

# ГИГАНТОКЛЕТОЧНЫЙ АРТЕРИИТ (БОЛЕЗНЬ ХОРТОНА) И РЕВМАТИЧЕСКАЯ ПОЛИМИАЛГИЯ. СТАРЫЕ ПРОБЛЕМЫ – НОВЫЕ РЕШЕНИЯ

*Т. Ф. Розаткина<sup>1</sup>, В. С. Петрова<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> Кафедра госпитальной терапии,

ВПТ с курсом клинической ревматологии ФУВ ВолгГМУ;

<sup>2</sup> Кафедра внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов  
ВолгГМУ

Системные васкулиты (СВ) – гетерогенная группа заболеваний, основным морфологическим признаком которых является воспаление сосудистой стенки.

Клинические проявления определяются типом, калибром, локализацией пораженных сосудов и тяжестью иммуновоспалительных изменений [4].

СВ представляют собой самую тяжелую патологию человеческого организма и являются мультидисциплинарной проблемой. Ревматологи, терапевты, кардиологи, нефрологи, пульмонологи, гастроэнтерологи, неврологи, окулисты, стоматологи и сосудистые хирурги сталкиваются с проблемами диагностики и лечения этих заболеваний.

Наиболее распространенным заболеванием из группы СВ является гигантоклеточный артериит (ГКА). Риск развития ГКА в США 1 % среди женщин и 0,5 % у мужчин [4].

Первое клиническое наблюдение височного артериита принадлежит J. Hutchinson и датируется 1890 г. [2]. Клиническая характеристика височного артериита была представлена в 30-е гг. XX столетия в работах В. Horton, Т. Magrath. В 1941 г. J. Gilmore дал морфологическую характеристику ГКА как системного васкулита [9].

ГКА – артериит, часто гранулематозный, с преимущественным поражением аорты и/или её главных ветвей, чаще сонных и позвоночной артерий с частым поражением височной артерии. ГКА относится к группе васкулитов с преимущественным поражением сосудов крупного калибра [4].

ГКА развивается у пациентов старше 50 лет и часто сочетается с ревматической полимиалгией (РПМА). РПМА – хроническое воспалительное заболевание неизвестной этиоло-

гии, поражающее лиц пожилого возраста, сопровождающееся выраженными симметричными болями в плечевом, тазовом поясах и шее с ограничением объема движений, повышением острофазовых показателей, анемией хронического заболевания, конституциональными симптомами.

РПМА – важный компонент ГКА и сочетается с признаками типичных краниальных симптомов (до 40–60 % случаев). Но РПМА может манифестировать и в виде самостоятельного заболевания. ГКА и РПМА – заболевания, имеющие сходные генетические, демографические и этнические характеристики [6].

Нозологическая форма РПМА отдельно выделена в Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ 10) и входит в подрубрику «Другие системные заболевания соединительной ткани» (M35) и кодируется как M35.3, а в случае сочетания с ГКА с РМПА – как M31.5 [6].

РПМА рассматривают одновременно с ГКА и предполагается, что РПМА – проявление субклинически протекающего ГКА. Признаки РПМА могут выявляться одновременно с поражением сосудов или присоединяться впоследствии [4].

Основа патогенеза ГКА – патологическая активация врожденного и приобретенного иммунитета, сопровождающаяся формированием гранулем в стенках воспаленных артерий. В иммунопатогенезе ГКА и РПМА важное значение имеют провоспалительные цитокины. Интерлейкин (ИЛ)-6, ИЛ-17, ИЛ-1 играют важную роль на раннем этапе, в развернутую стадию – ИЛ-12, Интерферон- $\gamma$ . Хронизация воспаления в сосудистой стенке определяется патологическим иммунным ответом, острофазовые белки индуцируют синтез цитокинов.

Выделяют следующие клинические варианты течения ГКА:

- с краниальными симптомами (признаки поражения краниальных артерий и поражение органа зрения);
- с аортоартериитом;
- с ревматической полимиалгией;
- с краниальными симптомами и ревматической полимиалгией;
- с лихорадкой и другими общими проявлениями воспалительной активности без локализованных симптомов (конституциональный вариант) [3].

Конституциональный вариант включает в себя лихорадку (субфебрильная и фебрильная в течение длительного времени может быть единственным симптомом), проливные поты, общую слабость, анорексию, снижение массы тела на 10 и более килограмм в течение нескольких месяцев, депрессию.

Клинический вариант с сосудистыми расстройствами (краниальными симптомами) сопровождается головными болями, которые являются основной жалобой больных ГКА. Появление односторонних головных болей или изменение их характера является наиболее частым симптомом ГКА. Головная боль постоянная, интенсивная, изнуряющая. Она локализуется преимущественно в височной, теменной, лобной областях с обеих сторон. Важное диагностическое значение имеет ослабление пульсации височных артерий, их набухание и отечность.

При поражении затылочной артерии отмечается болезненность при пальпации кожи черепа.

При поражении верхнечелюстной артерии появляются перемежающаяся хромота при жевании, беспричинная зубная боль, невралгия лицевого нерва. Возможно вовлечение язычной артерии, что сопровождается перемежающейся хромотой языка (усталость языка при разговоре, жевании), нарушение вкусовых ощущений.

Для поражения артерий, кровоснабжающих глаза и глазные мышцы, характерны проходящее снижение зрения и диплопия. Нарушение зрения, часто необратимое, может быть первым проявлением заболевания. Оно развивается у каждого десятого пациента с ГКА (т. е. превышает в 3 раза показатель в обычной популяции). Самое грозное осложнение ГКА –

слепота. Потеря зрения развивается внезапно и безболезненно.

Нередко воспалительный процесс при ГКА затрагивает аорту, чаще грудной отдел и крупные, отходящие от нее ветви – сонные, подключичные, коронарные, позвоночные. Это клинический вариант с аортоартериитом. При этом варианте наблюдаются аортит, аневризма аорты, в том числе расслаивающаяся, ишемия миокарда (коронарит), перемежающаяся хромота конечностей [3].

РПМА начинается остро, появляются конституциональные симптомы. К ним присоединяются скелетно-мышечные симптомы в виде диффузной боли в периартикулярных тканях, связанной преимущественно с синовитом внесуставных структур.

РПМА – заболевание суставов и периартикулярных структур (синовиальных сумок, сухожилий, энтезисов). Кардинальный клинический симптом РПМА – воспалительная боль у пациентов старше 50 лет. Типичны ночные и утренние боли, постепенно уменьшающиеся в течение дня, сопровождающиеся ограничением движений и скованностью в плечевом и тазовом поясе, шее. Боль в плечевом поясе неизменно присутствует у всех больных, а боли в шее и тазовом поясе встречаются в 50–90 % случаев. В начале заболевания боли могут быть односторонними, но вскоре становятся двухсторонними и сопровождаются утренней скованностью более 45 минут.

Исследование суставов при РПМА – ключевой компонент врачебного осмотра:

- объем движений в плечевых, тазобедренных суставах и шейном отделе позвоночника ограничен;
- характерный симптом РПМА – ограничение движений в плечевых суставах. Больной не может поднять руки более чем на 90° при отсутствии объективного суставного отека;
- объем пассивных движений практически не изменен;
- помимо проксимальных симптомов возможно дистальное вовлечение запястий, пястно-фаланговых суставов, реже коленных. Дистальные симптомы развиваются внезапно и бурно. Продуктивный мягкий отек кисти выглядит как боксерская перчатка.

- стопы практически никогда не вовлекаются;

- у 15 % больных развивается симптом запястного канала;

Синовит плечевых суставов, теносиновит бицепсов, субакромиальный и субдельтовидный бурсит – основа болей и скованностей в плечевом поясе. Синовиты тазобедренных суставов, подвздошно-поясничные бурситы, бурситы трохантеров – основа болей и скованности тазового пояса. Межпозвоночные бурситы – основа болей в шейном отделе позвоночника.

При РПМА имеет место поражение суставов. Наиболее характерно поражение коленных и лучезапястных суставов. Артриты несимметричные, неэрозивные. Синовиты периферических суставов встречаются у 23–39 % больных, сочетаются с тендинитами, бурситами. Синовиты быстро редуцируются после начала лечения глюкокортикоидами (ГК).

У больных с РПМА нарушено самообслуживание. Им трудно причесаться, умыться, одеться. Они испытывают затруднения при застегивании бюстгалтера на спине, надевании рубашки или пальто, надевании носков и обуви. Трудно сесть на низкое сиденье и встать с него. Трудно поднять и удержать что-либо руками [4].

Лабораторная диагностика ГКА и РПМА характеризуется выраженным увеличением СОЭ (часто более 50 мм/ч) и СРБ. При ГКА увеличивается уровень провоспалительного цитокина ИЛ-6 и его растворимого рецептора, ИЛ-17. Уровень Ил-6 коррелирует с активностью ГКА. Увеличивается уровень сывороточного амилоидного белка (SAA), уровень фибриногена.

Другие биомаркеры для диагностики и мониторинга активности ГКА не рекомендованы. Ревматоидный фактор (РФ), антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА) – не обнаруживаются [1].

Инструментальное исследование ГКА включает в себя УЗИ височной артерии (ВА), которое должно проводиться опытным специалистом. УЗИ ВА не может заменить биопсию.

С целью диагностики аортоартериита показано КТ, МРТ, позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с 18-дезоксифтороглюкозой (18-ДФГ). Контрольное исследование повторяют с интерва-

лом 2–5 лет при условии отсутствия противопоказаний для оперативного лечения [1].

Для верификации диагноза РПМА рекомендуется УЗИ суставов, периартикулярных тканей и ВА. ПЭТ с 18-ДФГ выявляет при РПМА поражение суставов и периартикулярных структур. Отмечается накопление 18-ДФГ вокруг плечевых, тазобедренных суставов, остистых отростков шейных и поясничных позвонков. КТ и МРТ показаны при атипичных симптомах (боль внизу спины или боль в ногах) [6].

С целью раннего выявления ишемической симптоматики ГКА все больные с РПМА должны быть тщательно обследованы: ультрасонография височных и подмышечных артерий. Наличие артериита определяет прогноз и требует увеличения дозы ГК.

Для гистологического исследования ГКА проводится биопсия височной артерии (односторонняя биопсия участка ВА длиной не менее 1 см и исследование многочисленных серий срезов). В биоптате обнаруживают моноклеарную инфильтрацию в медию сосудов, присутствие в инфильтратах гигантских клеток (см. рис., табл).

Ввиду очагового сегментарного поражения сосудов при васкулитах отрицательные результаты биопсии не позволяют полностью исключить ГКА. Выполнение биопсии – не повод для задержки начала терапии [1].

Диагностические критерии РПМА (EULAR, Bird H. A., et. al.)

Двусторонняя боль и/или скованность в плечевых суставах.

Возникновение пика заболевания менее чем за 2 недели.

СОЭ в начале болезни не менее 40 мм/ч (по Вестергрену).

Длительность утренней скованности более 1 ч.

Возраст начала болезни  $\geq 65$  лет.

Депрессия и/или снижение массы тела.

Двусторонняя болезненность верхних конечностей.

Диагноз РП считается достоверным при наличии, по крайней мере, трех любых из перечисленных выше признаков (чувствительность – 92 %, специфичность – 80 %).

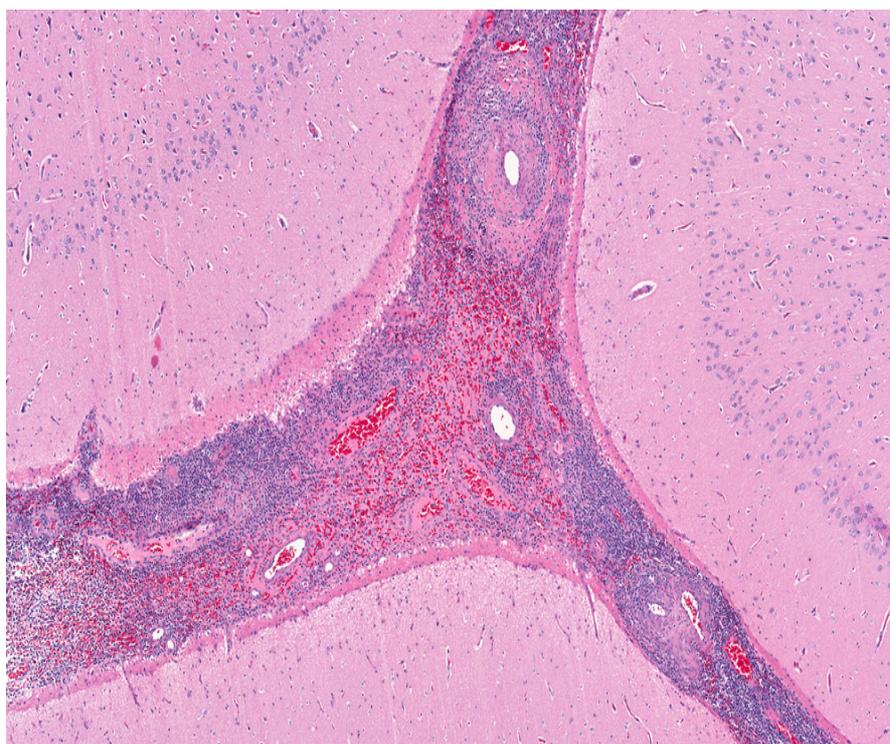


Рис. Типичная гистологическая картина ГКА

**Классификационные критерии ГКА (Hunder et. al., 1990)**

Критерий	Характеристика
Возраст старше 50 лет	Развитие симптомов заболевания у лиц старше 50 лет
Появление новых головных болей	Появление ранее не отмечавшихся головных болей или изменение их характера и/или локализации
Изменения височной артерии	Болезненность при пальпации или снижение пульсации височных артерий, не связанные с атеросклерозом сонной артерии
Увеличение СОЭ	СОЭ более 50 мм/ч
Изменения при биопсии височной артерии	Васкулит с сужением просвета сосуда, повреждением интимы, диффузной воспалительной, преимущественно мононуклеарной инфильтрацией, наличие многоядерных гигантских клеток
Требуется наличие не менее 3 из 5 признаков	

Классификационные критерии РПМА (Dasgupta B., et. al.)

Они включают балльную оценку нижеперечисленных критериев при наличии необходимого условия (возраст  $\geq$  50 лет, двусторонняя боль в плечах, увеличенная СОЭ, повышенный уровень СРБ):

- утренняя скованность  $\geq$  45 мин (2 балла);
- боль в тазобедренных суставах или ограничение объема движений (1 балл);
- отсутствие РФ и/или АЦЦП (2 балла);
- отсутствие вовлечения других суставов (1 балл);

УЗ-критерии РП: по крайней мере, одно плечо с субдельтовидным бурситом, и/или те-

носиновитом бицепса, и/или плече-лопаточным синовитом (задним или подмышечным) и синовитом одного плечевого сустава и по крайней мере одного тазобедренного сустава и/или трохантерным бурситом (1 балл).

Диагноз РПМА без УЗ-критериев квалифицируется как РПМА при наличии по крайней мере 4 баллов или более (чувствительность – 68 %, специфичность – 78 %). Диагноз РПМА с УЗ-критериями квалифицируется как РПМА при наличии 5 баллов или более (чувствительность – 66 %, специфичность – 81 %).

Дифференциальная диагностика РПМА в первую очередь требует исключения полимиозита/дерматомиозита (ПМ/ДМ). Обычные

двигательные задания больной РПМА выполняет с трудом из-за воспаления суставов и периартикулярных тканей, сохраняя при этом нормальную мышечную силу. Поэтому принципиальным ключом к дифференциальной диагностике РПМА с ПМ/ДМ является преобладание боли над мышечной слабостью при РПМА и преобладание мышечной слабости над болью при полимиозите. Кроме того, исследуют сывороточную креатинфосфокиназу и миоглобин. При РПМА – норма, при полимиозите значительно повышены [7].

Оценка результата применения ГК очень важна для дифференциальной диагностики. Радикальное улучшение клинико-лабораторных показателей у больных с РПМА наступает уже через несколько дней приема преднизолона в средней дозе 15 мг/с. Отсутствие ожидаемой положительной динамики требует дальнейшей дифференциальной диагностики, которую проводят с ревматоидным артритом, начавшимся в пожилом возрасте, опухолями, инфекциями (в том числе инфекционным миокардитом), гиповитаминозом Д, болезнями щитовидной и паращитовидной желез, индуцированной лекарственной миопатией (в т. ч. при приеме статинов, колхицина).

Основной метод лечения РПМА – монотерапия ГК, очень быстрый ответ на применение ГК – диагностический признак РПМА (уровень доказательности С) [8].

Назначают преднизолон (ПЗ) внутрь по 10–20 мг 1 раз в сутки утром. В отсутствие эффекта в течение 2–3 недель первоначальную дозу постепенно увеличивают. После нормализации СОЭ и исчезновения симптомов заболевания дозу ПЗ снижают на 1,25 мг (1/4 таблетки) каждые 4 недели до 10 мг/сут. После этого снижают по 1 мг/сут. (1/5 таблетки) каждые 4 недели.

В процессе снижения дозы ПЗ наблюдают за динамикой клинических симптомов, контролируют СОЭ и СРБ каждые 4 недели в течение первых 2–3 месяцев, затем каждые 8–12 недель в течение 12 месяцев после завершения лечения.

Обычно курс лечения ГК длится 1–2 года.

При наличии выраженных побочных эффектов глюкокортикоидной терапии и/или длительной терапии ГК из-за рецидивов рекомендована стероид-сберегающая терапия с исполь-

зованием метотрексата (МТ) внутрь или подкожно в дозе 10–15 мг в неделю с фолиевой кислотой 5 мг в неделю.

В лечении РПМА важное место занимает немедикаментозная терапия. Для профилактики гипотрофии мышц показана ЛФК.

При ГКА без нарушения зрения или поражения крупных сосудов для достижения ремиссии и поддержания ее используют раннюю монотерапию ГК, назначают ПЗ внутрь 30 мг/сут. не менее 1 месяца до достижения эффекта. Быстрый ответ на применение ГК рассматривается как диагностический признак ГКА. В отсутствие эффекта в течение 2–3 недель первоначальную дозу ГКС постепенно увеличивают. После достижения эффекта под контролем клинического состояния, уровня СОЭ и СРБ постепенно снижают дозу ПЗ по 2,5–5 мг каждую неделю до достижения дозы 20 мг/сут. Затем на 10 % каждые 2 недели до 10 мг/сут.

В дальнейшем снижение дозы ПЗ на 1,25 мг каждые 4 недели. Лечение может быть прекращено, если в течение 6 месяцев на фоне приема ПЗ 2,5 мг/сут. клинические проявления ГКА отсутствуют.

В процессе снижения дозы ПЗ контроль СОЭ и СРБ каждые 4 недели в течение 2–3 месяцев, затем каждые 8–12 недель в течение 12 месяцев после завершения лечения.

При рецидиве ГКА после отмены ГК могут быть эффективны редуцированные дозы ПЗ 5–10 мг/сут.

В большинстве случаев период лечения при этом варианте ГКА составляет около 2 лет.

Тяжелое течение ГКА с офтальмологическими осложнениями или коронариитом требует высоких доз ПЗ или пульс-терапии метилпреднизолоном (МП) (уровень доказательности С) [8].

ПЗ назначают внутрь 1 мг/кг/сут. (не более 80 мг) в течение не менее 1 месяца до достижения эффекта. Пульс-терапия МП 0,5–1 г/сут. проводится 3 дня подряд с последующим назначением ПЗ внутрь 0,5–1 мг/кг/сут. (не более 80 мг) в течение не менее 1 месяца до достижения эффекта с дальнейшим снижением дозы.

При поражении органа зрения необходима неотложная пульс-терапия МП. При раннем ак-

тивном лечении возможно полное или частичное восстановление зрения.

При тяжелом рефрактерном течении рассматриваются в качестве дополнительной терапии иммунодепрессанты (уровень доказательности В). МТ 10–25 мг/нед. в сочетании со стандартной дозой ПЗ и фолиевой кислоты. Применение МТ снижает риск рецидива заболевания и уменьшает кумулятивную дозу ГКС. В случаях неэффективности или непереносимости МТ назначают азатиоприн (АЗА) 2 мг/кг/сут. с возможным снижением дозы до 1,5 мг/кг/сут. через год. Прием АЗА сочетают с назначением стандартной дозы ПЗ.

При рефрактерном течении ГКА и наличии противопоказаний к длительному применению ГК целесообразно назначение тоцилизумаба (ТЦЗ) (уровень доказательности В) [5]. Потенциально эффективны непродолжительные курсы и невысокие дозы ТЦЗ. Продолжительность курса не менее 3 месяцев.

Вопрос о назначении ТЦЗ решается в кратчайшие сроки после подтверждения диагноза ГКА до развития тяжелых необратимых повреждений.

Тоцилизумаб назначается внутривенно в форме инфузии в дозе 2,3–8,8 мг/кг с интервалом 4 недели, продолжительность в среднем около 4 месяцев (3–10 мес.), схема назначения: монотерапия либо сочетание с редуцированной дозой ПЗ.

Всем больным ГКА длительно назначают низкие дозы ацетилсалициловой кислоты 75–150 мг/сут. для снижения риска развития слепоты, цереброваскулярных и сердечно-сосудистых катастроф (уровень доказательности С) [1].

На выбор схемы лечения ГКА влияет пожилой возраст больных (средний возраст пациента с ГКА – 76,6 года) и разнообразная коморбидная патология. У больных с ГКА в сравнении с общей популяцией повышен риск остеопороза в 2,81 раза, венозных тромбозов в 2,36 раза, тяжелых инфекций в 1,85 раза, заболеваний щитовидной железы в 1,55 раза, цереброваскулярных катастроф в 1,4 раза, сахарного диабета в 1,29 раза и ИБС.

Осложнения лечения ГК могут конкурировать по тяжести с самим васкулитом, особенно у пожилых мультиморбидных пациентов. Поэтому ингибирование Ил-6 с помощью ТЦЗ – потенциально эффективная инновационная лечебная стратегия с приемлимым профилем безопасности [5].

Для больных с ГКА прогноз для жизни благоприятный, 5-летняя выживаемость почти 100 %. Качество жизни может быть снижено за счет частичной или полной потери зрения.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Бекетова, Т. В. Международные рекомендации по ведению больных гигантоклеточным артериитом и ревматической полимиалгией: итоги 2015 года / Т. В. Бекетова, А. М. Сатыбалдыев, Л. Н. Денисов // Научно-практическая ревматология. – 2016. – № 4.
2. Бунчук, Н. В. Ревматические заболевания пожилых / Н. В. Бунчук. – М. : Медпресс, 2014. – 136 с.
3. Клинические рекомендации. Ревматология / Под ред. Е. Л. Насонова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 288 с.
4. Насонов, Е. Л. Васкулиты и васкулопатии / Е. Л. Насонов, А. А. Баранов, Н. П. Шилкина. – Ярославль : Верхняя Волга, 1999.
5. Опыт применения ингибитора интерлейкина 6 тоцилизумаба для лечения гигантоклеточного артериита с тяжелой коморбидной патологией / Т. В. Бекетова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. – № 56 (2). – С. 228–234.
6. Ревматическая полимиалгия / А. М. Сатыбалдыев [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. – № 56 (2). – С. 215–227.
7. Ревматология: национальное руководство / Под ред. Е. Л. Насонова, В. А. Насоновой. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 720 с.
8. Российские клинические рекомендации. Ревматология / Под ред. Е. Л. Насонова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 464 с.
9. Horton, B. T. An undescribed form of arteritis of the temporal vessels / B. T. Horton, T. Magath, G. E. Brown // Mayo Clin Proc. – 1932. – Vol. 7. – P. 700–701.