

**К 120-летию со дня рождения Героя Социалистического Труда,
лауреата Ленинской и Государственной премий СССР,
академика АМН СССР, профессора
Евгения Михайловича Тареева (1895—1986)**

**УЗЕЛКОВЫЙ ПОЛИАРТЕРИИТ, АССОЦИИРОВАННЫЙ
С ВИРУСОМ ГЕПАТИТА В (КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР)**

*Мухин Н.А., Розина Т.П., Новиков П.И., Шоломова В.И., Сидорова Е.И.,
Абдурахманов Д.Т., Моисеев С.В.*

ГБУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России, 119991, г. Москва

Для корреспонденции: Моисеев Сергей Валентинович — д-р мед. наук, проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии; проф. каф. внутренних болезней; e-mail: clinpharm@mtu-net.ru

В клиническом разборе обсуждается случай HBV-ассоциированного узелкового полиартериита, успешно леченного иммуносупрессивными и противовирусными средствами.

Ключевые слова: узелковый полиартериит; вирус гепатита В; лечение.

Для цитирования: Клини. мед. 2015; 93 (6): 5—13.

NODULAR POLYARTERITIS ASSOCIATED WITH HEPATITIS B VIRUS (A CASE STUDY)

Mukhin N.A., Rozina T.P., Novikov P.I., Sholomova V.I., Sidorova E.I., Abdurakhmanov D.T., Moiseev S.V.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Correspondence to: Sergey V. Moiseev — MD, PhD, DSc, prof.; e-mail: clinpharm@mtu-net.ru

This study is focused on a case of nodular polyarteritis associated with hepatitis B virus successfully treated by immunosuppressive and antiviral agents.

Key words: nodular polyarteritis; hepatitis B virus; treatment.

Citation: Klin. med. 2015; 93 (6): 5—13. (in Russian)

*Уважение к минувшему — вот черта,
отличающая образованность от дикости.*
А.С. Пушкин

Н.А. Мухин. В 2015 г. исполняется 120 лет со дня рождения Евгения Михайловича Тареева — выдающегося отечественного терапевта, который внес огромный вклад в развитие современной нефрологии, гепатологии, кардиологии и ревматологии.

Минувшее, связанное с именем одного из ярких представителей отечественной медицинской школы — Е.М. Тареева, не так далеко, как время А.Г. Захарьина, С.П. Боткина, А.А. Остроумова, Р. Брайта, У. Ослера и других крупных клиницистов; многие помнят этого выдающегося ученого, педагога, блестящего клинициста.

И хотя пока еще трудно полностью оценить все значение многогранной деятельности Е.М. Тареева, жизнеспособность его идей, непререкаемый авторитет и его огромный вклад в развитие отечественной медицины, особенно в развитие клиники внутренних болезней, сегодня можно найти подтверждение тех положений,

которые выдвигал Е.М. Тареев и которые нередко принимались современниками не сразу. Эти положения, составляющие клиническую концепцию Е.М. Тареева, особенно ценны, так как помогают сегодня понять многие проблемы клиники внутренних болезней.

«Будучи клиницистом, мне кажется, что я родился и гигиенистом, так как эпидемиология и гигиена органически связаны с внутренней медициной, особенно в распознавании этиологии и профилактике болезней» (Е.М. Тареев). Эти слова, сказанные выдающимся отечественным клиницистом на склоне лет, когда все оценки особенно весомы, как нельзя лучше отражают творческий облик одного из самых глубоких исследователей клиники внутренних болезней.

Кредо клинической концепции Е.М. Тареева кратко сформулировано в двух основополагающих определениях, данных в разное время, но удивительно близких одно к другому.



Евгений Михайлович Тареев (1895—1986).

«Внутренняя медицина — это важнейшая отрасль медицинской науки, руководствующаяся положением о целостности организма, тесной его связи с окружающей средой, характеризующаяся социально-профилактическим направлением».

«Болезнь — это реакция организма на изменившиеся условия среды, нарушение конкретных форм приспособляемости организма, именно взаимодействие среды и организма с его меняющейся реактивностью и должно всегда учитываться при суждении о причине, происхождении любой болезни».

Важнейшим в клинической концепции Е.М. Тареева является учение об этиологии (причине) болезни. Е.М. Тареев активно не принимал тезис, столь нередко фигурирующий даже в крупных клинических руководствах: «этиология болезни не известна». «Сокращать до минимума (как это иногда ни трудно) число больных «анонимных», «безродных», «идиопатических». Тщательное изучение истории развития болезни в сопоставлении с особенностями труда, профессии, привычками и другими деталями образа жизни — один из надежных путей уточнения этиологии болезни.

Концепцию Е.М. Тареева блестяще подтвердило развитие представлений о хроническом вирусном активном гепатите — циррозе печени как о многосистемном заболевании; установлена, в частности, в том числе и работами учеников Е.М. Тареева, высокая частота выявления маркеров вируса гепатита В (HBV) у больных с системными васкулитами, в первую очередь с узелковым полиартериитом (УП).

Представленный далее клинический разбор касается пациента, у которого выявлен УП, развившийся в

результате HBV-инфекции, был стойко купирован применением не только иммунодепрессантов, но и противовирусной терапии.

Мы решили рассмотреть эту проблему в виде клинического разбора, так как именно индивидуальные проявления того или иного заболевания у конкретного больного обогащают наши представления о болезнях новыми деталями, которые могут стать ключевыми для их понимания. «Изучать медицину без учебников — все равно, что пускаться в плавание, не имея карты, а изучать медицину без больного — означает вообще не выходить в море», — писал знаменитый клиницист конца XIX — начала XX века, «английский Гиппократ» У. Ослер. Такой же точки зрения придерживался и Е.М. Тареев: «Есть только один путь формирования врача: больной — книга, книга — больной».

Клинический разбор — это обсуждение диагноза, лечения и прогноза у конкретного больного, а не болезни вообще. Клинический разбор подразумевает рассмотрение большого спектра классических проблем врачебной практики, в первую очередь этиологии заболевания, тщательный анализ анамнеза и детальное изучение клинической картины болезни, а также проблемы дифференциального диагноза, выбора оптимального варианта обследования и лечения. Клинический разбор как нельзя лучше подтверждает преимущества клинического мышления, основанного на постоянно обогащающемся общеклиническом образовании. Именно поэтому клинический разбор занимает достойное место среди публикаций популярных зарубежных медицинских журналов, таких как *The New England Journal of Medicine*. Предметом разбора обычно становятся диагностические трудности, которые возникают у пациентов с редкими заболеваниями. Как заметил Р. Вирхов, «редкие болезни важны, потому, что они действуют не только на наши чувства, но и на разум». Подтверждение тому — ставшие классическими разборы в терапевтических клиниках Г.А.Захарьина и С.П. Боткина. В многопрофильных клиниках разбор больного всегда был главной формой и безошибочным способом совершенствования клинического мышления.

В.И. Шоломова. Б о л ь н о й Г., менеджер, индекс массы тела 24,9 кг/м². В марте 2009 г. в возрасте 27 лет появились лихорадка (до 39°C), тошнота, рвота, снижение аппетита, геморрагические высыпания на голенях, боль в суставах ног, позднее — онемение и парестезии в стопах. При обследовании выявлен поверхностный антиген вирусного гепатита В — HBsAg. Диагностирован хронический гепатит В, назначено лечение энтекавиром в дозе 0,5 мг/сут, через 2 нед препарат был отменен в связи с отсутствием лабораторных признаков поражения печени. Сохранились лихорадка, суставной синдром, с апреля присоединился двусторонний парез малоберцовых нервов. Пациент не мог передвигаться из-за пареза разгибателей стоп. С июня отмечено повышение артериального давления (АД) до 180/100 мм рт. ст. За 3 мес масса тела уменьшилась на 10 кг. Концентрация ДНК HBV составляла $1,24 \cdot 10^9$ копий/мл, уровень кре-

атинина и активность аминотрансфераз были в пределах нормы.

В августе 2009 г. пациент отметил резкую боль в поясничной области, которая сопровождалась снижением АД до 60/20 мм рт. ст. и обмороком. При обследовании выявлено снижение уровня гемоглобина (до 72 г/л), повышение СОЭ (до 35 мм/ч), активности аминотрансфераз (в 1,5 раза по сравнению с верхней границей нормы), уровня креатинина (до 720 мкмоль/л). При компьютерной томографии органов брюшной полости с внутривенным контрастированием диагностированы разрыв аневризмы почечной артерии и паранефральная гематома. Кроме того, выявлены геморрагический гастрит, бульбит, выпот в брюшной полости и в полости перикарда. Кровотечение удалось остановить консервативно. В течение короткого времени пациент получал преднизолон в дозе 60 мг внутривенно. Состояние улучшилось, уровень креатинина в сыворотке крови нормализовался.

В сентябре 2009 г. внезапно появились интенсивная острая боль в брюшной полости, симптомы раздражения брюшины. При рентгенографии выявлен свободный газ в брюшной полости. Выполнена лапаротомия. Диагностированы перфорация язвы тонкой кишки и перитонит. Произведена резекция участка тонкой кишки и наложен анастомоз конец в конец.

В последующем сохранялись лихорадка, артриты голеностопных суставов, парез малоберцовых нервов, артериальная гипертония, не контролируемая антигипертензивными препаратами. Пациент с трудом передвигался при помощи костылей. Диагноз оставался неясным. Обсуждались болезнь Рейтера, ангиодисплазия, геморрагический васкулит, УП. Выполнена биопсия мышцы. По данным гистологического исследования по месту жительства диагноз васкулита отвергнут. Обсуждалось также нагноение паранефральной гематомы, однако при компьютерной томографии органов брюшной полости с внутривенным контрастированием данных о гнойном процессе не выявлено.

В январе 2010 г. пациент впервые консультирован гепатологом. Активность аминотрансфераз была в пределах нормы, выявлены HBeAg, высокая вирусная нагрузка ($1 \cdot 10^9$ копий/мл), генотип D HBV. По данным эластометрии стадия фиброза печени соответствовала F0 по шкале METAVIR. Диагностирован хронический HBeAg-положительный гепатит В, начато лечение тенофовиром в дозе 300 мг.

В апреле 2010 г. появился цианоз пальцев стопы. При ангиографии признаки поражения артерий крупного и среднего калибра отсутствовали. В дальнейшем развилась сухая гангрена трех пальцев левой стопы, в связи с чем выполнена их ампутация. К этому времени масса тела уменьшилась на 25 кг. Отмечено незначительное повышение уровня креатинина в сыворотке крови. Диагностирован системный васкулит. Тенофовир был отменен, начато лечение метилпреднизолоном в дозе 12 мг/сут, циклофосфамидом в дозе 800 мг один раз в 3—4 нед внутривенно. В результате иммуносу-

прессивной терапии нормализовалась температура тела, прекратилась боль в суставах, уменьшилась степень пареза малоберцовых нервов, увеличилась масса тела, однако сохранялись субфебрилитет, онемение и парестезии в стопах, артериальная гипертония.

Пациент впервые обратился в клинику им. Е.М. Тареева в феврале 2011 г. При обследовании выявлены высокая концентрация ДНК HBV ($6,3 \cdot 10^9$ копий/мл), снижение скорости клубочковой фильтрации до 30 мл/мин, повышение уровня креатинина в сыворотке крови (до 165 мкмоль/л). Диагностирован HBV-ассоциированный УП. Назначен энтекавир в дозе 0,5 мг/сут, продолжено лечение метилпреднизолоном в дозе 12 мг/сут с постепенным уменьшением дозы до полной отмены, подобрана антигипертензивная терапия, достигнуты целевые значения АД. Через 2 мес отмечена полная нормализация температуры тела, исчезла боль в суставах, постепенно полностью регрессировал парез малоберцовых нервов, достигнута авиремия. В сыворотке крови сохранялся HBsAg, уровень креатинина составлял 160—180 мкмоль/л. Пациент возобновил трудовую деятельность (менеджер). Артериальная гипертония контролировалась медикаментозно. Продолжал наблюдаться в клинике в течение 2 лет, состояние оставалось стабильным.

Н.А. Мухин. Представленное наблюдение иллюстрирует типичную клиническую картину HBV-ассоциированного УП: лихорадка, быстрое похудание, тяжелая артериальная гипертония, плохо поддающаяся лечению, поражение нервной системы, желудочно-кишечного тракта и почек [1, 2]. Репликация HBV подтверждала этот диагноз. Тем не менее диагноз системного васкулита был заподозрен лишь через год после появления первых симптомов, угрожающих жизни. Все это время пациент оставался без адекватного лечения и перенес 2 тяжелых осложнения (разрыв аневризмы почечной артерии и перфорация тонкой кишки с развитием перитонита). На протяжении 1,5 года больной мог передвигаться только на костылях. Кроме того, была выполнена ампутация трех пальцев левой стопы из-за гангрены, существовала угроза прогрессирования хронической болезни почек — скорость клубочковой фильтрации снизилась до 30 мл/мин. Важность своевременного диагноза не вызывает сомнения, так как иммуносупрессивная и этиотропная терапия у больных с HBV-ассоциированным УП позволяет добиться очень хороших результатов, что подтверждает представленное наблюдение. Прежде чем обсуждать клиническую картину, методы диагностики и подходы к лечению больных УП, было бы интересно вспомнить историю его изучения, которая началась около 150 лет назад [3]. Как известно, УП называли болезнью Куссмауля—Мейера. Какова история изучения этого заболевания в России?

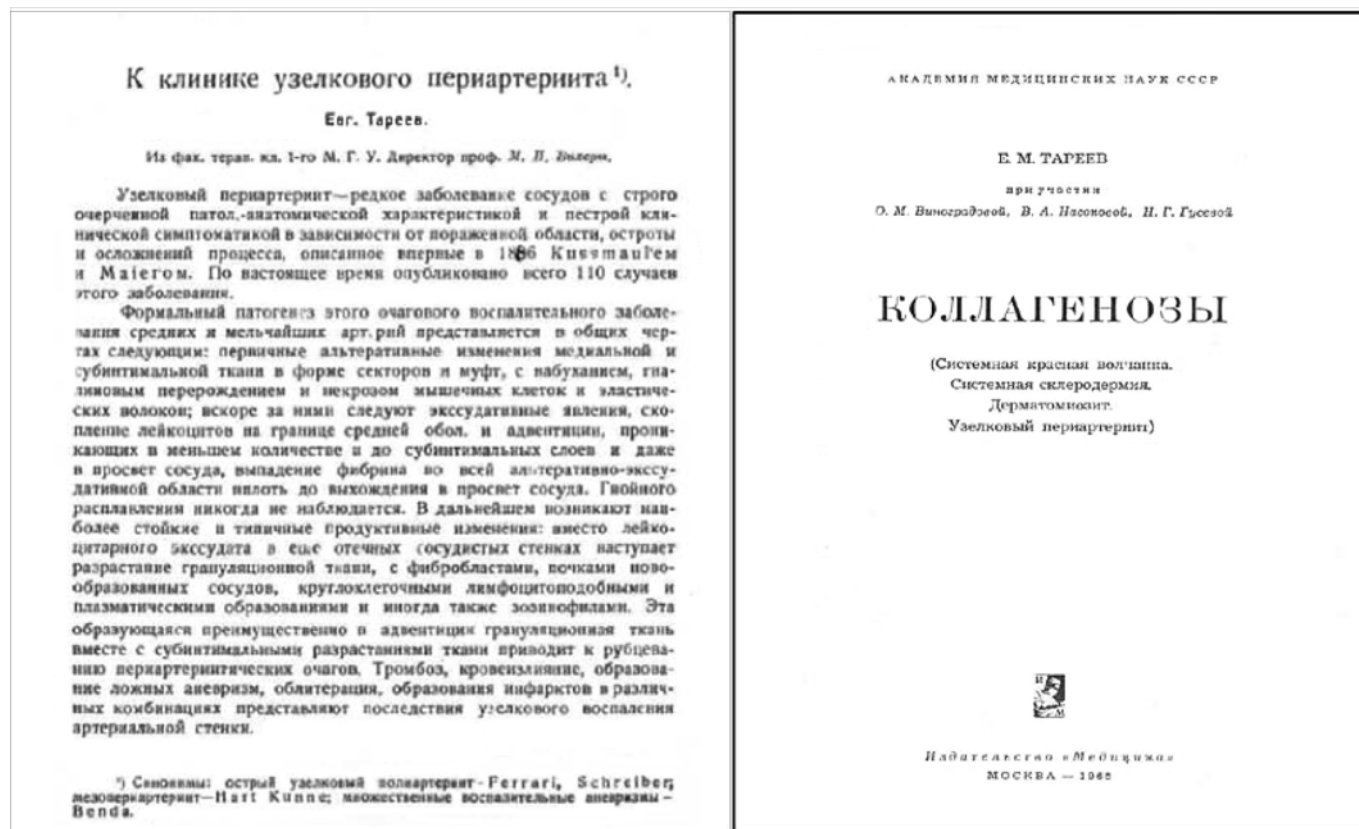
П.И. Новиков. Терапевт А. Куссмауль (A. Kussmaul) и патолог Р. Мейер (R. Maier) в 1866 г. первыми подробно описали эту форму некротизирующего системного васкулита и использовали термин «periarteritis nodosa» — «узелковый периартериит». А. Куссмауль

и А. Мейер рассматривали описанное ими состояние как «уникальное артериальное заболевание» и отличали его от инфекционных заболеваний, в том числе от трихинеллеза, дифтерии и сифилиса. Авторы наблюдали 27-летнего мужчину, у которого остро возникли лихорадка, миалгии, множественный мононеврит, боль в животе и протеинурия. Приблизительно за 3 дня до смерти пациента на животе и груди появились подкожные узелки размером с горошину. На аутопсии были видны узелки, расположенные вдоль артерий среднего размера. А. Куссмауль и А. Мейер связывали изменения в артериях с их воспалением, поражающим в первую очередь периваскулярные ткани, а также среднюю оболочку сосудов. Они предположили, что воспалительные изменения могут распространяться в ткани, непосредственно окружающие пораженные артерии, — почечную паренхиму, соединительную и мышечную ткани. А. Куссмауль и А. Мейер не знали причины выявленных изменений. Первоначально они предположили, что многочисленные мелкие узелки могут быть обусловлены нематодами, а их первая работа была опубликована под названием «Aneurysma vermin sum hominis» — «Паразитарная аневризма человека». В последующих трудах они отказались от своего первоначального мнения.

В России первое прижизненное описание УП было сделано в 1928 г. Е.М. Тареевым. Дальнейшее изучение этой проблемы привело к публикациям глав, посвященных УП, в монографиях «Клиника коллагеновых болезней» (Нестеров А.И., Сигидин Я.А., 1961) и «Коллагенозы» (Тареев Е.М., 1965).

В монографии «Коллагенозы», в разделе, написанном Е.М. Тареевым в соавторстве с О.М. Виноградовой, были представлены данные о 30 больных УП, которые наблюдались с 1949 по 1959 г., описаны типичные клинические проявления и редкие варианты течения, представлены наиболее актуальные для того времени подходы к диагностике и лечению. В обзоре литературы были всесторонне проанализированы 100 отечественных и 125 зарубежных источников. Этот труд имел ключевое значение как для теоретического понимания проблемы, так и непосредственно для практического здравоохранения; многие обобщения и наблюдения не утратили своей актуальности и в настоящее время.

На протяжении второй половины XX века число больных УП неизменно росло. Так, в монографии Е.Н. Семенковой «Системные васкулиты» (1988) были представлены сведения уже о 100 больных УП. В 90-е годы прошедшего столетия число больных резко уменьшилось. В диссертации О.В. Клименко, посвященной особенностям клинического течения, прогностическим факторам и исходам УП, были обобщены данные о 122 больных, за которыми наблюдали с 1956 по 2004 г. (таким образом, за 16 лет число пациентов увеличилось всего на 22 человека). А за последние 1,5 года в клинику обратились всего 3 больных с впервые диагностированным УП. Снижение заболеваемости УП в первую очередь связывают с широким внедрением вакцинации против вирусного гепатита В. Также важный вклад внесло более избирательное применение сульфаниламидных препаратов, что подчер-



Первое прижизненное описание больного узелковым периартериитом в России: слева — журнал «Русская клиника» (1926); справа — монография «Коллагенозы».

кивает значимость профилактического воздействия на потенциальные этиологические факторы.

С.В. Моисеев. Традиционно васкулиты разделяют на первичные и вторичные [4]. К вторичным относят васкулиты, характеризующиеся устойчивой связью с острыми и хроническими инфекциями, диффузными заболеваниями соединительной ткани, злокачественными новообразованиями. В соответствии с этиологическим принципом УП следует считать вторичным васкулитом, учитывая его ассоциацию с HBV, хотя до сих пор это заболевание нередко относят к группе первичных васкулитов. В мае 2011 г. в Чапел-Хилле (США) прошла вторая Международная конференция, на которой была согласована современная номенклатура системных васкулитов. Следует отметить, что в этих рекомендациях не рассматриваются клинические проявления или критерии диагностики системных васкулитов, хотя и указаны их ключевые особенности. Васкулиты было предложено разделять на 3 типа в зависимости от диаметра преимущественно вовлеченных сосудов (крупные, средние и мелкие). УП — это некротизирующий васкулит преимущественно сосудов среднего калибра [5]. Для него не характерны изменения артериол, капилляров и венул. Наличие некротических изменений сближает УП с васкулитами, ассоциированными с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), при которых, однако, изменения наблюдаются в мелких сосудах, в том числе в капиллярах, венулах, артериолах и мелких артериях. Кроме того, при УП не определяются АНЦА. Следует отметить, что синдром Черджа—Стросс (современное название — «эозинофильный гранулематоз с полиангиитом»), который в прошлом называли астматическим вариантом УП, в настоящее время считают самостоятельной нозологической формой и относят к АНЦА-ассоциированным васкулитам. Общепринятые критерии диагноза системных васкулитов отсутствуют. В номенклатуре, принятой на упомянутой конференции в Чапел-Хилле, приведено определение УП («некротизирующее воспаление артерий среднего и мелкого калибра без гломерулонефрита или васкулита артериол, капилляров и венул»), но не обсуждаются его клинические проявления. С практической точки зрения больший интерес представляют критерии, предложенные Американской коллегией ревматологов (ACR) в 1990 г. (см. таблицу), хотя они используются для классификации, а не для диагностики УП (наличие по крайней мере трех критериев позволяет классифицировать васкулит как УП) [6]. В настоящее время критерии диагностики системных васкулитов разрабатываются в исследовании DCVAS (Diagnostic and Classification Criteria in Vasculitis Study), которое проводится под эгидой ACR и Европейской антиревматической лиги (EULAR). В это международное исследование планируется включить более 2000 пациентов с системными васкулитами и более 1600 пациентов с аутоиммунными и другими заболеваниями, имитирующими васкулит. Анализируется диагностическое и дифференциально-диагностическое значение

различных клинических проявлений, а также лабораторных показателей (АНЦА и др.), результатов диагностических методов и гистологического исследования.

П.И. Новиков. Представленное наблюдение иллюстрирует типичные проявления УП [7]. Болеют преимущественно люди молодого и среднего возраста, хотя иногда болезнь развивается в пожилом возрасте. У мужчин УП встречается примерно в 2 раза чаще, чем у женщин. Основные жалобы — быстрое уменьшение массы тела (до 25—30 кг за 1—2 мес) с нередким развитием кахексии, лихорадка, астения, артралгии и миалгии. Более специфическим, однако весьма редким признаком, является поражение кожи и подкожной клетчатки с появлением характерных болезненных узелков (в их основе лежат аневризмы подкожных артерий), которые и дали название этой болезни. В настоящее время кожные узелки обнаруживают лишь у 5% больных УП. Как правило, они локализируются в области икроножных мышц, реже — в области мышц предплечий. У подавляющего большинства больных (около 80%), напротив, отмечается поражение периферической нервной системы — множественный асимметричный неврит с преобладанием моторных нарушений. Неврит связан с ишемическим поражением отдельных нервных стволов, обусловленным васкулитом

Классификационные критерии Американской коллегии ревматологов для УП (1990) [6]

Критерий	Определение
Похудание более чем на 4 кг	Уменьшение массы тела на 4 кг и более с начала заболевания, не связанное с особенностями питания
Сетчатое ливедо	Ветвистое изменение рисунка кожи на конечностях и туловище
Болезненность в яичках	Ощущение болезненности в яичках, не связанное с инфекцией, травмой и другими причинами
Миалгии, слабость или болезненность в мышцах нижних конечностей	Диффузные миалгии (исключая плечевой пояс или поясничную область) или слабость и болезненность в мышцах нижних конечностей
Мононеврит или полиневропатия	Развитие соответствующих неврологических проявлений
Диастолическое АД выше 90 мм рт. ст.	Повышение АД
Повышение уровня мочевины или креатинина в крови	Повышение уровня мочевины более 14,4 ммоль/л (40 мг/дл) или креатинина более 133 ммоль/л (1,5 мг/дл), не связанное с дегидратацией или обструкцией мочевыводящих путей
HBV	Наличие HBsAg или антител к нему в сыворотке крови
Артериографические изменения	Аневризмы или окклюзии висцеральных артерий при ангиографии, не связанные с атеросклерозом, фибромышечной дисплазией и другими невоспалительными заболеваниями
Биопсия мелких и средних артерий	Гранулоцитарная и мононуклеарно-клеточная инфильтрация стенки сосуда при морфологическом исследовании
Наличие трех и более любых критериев	позволяет классифицировать васкулит как УП

vasa nervorum. Нередко на начальных этапах болезни неврит выходит на первый план в клинической картине, обуславливая сильную боль (иногда требующую назначения наркотических анальгетиков) и нарушение двигательной функции, а также трофические поражения мышц и кожи. Характерная особенность неврита — асимметричный характер поражения (например, изолированный неврит лучевого нерва левой руки в сочетании с поражением локтевого или срединного нерва правой руки), позволяющий отличить множественный неврит при системном васкулите от симметричной периферической невропатии по типу носков и перчаток, часто развивающейся у больных сахарным диабетом или алкоголизмом, для которых нехарактерны двигательные нарушения, тогда как периферический неврит в рамках УП почти всегда вызывает моторные дисфункции [8]. В более легких случаях наблюдают нарушения походки (степпаж, конская стопа), слабость и изменение координации движений пальцев рук с частичной утратой способности к самообслуживанию. В тяжелых случаях развивается полный периферический тетрапарез. Возможно также поражение центральной нервной системы с варибельной клинической картиной (неврологические нарушения, иногда деменция). У 90% больных наблюдается поражение почек с тяжелой артериальной гипертонией. Более редкие (до 10%), но характерные проявления болезни — орхит и эпидидимит. Поражение желудочно-кишечного тракта (около 60%) проявляется, как правило, абдоминалгиями, которые усиливаются после приема пищи. Причиной боли в животе являются ишемический энтерит и колит. Возможны перфорации кишечной стенки, желудочно-кишечные кровотечения, панкреатит и другие хирургические осложнения. Прогноз при наличии абдоминальных осложнений всегда серьезный — во многих случаях даже своевременное оперативное лечение не предотвращает смерти пациентов. У 70% больных наблюдается поражение сердца, часто тяжелое, связанное со злокачественной артериальной гипертонией и/или коронаритом. Возможно развитие стенокардии и острого коронарного синдрома. Дифференциальная диагностика коронарита, обусловленного УП, и коронарного атеросклероза во многих ситуациях представляет собой чрезвычайно трудную терапевтическую задачу, в решении которой, к сожалению, не всегда помогает даже контрастная коронарография [9].

С.В. Моисеев. В результате поражения артерий среднего калибра при УП развивается ишемическая нефропатия, сопровождающаяся тяжелой артериальной гипертонией, нередко злокачественной. Стойкое повышение АД может осложниться кровоизлияниями в сетчатку глаза и развитием слепоты, а также острой левожелудочковой недостаточностью с сердечной астмой и отеком легких. Часто наблюдается быстро прогрессирующее снижение азотовыделительной функции почек, которое нередко вынуждает начинать программный гемодиализ уже в течение первого года болезни. Протеинурия, как правило, незначительна, а нефротиче-

ский синдром не развивается, хотя в отдельных наблюдениях все же отмечалось появление массивной протеинурии, генез которой даже в тех редких случаях, когда проводилось морфологическое исследование почечной ткани, оставался неясным. Возможен разрыв аневризм внутривисцеральных сосудов с массивным кровотечением, образованием обширных паранефральных гематом, требующих экстренного хирургического вмешательства.

Н.А. Мухин. Очень важно, учитывая современное стремление к персонализированному подходу в клинической медицине, определить прогноз болезни у конкретного больного и выделить факторы, позволяющие предсказать течение УП.

П.И. Новиков. По данным французских исследователей, для HBV-ассоциированного УП характерна достоверно более высокая смертность больных в течение первого года болезни. В последующие годы показатели выживаемости у больных с HBV-инфекцией были ниже, чем у больных УП, не инфицированных HBV, однако различия утрачивали статистическую достоверность [10, 11]. Прогностически неблагоприятными считают следующие факторы:

- протеинурия более 1 г / сут;
- почечная недостаточность с уровнем креатинина в сыворотке крови более 140 мкмоль/л (1,6 мг/дл);
- поражение сердца;
- тяжелое поражение желудочно-кишечного тракта (за исключением аппендицита или холецистита);
- поражение центральной нервной системы.

При отсутствии названных факторов 5-летняя смертность не превышает 12%, при наличии одного фактора риска этот показатель возрастает до 26%. При сочетании двух и более факторов смертность больных за 5 лет достигает 46%. Поздние рецидивы болезни возникают редко (с частотой не более 20%) и нехарактерны для HBV-ассоциированного УП. Главными причинами смерти больных являются осложнения злокачественной артериальной гипертонии, в первую очередь инсульт и острая левожелудочковая недостаточность, а также прогрессирующая почечная недостаточность, хирургические осложнения ишемического энтерита и колита (некроз, язвы и прободение тонкой кишки, перитонит). В ряде случаев неблагоприятный исход может быть связан с инфарктом миокарда, возникающим в результате коронарита. Бактериальные инфекции (пневмония, сепсис и др.) развиваются редко и практически никогда не становятся причиной смерти больных.

Н.А. Мухин. Какие методы используют для подтверждения диагноза УП?

П.И. Новиков. Диагностика УП основывается на оценке клинической картины болезни и дополняется результатами ангиографического исследования и биопсии пораженных тканей (чаще всего проводится биопсия кожно-мышечного лоскута, большеберцового нерва — *n. suralis*, реже почки). Патогномичным ангиографическим признаком болезни считают аневризмы артерий среднего калибра, в первую очередь висцеральных ветвей брюшной аорты, а также отсутствие

контрастирования дистальных сегментов внутриорганных артерий и артериол (так называемый симптом обгоревшего дерева). В последние годы вместо ангиографического исследования, противопоказанного при наличии почечной недостаточности, нередко применяется ультразвуковая диагностика — цветное дуплексное картирование сосудов, однако диагностическая ценность этого неинвазивного метода (по сравнению с традиционной ангиографией) пока не установлена. При морфологическом исследовании выявляют интрамуральную и периваскулярную лимфогистиоцитарную (иногда с примесью гранулоцитов) инфильтрацию артерий мышечного типа и артериол; характерным признаком также является фибриноидный некроз стенки сосуда. Следует отметить, что биопсия кожно-мышечного лоскута не всегда оказывается информативной. Например, в представленном наблюдении какие-либо изменения при гистологическом исследовании взятой ткани икроножной мышцы выявлены не были. Наличие у пациента с клинической картиной УП маркеров HBV-инфекции рассматривается как самостоятельный критерий диагноза, позволяющий в части случаев избежать проведения инвазивных диагностических процедур [12].

Н.А. Мухин. Причина развития УП до конца не известна. В настоящее время к возможным этиологическим факторам заболевания относят инфекции, прием лекарственных препаратов (сульфаниламиды, антибиотики), злокачественные новообразования (волосатоклеточный лейкоз, солидные опухоли). Особое значение в развитии УП, как известно, придают вирусам.

Д.Т. Абдурахманов. В качестве этиологических факторов УП обсуждаются разные вирусы: HBV, вирус гепатита С, ВИЧ, цитомегаловирус, вирус Эпштейна—Барр, вирус краснухи, парвовирус В19, человеческий Т-лимфотропный вирус типа 1. У больных УП особенно высока частота обнаружения маркеров HBV (по данным разных авторов, от 7 до 85%) [13]. При этом УП развивается только у 0,5—2% больных гепатитом В. Основную роль в развитии УП отводят особенностям иммунного ответа организма на инфекцию вирусом. Согласно этой гипотезе, УП рассматривается как своеобразный, чрезвычайно тяжелый вариант течения продромальной стадии острого гепатита В, приобретающий самостоятельное нозологическое значение. В патогенезе HBV-индуцированного УП обсуждаются и повышенная продукция антигенов вируса, и циркуляция в крови иммунных комплексов в условиях недостаточной функции ретикулоэндотелиальной системы, а также не только отложение в тканях циркулирующих иммунных комплексов, но и формирование их *in situ*.

Т.П. Розина. HBV-ассоциированный УП стал первым системным васкулитом, при котором была доказана этиологическая связь болезни с инфекционным агентом. Следует отметить, что ассоциация УП с HBV-инфекцией в разных регионах не одинаковая. В настоящее время HBV-ассоциированный УП рассматривается как казуистически редкое заболевание в странах с общим низким

уровнем инфицированности населения HBV, например в США (за исключением Аляски). Во Франции частота HBV-ассоциированного УП по отношению ко всем зарегистрированным случаям этого системного васкулита за последние 30 лет снизилась с 34 до 8%, что связывают с активной вакцинацией населения против HBV-инфекции [14]. Между тем в странах Азии, на Аляске и в России, где общая распространенность HBV-инфекции остается высокой, по-прежнему большинство случаев УП связано с инфицированием HBV.

Н.А. Мухин. Клиническая картина УП достаточно вариабельна, но имеет ряд хорошо известных синдромов (лихорадка, уменьшение массы тела, миалгии, сетчатое ливедо, полиневропатия, артериальная гипертензия, аневризмы или окклюзии висцеральных артерий, протеинурия). Есть какие-либо особенности течения болезни в зависимости от предполагаемого этиологического фактора, в частности HBV?

Д.Т. Абдурахманов. Для HBV-ассоциированного УП, как правило, характерно тяжелое течение болезни с частым развитием выраженного абдоминального синдрома, злокачественной артериальной гипертензии и инфаркта почек. Несмотря на активную репликацию HBV, определяемую у всех без исключения больных в стадии развернутых клинических проявлений, поражение печени в большинстве случаев бывает представлено гепатитом низкой степени активности с минимально выраженным лобулярным компонентом по данным биопсии.

Н.А. Мухин. Возможность воздействия на этиологический фактор при вирусиндуцированном УП позволила существенно повысить эффективность лечения и улучшить прогноз. Особенно это стало заметно после внедрения в клиническую практику лечения хронического гепатита В нуклеозидных и нуклеотидных аналогов. Указанные препараты оказывают прямое противовирусное действие, как правило, быстро подавляют репликацию вируса и лишены многих нежелательных свойств, характерных для интерферона α . Особенно важным моментом является возможность их применения одновременно с иммуносупрессивной терапией, которая необходима для подавления активности системных проявлений васкулита.

Е.И. Сидорова. До введения в практику иммуносупрессивных препаратов 5-летняя выживаемость больных УП не превышала 10—13%. Благодаря применению глюкокортикоидов 5-летняя выживаемость повысилась до 48—57%, а при комбинированном применении глюкокортикоидов и цитостатических препаратов может достигать 70—72%.

При высокой активности системных проявлений васкулита в дебюте заболевания необходима иммуносупрессивная терапия, направленная на профилактику необратимых поражений внутренних органов, в первую очередь почек, с развитием нарушения азотовыделительной функции и тяжелой артериальной гипертензии. Вместе с тем с учетом этиологической роли HBV лечение вирусиндуцированного УП обязательно включает применение противовирусных препаратов (анало-

гов нуклеозидов или нуклеотидов), которые назначают сразу после установления диагноза, в том числе одновременно с иммуносупрессивной терапией. При этом иммуносупрессивная терапия проводится в течение короткого периода времени (как правило, 2—4 нед) с быстрым уменьшением дозы стероидов на фоне полноценных сеансов плазмафереза (средний объем эксфузии составляет до 60 мл/кг). Это связано с тем, что длительная иммуносупрессивная терапия (глюкокортикостероиды, в том числе в комбинации с цитостатиками) способствует активной репликации вируса и повышает риск развития поздних осложнений, в первую очередь связанных с развитием цирроза печени [15].

Эффективность противовирусной терапии показана в ряде исследований, когда подавление репликации (достижение авиремии и сероконверсия HBeAg) или элиминация (сероконверсия HBsAg) вируса приводила к ремиссии всех основных клинических симптомов заболевания. Очень важным, если не решающим, условием эффективности противовирусной терапии является ее своевременное начало. Учитывая быстрый противовирусный эффект, отсутствие иммуномодулирующего действия и хорошую переносимость, в качестве препаратов выбора для лечения при HBV-ассоциированном УП в настоящее время рассматривают аналоги нуклеозидов или нуклеотидов, прежде всего энтекавир или тенофовир, которые оказывают более выраженное противовирусное действие и имеют высокий генетический барьер резистентности [16].

Н.А. Мухин. Результативность противовирусной терапии, как известно, может определяться прежде всего генетически детерминированными особенностями организма пациента (полиморфизм генов, регулирующих иммунный ответ организма на вирусы, в частности гена интерферона λ -3). Важное практическое значение имеют также сопутствующие ожирение, синдром инсулинорезистентности и перегрузки организма железом, злоупотребление алкоголем, табакокурение, наркотическая зависимость, коррекция которых обязательна.

Д.Т. Абдурахманов. В приведенном клиническом наблюдении у пациента отсутствовали признаки метаболических нарушений и злоупотребления алкоголем, а роль генетических маркеров в эффективности противовирусной терапии хронического гепатита В продолжает изучаться.

Н.А. Мухин. УП, как и другие некротизирующие системные васкулиты, относится к числу редких (орфанных) заболеваний, однако это не может оправдывать его позднюю диагностику. Приведенное наблюдение иллюстрирует возможные последствия несвоевременно начатой терапии УП: разрыв аневризмы почечной артерии, перфорация кишечника, осложнившаяся перитонитом, гангрена пальцев, хроническая болезнь почек IV стадии. Для диагностики УП нередко не требуются сложные дополнительные исследования, и правильный диагноз может быть установлен на основании анализа клинических проявлений. В отличие от других системных васкулитов причина многих случаев

УП, как и криоглобулинемического васкулита, известна (например, HBV и вирус гепатита С), что позволяет сочетать иммуносупрессивную и этиотропную терапию.

Возможности современной медицины позволяют значительно расширить как этиотропное, так и патогенетическое лечение, однако мощные и часто весьма агрессивные методы лечения требуют постоянного контроля нежелательных явлений. И сегодня это лечение может изменить к лучшему серьезный и даже безнадежный в прошлом прогноз.

ЛИТЕРАТУРА

1. Guillevin L., Mahr A., Callard P., Godmer P., Pagnoux C. et al. French Vasculitis Study Group. Hepatitis B virus-associated polyarteritis nodosa: clinical characteristics, outcome, and impact of treatment in 115 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2005; 84 (5): 313—22.
2. Жиляев Е.В., Дичева Д.Т., Гуленченко Ю.С., Тебеныхин В.С., Березутская О.С., Шикина Е.А., Казубова Е.А. Опыт первичной диагностики рецидивирующего узелкового полиартериита (клиническое наблюдение). *Терапевт.* 2013; 5: 48—56.
3. Trepo C. Les vascularites associes au virus de l'hepatite B. *Lyon Medical*. 1979; 241 (12): 899—902.
4. Новиков П.И., Семенкова Е.Н., Моисеев С.В. Современная номенклатура системных васкулитов. *Клиническая фармакология и терапия*. 2013; 1: 70—4.
5. Мухин Н.А., Семенкова Е.Н., Кривошеев О., Лопаткина Т.Н., Абдурахманов Д.Т., Бурневич Э., Нечаев С. HBV-ассоциированный узелковый полиартериит. *Врач*. 2005; 7: 22—6.
6. Lightfoot R.W., Michel B.A., Bloch D.A., Hunder G.G., Zvaifler N.J., McShane D.J. et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum.* 1990; 33: 1088—93.
7. Трубников Г.В., Шалагинова Е.В., Шашев Н.С., Налобина М.С. Трудности диагностики узелкового полиартериита. *Терапевтический архив*. 2003; 75 (4): 65—9.
8. Hernández-Rodríguez J., Alba M.A., Prieto-González S., Cid M.C. Diagnosis and classification of polyarteritis nodosa. *J. Autoimmun.* 2014; 48—49: 84—9.
9. Samson M., Puéchal X., Devilliers H., Ribi C., Cohen P., Bienvenu B. et al. French Vasculitis Study Group (FVSG). Long-term follow-up of a randomized trial on 118 patients with polyarteritis nodosa or microscopic polyangiitis without poor-prognosis factors. *Autoimmun Rev.* 2014; 13 (2): 197—205.
10. Ribi C., Cohen P., Pagnoux C., Mahr A., Arène J.P., Puéchal X. et al. French Vasculitis Study Group. Treatment of polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis without poor-prognosis factors: A prospective randomized study of one hundred twenty-four patients. *Arthritis Rheum.* 2010; 62 (4): 1186—97.
11. Guillevin L., Cohen P., Mahr A., Arène J.P., Mouthon L., Puéchal X. et al. Treatment of polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis with poor prognosis factors: a prospective trial comparing glucocorticoids and six or twelve cyclophosphamide pulses in sixty-five patients. *Arthritis Rheum.* 2003; 49 (1): 93—100.
12. Абдурахманов Д.Т., Розина Т.П., Новиков П.И. HBV-ассоциированный узелковый полиартериит. Эпидемиология и инфекционные болезни. *Актуальные вопросы*. 2012; 3: 71—5.
13. Семенкова Е.Н., Новиков П.И., Смитиенко И.О. Вирус-ассоциированные васкулиты. *Генетологический форум*. 2010; 3: 14—21.
14. Pagnoux C., Seror R., Henegar C., Mahr A., Cohen P., Le Guern V. et al. French Vasculitis Study Group. Clinical features and outcomes in 348 patients with polyarteritis nodosa: a systematic retrospective study of patients diagnosed between 1963 and 2005 and entered into the French Vasculitis Study Group Database. *Arthritis Rheum.* 2010; 62 (2): 616—26.
15. Guillevin L., Mahr A., Cohen P., Larroche C., Queyrel V., Loustaud-Ratti V. et al. French Vasculitis Study Group. Short-term corticosteroids then lamivudine and plasma exchanges to treat hepatitis B virus-related polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum.* 2004; 51 (3): 482—7.

16. Абдурахманов Д.Т., Лопаткина Т.Н., Игнатова Т.М., Розина Т.П., Никулкина Е.Н. Новые аналоги нуклеозидов и нуклеотидов в лечении хронического гепатита В. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2010; 4: 12—8.

REFERENCES

1. Guillevin L., Mahr A., Callard P., Godmer P., Pagnoux C. et al. French Vasculitis Study Group. Hepatitis B virus-associated polyarteritis nodosa: clinical characteristics, outcome, and impact of treatment in 115 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2005; 84 (5): 313—22.
2. Zhilyaev E.V., Dicheva D.T., Gulenchenko Yu.S., Tebenikhin V.S., Berezutskaya O.S., Shikina E.A., Kazubova E.A. Experience primary diagnosis of recurrent polyarteritis nodosa (Clinical observation). *Terapevt*. 2013; 5: 48—56. (in Russian)
3. Trepo C. Les vascularites associes au virus de l' hepatitis B. *Lyon Medical*. 1979; 241 (12): 899—902.
4. Novikov P.I., Semenkova E.N., Moiseev S.V The present nomenclature of systemic vasculitis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2013; 1: 70—4. (in Russian)
5. Mukhin N.A., Semenkova E.N., Krivosheev O., Lopatkina T.N., Abdurakhmanov D.T., Burnevich E., Nechaev S. HBV-associated polyarteritis nodosa. *Vrach*. 2005; 7: 22—6. (in Russian)
6. Lightfoot R.W., Michel B.A., Bloch D.A., Hunder G.G., Zvaifler N.J., McShane D.J. et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum*. 1990; 33: 1088—93.
7. Trubnikov G.V., Shalaginova E.V., Shashev N.S., Nalobina M.S. Difficulties in the diagnosis of polyarteritis nodosa. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2003; 75 (4): 65—9. (in Russian)
8. Hernández-Rodríguez J., Alba M.A., Prieto-González S., Cid M.C. Diagnosis and classification of polyarteritis nodosa. *J. Autoimmun*. 2014; 48—49: 84—9.
9. Samson M., Puéchal X., Devilliers H., Ribi C., Cohen P., Bienvenu B. et al. French Vasculitis Study Group (FVSG). Long-term follow-up of a randomized trial on 118 patients with polyarteritis nodosa or microscopic polyangiitis without poor-prognosis factors. *Autoimmun Rev*. 2014; 13 (2): 197—205.
10. Ribi C., Cohen P., Pagnoux C., Mahr A., Arène J.P., Puéchal X. et al. French Vasculitis Study Group. Treatment of polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis without poor-prognosis factors: A prospective randomized study of one hundred twenty-four patients. *Arthritis Rheum*. 2010; 62 (4): 1186—97.
11. Guillevin L., Cohen P., Mahr A., Arène J.P., Mouthon L., Puéchal X. et al. Treatment of polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis with poor prognosis factors: a prospective trial comparing glucocorticoids and six or twelve cyclophosphamide pulses in sixty-five patients. *Arthritis Rheum*. 2003; 49 (1): 93—100.
12. Abdurakhmanov D.T., Rozina T.P., Novikov P.I. HBV-associated polyarteritis nodosa. Epidemiology and infectious diseases. *Aktual'nye voprosy*. 2012; 3: 71—5. (in Russian)
13. Semenkova E.N., Novikov P.I., Smitienko I.O.. Virus-associated vasculitis. *Gepatologicheskii forum*. 2010; 3: 14—21. (in Russian)
14. Pagnoux C., Seror R., Henegar C., Mahr A., Cohen P., Le Guern V. et al. French Vasculitis Study Group. Clinical features and outcomes in 348 patients with polyarteritis nodosa: a systematic retrospective study of patients diagnosed between 1963 and 2005 and entered into the French Vasculitis Study Group Database. *Arthritis Rheum*. 2010; 62 (2): 616—26.
15. Guillevin L., Mahr A., Cohen P., Larroche C., Queyrel V., Loustaud-Ratti V. et al. French Vasculitis Study Group. Short-term corticosteroids then lamivudine and plasma exchanges to treat hepatitis B virus-related polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum*. 2004; 51 (3): 482—7.
16. Abdurakhmanov D.T., Lopatkina T.N., Ignatova T.M., Rozina T.P., Nikulkina E.N. New analogues of nucleosides and nucleotides in the treatment of chronic hepatitis B. *Klinicheskije perspektivy gastroenterologii, gepatologii*. 2010; 4: 12—8. (in Russian)

Поступила (received) 20.03.15