

# Исторические этапы изучения системных некротизирующих васкулитов

Т.В. Бекетова

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии» РАМН, Москва

Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

**Контакты:** Татьяна Валентиновна Бекетова  
tvbek@rambler.ru

**Contact:** Tatiana Valentinovna Beketova  
tvbek@rambler.ru

Поступила 02.04.2012

Накопленные в настоящее время представления о патогенезе системных васкулитов (СВ), ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), и появление новых возможностей лечения этих заболеваний с использованием биологических препаратов стали стимулом для пересмотра существующих определений, номенклатуры и разработки новой классификации СВ. На протяжении последнего года эти вопросы широко обсуждались ведущими экспертами [1, 2]. Первым практическим шагом стало решение о замене названия «гранулематоз Вегенера» (ГВ) альтернативным термином «гранулематоз с полиангиитом (Вегенера)», который отражает двойственность патоморфологических изменений и соответствует общей логике построения классификации СВ [3].

Классификация СВ в течение многих десятилетий оставалась исключительно сложной задачей. Важным этапом стало формирование понятия о некротизирующих васкулитах и выделение группы АНЦА-ассоциированных СВ, которая объединила ГВ, микроскопический полиангиит (МПА), синдром Черджа—Строс (СЧС) и идиопатический иммунонегативный гломерулонефрит (ГН), как заболевания, тесно взаимосвязанные наличием общих патогенетически значимых антител, аналогичными морфологическими изменениями почек в виде малоиммунного ГН с «полулуниями», едиными закономерностями клинического течения и общей лечебной стратегией.

Сегодня представляется уместным вновь вспомнить основные этапы изучения АНЦА-ассоциированных СВ.

Поражение сосудов воспалительной природы (васкулиты) как самостоятельные заболевания изучают последние два века. Основные нозологические формы СВ были описаны в XIX в., на протяжении XX в. происходило интенсивное изучение патогенеза этих заболеваний и разрабатывались терапевтические стратегии [4]. В настоящей статье представлены портреты ученых, занимавшихся этой научной проблемой.

В конце XVIII в. английский хирург и анатом Джон Хантер (John Hunter) первым предположил, что сосудистые аневризмы могут образовываться в результате воспалительных изменений в артериях, а не только вследствие врожденной слабости сосудистой стенки [5].

После работ Хантера интерес к воспалению кровеносных сосудов значительно возрос, и некоторые случаи персистирующей лихорадки стали связывать с воспалением артерий. В 1840 г. французским клиницистом Жаном Булле (Jean Bouillaud) был введен термин «ревматический артрит» [6].

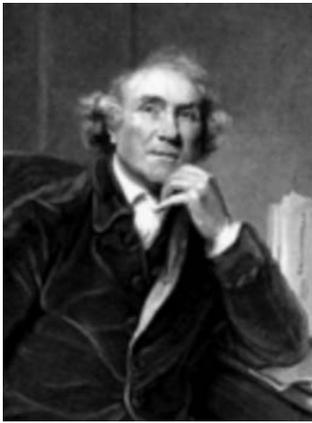
С XIX в. не стихали дискуссии о природе васкулитов, в частности вопрос о том, с какого слоя артериальной стенки начинается воспаление. Немецкий патолог Рудольф Вирхов (Rudolf Virchow) настаивал, что воспаление начинается в интиме и на границе интимы и меди, и связывал атеросклероз с воспалительным «раздражением». Работавший в Вене Карл фон Рокитанский (Karl von Rokitansky) предполагал, что воспалительный процесс при артериите протекает в адвентиции [7, 8].

В 1842 г. Рокитанский сообщил о множественных аневризмах артерий, отмеченных при аутопсии у 23-летнего мужчины с пятидневным анамнезом болей в животе, кровавой диарее и лихорадки. Обсуждая это наблюдение, которое, вероятно, было узелковым полиартериитом (УП), он ссылался на два подобных случая из прошлого [8].

Позже УП получил имена терапевта Адольфа Куссмауля (Adolf Kussmaul) и патологоанатома Рудольфа Майера (Rudolf Maier) из Фрайбурга, которые в 1886 г. подробно описали историю болезни 27-летнего мужчины с остро развившейся лихорадкой, распространенными миалгиями, множественным мононевритом, болями в животе и протеинурией. При аутопсии были видны узелки, расположенные вдоль артерий среднего калибра. Микроскопическое исследование показало интактность интимы поврежденных сосудов, в то время как в меди и адвентиции отмечались выраженные воспалительные изменения. В почках была обнаружена картина «острой болезни Брайта» [9]. Куссмауль и Майер связывали изменения в артериях с воспалением наружных слоев сосудистой стенки и предположили, что воспалительный процесс может распространяться в окружающие ткани, почечную паренхиму, мышцы.

Это заболевание первым из некротизирующих СВ было подробно описано; в последующем большинство других форм характеризовались и классифицировались на основании их отличия и сходства с УП.

Первый случай заболевания, известного в настоящее время как ГВ, описал Хайнц



John Hunter (1728–1793)



Jean Bouillaud (1796–1881)



Karl von Rokitansky (1804–1878)



Rudolf Virchow (1821–1902)

Клингер (Heinz Klinger) из Берлина, снимавший комнату вместе с Фридрихом Вегенером [10]. Он наблюдал 70-летнего врача с нефритом, артритом и хроническим синуситом. Гистологическая картина характеризовалась васкулитом и формированием гранул с разрушением костей черепа и носовой перегородки. Клингер рассматривал это наблюдение как форму УП, а не как самостоятельное заболевание, и считал, что патологический процесс начинается в наиболее «старых» сосудах или участках, в прошлом претерпевших наибольшие повреждения, например в дыхательных путях после воздействия экзогенных раздражителей.

В 1933 г. Роберт Рёссле (Robert Rössle), директор Института патологии Берлинского университета, где описал свои случаи Клингер, опубликовал наблюдения еще двух пациентов с васкулитом и некрозом слизистой оболочки верхних дыхательных путей [11].

Заслугой Фридриха Вегенера (Friedrich Wegener) стало выделение нозологической самостоятельности заболевания, впоследствии названного его именем. Первое описание Вегенера в 1936 г. включало трех пациентов (мужчину 38 лет и двух женщин – 33 и 36 лет). Заболевание длилось от 4 до 7 мес, начиналось симптомами простуды с последующим некротическим поражением носа и глотки с «септическими» признаками и прогрессирующей почечной недостаточностью с летальным исходом. Гистологическая картина характеризовалась гранулематозными изменениями с распространенным васкулитом и ГН [12].

Отмечая близость сосудистых изменений с УП, Вегенер и в своей предварительной работе 1936 г., и при подробном всестороннем анализе, проведенном в 1939 г., рассматривал приведенные им случаи как уникальные по клиническому течению и морфологическим изменениям [12, 13]. Он считал, что источником патологического процесса являются ткани слизистой оболочки носа, и назвал заболевание «риногенный гранулематоз». Вегенер был знаком с недавно опубликованными работами Клингера и Рёссле, но не соглашался с гипотезой инфекционно-аллергической природы процесса, рассматривая гранулематозный васкулит как форму «ревматоидной» болезни.

В 1966 г. было введено понятие локального варианта ГВ, при котором отсутствует поражение почек [14].

Одно из первых описаний СЧС было сделано в 1901 г. английским клиницистом Вильямом Ослером (William Osler), который сообщил о случае астмы с пурпурой, миалгиями и эозинофилией [15].

В 1923 г. Вильям Офюльс (William Osler) из Сан-Франциско обратил внимание на возможное сочетание васкулита и эозинофильного гранулематоза [16]. Он описал женщину 38 лет, которая умерла спустя 6 мес после возникновения болей в животе. При аутопсии были обнаружены воспалительные изменения в артериях и венах, множественные гранулематозные узелки в перикарде и брюшине, эозинофильная инфильтрация в бронхах и легочной ткани, нефрит. Офюльс рассматривал данное наблюдение как УП, своеобразие которого заключалось в наличии грану-



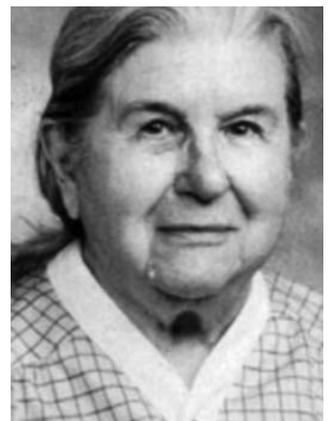
Adolf Kussmaul (1822–1902)



Rudolf Maier (1824–1888)



Friedrich Wohlwill (1881–1958)



Pearl Zeek (1899–1991)

лем и эозинофильных инфильтратов и в отсутствии типичных для УП аневризм.

В 1924 г. Садао Отани (Sadao Otani) из Брауншвайге опубликовал случай УП у 35-летней женщины с недавно развившейся астмой и эозинофилией, не обсуждая нозологическую самостоятельность заболевания [17].

В 30-е годы XX в. внимание многих исследователей привлекает роль эозинофилов в развитии патологии человека. В 1932 г. швейцарский терапевт Вильгельм Леффлер (Wilhelm Löffler) публикует первое описание простой легочной эозинофилии с легкими легочными инфильтратами, сопровождаемыми небольшой лихорадкой, минимальными респираторными нарушениями, умеренной эозинофилией периферической крови, с быстрым спонтанным разрешением [18]. Вскоре, в 1936 г., Леффлер описывает два случая фибропластического эндокардита с прогрессирующей сердечной недостаточностью и эозинофилией [19]. Эти работы сформировали представление об идиопатическом гиперэозинофильном синдроме.

В 30–40-х годах отдельные авторы сообщали об УП, ассоциированном с астмой и эозинофилией, что расценивалось как реакция гиперчувствительности.

Несмотря на имевшиеся более ранние сообщения, это заболевание было названо именами американских патологов Якоба Черджа (Jacob Churg) и Лотте Строс (Lotte Strauss) из Нью-Йорка, которые тщательно проанализировали 13 пациентов с гранулематозным ангиитом, ассоциированным с астмой, лихорадкой и гиперэозинофилией, противопоставив их 15 больным классическим УП. Свое сообщение они назвали «аллергический гранулематоз с аллергическим ангиитом и узелковый периартериит», опубликовав в 1949 г. тезисы и в 1951 г. подробную статью [20, 21]. Началу системного заболевания предшествовала астма, у большинства пациентов отмечались рецидивирующие пневмонии и кожные высыпания. При аутопсии были выявлены воспалительные изменения в сосудах, напоминающие УП. Особенностью случаев было наличие в соединительной ткани и кровеносных сосудах эозинофильных инфильтратов и гранулематозной реакции с присутствием эпителиоидных и гигантских клеток. Чердж и Строс высказывались об эозинофильном ангиите с гранулематозом как о более злокачественном заболевании, чем синдром Леффлера.

В 1984 г. были выделены три последовательные стадии в развитии заболевания: начальная фаза, харак-

теризующаяся аллергическим ринитом и/или астмой; последующее присоединение периферической и тканевой эозинофилии; финальная стадия с развитием некротизирующего васкулита и поражением внутренних органов [22].

Термин «микроскопический узелковый периартериит» первым использовал в 1923 г. немецкий невропатолог Фридрих Волвил (Friedrich Wohlwill) из Гамбурга при описании двух пациентов, которые погибли от заболевания, протекавшего с миалгиями, парезом и ГН [23]. При гистологическом исследовании был обнаружен трансмуральный артериит без образования аневризм, характерных для классического УП, а также воспаление венозного русла, что, по современным представлениям, в первую очередь свойственно МПА, а не УП.

В 1948 г. J. Davson, J. Ball и R. Platt, обследовав 14 больных УП, выявили у 9 поражение мелких сосудов, при этом в артериях не формировались аневризмы, а поражение почек характеризовалось некротизирующим ГН с «полулуниями», почечной недостаточностью и отсутствием гипертензии. У 3 пациентов наблюдалось гранулематозное воспаление. Эта работа стала основополагающей для ограничения УП от других форм некротизирующих васкулитов [24].

В 1950 г. Дж. Давсон (J. Davson) пишет о сочетании генерализованного поражения мелких и средних сосудов с быстро прогрессирующим гломерулонефритом (БПГН), используя термин «микроскопический полиартериит» [25].

Опираясь на существующие теории патогенеза, американский патолог Перл Зик (Pearl Zeek) предложила новую классификацию системных васкулитов и в 1952 г. ввела термин «некротизирующий васкулит», при котором патологические изменения наблюдаются как в артериях, так и в венах и характеризуются воспалением и фибриноидным некрозом во всех трех оболочках сосудов [26].

В 1954 г. Г. Годман (G. Godman) и Я. Чердж, обсуждая ГВ, СЧС и «микроскопическую форму периартериита», подчеркивают их патогенетическую взаимосвязь [27].

Детально изучив клинические, морфологические и иммунологические признаки микроскопического полиангиита на примере 34 больных, британский клиницист Карол Саваж (Carol Savage) с соавторами в 1985 г. обосновали его нозологическую самостоятельность. Использование термина «полиангиит» вместо «полиартериит» под-



Friedrich Wegener (1907–1990)



Jakob Churg (1910–2005)



Lotte Strauss (1913–1985)



Fokko van der Woude (1953–2006)

черкнуло распространенность сосудистого повреждения при этом заболевании, охватывающего сосуды как артериального, так и венозного русла [28].

В середине 70-х годов прошлого века использование иммунофлюоресцентной микроскопии позволило выделить особую группу больных БПГН, у которых в ткани почки отсутствовали иммунные отложения. С этого времени стал использоваться термин «рауси» – иммунный (или малоиммунный) БПГН [29, 30]. Такое поражение почек было свойственно как большим системными некротизирующими васкулитами (ГВ, МПА, СЧС), так и идиопатическому БПГН, который рассматривался как изолированно-почечный вариант васкулита [31].

Было показано, что быстрое прогрессирование ГН у этих больных обусловлено экстракапиллярной пролиферацией с образованием «полулуний» в большинстве клубочков почки. Сегментарный некроз стенки капилляров клубочков сопровождается разрывом капиллярных петель, что в свою очередь запускает процесс пролиферации моноцитов и эпителиальных клеток с образованием скоплений, окружающих капиллярные петли клубочка в виде «полулуний». При отсутствии лечения эпителиальные «полулуния» быстро становятся фиброэпителиальными, полностью склерозируются и гиалинизируются.

Патогенез малоиммунного БПГН длительное время оставался неясным. Отсутствие иммунных отложений в почках свидетельствовало, скорее всего, об участии в поражении сосудов клеточных реакций. Еще в начале 80-х годов XX в. было показано, что в формировании разрывов стенки капилляров клубочков участвуют полиморфно-ядерные лейкоциты. Инфильтрацию клубочков нейтрофилами и моноцитами стали считать су-

щественным морфологическим признаком малоиммунного ГН [32].

Первыми приблизились к пониманию патогенеза некротизирующего СВ австралийские исследователи D. Davies с коллегами, которые в 1982 г. сообщили о присутствии в сыворотке крови 8 больных малоиммунным ГН с «полулуниями» антител, реагирующих с нейтрофилами здоровых доноров [33]. В 1985 г. группа исследователей из Европы во главе с Фокко ван дер Вудом (Fokko van der Woude) выявила отчетливую связь между продукцией антител к цитоплазме нейтрофилов и ГВ, обнаружив эти антитела в сыворотке крови у 25 из 27 больных активным ГВ и лишь у 4 из 32 в стадии ремиссии [34]. Вскоре было установлено, что гиперпродукция АНЦА характерна не только для ГВ, но также для МПА и СЧС [35–37]. Более чем у 80% больных малоиммунным БПГН с «полулуниями» определяются АНЦА [38, 39].

Последующее подтверждение патогенетического потенциала АНЦА позволило модифицировать классификацию СВ и выделить группу АНЦА-СВ, что было зафиксировано в 1994 г. на конференции в Chapel Hill (США) [40]. С этого времени в широкую клиническую практику входит понятие «АНЦА-ассоциированный СВ», включающий ГВ, МПА и СЧС, о патогенетическом единстве которых в 1954 г. упоминали Годман и Чердж [27].

Таким образом, проницательные работы первых исследователей сформировали основу представлений о системных некротизирующих васкулитах. Эти ранние клинические наблюдения являются вдохновляющими примерами того, насколько важны клинические методы в развитии медицинской науки.

## ЛИТЕРАТУРА

- Basu N., Watts R., Bajema I. et al. EULAR points to consider in the development of classification and diagnostic criteria in systemic vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1744–50.
- Watts R., Suppiah R., Merkel P., Luqmani R. Systemic vasculitis – is it time to reclassify? *Rheumatology* 2011;50:643–5.
- Falk R., Gross W., Guillevin L. et al. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): an alternative name for Wegener's granulomatosis. A joint proposal of the American College of Rheumatology, the American Society of Nephrology, and the European League against Rheumatism. *Arthr Rheum* 2011;63:863–4.
- Matteson E. Notes on the history of eponymic idiopathic vasculitis: the diseases of Henoch and Schönlein, Wegener, Churg and Strauss, Horton, Takayasu, Behcet, and Kawasaki. *Arthr Care Res* 2000;13:237–45.
- Qvist G. John Hunter 1728–1793. London: William Heinemann, 1981.
- Bouillaud J. Traite clinique du rhumatisme articulaire: et de la loi de coincidence des inflammations du coeur avec cette maladie. Paris: J-B Bailliere, 1840.
- Virchow R. Ueber die akute Entzündung der Arterien. *Virchows Arch* 1847;1:272–88.
- Rokitansky K. Handbuch der pathologischen Anatomie. Wien: Braumiller & Seidel, 1842.
- Kussmaul A., Maier R. Ueber eine bisher nicht beschriebene eigenthümliche Arterienerkrankung (Periarteritis nodosa), die mit Morbus Brightii und rapid fortschreitender allgemeiner Muskellähmung einhergeht. *Dtsch Arch Klin Med* 1866;1:484–518.
- Klinger H. Grenzformen der Periarteriitis nodosa. *Frankfurt Ztschr Pathol* 1931;42:455–80.
- Rössle R. Zum Formenkreis der rheumatischen Gewebsveränderungen mit besonderer Berücksichtigung der rheumatischen Gefäßentzündungen. *Virchows Arch* 1933;288:780–832.
- Wegener F. Über generalisierte, septische Gefäßerkrankungen. *Verhandl Dtsch Gesellsch Pathol* 1936;29:202–10.
- Wegener F. Über eine eigenartige rhinogene Granulomatose mit besonderer Beteiligung des Arteriensystems und der Nieren. *Beitr Pathol Anat Allg Pathol* 1939;102:36–68.
- Carrington C., Liebow A. Limited forms of angiitis and granulomatosis of Wegener's type. *Am J Med* 1966;41:497–527.
- Osler W. Case of asthma with cyanosis, extensive purpura, painful muscles, and eosinophilia. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1901;12:17.
- Opü hls W. Periarteritis acuta nodosa. *Arch Intern Med* 1923;32:870–98.
- Otani S. Zur Frage nach dem Wesen der sogenannten Periarteriitis nodosa. *Frankfurt Ztschr Pathol* 1924;30:208–28.
- Löffler W. Zur Differential-Diagnose der Lungeninfiltrationen. II. Über flüchtige Succedan-Infiltrate (mit Eosinophilie). *Beiträge Klin Tuberk* 1932;79:368–82.
- Loeffler W. Endocarditis parietalis fibroplastica mit Blut-eosinophilie, ein eigenartiges Krankheitsbild. *Schweiz Med Wschr* 1936;66:817–20.
- Churg J., Strauss L. Allergic granulomatosis [abstract]. *Am J Pathol* 1949;25:817.
- Churg J., Strauss L. Allergic granulomatosis, allergic angiitis, and periarteritis nodosa. *Am J Pathol* 1951;27:277–301.
- Lanham J., Elkon K., Pusey C., Hughes G. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-

- Strauss syndrome. *Medicine (Baltimore)* 1984;63:65–81.
23. Wohlwill F. Ueber die nur mikroskopisch erkennbare Form der Periarthritis nodosa. *Virch Arch Path Anat Physiol Klin Med (Berlin)* 1923;246:377–411.
  24. Davson J., Ball J., Platt R. Kidney in periarthritis nodosa. *QJM* 1948;17:175–202.
  25. Wainwright J., Davson J. The renal appearances in the microscopic form of periarthritis nodosa. *J Pathol Bacteriol* 1950;62:189–96.
  26. Zeek P. Periarthritis nodosa: critical review. *Am J Clin Pathol* 1952;22:777–90.
  27. Godman G., Churg J. Wegener's granulomatosis: pathology and review of the literature. *Arch Pathol* 1954;58:533–53.
  28. Savage C., Winearls C., Evans D. et al. Microscopic polyarteritis: presentation, pathology and prognosis. *QJM* 1985;56:467–83.
  29. Stilmant M., Bolton W., Sturgill B. et al. Crescentic glomerulonephritis without immune deposits: Clinicopathologic features. *Kidney Int* 1979;15:184–95.
  30. Couser W. Rapidly progressive glomerulonephritis: classification, pathogenetic mechanisms, and therapy. *Am J Kidney Dis* 1988;11:449–64.
  31. Serra A., Cameron J., Turner D. et al. Vasculitis affecting the kidney: presentation, histopathology and long-term outcome. *QJM* 1984;53:181–207.
  32. Weidner S., Carl M., Riess R., Rupprecht H. Histologic analysis of renal infiltration in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: Importance of monocyte and neutrophil infiltration in tissue damage. *Arthr Rheum* 2004;50:3651–7.
  33. Davies D., Moran J., Niall J., Ryan G. Segmental necrotizing glomerulonephritis with antineutrophil antibody: possible arbovirus aetiology. *Br Med J* 1982;285:606.
  34. Van der Woude F., Rasmussen N., Lobatto S. et al. Autoantibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. *Lancet* 1985;1:425–9.
  35. Gross W., Schmitt W., Csernok E. ANCA and associated diseases: immunodiagnostic and pathogenetic aspects. *Clin Exp Immunol* 1993;91:1–12.
  36. Kallenberg C., Brouwer E., Weening J., Cohen Tervaert J. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies: current diagnostic and pathophysiological potential. *Kidney Int* 1994;46:1–15.
  37. Jennette J., Falk R. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies: discovery, specificity, disease associations and pathogenic potential. *Adv Pathol Lab Med* 1995;8:363–78.
  38. Gross W., Csernok E., Schmitt W. Antineutrophil cytoplasmic antibodies: immunobiological aspects. *Klin Wschr* 1991;69:558–66.
  39. Jennette J., Falk R. Small-vessel vasculitis. *N Engl J Med* 1997;337:1512–23.
  40. Jennette J., Falk R., Andrassy K. et al. Nomenclature of systemic vasculitides: proposal of an international consensus conference. *Arthr Rheum* 1994;37:187–92.

**Ответы к вопросам для самоконтроля  
к статье «Краткий курс истории НПВП» (с. 116):**

- 1 – В,
- 2 – Г,
- 3 – Б,
- 4 – Д,
- 5 – А.