

Облитерирующий тромбангиит (болезнь Бюргера)

С.В.Сапелкин[✉], Н.А.Дружинина

ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В.Вишневого» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27

[✉]sapelkin@ixv.ru

Облитерирующий тромбангиит – хроническое воспалительное заболевание, в большинстве своем проявляющееся у пациентов молодого возраста. Первичное поражение сосудистой стенки ведет к ее дальнейшему некрозу, не затрагивая при этом эластическую мембрану сосуда. Как правило, тромбангиит поражает периферические артерии, вызывая у пациентов стандартную картину ишемии конечностей. В процесс вовлекается как венозное, так и артериальное русло, при этом у пациентов не обнаруживаются признаки атеросклероза. Тромбангиит может носить как острый, так и волновой характер, вызывая тромбозы, ишемию конечностей, которые могут в конечном счете привести к потере конечности. Несмотря на неблагоприятные исходы реваскуляризации конечностей, выживаемость пациентов с облитерирующим тромбангиитом превышает подобные показатели выживаемости у больных при атеросклеротическом поражении. Это объясняется отсутствием коронарного атеросклероза у данных больных. С учетом продолжающегося изучения патогенеза, лечение подобных пациентов до сих пор остается предметом обсуждения, а также перспективным для дальнейших научных разработок.

Ключевые слова: облитерирующий тромбангиит, тромбангиит Бюргера, иммунное воспаление, ишемия.

Для цитирования: Сапелкин С.В., Дружинина Н.А. Облитерирующий тромбангиит (болезнь Бюргера). Consilium Medicum. 2018; 20 (8): 91–95.

DOI: 10.26442/2075-1753.2018.8.91-95

Review

Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease)

S.V.Sapelkin[✉], N.A.Druzhinina

A.V.Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Bol'shaia Serpukhovskaia, d. 27

[✉]sapelkin@ixv.ru

Abstract

Thromboangiitis obliterans is a chronic inflammatory disorder that mostly manifests in young patients. The primary vessel wall lesion leads to further necrosis without affecting elastic vessel membrane. Generally thromboangiitis involves peripheral arteries resulting in typical clinical presentation of limb ischemia. Veins are involved as well as arteries whereas no signs of atherosclerosis are found in these patients. Thromboangiitis may be acute as well as it may have relapsing-remitting course causing thromboses and limb ischemia that may result in limb loss. Patients' survival is higher than corresponding survival rates in patients with atherosclerosis even despite unfavorable outcome of limb revascularization. It is explained by absence of coronary atherosclerosis in these patients. Taking into account the ongoing research on pathogenesis, treatment of such patients still remains a subject of discussion and is a promising area for further scientific developments.

Key words: thromboangiitis obliterans, Buerger's thromboangiitis, immune inflammation, ischemia.

For citation: Sapelkin S.V., Druzhinina N.A. Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). Consilium Medicum. 2018; 20 (8): 91–95. DOI: 10.26442/2075-1753.2018.8.91-95

Облитерирующий тромбангиит (ОТ) – хроническое воспалительное заболевание артерий среднего и мелкого калибра, вен с преимущественным вовлечением дистальных отделов сосудов верхних и нижних конечностей (редко церебральных и висцеральных) и последующим распространением патологического процесса на проксимальные зоны сосудистого русла.

Первым предположение о первичном воспалительном процессе в сосудистой стенке высказал в 1869 г. von Winiwarter. По его мнению, внутрисосудистый тромбоз был следствием воспаления [1]. Патологоанатомом Fridlander в 1876 г. был предложен термин «облитерирующий эндартериит», но первое классическое клиническое описание данного заболевания принадлежит опять же von Winiwarter (1878 г.). На основании клинико-анатомических исследований Leo Buerger (1908 г.) пришел к выводу, что повышение свертываемости и вязкости крови в сочетании с воспалительными изменениями сосудистой стенки приводят к развитию множественного тромбоза [2]. Он же первым показал, что при этом заболевании поражаются не только артерии, но и вены и в патогенезе заболевания придавал большое значение мигрирующему тромбофлебиту.

L.Buerger назвал данное заболевание облитерирующим тромбангиитом и считал необходимым выделить его в отдельную нозологическую форму (1910 г.). В 1955 г. на Международной ангиологической комиссии термин ОТ, обозначающий отдельную нозологическую форму, был принят официально.

Эпидемиология и патогенез

ОТ встречается у 2,6–6,7% больных с патологией сосудов нижних конечностей. Чаще болеют лица, проживающие на Ближнем Востоке, в Юго-Восточной Азии, Японии, Восточной Европе и Южной Америке [3].

Первичным звеном в этиопатогенезе ОТ некоторые авторы считают его наследственную обусловленность или генетическую предрасположенность. В последние годы возникла и новая концепция, свидетельствующая об исключительной роли собственных антигенов гистосовместимости в реализации ряда ключевых функций иммунитета, что создает предпосылки для расшифровки механизмов взаимосвязи между HLA-антигенами (human leukocyte antigens) и болезнями. Гены HLA-системы связаны с регуляцией иммунного ответа и/или являются посредниками в иммунологических реакциях [4]. При этом имеющаяся наследственная предрасположенность может оказаться нереализованной без провоцирующих факторов внешней среды. Основным подобным фактором является табакокурение, которое значимо усугубляет развитие заболевания и снижает эффект лечения. Само заболевание определяется даже как disease of young tabacco smokers (болезнь молодых курильщиков). Более 98% больных ОТ являются злостными курильщиками, а по некоторым данным – до 100% [5]. Курение, таким образом, следует рассматривать как основной провоцирующий фактор на фоне генетической предрасположенности, являющийся при этом пусковым механизмом гиперергической реакции замедленного типа, характерной для ОТ.

Анализ данных литературы последних лет свидетельствует о признании многими авторами аутоиммунного генеза ОТ. Процесс начинается в виде множественных разрывов внутренней эластической мембраны. Проведенные патогистологические исследования выявили гранулемы, содержащие гигантские клетки в области разрывов внутренней эластической пластинки, где обнаружено скопление иммуноглобулина (Ig) G, анафилаксинов С3а, С5а, циркулирующих иммунных комплексов. Образующиеся в результате повреждения сосудистой стенки антигены (измененные клетки эндотелия) активируют Т- и В-звенья иммунитета. Внутрисосудистая активация системы комплемента приводит к образованию ряда веществ, обладающих лигандными свойствами в отношении специфических рецепторов форменных элементов крови, тканевых макрофагов, тучных клеток. Следствием этих взаимодействий является образование биологически активных аминов, анафилаксинов, способных вызывать локальные или распространенные изменения кровообращения.

В основе патологии артерий при ОТ лежит иммунное воспаление, представляющее собой проявление как замедленной, так и немедленной гиперчувствительности. При ОТ преобладают продуктивные артерииты с иммунноклеточным механизмом повреждения сосудистой стенки. Реже развиваются некротические (деструктивно-инфильтративные и деструктивно-пролиферативные) артерииты, также с иммунноклеточным механизмом повреждения.

При данной болезни в крови определяются комплексы HLA-HLA-A9, HLA-B5, HLA-DR4, HLA-DR6, роль которых остается неясной. В некоторых исследованиях при ОТ обнаруживаются антиколлагеновые и антиэндотелиальные антитела. Иммуногистохимический анализ сосудистой стенки позволяет выявить отложение иммунных комплексов и молекул комплемента с распространением на среднюю и наружную оболочку. В патогенезе острой фазы поражения наблюдается активация Т- и В-клеток, а также макрофагов. Иммунному воспалению при ОТ подвергаются не только артерии, но и вены, а также сосуды системы микроциркуляции (артериолы, капилляры, вены). В хронической стадии формируются фиброз сосудистой стенки и частичная реканализация внутрипросветного тромбоза. При этом в процесс вовлекаются сопутствующие вены и нервные стволы [6].

Иммунные реакции, приводящие к повреждению эндотелия сосуда, являются первичными. Гиперкоагуляция крови играет вторичную, но очень важную роль в развитии болезни. В схематическом виде патогенез заболевания выглядит так: генетическая предрасположенность – курение – запуск аутоиммунного процесса – отек сосудистой стенки с ее повреждением – тромбозы на уровне микроциркуляторного русла – локальный тромбоз в дистальных отделах сосудистого русла.

Важнейший механизм поражения при ОТ – некротическое воспаление сосудов с внутрисосудистым тромбозом. В отличие от атеросклеротического поражения при тромбангите процесс не затрагивает внутреннюю эластическую мембрану, поэтому ОТ нельзя считать типичным васкулитом, так как в его основе лежит некроз сосудистой стенки.

Клиническая картина

ОТ – заболевание, встречающееся, главным образом, у молодых мужчин (18–40 лет). Патологический процесс всегда поражает дистальные отделы магистральных артерий нижних конечностей. В 25% случаев патологический процесс локализуется в дистальных отделах магистральных артерий верхних конечностей. Встречаются единичные случаи поражения висцеральных, коронарных и брахиоцефальных артерий при ОТ.

Таблица 1. Диагностические критерии ОТ

Большие критерии	Малые критерии
1. Начало заболевания до 40 лет 2. Курение 3. Отсутствие следующих признаков: • проксимальные поражения (сердце, атеросклеротические поражения артерий, синдром выхода из грудной клетки, аневризмы артерий) • травмы и локальные повреждения (синдром сдавления, кистозная дисплазия стенки артерии) • аутоиммунные заболевания • атеросклероз и его значимые факторы риска (диабет, артериальная гипертензия, гиперлипидемия) 4. Отсутствие поражения артерий выше уровня подколенной артерии 5. Подтверждение окклюзии дистального артериального русла методами: • доплерография • дуплексное сканирование • компьютерная томография с контрастированием • рентгеноконтрастная ангиография	1. Поверхностный мигрирующий флебит 2. Боли в стопах при ходьбе 3. Синдром Рейно 4. Поражение верхних конечностей

Таблица 2. Частота встречаемости (%) клинических симптомов ОТ в различных публикациях

	J.Olin [1]	S.Sasaki и соавт. [7]	W.Wysokinski и соавт. [8]
<i>Демография</i>			
Средний возраст, лет	42	40	30
<i>Клиническая картина</i>			
Перебегающая хромота	63	62	89
Боли покоя	81	38	89
Ишемические язвы	76	45	85
Тромбофлебит	38	16	–
Феномен Рейно	44	–	10
Цианоз/парестезии	69	–	–

Клиническая картина периферического поражения при ОТ включает в себя:

- функциональные изменения, выражающиеся в зябкости ног, парестезиях (чувство онемения, ощущение ползания мурашек, напряжение в пальцах ног, стопе, подошве стопы, икроножных мышцах), чаще во время или после продолжительной ходьбы, затем болевые ощущения;
- симптом Гольдфлама – боль при активном движении пораженной конечности и слабость в ней. В дальнейшем боль беспокоит и в состоянии покоя, особенно по ночам. Изменения кожи – бледность и цианоз – вначале выявляют только в высоко поднятой конечности, а со временем они становятся стойкими;
- симптом Бергера: больной, лежа на спине, держит поднятые вверх ноги до легкой усталости; стопа пораженной конечности приобретает мертвенно-бледный цвет, а через 2–3 мин после опускания вниз – цианотичную окраску.
- трофические расстройства: вначале – ангидроз или гипергидроз, позднее – отеки, гиперпигментация, атрофия или индурация кожи, атрофия мышц, глубокие некрозы, трофические язвы и, наконец, гангрена пальцев.

В течении заболевания выделяют 3 варианта:

- острое злокачественное генерализованное, встречающееся обычно у молодых больных (18–25 лет), когда в период от 3 мес до 1 года процесс приобретает системный характер;
- подострое волнообразное в виде обострений и ремиссий различной продолжительности;

Рис. 1. Артериография. Типичная ангиографическая картина при болезни Бюргера – окклюзия артерий голени и стопы при сохранении магистральных артерий бедра.

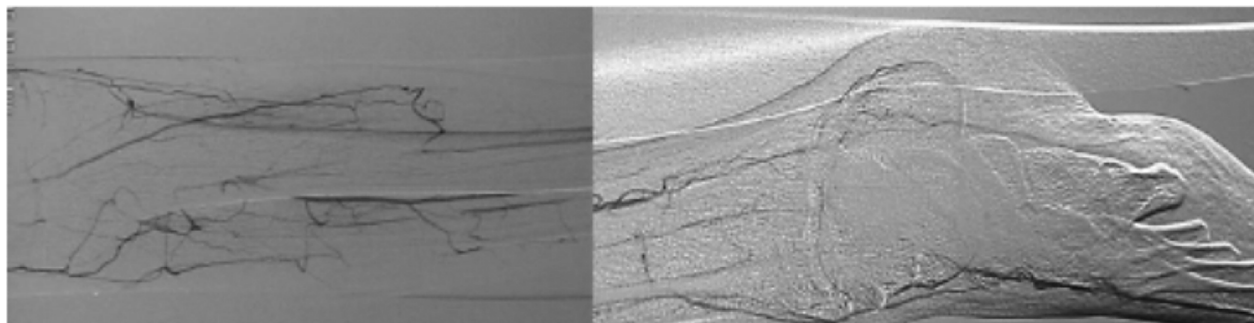
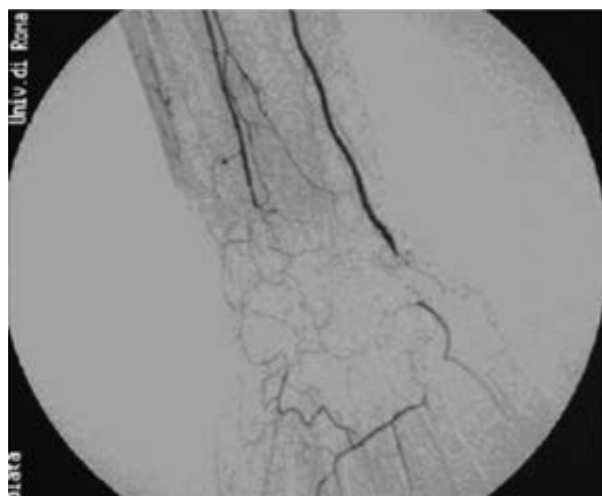


Рис. 2. Артериография. Сегментарная окклюзия артерий предплечья и кисти при ОТ.



- хроническое, постепенно прогрессирующее (болезнь развивается в течение многих лет с длительным периодом компенсации регионарного кровообращения без выраженных обострений). Это наиболее благоприятный вариант. Хроническое течение чаще наблюдается у больных в возрасте 30–35 лет и впоследствии нередко сочетается с атеросклерозом.

Для клинической характеристики поражения сосудистого русла при ОТ используют стандартную классификацию ишемии конечности:

- 1-я степень ишемии – субклинические проявления (в описании спастической стадии заболевания);
- 2-я степень – явления перемежающейся хромоты;
- 3-я степень – появление болей в покое;
- 4-я степень – наличие язвенно-некротических дефектов на стопе.

Тромбангиит, как правило, не сопровождается поражением ветвей аорты, поэтому обычные для атеросклеротического поражения шумы над бедренными артериями, брюшной аортой и ветвями дуги аорты не определяются. Характерное для ОТ поражение дистальных артерий в первую очередь устанавливают пальпацией тыльной артерии стопы, задней большеберцовой, подколенной, локтевой и лучевой артерий. Резкое ослабление пульсации или ее отсутствие свидетельствует об органическом поражении.

При вовлечении поверхностных вен конечностей заболевание начинается остро, нередко после сильного переутомления, травмы, инфекционных заболеваний (грипп, ангина и др.), местной инфекции. Первыми его признаками являются ноющие боли по ходу подкожных вен голени и стопы, реже верхних конечностей. Участки поражения

вен могут быть ограниченными (в виде горошин) или достаточно распространенными (длиной до 15–20 см). Вены утолщаются, появляется инфильтрация кожи. Больной жалуется на чувство тяжести, зуд, жжение, «налитость» конечностей; тромбофлебиты носят мигрирующий характер. Одновременно наблюдаются субфебрилитет, увеличение СОЭ, лейкоцитоз. Когда наступает период ремиссии, вены слегка болезненны, утолщены, паравазальная клетчатка уплотнена (табл. 1, 2).

В патологический процесс вовлекается и артериальное русло. При этом значительно меняется цвет кожи, которая становится отечной, цианотичной, а при опускании конечности возникает гиперемия кожных покровов. У больных развиваются отеки стоп, области голеностопных суставов. На первых этапах заболевания артериального русла можно выделить довольно короткий спастический период, в дальнейшем быстро переходящий в характерную картину тромбоза дистальных артерий конечности (рис. 1, 2).

Диагностика

В диагностике ОТ важное значение имеют дуплексное сканирование с определением сегментарного артериального давления (АД) на уровне верхней и нижней трети бедра и голени с вычислением лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ), а также анализ спектра доплеровского сигнала с определением характера кровотока по пораженным артериальным сегментам. Результаты, полученные при измерении АД на лодыжке, и величины ЛПИ при тромбангиите выше, чем у больных с соответствующими клиническими стадиями ишемии вследствие атеросклеротического поражения. Более высокие цифры АД на лодыжке и ЛПИ при данном заболевании связаны с повышенной жесткостью пораженных берцовых артерий, которые противодействуют компрессии манжеты.

Лабораторные изменения при ОТ неспецифичны. Практически отсутствуют ускорение СОЭ и лейкоцитоз. В то же время повышение концентрации С-реактивного белка отмечается более чем у 60% больных и коррелирует с индексом клинической активности васкулита. Большое внимание необходимо уделять показателям клеточного и гуморального иммунитета. Показателями истинной активности ОТ являются данные гуморального иммунитета, а именно циркулирующие иммунные комплексы IgG и IgM. Повышение их уровня требует назначения противовоспалительной терапии.

Лечение

Особое значение в лечебной программе имеет отказ от курения. Помимо общих мероприятий по купированию ишемии и воспаления особое внимание уделяется синтетическим аналогам простаглицлина (илопрост) и простаглицлину E₁ (Вазапостан) как препаратам выбора в консервативной терапии. Другие схемы включают применение

ние дезагрегантов, пентоксифиллина, прямых антикоагулянтов, антагонистов серотонина (Перитол) и периферических вазодилататоров. При неэффективности вазодилататоров и простагландина Е₁ применяют цитостатики и глюкокортикоиды (схема пульс-терапии). Применение перорального простагличина (илопрост) в рандомизированном европейском исследовании продемонстрировало уменьшение выраженности болевого синдрома, однако не привело к ускорению заживления ишемических язв [9]. Некоторые надежды возлагаются на геномную терапию, но убедительных данных по этому направлению еще недостаточно.

Местное лечение необходимо пациентам при наличии трофических нарушений. Вопрос о хирургической реваскуляризации решается после оценки дистального артериального русла. Пятилетняя проходимость подобных реконструкций значительно ниже, чем при атеросклерозе. В некоторых случаях применяются варианты нестандартных вмешательств – артериализация венозного кровотока стопы. Несмотря на неблагоприятные исходы реваскуляризации конечностей, выживаемость пациентов с ОТ превышает подобные показатели выживаемости у больных при атеросклеротическом поражении. Это объясняется отсутствием коронарного атеросклероза у данных больных.

Наиважнейшей составляющей терапии пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей (ЗАНК), включая ОТ, является профилактика тромботических событий. Структура препаратов для этой цели находится в динамическом развитии, оставаясь не до конца изученной и дискутабельной проблемой. Нерешенным остается вопрос о необходимости антитромботической терапии при артериальных реконструкциях, выборе препарата и длительности его или их применения после различных операций.

Согласно последним Российским рекомендациям (Москва, 2013), пациентам с ЗАНК показана профилактика сердечно-сосудистых осложнений в виде антиагрегантной монотерапии (ацетилсалициловая кислота – АСК в дозировке 75–325 мг или клопидогрел 75 мг в день). Отмечено преимущество данной схемы над профилактикой с применением перорального антикоагулянта варфарина в этой группе больных [10].

Рекомендации TASC II (2007 г.) декларируют, что всем симптомным больным с ЗАНК, независимо от присутствия у них в анамнезе других сердечно-сосудистых заболеваний, должна быть назначена антиагрегантная терапия на длительный срок с целью снижения риска развития сердечно-сосудистых событий [11]. Основой подобной терапии является АСК. Однако первичный метаанализ, проведенный у той же группы, не выявил статистически значимого снижения числа сердечно-сосудистых событий у больных с ЗАНК, получавших АСК без атеросклеротического поражения других бассейнов.

Рекомендации American Heart Association/American College of Cardiology (2016 г.) и European Society of Cardiology/European Society for Vascular Surgery (2017 г.) по ведению больных с заболеванием периферических артерий вновь акцентируют внимание на эффективности профи-

лактики сердечно-сосудистых осложнений с помощью антитромбоцитарной терапии, однако впервые отдельно освещена антитромботическая терапия у пациентов с ЗАНК, что существенно повлияло на обоснование тактики ведения клиническими специалистами пациентов после различных реконструктивных вмешательств на периферических артериях, поскольку до сих пор нет единого мнения в этом вопросе [12, 13]. Прием АСК у симптомных пациентов с ЗАНК обладает сильной доказательной базой в качестве профилактики развития серьезных нежелательных осложнений (сочетания нефатальных инфаркта миокарда и инсульта с сердечно-сосудистой смертью) по результатам совокупности клинических исследований.

Таким образом, к сегодняшнему дню антитромботическим стандартом терапии пациентов с ЗАНК остается АСК, но поиски новых подходов к лечению продолжают-ся. Возможные перспективы в этом направлении связаны с сочетанием АСК и не-К-зависимых пероральных антикоагулянтов [14].

Литература/References

- Olin JW. Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). *N Engl J Med* 2000; 82 (343): 864–9.
- Buerger L. Thrombo-angiitis obliterans: a study of the vascular lesion leading to presenile spontaneous gangrene. *Am J Med Sci* 1908; 136: 567–80.
- Szuba A, Cooke JP. Thromboangiitis obliterans. An update of Buerger's disease. *West J Med* 1998; 168: 255–60.
- Aerbajinai W, Tsuchiya T, Kimura A et al. HLA class II DNA typing in Buerger's disease. *Int J Cardiol* 1996; 54 (Suppl): S197–202.
- Sayin AI, Bozkurt AK, Tüzün H et al. Surgical treatment of Buerger's disease: experience with 216 patients. *Cardiovasc Surg* 1993; 1 (4): 377–80.
- Клиническая ангиология: руководство. Под ред. А.В.Покровского. В 2 т. Т. 2. М.: Медицина, 2004. / *Klinicheskaya angiologiya: rukovodstvo. Pod red. A.V.Pokrovskogo. V 2 t. T. 2. M.: Medicina, 2004. [in Russian]*
- Sasaki S, Sakuma M, Yasuda K. Current status of thromboangiitis obliterans (Buerger's disease) in Japan. *Int J Cardiol* 2000; 75: S175–S181.
- Wysokinski WE, Kwiatkowska W, Sapien-Raczowska B et al. Sustained classic clinical spectrum of thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). *Angiology* 2000; 51: 141–50.
- Oral iloprost in the treatment of thromboangiitis obliterans (Buerger's disease): double-blind, randomized, placebo-controlled trial. The European TAO Study Group. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1998; 15: 300–7.
- Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей. Российский согласительный документ. М., 2013. / *Nacional'nye rekomendacii po vedeniyu pacientov s zabolevaniyami arterij nizhnih konechnostej. Rossijskij soglasitel'nyj dokument. M., 2013. [in Russian]*
- Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg* 2007; 45 (Suppl. S): S5–67.
- Gerhard-Herman MD et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am College Cardiol* 2016.
- Aboyans V et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J* 2017; 00: 1–60.
- Anand SS et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32409-1

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Сапелкин Сергей Викторович – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния сосудистой хирургии ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В.Вишневского». E-mail: sapelkin@ixv.ru
Дружинина Наталья Александровна – клин. ординатор отд-ния сосудистой хирургии ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В.Вишневского». E-mail: dna13@mail.ru