сопровождается

значительным повышением лабораторных показателей воспаления, обычно при назначении глюкокортикоидов (ГК) в небольших дозах отмечается ремиссия [1–3, 7].

Заболеваемость ГКА варьирует в широких пределах – от 0,5 до 25 случаев на 100 тыс населения в возрасте старше 50 лет. Болезнь чаще встречается среди белого населения. Наибольшая частота отмечается в Северной Европе, особенно в Скандинавских странах, а также в Америке [8, 9]. В Норвегии за период 1987–1994 гг. зарегистрировано 29, в Исландии в 1984–1990 гг. – 27, в Швеции в 1973–1975 гг. – 18 случаев заболевания ГКА в возрастной группе старше 50 лет из расчета на 100 тыс. населения. Крайне мало сведений поступает из регионов с теплым климатом, таких как Испания. В Израиле за период 1980–1991 гг. зарегистрировано 10, в Италии – 7 случаев ГКА в группе риска на 100 тыс. населения [10].

В штате Миннесота распространенность ГКА (в расчете на 100 тыс. жителей всех возрастов в год) составляет 2,4 и близка к распространенности СКВ (1,8 случая в год), уступая примерно в 3 раза анкилозирующему спондилиту (6,6 случая в год) и значительно – ревматоидному артриту (67 случаев в год) [11, 12].

По данным эпидемиологического исследования, проведенного М. Gonzalez-Gay в 2001 г. на северо-западе Испании, наблюдается прогрессивный рост заболеваемости ГКА. Распространенность этой патологии в возрастной группе 50 лет и более составляет 10,2 на 100 тыс. населения. Наблюдается ежегодный прирост числа заболевших ГКА – от 1,7 до 7,7 на 100 тыс. населения (среди мужчин – 8%, среди женщин – 11%). Причины преобладания ГКА и РП у женщин пока не выяснены [13, 14].

Установлено, что имеется генетическая предрасположенность к развитию заболевания. Так, J. Barriar (1981), R. Armstrong (1983), С. Weyand (1994) показали двукратное увеличение частоты носительства HLA-DR4 у больных ГКА и РП. При РП, протекающей с синовитами, отмечается высокая частота носительства HLA-DR1 антигена. В остальных группах больных часто выявляются антигены II класса главного комплекса гистосовместимости, такие как DR3, DR8, DR13 [15–18].

Во многих последних работах выявлена генетическая связь ГКА с HLA-DRB1*04 аллели [1]. Риск развития осложнений со стороны органов зрения также ассоциируется с HLA-DRB1*04 аллели [19, 20].

Результаты, полученные в последнее время при изучении иммунологических аспектов заболевания, открывают новые возможности в диагностике и лечении ГКА. Установлено, что воспаление сосудистой стенки обусловлено, в первую очередь, чрезмерной продукцией интерлейкинов (ИЛ) 1 и 6, носит системный характер и сопровождается высоким острофазовым ответом (рис. 1) [21]. Наиболее часто в воспалительный процесс вовлекаются краниальные артерии, аорта и ее ветви, часто наблюдается ишемия зрительного нерва, жевательных мышц. Вовлечение надключичной и аксиллярной артерий ведет к ишемии верхних конечностей, а развитие аортита часто приводит к аневризме аорты.

ГКА наиболее часто встречается у лиц старше 70–79 лет.

В большинстве случаев заболевание развивается остро, однако возможно и постепенное начало. Нарастание симптомов происходит в течение 1–2 дней, развернутая картина болезни формируется ко 2–4-й неделе. Спектр клинических проявлений ГКА достаточно широк (табл. 1): от системных признаков воспаления до локальных симптомов сосудистого

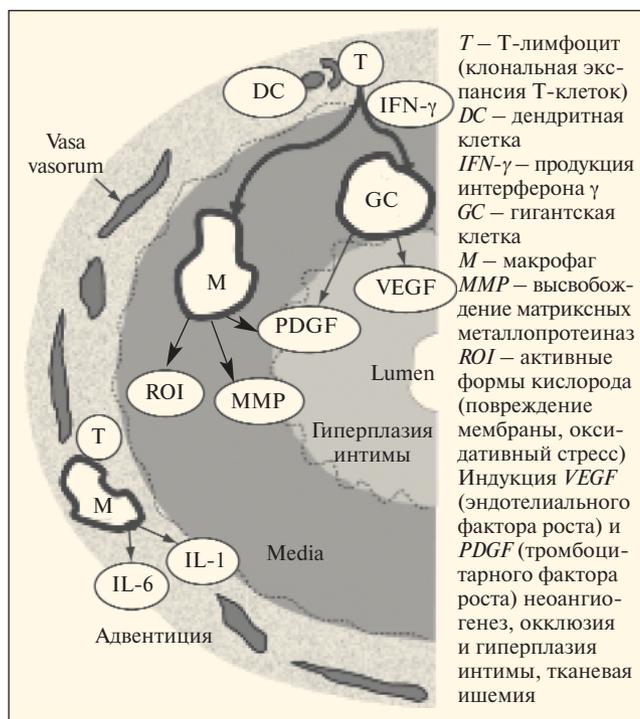


Рис. 1. Патогенез гигантоклеточного артериита (по: Weyand С.М., Goronzy J.J. Ann Intern Med 2003;139:505)

Таблица 1

Клинические признаки гигантоклеточного артериита

Проявления, обусловленные сосудистым повреждением

Частые (30–80 % больных)

Головная боль (интенсивная, имеющая постоянный, изнуряющий характер)
 Набухание и отечность височных артерий, особенно их лобных ветвей
 Боли в нижней челюсти при жевании или разговоре, беспричинная зубная боль

Редкие (<20%)

Глазные (снижение зрения или слепота, нарушение функций глазодвигательных мышц)
 Болезненная дисфагия, боли в горле
 Поражение верхних дыхательных путей (сухой малопродуктивный кашель)
 Поражение плечевого пояса (слабость верхних конечностей)
 Исчезновение или асимметричность пульса
 Асимметричность АД

Очень редкие (<5%)

Ишемия центральной нервной системы
 Поражение языка (усталость языка при разговоре, жевании, отмечается нарушение вкусовых ощущений)
 Аортальная регургитация
 Инфаркт миокарда
 Периферическая нейропатия
 Глухота
 Гангрена конечностей

Изменения, обусловленные системным воспалением

Частые (40–100%)

Острофазовый ответ (повышение СОЭ, уровень СРБ, ИЛ 6, тромбоцитоз, изменение печеночных тестов)
 Анемия (нормоцитарная, нормохромная)
 Ревматическая полимиалгия (боль и слабость в области шеи и таза)
 Синдром Wasting (лихорадка, анорексия, депрессия)

Редкие (<20%)

Синовит лучезапястных суставов

Таблица 2

Критерии диагноза ГКА [Hunder G.G., 1990]

Критерии	Определение
Начало заболевания после 50 лет	Развитие симптомов заболевания у лиц старше 50 лет
«Новые» головные боли	Появление ранее не отмечавшихся головных болей либо изменение их характера и/или локализации
Симптом височной артерии	Чувствительность при пальпации или снижение пульсации височных артерий, не связанное с атеросклерозом шейных артерий
Увеличение СОЭ	СОЭ по Вестергрену более 50 мм/ч
Данные биопсии артерии	Васкулит с преимущественной мононуклеарной инфильтрацией или гранулематозным воспалением, обычно с многоядерными гигантскими клетками

Примечание. Диагноз ГКА считается достоверным при наличии у больного трех и более критериев. Чувствительность данных критериев составляет 93,5%, специфичность – 91,2 % [22, 23].

Таблица 3

Оценка активности ревматической полимиалгии с учетом уровня индекса активности заболевания

СРБ (мг/мл)/СОЭ (по Вестергрену, мм/ч) • 0,1+ боль по ВАШ пациента (0–10 см) + боль по ВАШ исследователя (0–10 см) + утренняя скованность (мин) • 0,1 + способность поднимать руки (3–0 баллов)	
Ремиссия РП	0–1,5
Низкая активность РП	1,5–7,0
Умеренная активность РП	7,0–17
Высокая активность РП	>17



Рис. 2. Признаки ревматической полимиалгии (ограничение отведения в плечевых суставах до 20°) у больной М.

повреждения [22]. Клиническая картина ГКА, несмотря на системный характер воспаления, зависит от локализации воспалительного процесса в артериальном русле.

Цель работы – проанализировать клиническую картину ГКА у больных Хабаровского края.

Материал и методы

В анализ включены 89 больных РП и ГКА, поступивших на лечение в ревматологическое отделение ГУЗ ККБ №1 им. профессора С.И. Сергеева г. Хабаровска. По данным 20-летнего проспективного наблюдения и лечения 10 (11,6%) пациентам выставлен диагноз ГКА (достоверный по критериям ACR 1990 г.; табл. 2).

Все пациенты были женского пола, средний возраст составил $67,3 \pm 2,1$ года. Диагноз выставлен в среднем через $7,1 \pm 1,6$ мес от дебюта заболевания.

У 5 пациентов выявлена артериальная гипертензия и ИБС, у двоих – мерцательная аритмия, в 5 случаях наблюдался хронический бронхит (на фоне длительного анамнеза курильщика), у одной больной – хронический пиелонефрит.

Больным проводилось полное клиническое обследование, включающее сбор анамнеза, оценку степени поражения опорно-двигательного аппарата, отведения (элевации) верхних конечностей, пальпацию и осмотр височных артерий с обеих сторон, лабораторное исследование, ультразвуковую доплерографию сосудов и биомикроскопию сосудов бульбарной конъюнктивы, а также ультразвуковое исследование (УЗИ) поддельтовидной сумки. Биопсия височной артерии не проводилась.

Оценка активности РП осуществлялась с использованием индекса активности РП (ИАРП), предложенного В.Ф. Леев и Н.А. Бирд (2003) [24–27]. Используемая формула и параметры активности представлены в табл. 3.

Результаты и обсуждение

По данным проведенного исследования, клиническая картина ГКА в данной группе больных в основном не отличалась от классической. Заболевание начиналось остро, на фоне относительного благополучия и отсутствия каких-либо тяжелых фоновых заболеваний, сопровождалось лихорадкой до 38°C у 6 (60%) человек, снижением массы тела более чем на 5–10 кг у 8 (80%) больных. Сочетание ГКА с РП наблюдалось в 7 случаях. Типичное начало заболевания – с вовлечения мышц шеи, плечевого и тазового пояса – наблюдалось у всех больных. Две пациентки (20%) при поступлении были полностью обездвижены. В 5 случаях больные не могли отводить руки, и оценка таких движений составляла 3 балла (рис. 2).

При поступлении ИАРП составил $37,2 \pm 3,6$, что соответствовало высокой степени активности РП. Варианты дебюта заболевания представлены в табл. 4.

Таблица 4

Дебют болезни Хортон

Клинические признаки в дебюте	Количество больных
Боли в плечевом поясе и бедрах (2 зоны)	2
Боли в плечевом поясе, бедрах и шее (3 зоны)	5
Боли при жевании, набухание височных артерий	1
Головные боли, снижение остроты зрения	2

У 3 больных ГКА развился через 6 мес после быстрой отмены ГК на фоне рецидива РП.

Основной жалобой больных ГКА являлись интенсивные головные боли, имеющие постоянный, изнуряющий характер. Боли локализовались преимущественно в височной, теменной и лобной областях с обеих сторон. Одновременно отмечались набухание и отечность височных артерий, особенно их лобных ветвей. Важное диагностическое значение имеет отсутствие пульса на височных артериях, даже когда не отмечаются клинические проявления [28]. В то же время, по данным литературы, набухание и резкая болезненность височных артерий (одно- или двусторонняя) встречается у половины пациентов, и отсутствие этих признаков не позволяет исключить диагноз ГКА при наличии других критериев.

При поражении затылочной артерии головная боль локализовалась в затылочной области, отмечалась болезненность при пальпации кожи черепа. Поражение скальпа с образованием некроза теменной области наблюдалось в одном случае (рис. 3). Боли в нижней челюсти при жевании или разговоре, беспричинная зубная боль, невралгия лицевого нерва, связанная с вовлечением верхнечелюстной артерии, выявлены лишь в одном случае. У двух пациентов жевательные мышцы были болезненными при пальпации.

Клинические признаки вовлечения язычной артерии относительно редки, наблюдаются у 2–7% больных и характеризуются ощущением усталости языка при разговоре, жевании; отмечается нарушение вкусовых ощущений [1, 28].

Нередко встречаются отек лица, языка, шеи, нарушение глотания, слуха за счет вовлечения мелких ветвей наружной сонной артерии [29].

Осложнения, возникающие при патологических изменениях в артериях, кровоснабжающих глаза и глазные мышцы, многогранны и в первую очередь могут привести к потере зрения, часто необратимой. Обычно потеря зрения связана с развитием стеноза глазных артерий. Окклюзия задней ресничной артерии ведет к ишемии зрительного нерва. Потеря зрения развивается внезапно и безболезненно. Могут быть поражены один или оба глаза. У нелеченых больных риск потери зрения на втором глазу составляет 50% [30–34].

Нередко воспалительный процесс при ГКА затрагивает аорту (чаще грудной отдел) и крупные ветви, отходящие от нее. Вовлечение аорты, по данным литературы, встречается у 10–15% пациентов, но, поскольку у ряда пациентов оно может протекать бессимптомно, его частота диагностируется только на аутопсии [35, 36].

При ГКА описано развитие синдрома дуги аорты, аортита, недостаточности аортального клапана, аневризмы аорты, инфаркта миокарда, ишемии конечностей [37].

Клиническая картина стенокардии, инфаркта миокарда при ГКА-коронарите не имеет каких-либо особенностей и связана не столько с воспалительным процессом в стенке коронарных сосудов, сколько с их стенозом вследствие пролиферации эндотелия или присоединившегося тромбоза. ГК в этом случае неэффективны. В нашем исследовании коронарит верифицирован в одном случае. На фоне сочетанной клинической картины ГКА и РП у больной



Рис. 3. Больная Ш. с поражением краниальных артерий в сочетании с ревматической полимиалгией

развились стенокардитические боли с депрессией зубца Т по ЭКГ. Снижение активности ГКА и РП сопровождалось нормализацией ЭКГ-картины.

Клинические проявления поражения церебральных сосудов при ГКА могут быть разнообразными. Чаще наблюдаются неврологические проявления, связанные с нарушениями в бассейне вертебральной артерии, — это вестибулярные нарушения, расстройства статики и координации, отоневрологические нарушения (головокружение, синдром Меньера), потеря слуха [1, 29, 31, 38].

Наиболее характерными неврологическими симптомами поражения внутренней сонной артерии являются проходящая односторонняя слепота, гемипарез. Поражение периферических нервов при ГКА укладывается в следующие синдромы: расстройства в виде множественного мононеврита, полинейропатии, нейропатии черепных нервов. Механизм поражения периферических нервных стволов при ГКА в большинстве случаев связан с васкулитом *vasa nervorum*.

В последние годы в литературе появились данные о развитии субакромиальных/субдельтовидных бурситов у 96% больных с РП. Специфичность этого признака настолько высока (99,1%), что F. Cantini предложил его в качестве нового диагностического критерия РП [39]. Только у 3 из 7 наших больных ГКА с РП при УЗИ выявлен бурсит (два субакромиальных и один субдельтовидный).

Согласно предложенной E. Norborg (1995) классификации [40] у наших больных можно выделить различные подтипы ГКА (табл. 5).

Таблица 5

Клинические подтипы болезни Хортона (по E. Norborg, 1995)

Клинические подтипы ГКА	Клинические проявления	Количество пациентов
С поражением краниальных артерий	С развитием ишемии сосудов глаз, лица, центральной нервной системы	6
С вовлечением крупных артерий или аорты	С окклюзией крупных сосудов аксиллярной и подключичной областей	1
В сочетании с ревматической полимиалгией		7
ГКА с нестенозирующим васкулитом и общевоспалительными проявлениями		1

Однако не всегда больного можно было отнести к одному подтипу ГКА (по E. Norborg), так как иногда пациенты имели «перекрестную» клиническую картину, например сочетание ГКА и с РП, и с поражением краниальных артерий.

Помимо темпорального артериита наблюдались клинические признаки поражения артерий: теменных (50%), глазных (30%), затылочных (30%), коронарных (10%). У большинства пациентов на глазном дне выявлен ангиосклероз сетчатки обоих глаз, в одном случае — задняя ишемическая нейропатия, частичная атрофия диска зрительного нерва правого глаза.

Во всех случаях отмечены системные проявления воспаления: лихорадка, снижение массы тела, потеря аппетита, общая слабость, депрессия.

Диагностика ГКА основывается на критериях, один из которых — увеличение СОЭ.

В нашем исследовании у всех пациентов, в том числе и с изолированным ГКА, при первичном обращении к врачу в анализе крови отмечались значительное увеличение СОЭ и анемия, что не позволяло объяснить появление сильных головных болей наличием артериальной гипертензии или дорсопатии шейного отдела позвоночника и заставляло врачей вести поиски онкологического процесса у пожилых больных. При поступлении в ревматологическое отделение уровень СОЭ по Вестергрену составлял $110,2 \pm 3,1$ мм/ч. В 7 случаях была выявлена анемия (уровень гемоглобина ниже 100 г/л). Выраженных изменений иммунологических показателей не наблюдалось.

В последних исследованиях у 24% пациентов с ГКА, подтвержденным данными биопсии, отмечался нормальный уровень СОЭ до начала ГК-терапии. В таких случаях для уточнения диагноза можно исследовать С-реактивный белок (СРБ), особенно у не леченных ранее пациентов [41]. Однако нормальные значения СОЭ и СРБ не исключают наличие ГКА/РП, поэтому для подтверждения диагноза необходимо проведение биопсии. Степень повышения СОЭ коррелирует со степенью активности заболевания [42–44]. Высокий уровень СОЭ (более 100 мм/ч) служит мощным предиктором развития ГКА [45].

«Золотым» стандартом диагностики является биопсия височной артерии. За 20 лет мы не смогли внедрить этот метод в клиническую практику, что, очевидно, связа-

но с возможными осложнениями и нежеланием хирургов иметь их при столь редких случаях ГКА, хотя по данным зарубежной литературы биопсия височной артерии является рутинным методом диагностики ГКА и проводится под местной анестезией в амбулаторных условиях. Классический тип гистологических изменений височной артерии при ГКА — гранулематозный артериит с наличием гигантских многоядерных клеток. Он характеризуется наличием клеточных инфильтратов, состоящих из мононуклеаров и многоядерных клеток. Кроме этого выявляются утолщение интимы, фрагментация и расщепление внутренней эластической мембраны, очаговое воспаление адвентиции (рис. 4) [46–49].

В то же время отрицательные результаты биопсии не исключают ГКА. По данным исследования M.A. Gonzales-Gay и соавт. (2001), в пожилом возрасте изменения в височной артерии могут быть связаны с атеросклеротическим поражением без какой-либо связи с ГКА [46]. У каждого десятого больного ГКА определялся отрицательный результат биопсии. Оказалось, что в 1960–1964 гг. позитивные результаты получены у 82%, а в 1995 г. — только у 20% больных ГКА [50].

M. Allison и P. Gallagher считают, что можно пренебречь проведением биопсии височной артерии при типичной клинической картине ГКА. Показаниями для биопсии височной артерии следует считать наличие: атипичных клинических проявлений, «перемежающейся хромоты» челюсти, глазных симптомов (диплопия), нормальных показателей СОЭ, противопоказаний к терапии ГК, а также возраст старше 70 лет [51].

Одним из перспективных неинвазивных методов в настоящее время является цветная ультрасонография (УСГ). Так, по данным W.A. Schmidt и соавт., в германском медицинском ревматологическом центре (1997) было показано наличие своеобразного ультразвукового феномена — гипоехогенного ореола (halo) вокруг воспаленных височных артерий (рис. 5). По данным УСГ, из 102 пациентов с изолированной РП 8% имели признаки активного ГКА. Из них у 4% больных был получен положительный результат биопсии, а из 25% больных, имевших клинические проявления ГКА и РП, у 3% больных отмечались отрицательные УСГ- и гистологические результаты [52].

У наших пациентов отмечались утолщение комплек- са интима–медиа, сужение просвета височных артерий,

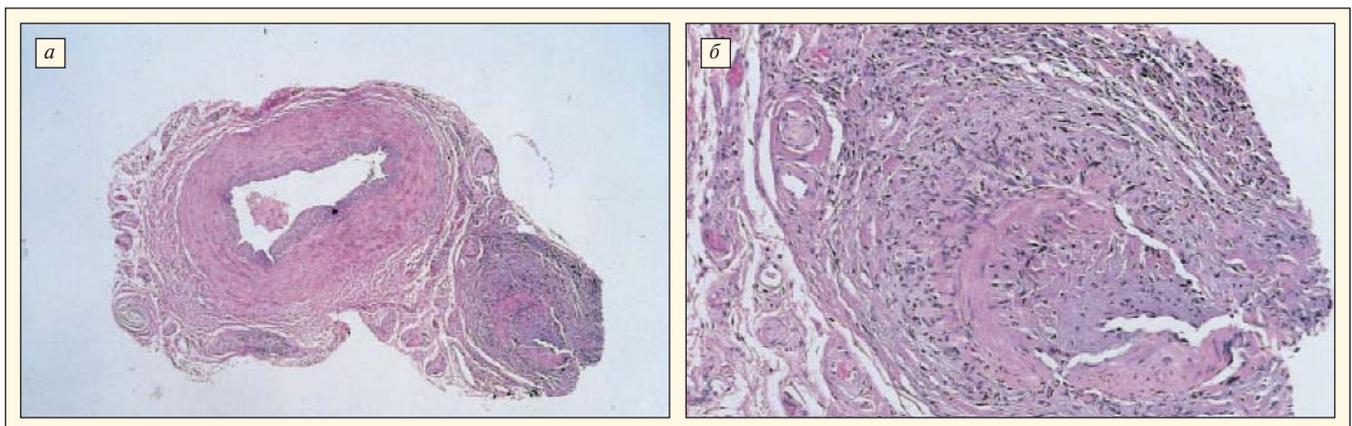


Рис. 4. Морфологическая картина болезни Хортона (по: Seo P., Stone J.H., 2004). Случай височного артериита при микроскопическом полиартериите. а — ув. 100; б — ув. 400

которые было сложно дифференцировать от проявлений атеросклероза, однако на фоне лечения ГК эти изменения уменьшились у всех пациентов, за исключением одной больной, которая в связи с поздним обращением и поздним началом лечения почти ослепла. Улучшение кровотока в пораженном сосуде и увеличение его просвета при лечении ГК могут свидетельствовать в пользу воспалительного характера изменений. Но отсутствие динамики при повторном исследовании сосудов не может быть однозначно истолковано в пользу атеросклероза, так как фиброзные изменения сосудов, связанные с ГКА, не поддаются ГК-терапии [53].

Больной Д., 59 лет, мы провели биомикроскопию сосудов бульбарной конъюнктивы. Поверхностное расположение микрососудов конъюнктивы, отчетливая визуализация кровотока в них и наглядная демонстрация внутрисосудистой агрегации эритроцитов *in vivo* позволяют, не прибегая к сложной технике, получать полноценное представление о состоянии микроциркуляции (рис. 6).

Возможно, данный неинвазивный метод также позволит в будущем улучшить диагностику ГКА.

После уточнения диагноза всем больным начата ГК-терапия – преднизолон в дозе 1,0 мг/кг, кроме трех пациенток, у которых ГКА развился на фоне рецидива РП через 6 мес после отмены ГК. У этих больных были противопоказания к назначению высоких доз ГК (нестабильная стенокардия, развитие отека легких при увеличении дозы ГК, декомпенсация сахарного диабета, обострение язвенной болезни), что послужило поводом применения сочетания сниженной дозы преднизолона (0,5 мг/кг) с пульс-терапией циклофосфаном по 1000 мг внутривенно 1 раз в месяц.

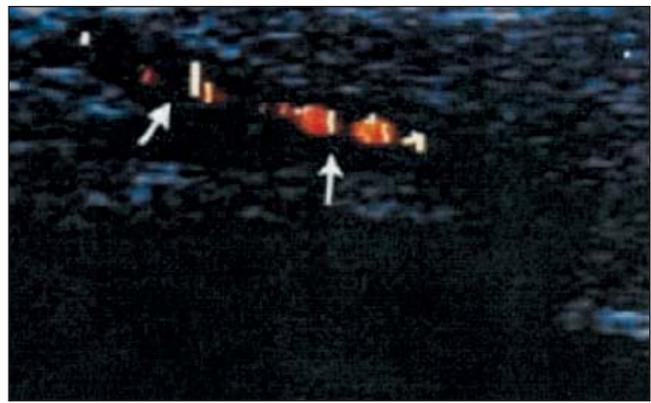


Рис. 5. Гиперэхогенные зоны (halo) на УЗДГ при гигантоклеточном артериите (из статьи Seo Ph. и Stone J.H., 2004)

На фоне лечения ГК сахарный диабет развился в двух случаях, высокая артериальная гипертензия, потребовавшая назначения или увеличения дозы антигипертензивных препаратов, – у трех пациентов. Одна больная умерла через 4 мес вследствие развития острого нарушения мозгового кровообращения (данные аутопсии не известны). В одном случае больная оперирована по поводу отслойки сетчатки правого глаза. У одной пациентки в отдаленный период без ГК-терапии выявлен рак шейки матки, успешно леченный. Остеопороз, индуцированный приемом ГК, развился у двух больных: в одном случае отмечены два перелома (предплечье и голень), в другом – перелом шейки бедра.

Средняя длительность приема преднизолона у больных ГКА составила $18,6 \pm 3,4$ мес. Из 9 пациентов

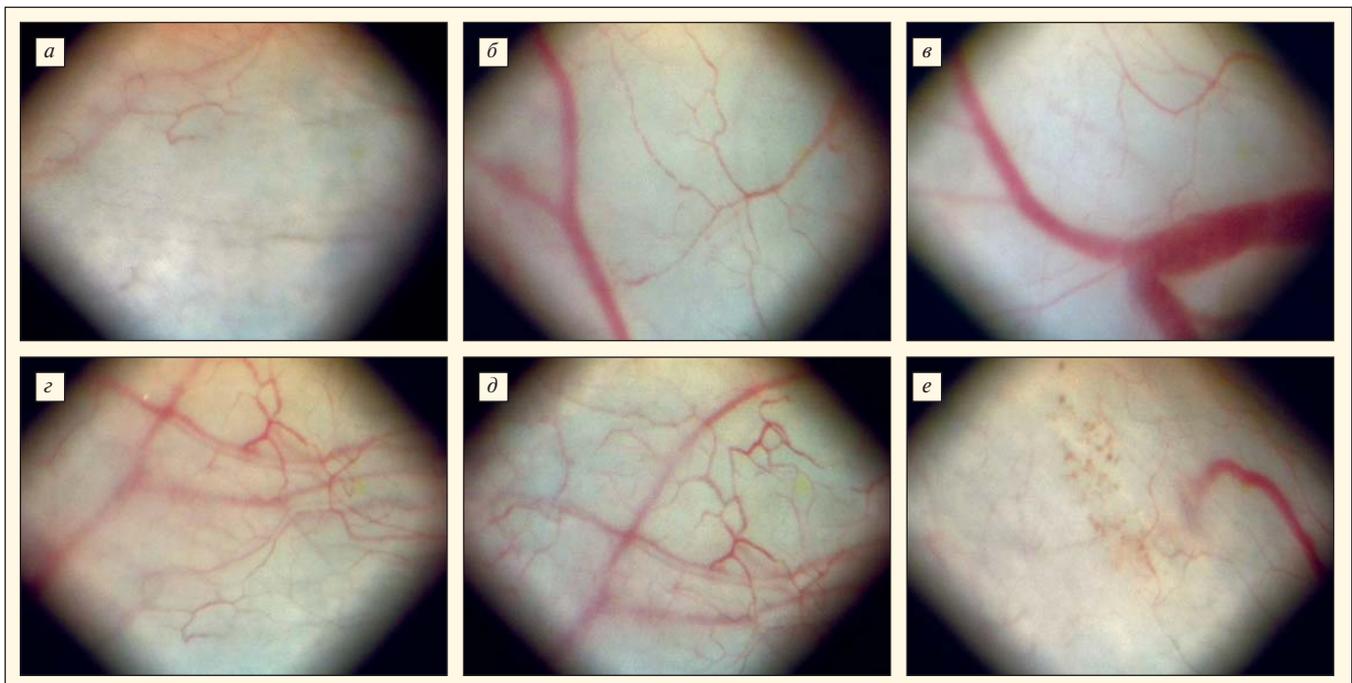


Рис. 6. Биомикроскопия сосудов бульбарной конъюнктивы.

а – аваскулярные поля – исчезновение капиллярных сосудов; б – внутрисосудистая агрегация средней степени выраженности; в – гигантский сосуд в углу глаза (в результате развития коллатерального кровотока); г – перестройка капиллярной сети, отек; д – перестройка сосудистого рисунка (соты) из-за недостаточного притока крови; е – участок гемосидероза (вследствие кровоизлияния в конъюнктиву)

в настоящее время ГК отменены у 6 человек, трое пациентов получают малые дозы преднизолона (7,5–5 мг/сут). Средняя продолжительность лечения ГКА у женщин составляет 5,5 года, у мужчин – 2,3 года [54, 55].

Неоднозначно оценивается эффективность метотрексата [56–58]. В большом двойном слепом исследовании не получено преимуществ при назначении ГК в сочетании с метотрексатом [56]. На ГК-терапии отмечается блестящий регресс симптомов системного воспаления. Доза, эквивалентная 5 мг/кг/сут преднизолона в сутки, была необходима для получения иммуносупрессивного эффекта в экспериментальной модели ГКА [58].

Не выявлено эффективности и других иммунодепрессантов в терапии ГКА, что, возможно, связано с многофакторной природой заболевания. Симптомы системного воспаления быстро откликаются на применение ГК (лихорадка, миалгический синдром), а их локальный противовоспалительный эффект (влияние на сосудистую стенку) менее выражен.

Мы получили хороший клинический эффект у трех пациенток на фоне пульс-терапии циклофосфаном по 1000 мг внутривенно 1 раз в месяц в течение года: отмечено полное купирование миалгического синдрома и головных болей, связанных с ГКА.

Недавнее исследование на экспериментальной модели ГКА показывает, что применение ацетилсалициловой кислоты обладает противовоспалительным эффектом, особенно в подавлении продукции интерферона в артерии. Поскольку у пациентов с ГКА имеется высокий риск развития кардиоваскулярных заболеваний, который отчасти обусловлен повышением коагуляции, связанным с системным воспалением, антиагрегантное действие препарата может оказаться полезным, однако рекомендаций по дозам аспирина в настоящее время нет [59].

В опубликованных в 2008 г. рекомендациях Европейской антиревматической лиги (EULAR) по лечению васкулитов сосудов крупного калибра 5 пунктов из 8 касаются ГКА [3]:

- При подозрении на ГКА необходимо провести биопсию височной артерии. Нежелательно проводить лечение до биопсии (уровень доказательности 3С).
- Раннее начало лечения высокими дозами ГК (начальная доза 1 мг/кг массы тела) (уровень доказательности 3С).
- Во избежание побочных эффектов ГК можно добавлять метотрексат 10–15 мг в неделю. Комбинация ГК с инфликсимабом не имеет преимуществ перед монотерапией ГК (уровень доказательности 1А–В).
- Мониторинг васкулитов должно осуществляться с помощью индексов подсчета активности. При обострении на фоне снижения дозы ГК ее необходимо увеличить на 5–10 мг/сут (уровень доказательности 3С).
- Для профилактики сердечно-сосудистых осложнений необходимо назначать аспирин и по показаниям – статины (уровень доказательности 3С).

Доказательство значимости ИЛ 6 в патогенезе ГКА и РП, по данным С. Weyand и соавт., явилось предпосылкой к созданию новых методов лечения [60].

В 2010 г. опубликованы данные К. Nagihara об успешном лечении РП с помощью ингибитора ИЛ 6 тоцилизумаба [61].

Таким образом, проведенный анализ показал, что для правильной и своевременной диагностики ГКА необходимо прежде всего знание критериев болезни. Клиническая картина ГКА в Хабаровском крае не отличается от классической. Статистически достоверная разница выявлена только по частоте встречаемости болезни Хортона при РП, которая в нашем исследовании составляет 11,6% (по данным Н.В. Бунчука – 32,6%). При невозможности проведения биопсии височной артерии полезно применять ультразвуковые методы исследования, биомикроскопию сосудов бульбарной конъюнктивы (в динамике). Диагноз ГКА является urgentным и требует немедленного назначения ГК. В лечении ГКА препаратами первой линии остаются ГК в дозе 1,0 мг/кг. Альтернативным методом лечения, возможно, станет назначение ингибитора ИЛ 6 тоцилизумаба.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бунчук Н.В. Ревматические заболевания пожилых. М.: МЕДпресс-информ, 2010; с. 6–136.
2. Насонов Е.Л., Баранов А.А., Шилкина Н.П. Васкулиты и васкулопатии. Ярославль: Верхняя Волга, 1999; 614 с.
3. Ревматология: Национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008; 714 с.
4. Horton V.T., Magath T.B., Brown G.E. An undescribed form of arteritis of the temporal vessels. *Mayo Clin Proc* 1932;7:700–1.
5. Weyand C.M., Goronzy J.J. Arterial wall injury in giant cell arteritis. *Arthr Rheum* 1999;42:844–53.
6. Weyand C.M., Goronzy J.J. Medium- and large-vessel vasculitis. *N Engl J Med* 2003;349:160–9.
7. Evans J.M., Hunder G.G. Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2000;26:493–515.
8. Uddhammar A., Eriksson A.L., Nystrom L. et al. Increased mortality due to cardiovascular disease in patients with giant cell arteritis in northern Sweden. *J Rheumatol* 2002;29:737–42.
9. Franzen P., Sutinen S., von Knorring J. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica in a region of Finland: an epidemiologic, clinical and pathologic study, 1984–1988. *J Rheumatol* 1992;19:273–6.
10. Hunder G.G. Epidemiology of giant cell arteritis. *Cleve Clin J Med* 2002;69(Suppl. 2):S1179–S1182.
11. Lawrence R.C., Helmick C.G., Arnett F.C. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthr Rheum* 1998;41:778–99.
12. Machado E.B., Michet C.J., Ballard D.J. et al. Trends in incidence and clinical presentation of temporal arteritis in Olmsted County, Minnesota, 1950–1985. *Arthr Rheum* 1988;31:745–9.
13. Gonzalez-Gay M.A., Alonso M.D., Aguero J.J. et al. Temporal arteritis in a northwestern area of Spain: study of 57 biopsy proven patients. *J Rheumatol* 1992;19:277–80.
14. Smeeth L., Cook C., Hall A.J. Incidence of diagnosed polymyalgia rheumatica and temporal arteritis in the United Kingdom, 1990 to 2001. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1093–8.
15. Dababneh A., Gonzalez-Gay M.A., Garcia-Porrua C. et al. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica can be differentiated by distinct patterns of HLA class II association. *J Rheumatol* 1998;25:2140–5.
16. Wagner A.D., Bjornsson J., Bartley G.B. et al. Interferon-gamma-producing T cells in

- giant cell vasculitis represent a minority of tissue infiltrating cells and are located distant from the site of pathology. *Am J Pathol* 1996;148:1925–33.
17. Weyand C.M., Hicok K.C., 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;90:2355–61.
 18. Weyand C.M., Hunder N.N., Hicok K.C. et al. Comparison of polymyalgia rheumatica, giant cell arteritis and rheumatoid arthritis by genetic linkage analysis. *Arthr Rheum* 1994;37:514–20.
 19. Weyand C.M., Hicok K.C., Hunder G.G., Goronzy J.J. Tissue cytokine patterns in patients with polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Ann Intern Med* 1994;121:484–91.
 20. Weyand C.M., Tetzlaff N., Bjornsson J. et al. Disease patterns and tissue cytokine profiles in giant cell arteritis. *Arthr Rheum* 1997;40:19–26.
 21. Weyand C.M., Goronzy J.J. Giant-Cell Arteritis and Polymyalgia Rheumatica. *Ann Intern Med* 2003;139:505–15.
 22. Hunder G.G., Valente R.M. Giant cell arteritis: Clinical aspects. In: Hoffman G.S., Weyand C.M., eds. *Inflammatory Diseases of Blood Vessels*. New York: Marcel Dekker, 2002;425–41.
 23. 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;33:1122–8.
 24. Leeb B.F., Bird H.A. A disease activity score for polymyalgia rheumatica. *Ann Rheum Dis* 2004;63(10):1279–83.
 25. Leeb B.F., Bird H.A., Nesher G. et al. EULAR response criteria for polymyalgia rheumatica: results of an initiative of the European collaborating Polymyalgia Rheumatica group (subcommittee of ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2003;62:1189–94.
 26. Leeb B.F., Rintelen B., Sautner J. The Polymyalgia Rheumatica Activity Score in Daily Use: Proposal for a Definition of Remission. *Arthr Rheum (Arthr Care Res)* 2007;57(5):810–5.
 27. Leeb B.F. Disease activity assessment in polymyalgia rheumatica (PMR) and giant cell arteritis (GCA) [abstract]. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44 (Suppl. 3): 5–6.
 28. Achkar A.A., Hunder G.G., Gabriel S.E. Effect of previous corticosteroid treatment on temporal artery biopsy results [Letter]. *Ann Intern Med* 1998;128:410.
 29. Brack A., Martinez-Taboada V., Stanson A. et al. Disease pattern in cranial and large-vessel giant cell arteritis. *Arthr Rheum* 1999;42:311–7.
 30. Ghanchi F.D., Dutton G.N. Current concepts in giant cell (temporal) arteritis. *Surv Ophthalmol* 1997;42:99–123.
 31. Nesher G., Nesher R., Rozenman Y., Sonnenblick M. Visual hallucinations in giant cell arteritis: association with visual loss. *J Rheumatol* 2001;28:2046–8.
 32. Liu G.T., Glaser J.S., Schatz N.J., Smith J.L. Visual morbidity in giant cell arteritis. Clinical characteristics and prognosis for vision. *Ophthalmology* 1994;101:1779–85.
 33. Levine S.M., Hellmann D.B. Giant cell arteritis. *Curr Opin Rheumatol* 2002;14:3–10.
 34. Tovilla-Canales J.L. Ocular manifestations of giant cell arteritis. *Curr Opin Ophthalmol* 1998;9:73–9.
 35. 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;122:502–7.
 36. Evans J.M., Bowles C.A., Bjornsson J. et al. Thoracic aortic aneurysm and rupture in giant cell arteritis. A descriptive study of 41 cases. *Arthr Rheum* 1994;37:1539–47.
 37. Salvarani C., Cantini F., Boiardi L., Hunder G.G. Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis [review]. *N Engl J Med* 2002;347:261–71.
 38. Weyand C.M., Goronzy J.J. Arterial wall injury in giant cell arteritis. *Arthr Rheum* 1999;42:844–53.
 39. Cantini F., Salvarani C., Olivieri I. et al. Shoulder ultrasonography in the diagnosis of polymyalgia rheumatica: a case control study. *J Rheumatol* 2001;28:1049–55.
 40. Nordborg E., Nordborg C., Bengtsson B.A. Giant cell arteritis. *Curr Opin Rheumatol* 1992;4:23–30.
 41. Cantini F., Salvarani C., Olivieri I. et al. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in the evaluation of disease activity and severity in polymyalgia rheumatica: a prospective follow-up study. *Semin Arthr Rheum* 2000;30:17–24.
 42. Jones J.G., Hazleman B.L. ESR in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis [Letter]. *Ann Rheum Dis* 1983;42:702–3.
 43. Martinez-Taboada V.M. Giant cell arteritis with an erythrocyte sedimentation rate lower than 50. *Clin Rheumatol* 2000;19:73–5.
 44. Salvarani C., Hunder G.G. Giant cell arteritis with low erythrocyte sedimentation rate: frequency of occurrence in a population-based study. *Arthr Rheum* 2001;45:140–5.
 45. Seo Ph., Stone J. Large-Vessel Vasculitis. *Arthr Rheum* 2004;15:128–39.
 46. Gonzales-Gay M.A., Garcia-Porrúa C., Vazquez-Caruncho M. Polymyalgia rheumatica in biopsy proven giant cell arteritis does not constitute a different subset but differs from isolated polymyalgia rheumatica. *J Rheumatol* 1998;25:1750–5.
 47. Genereau T., Lortholary O., Pottier M.A. et al. Temporal artery biopsy: a diagnostic tool for systemic necrotizing vasculitis. *French Vasculitis Study Group. Arthr Rheum* 1999;42:2674–81.
 48. Foroozan R., Danesh-Meyer H., Savino P.J. Thrombocytosis in patients with biopsy-proven giant cell arteritis. *Ophthalmology* 2002;109:1267–71.
 49. Lie J.T. Temporal artery biopsy diagnosis of giant cell arteritis: lessons from 1109 biopsies. *Anat Pathol* 1996;1:69–97.
 50. Duhaut P., Pinede L., Bornet H. et al. Biopsy proven and biopsy negative temporal arteritis: differences in clinical spectrum at the onset of the disease. *Ann Rheum Dis* 1999;58:335–41.
 51. Allison M., Gallagher P. Temporal artery biopsy and corticosteroid treatment. *Ann Rheum Dis* 1984;43:416–7.
 52. Schmidt W.A., Gromnica-Ihle E. Incidence of temporal arteritis in patients with polymyalgia rheumatica: a prospective study using colour Doppler ultrasonography of the temporal arteries. *Rheumatology* 2002;41:46–52.
 53. Schmidt W.A. Doppler ultrasonography in the diagnosis of giant cell arteritis. *Clin Exp Rheumatol* 2000;18(Suppl. 20):40–2.
 54. Birkhead N.C., Wagener H.P., Schick R.M. Treatment of temporal arteritis with adrenal corticosteroids: Results in 55 cases in which lesion was proven at biopsy. *JAMA* 1957;163:821–7.
 55. Myklebust G., Gran J.T. Prednisolone maintenance dose in relation to starting dose in the treatment of polymyalgia rheumatica and temporal arteritis. A prospective two-year study in 273 patients. *Scand J Rheumatol* 2001;30:260–7.
 56. Jover J.A., Hernandez-Garcia C., Morado I.C. et al. Combined treatment of giant-cell arteritis with methotrexate and prednisone. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2001;134:106–14.
 57. Krall P.L., Mazanec D.J., Wilke W.S. Methotrexate for corticosteroid-resistant polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Cleve Clin J Med* 1989;56:253–7.
 58. Spiera R.F., Mitnick H.J., Kupersmith M. et al. A prospective, double-blind, randomized, placebo controlled trial of methotrexate in the treatment of giant cell arteritis (GCA). *Clin Exp Rheumatol* 2001;19:495–501.
 59. Weyand C.M., Kaiser M., Yang H. et al. Therapeutic effects of acetylsalicylic acid in giant cell arteritis. *Arthr Rheum* 2002;46:457–66.
 60. Weyand C.M., Fulbright J.W., Hunder G.G. et al. Treatment of giant cell arteritis: interleukin-6 as a biologic marker of disease activity. *Arthr Rheum* 2000;43:1041–8.
 61. Hagihara K., Kawase I., Tanaka T., Kishimoto T. Tocilizumab Ameliorates Clinical Symptoms in Polymyalgia Rheumatica. *J Rheumatol* 2010;37(5):1075–6.

Поступила 10.02.2011