

ЛЕКЦІЇ

Облітераційний тромбангіт: складності діагностики та терапії



**В. Є. Кондратюк¹, А. В. Бейко¹, Л. Г. Карпович¹,
Т. О. Ковганич², М. Б. Станицька², С. Х. Тер-Вартаньян²**

¹ Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

² Олександрівська клінічна лікарня м. Києва

У лекції наведено дані щодо епідеміології, етіології, патогенезу, симптомів, діагностики, диференційної діагностики та лікування облітераційного тромбангіту (ОТ). Діагностичні критерії ОТ: вік хворого до 45 років; куріння тепер або в минулому; ішемія дистальних відділів кінцівок; переміжна кульгавість; біль у кінцівках у спокої; ішемічні виразки й гангрена, що підтверджені неінвазивними васкулярними тестами; відсутність аутоімунних захворювань, патології сполучної тканини, гіперкоагуляційних станів і цукрового діабету, підтверджена за допомогою лабораторних тестів; заперечення проксимальних джерел емболів (ехокардіографія та артеріографія); постійні зміни під час проведення артеріографії у клінічно залучених і не залучених кінцівках. Клінічний діагноз ОТ можливий за відповідності всім цим критеріям. Біопсію здійснюють рідко, за умови нехарактерної симптоматики захворювання, зокрема у випадку залучення судин великого діаметра в пацієнтів, віком понад 45 років. Описано випадок із власної практики, особливість якого полягає у труднощах щодо встановлення діагнозу ОТ, пов'язаних із недостатньою поінформованістю лікарів про цей патологічний стан.

Ключові слова: облітераційний тромбангіт, венозні та артеріальні тромбози, діагностика, лікування.

Епідеміологія

Облітераційний тромбангіт (ОТ) — це сегментарне запальне захворювання артерій і вен малого й середнього діаметра верхніх і нижніх кінцівок, яке вважають васкулітом, оскільки для його гострої фази характерне запалення всіх шарів судинної стінки та оклюзивний тромбоз.

Захворюваність на ОТ становить від 5,6% серед усіх пацієнтів із хворобами периферичних артерій у країнах Західної Європи до 45–63% — в Індії, 16–66% — у Кореї та Японії і 80% — в Ізраїлі [2]. На ОТ частіше хворіють чоловіки. За даними останніх досліджень, частка пацієнтів жіночої статі з ОТ зросла з 11 до 23%, що пояснюють збільшенням кількості жінок, яким притаманне активне або пасивне куріння [25].

Етіологія і патогенез

Етіологія ОТ досі не встановлена. Відомо, що куріння відіграє провідну роль у виникненні і прогресуванні захворювання. Очищений глікопротеїн тютюну, який може виявлятися в курців, імовірно, змінює реактивність судин [32]. Тісний зв'язок між курінням і активністю ОТ доводить збільшення вмісту показника активного куріння — метаболіту нікотину котоніну в сечі [24]. Аналіз генетичних механізмів розвитку захворювання наразі не виявив певної моделі HLA-гаплотипів серед пацієнтів із ОТ. Роль гіперкоагуляції як одного з можливих патогенетичних чинників доводить дослідження, у ході якого в пацієнтів з ОТ порівняно зі здоровими особами було встановлено вдвічі вищий рівень активатора плазміногену уроркінази та на 40% нижчий рівень інгібітора активатора вільного плазміногену I [7]. Ендотеліальну дисфункцію з розвитком ОТ пов'язує виявлення високого титру антитіл до ендотеліну, клітин ендотелію та порушення ендотелій-опосередкованої вазорелаксації периферичних судин, що корелювало із тяжкістю патології [22]. Припускають також інфекційну етіологію ОТ внаслідок поганої гігієни порожнини рота [1]. Хворі з генералізова-

Стаття надійшла до редакції 24 квітня 2014 р.

Кондратюк Віталій Євгенович, д. мед. н., проф. кафедри
E-mail: Kondratyuk-vital@mail.ru

© В. Є. Кондратюк, А. В. Бейко, Л. Г. Карпович, Т. О. Ковганич,
М. Б. Станицька, С. Х. Тер-Вартаньян, 2014

ним періодонтитом мали значно вищі титри IgG- або IgM-антитіл до кардіоліпіну, і їх рівні були значно вищими в курців порівняно з особами, які не курять [6]. Виявлення в судинній стінці пацієнтів антитіл – антиядерних, до еластину, колагену I і III типів, нікотину, депозитів імуноглобуліну (Ig) G, IgC3 та IgC4 і до кардіоліпіну – може свідчити на користь імунної теорії розвитку ОТ [23, 33]. У роботі К. Halacheva та співавторів зразки біоптатів артерій пацієнтів з ОТ були досліджені імуногістохімічним методом на наявність фактора некрозу пухлин α й експресію молекул міжклітинної адгезії-1 (ICAM-1), молекул адгезії судинного ендотелію-1 (VCAM-1) та E-селектину [13]. Доведено, що при ОТ активуються ендотеліальні клітини, а ушкодження судин пов'язане із секрецією фактора некрозу пухлин α запальними клітинами, що інфільтрують тканини, а також експресію ICAM-1, VCAM-1 та E-селектину на ендотеліальних клітинах разом з адгезією лейкоцитів.

Клінічні ознаки. Класичний пацієнт з ОТ – це чоловік віком до 45 років, який курить. Частіше ОТ дебютує як тромбофлебіт, що в подальшому набуває характеру міграції й супроводжується ознаками артеріальної недостатності кінцівок. У 75 % пацієнтів ОТ уражає нижні кінцівки, у 20 % – одночасно верхні й нижні і у 5 % – лише артерії верхніх кінцівок. Найчастіше до патологічного процесу залучаються передня (41,4 %) або задня (40,4 %) великогомілкової артерії і ліктьова артерія (11,5 %) [35]. Зазвичай ОТ уражає більше двох кінцівок. До типових клінічних ознак належать ішемічні виразки (87 %), біль у кінцівках у спокої (78 %), переміжна кульгавість (58 %), поверхневий тромбофлебіт (17,6 %) і феномен Рейно (11 %) [3]. На виявленні клінічних симптомів ґрунтується класифікація ОТ за Резерфордом (табл. 1).

Клініко-патоморфологічна класифікація Леріша – Фонтейна дає змогу визначити тяжкість хронічного ішемічного синдрому [29] (табл. 2).

Т а б л и ц я 1

Класифікація ОТ за Резерфордом

Стадія	Категорія	Клінічні симптоми
0	0	Безсимптомна
I	1	Легка кульгавість
I	2	Помірна кульгавість
I	3	Тяжка або виражена кульгавість
II	4	Біль у стані спокою
III	5	Ішемічні виразки, що не поширюються за межі пальців
IV	6	Тяжкі ішемічні виразки або гангрена

Кульгавість у склепінні стопи – специфічна рання ознака ОТ. У міру прогресування хвороба уражає судини литки і зрештою спричиняє біль у спокої та ішемічні виразки на стопі, пальцях стопи й пальцях рук. Ішемія верхніх кінцівок клінічно наявна у 40–50 % пацієнтів, але за результатами тесту Алена може бути виявлена у 63 % пацієнтів, а за допомогою артеріограми кисті та передпліччя – у 91 % [14]. Під час тесту Алена лікар великими пальцями перетискає променеві й ліктьові артерії однієї руки пацієнта. Пацієнт розтискає кулак, після чого лікар припиняє тиск на променеву артерію, водночас не припиняючи тиск на ліктьову. Якщо променева артерія дистальніше від заг'ястка прохідна, шкіра кисті швидко повертається до нормального кольору (негативний тест). Якщо артерія оклюзована, кисть залишається блідою (позитивний тест). Маневр повторюють із припиненням тиску на ліктьову артерію та зі збереженням тиску на променеву.

У 40–60 % випадків спостерігають поверхневий тромбофлебіт, що мігрує (*phlebitis saltans*) і рецидивує в молодих пацієнтів [17]. Тромбофлебіт глибоких вен не є типовим і слугує підставою запідозрити інший діагноз, наприклад хворобу Бехчета.

Т а б л и ц я 2

Класифікація Леріша – Фонтейна

Стадії	Симптоми	Патофізіологія	Патофізіологічна класифікація
I	Без симптомів або біль під час тривалої ходьби на довгі відстані	Відносна гіпоксія	«Німа» артеріопатія
II A	Біль під час ходьби/відстань безболісної ходьби > 200 м		Стабільна артеріопатія
II B	Відстань безболісної ходьби < 200 м	Шкірна гіпоксія, тканинний ацидоз, ішемічний неврит	Нестабільна артеріопатія
III A	Біль у стані спокою, артеріальний тиск на кісточках > 50 мм рт. ст.		
III B	Біль у стані спокою, артеріальний тиск на кісточках < 50 мм рт. ст.		
IV	Трофічні ураження, некроз або гангрена	Шкірна гіпоксія, тканинний ацидоз, некроз	Сформована (розвинена) артеріопатія

Системні ознаки та симптоми в пацієнтів з ОТ спостерігаються вкрай рідко. Іноді до патологічного процесу залучаються вісцеральні судини й розвивається ішемія травного тракту, яка викликає біль у животі, діарею, втрату маси тіла, мелену, перфорацію кишки або мезентеріальний інфаркт. У поодиноких випадках ішемія тонкого кишечника та непрохідність товстого кишечника були першим виявом ОТ [36]. Ураження вісцеральних судин може бути результатом атеросклерозу, якому ОТ сприяв або ж був із ним пов'язаний. Тому в разі, коли ОТ виникає в незвичному місці, для діагнозу потрібна ідентифікація типових запальних уражень судин за допомогою гістопатологічних досліджень.

Клінічним виявом залучення центральної нервової системи при ОТ можуть бути транзиторні ішемічні атаки або ішемічний інсульт. Посмертні гістологічні дослідження показали наявність запалення артерій середнього і малого діаметра м'яких мозкових оболонок або власне мозкових оболонок чи вен [28]. Залучення до патологічного процесу коронарних артерій спостерігається вкрай рідко та призводить до гострого інфаркту міокарда [15, 30].

У 13% хворих на ОТ відзначається суглобовий синдром у передоклюзивній фазі захворювання, для якого характерні повторні епізоди неерозивного артриту великих суглобів (частіше одного або двох суглобів зап'ястя та колінних), що мігрує [19]. Тривалість ознак і симптомів коливається від 2 до 14 днів. Проблеми із суглобами передують діагнозу ОТ у середньому на 10 років.

Діагностика ОТ

Зазначимо, що не існує жодного специфічного лабораторного тесту для діагностики ОТ. Серологічні дослідження дають змогу заперечити ревматичну патологію, що має схожі з ОТ клінічні симптоми.

Спектр діагностичних досліджень при ОТ

- Лабораторні: загальні аналізи крові та сечі, біохімічне дослідження крові (рівень глікемії, АЛТ, АСТ, білірубін, креатинфосфокіназа, креатинін, ліпідограма), С-реактивний білок, кріоглобуліни, протеїни G та S, антитромбін III, фактор V Лейдена, протромбін і гомоцистеїн.

- Серологічні: ревматоїдний фактор, антинуклеарні антитіла, антицентромерні антитіла, антитіла до Scl-70, антифосфоліпідні антитіла.

- Токсикологічні: визначення кокаїну та канабіноїдів.

- Інструментальні: доплерографія артерій та вен (визначення лінійної швидкості кровоплину), ангіографія, доплерехокардіографія та комп'ютерна томографія з контрастуванням (для заперечення потенціального джерела емболів), рентгенографія кистей (для заперечення кальцинозу).

- Біопсія (у разі залучення проксимальних артерій або незвичної локалізації процесу).

Джерела емболів установлюють за допомогою ехокардіографії та ангіографії. У проксимальних артеріях не повинні виявлятися ознаки атеросклерозу, аневризми або інші причини емболізації. У випадках залучення проксимальних артерій або незвичної локалізації для діагностики ОТ потрібен патоморфологічний аналіз зразка тканини.

Біопсія не обов'язкова для діагностики й виконується за нехарактерної симптоматики захворювання, зокрема в разі залучення судин великого діаметра в пацієнтів середнього та похилого віку.

Сьогодні найприйнятнішими вважають критерії діагностики ОТ, запропоновані J. W. Olin. Діагноз ОТ вірогідний, коли в пацієнта наявні всі 6 критеріїв [31].

Діагностичні критерії ОТ

1. Початок у віці до 45 років.
2. Куріння (поточне або в нещодавньому минулому).
3. Ішемія дистальних відділів кінцівок (підколінна та/або внутрішньоплечова), така як кульгавість, біль у кінцівках у спокої, ішемічні виразки й гангрена, що підтверджені неінвазивними тестами.
4. Відсутність автоімунних захворювань, патології сполучної тканини та гіперкоагуляційних станів, підтверджена за допомогою лабораторних, серологічних тестів, і відсутність цукрового діабету.
5. Заперечення проксимальних джерел емболів (ехокардіографія та артеріографія).
6. Постійні зміни при артеріографії у клінічно залучених і не залучених кінцівках.

Лікування

Найефективніше лікування ОТ — це відмова від куріння (клас I, рівень доказів B). Слід використати всі можливі способи заохочення пацієнта відмовитися від тютюну, тому що лише 43–70% пацієнтів кидають курити. Можливе застосування фармакологічних засобів — нікотинзамісної терапії, бупропіону та селективного антагоніста канабіноїдних рецепторів (рिमонабант).

Медикаментозне лікування

Антикоагулянти. Гепарин по 5–10 тис. ОД кожні 6 год протягом 10 діб, або еноксапарин (20–40 мг підшкірно 1 раз на добу), або надропарин (0,3 мл підшкірно 1 раз на добу); у подальшому прийом непрямих антикоагулянтів (варфарин). Цільовий рівень міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) становить 2–3 ум. од.

Антиагреганти. Ацетилсаліцилова кислота ефективно запобігає небажаним подіям у пацієнтів із захворюваннями периферичних судин (клас I, рівень доказів A), однак вона не показана для ліку-

вання симптомів переміжної кульгавості. Клопідогрель порівняно з ацетилсаліциловою кислотою має значніший ефект щодо зменшення кількості вторинних подій у пацієнтів із атеросклерозом (клас I, рівень доказів B). Однак немає доказів зменшення симптомів кульгавості при тривалому лікуванні клопідогрелем. Цилостазол — інгібітор фосфодіестерази III типу — пригнічує цАМФ-фосфодіестеразу (клас I, рівень доказів A), збільшує рівень цАМФ у тромбоцитах, пригнічує агрегацію тромбоцитів і сприяє розслабленню гладенької мускулатури. З метою попередження розвитку побічних явищ (головокружіння, головного болю, діареї) терапію слід починати з 50 мг 1 раз на добу, потім через тиждень збільшити дозу до 50 мг двічі на добу і, за умови доброї переносності, до 100 мг двічі на добу.

Пентоксифілін — похідне метилксантину, що сприяє поліпшенню еластичних властивостей еритроцитів, зменшенню в'язкості крові, пригнічує агрегацію тромбоцитів і зменшує рівень фібриногену, — у хворих на ОТ використовується по 400 мг тричі на добу (клас IIb, рівень доказів A). Пентоксифілін дає змогу збільшити відстань безболісної ходьби, проте ефект від його тривалого застосування щодо покращення якості життя обмежений.

З метою лікування переміжної кульгавості в пацієнтів з ОТ можливе застосування нафтидрофурилу, левокарнітину, пропіоніл-карнітину, L-аргініну, буфломедилу, кетансерину, ніацину, гінкго білоба (усі — клас IIb, рівень доказів B).

Дигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів (амлодипін, фелодипін, ніфедипін) ефективні за наявності вазоспазму.

Похідні простагліцину, за даними кількох досліджень, виявилися ефективнішими за плацебо при ОТ. Відомо, що вони сприяють розслабленню гладенької мускулатури судин, знижують агрегацію тромбоцитів і пригнічують хемотаксис та клітинну проліферацію, зумовлюючи вазодилатаційний, антиагрегантний і антипроліферативний ефекти. У рандомізованому дослідженні пацієнти з ОТ, що мали біль у спокої, з трофічними змінами або без них отримували внутрішньовенно ілопрост або плацебо. Через 21–28 днів перфузії у 85 % пацієнтів, які отримували ілопрост, і в 17 %, які отримували ацетилсаліцилову кислоту, загоїлися трофічні ураження або зник біль. Через 6 міс 18 % пацієнтів з групи ацетилсаліцилової кислоти потребували ампутації, тоді як у групі ілопросту таких хворих було втричі менше — 6 % [12]. Ще в одному дослідженні внутрішньовенно застосування ілопросту в дозі 1 нг/кг на 1 хв часто та випадків повного одужання без болю або великої ампутації становила 60 % за 24 тиж [4].

Результати подвійного сліпого рандомізованого контрольованого дослідження використання перорального активного аналога простагландину I2 берапросту натрію з метою лікування переміжної

кульгавості засвідчили, що він не зменшив її виявів у пацієнтів із захворюванням периферичних артерій [26]. Така різниця ефективності пероральних та внутрішньовенних простагландинів частково може бути зумовлена тим, що госпіталізовані для парентерального введення препарату пацієнти більш схильні до обмеження куріння порівняно з такими, яких лікували перорально в амбулаторних умовах. Інші синтетичні аналоги простагліцину (еппростенол і трепростиніл) потребують подальших досліджень щодо їх ефективності та безпечності при лікуванні хворих з ОТ.

Антагоністи ендотелінових рецепторів. Дослідження ролі ендотеліну-1 у патогенезі ОТ встановило підвищення його рівня в сироватці крові в пацієнтів із ОТ [8]. J. De Nago та співавтори доповіли про покращення клінічних, ангіографічних ознак та функції ендотелію в 92 % із 13 пацієнтів, яким призначали антагоніст ендотеліну бозентан перорально в дозі 65 мг двічі на день протягом місяця та 125 мг двічі на день у подальшому, незважаючи на куріння [9]. До препаратів цієї групи також зараховують амбризентан, таксентан, меситентан, проте ефективність їх у лікуванні пацієнтів з ОТ ще не доведена.

Хірургічну реваскуляризацію в пацієнтів з ОТ здійснюють нечасто через дифузне ураження судин. Її ефективність низька внаслідок розвитку облітерації або тромбозу шунтів. Успішність реконструктивних операцій пов'язана з курінням: рівень прохідності судин вищий у тих, хто кинув курити, порівняно з хворими, які не позбулися цієї згубної звички (67 проти 35 %) [34].

Симплектомію, зокрема лапароскопічним методом, виконують для зменшення спазму артерій у пацієнтів з ОТ. У деяких пацієнтів вона викликає короточасне полегшення болю й загоєння виразок, але її ефект нетривалий [27].

Оментопексія — це метод, який потребує належної мобілізації сальника й більше часу на проведення операції, що підвищує кількість післяопераційних ускладнень (інфікування рани, киля тощо) [16].

Метод Ілізарова дуже ефективний для стимуляції неоангіогенезу при ОТ [5]. Стимуляція спинного мозку (ССМ) пригнічує симпатичну вазоконстрикцію та покращує периферичну мікроциркуляцію за даними індексу регіональної перфузії, таким чином збільшуючи життєздатність кінцівок, сприяючи загоєнню трофічних виразок та запобігаючи ампутації, попри те, що пацієнти не відмовлялися від куріння [10]. За результатами іншого дослідження зроблено висновок, що ССМ — не лише ефективна стратегія для контролю за болем, а й терапевтичний вибір для покращання перфузії кінцівок на початкових стадіях захворювання [11].

Внутрішньом'язове введення фактора росту судинного ендотелію (ФРСЕ) пацієнтам з ОТ з

метою стимуляції ангиогенезу супроводжувалося загоєнням ішемічних виразок, збільшенням кількості колатеральних судин навколо ділянок ін'єкцій [18]. Клітини-попередники ендотелію (КПЕ) належать до популяції незрілих клітин, що здатні диференціюватися в ендотеліальні клітини. У дорослих КПЕ можуть розташовуватися в кістковому мозку (КМ), вони більш здатні до проліферації та міграції, ніж високодиференційовані ендотеліальні клітини. Системне призначення ФРСЕ збільшує мобілізацію КПЕ з КМ у периферичній крові, а мобілізовані КПЕ сприяють відновленню судин.

Найвні дані щодо ефективності ін'єкцій аутологічних клітин КМ в ішемізовані кінцівки [37]. Клітинна терапія з використанням моноклеарних клітин кісткового мозку і моноклеарних клітин периферичної крові має позитивні результати в пацієнтів із захворюваннями периферичних артерій і ОТ. Жирова тканина слугує ідеальним ресурсом мезенхімальних стовбурових клітин (МСК). МСК жирової тканини (МСКЖТ) мають схожі характеристики зі стромальними клітинами кісткового мозку [21]. МСКЖТ диференціюються в ендотеліальні клітини й мають проангіогенний ефект. У дослідженні Н. С. Lee та співавторів внутрішньом'язові ін'єкції МСКЖТ у 15 пацієнтів з ОТ зумовили клінічне покращення та утворення численних судинних колатералей за даними ангиографії через 6 міс після імплантації МСКЖТ у 66,7 % пацієнтів [20]. Проте існує необхідність подальших масштабних досліджень для оцінки довготривалих ефектів терапії стовбуровими клітинами.

Випадок із практики

Хворий Ю., 28 років, госпіталізований у II ревматологічне відділення Олександрівської клінічної лікарні (ОКЛ) м. Києва 17.01.2014 р. При надходженні скаржився на сильний біль у I пальці та в ділянці склепіння лівої стопи, в обох гомілкях, що виникав під час фізичного навантаження (ходьба по рівній місцевості) та в спокої, постійне відчуття холоду в стопах і побіління пальців ніг. Звернув увагу на ділянку почорніння, яка з'явилася біля нігтьового валика I пальця лівої стопи, що супроводжувалося підвищенням температури тіла до 37,5 °С.

Анамнез захворювання: вважає себе хворим із квітня 2013 р., коли вперше відчув інтенсивний біль ниючого характеру в ділянці склепіння лівої стопи, який виникав під час фізичного навантаження (біг, швидка ходьба) і змушував зупинятися. У травні 2013 р. відчув різкий біль у ділянці правого зап'ястя, виник біль, припухлість, почервоніння та ущільнення внутрішньої поверхні середньої третини правого передпліччя, а через декілька днів аналогічні зміни відбулися на внутрішній поверхні

середньої третини лівого передпліччя, з'явився виражений біль і поколювання в кінчиках усіх пальців лівої кисті при дотиках. За місцем мешкання звернувся по медичну допомогу до хірурга, який встановив діагноз «тендовагініт» і призначив місцеве лікування та пероральний прийом нестероїдних протизапальних препаратів з незначним покращенням стану — зменшенням інтенсивності болю. Протягом липня — серпня 2013 р. хворий завважував періодичне самостійне зникнення та появу припухлості й болючості обох передпліч, при цьому біль у кінчиках пальців лівої кисті, у I пальці та у склепінні лівої стопи зберігався постійно. У вересні 2013 р. з'явилися біль, припухлість, ущільнення та почервоніння за ходом великої поверхневої вени лівої гомілки, а через тиждень подібні зміни відбулися за ходом великої поверхневої вени на правій гомілці. Лікувався місцево (назви препаратів не пам'ятає) з незначним ефектом — відзначав рецидиви болю та припухлості на нижніх кінцівках. З листопада 2013 р. завважив посилення болю в I пальці та в склепінні лівої стопи, що виникав у спокої, під час нічного сну і змушував прокидатися, появу невеликої ділянки почорніння біля бічної поверхні нігтьового валика I пальця, постійне відчуття холоду в стопах. Періодично турбував біль в обох гомілках. Звернувся по медичну допомогу (до терапевта, хірурга, травматолога). На амбулаторному етапі в листопаді 2013 р. хворому було проведено низку лабораторно-інструментальних досліджень.

Загальний аналіз крові: гемоглобін — 153 г/л, еритроцити — $4,47 \cdot 10^9$ /л, лейкоцити — до $12 \cdot 10^9$ /л з паличкоядерним зсувом — до 10 %, сегментоядерні — 50 %, лімфоцити — 32 %, моноцити — 6 %, еозинофіли — 2 %, ШОЕ — 8 мм/год. Біохімічний аналіз крові: С-РБ++, РФ+, АСЛО — 400 МО/мл, сечова кислота — 419 ммоль/л, загальний білок — 73 г/л, альбумін — 35 г/л.

За даними ЕКГ ритм синусовий, регулярний, ЧСС — 70 за 1 хв, вертикальне положення електричної осі серця.

Під час рентгенографії кистей кістково-травматичних, деструктивних, дегенеративних змін не виявлено.

Флюорографія органів грудної клітки патологічних відхилень не показала.

На початку січня 2013 р. хворий завважив підвищення температури тіла до 37,5 °С і рецидив гіперемії та ущільнення в ділянці лівої гомілки. Проведено ультразвукове дослідження (УЗД) вен нижніх кінцівок, за даними якого виявлено такі зміни: зліва у великій підшкірній вені (ВПВ) від рівня верхньої третини гомілки й до медіальної кісточки кровоплин не визначався, у просвіті ВПВ у цьому сегменті визначалися ехогенні структури. Хворий звернувся до ревматолога, за рекомендацією якого було здійснено широкий спектр імунологічних дослі-

джен на наявність антинуклеарних антитіл (АНА), антитіл до нативної ДНК, антигену Сміта (Sm), рибонуклепротеїду (RNP), Ro-SSA, La-SSB, Scl-70, р-ANCA, с-ANCA, Jo-1, рибосомального протеїну, IgM-, IgG-антикардіоліпінових антитіл, які не виявили жодних діагностичних титрів.

Біохімічний аналіз крові: РФ — негативний, С-РБ — 20,0 мг/л, АСЛО — 283 МО/мл, креатинфосфокіназа — 62 од./л, цукор крові — 5,0 ммоль/л.

17.01.2014 р. у зв'язку з наростанням болю в ділянці склепіння лівої стопи та некрозом шкіри I пальця, боєм в обох гомілках, переміжною кульгавістю госпіталізований у II ревматологічне відділення ОКЛ.

Анамнез життя: народився в строк, зростав і розвивався відповідно до віку. Туберкульоз, хворобу Боткіна, цукровий діабет, венеричні захворювання, інші хронічні захворювання і травми заперечує. Професійно займається боротьбою. Медикаментозної алергії не відзначав. Спадковий анамнез не обтяжений. Надмірне вживання алкоголю заперечує. Курить кальян близько 2 разів на тиждень протягом останніх 4 років.

Об'єктивно: загальний стан відносно задовільний, положення в ліжку активне. Свідомість збережена. Статура нормостенічна, нормального харчування. Шкірні покриви блідо-рожевого кольору, спостерігаються дигітальні васкуліти: точкові, навколо нігтьового ложа II—III пальців правої кисті. Пальці кистей бліді, кінчики пальців холодні на дотик. На нижніх кінцівках — ділянки некрозу біля нігтьового валика та кінчика I пальця лівої стопи (рис. 1). Пальці стоп бліді, холодні на дотик. По внутрішній поверхні правої гомілки за ходом ВПВ візуалізується лінія гіперпігментації, пальпаторно визначається ущільнений еластичний тяж. Температура тіла 37,1 °С. Пульс на правій руці не визначається, на лівій руці послаблений, ритмічний, 65 за 1 хв. Позитивний тест Алена на правій



Рис. 1. Ішемічні виразки в ділянці нігтьового валика та кінчика I пальця лівої стопи

руці і слабо позитивний на лівій. Пульс на *a. dorsalis pedis* значно послаблений, більше зліва. Позитивний симптом плантарної ішемії Опеля (побіління шкірних покривів стоп обох кінцівок при підйомі їх під кутом 45° відбулося через 6 с), позитивна реакція на проби Гольдфлама й Самуелса (у положенні на спині з підведеними над ліжком ногами під час виконання згинання та розгинання в гомілковостопних суглобах через 20 рухів хворий відзначив стомленість у нозі, одночасно із цим через 5 с відбулося збліднення стоп). Позитивний симптом стискання нігтьового ложа, який полягає в тому, що після стискання кінцевої фаланги I пальця стопи в передньо-задньому напрямку протягом 5—10 с у здорових людей збліднення нігтьового ложа, яке настало, негайно змінюється нормальним забарвленням. У хворого біла пляма зникла протягом 7 с. Артеріальний тиск — 110/70 мм рт. ст. на обох руках, 125/75 мм рт. ст. на обох ногах. Вени та артерії шії візуально не змінені. При перкусії межі абсолютної та відносної тупості серця не змінені. При аускультатії серця тони звучні, ритмічні, «м'який» систолічний шум на верхівці. Частота дихальних рухів — 18 за 1 хв. При перкусії ясний тон над усіма ділянками легень. При аускультатії над легенями везикулярне дихання, хрипів немає. Язик звичайних розмірів, рожевий, незначно обкладений білим нальотом у ділянці кореня, сосочки збережені. Живіт м'який, не збільшений у розмірах, під час поверхневої пальпації не болючий у всіх відділах, бере участь у диханні. Під час глибокої пальпації за Образцовим відрізки товстого кишечника звичайного розміру та форми, не болючі. Розміри печінки за Курловим (9×8×6 см), при пальпації край гострий, м'який, рухливий, не болючий. Селезінка пальпаторно не визначається. Симптом Пастернацького негативний з обох боків. Периферичних набряків немає. Суглобовий статус: суглоби зовні не змінені, пальпаторної болючості не визначається, обсяг рухів в усіх суглобах збережений. Біль у м'язах під час пальпації не визначається. Щитоподібна залоза при пальпації еластичної консистенції, не збільшена в розмірах.

У відділенні здійснено низку досліджень. У згальному аналізі крові патологічних відхилень не встановлено, за винятком незначного прискорення ШОЕ до 15 мм/год. Загальний аналіз сечі: питома вага — 1011, лейкоцитів 4—6 у полі зору, поодинокі змінені та незмінені еритроцити. Біохімічний аналіз крові: рівні креатиніну, сечовини, білірубину, глікозильованого гемоглобіну в межах норми.

Відзначалися патологічні зміни в ліпідограмі: загальний холестерин — 5,79 ммоль/л, ліпопротеїни низької щільності — 4 ммоль/л, ліпопротеїни дуже низької щільності — 0,68 ммоль/л, ліпопротеїни високої щільності — 1,11 ммоль/л, тригліцериди — 3,43 ммоль/л, коефіцієнт атерогенності — 4,22.

Коагулограма: фібрин — 11 г/л, фібриноген — 2,75 г/л, активований час рекальцифікації — 61 с, протромбіновий індекс — 92 %.

Здійснено інструментальні дослідження. Капіляроскопія: фон блідий, рожевий, форма капілярів у вигляді шпильок, ком, капілярні бранші сегментарно звужені. Кількість капілярів в одному лінійному міліметрі нормальна — 12–13. Кровоплин не диференціюється, розширене привідне кільце, поодинокі крововиливи. Спастичний тип капіляроскопічної картини.

ЕКГ: ритм синусовий, регулярний, ЧСС — 69 за 1 хв, вертикальне положення електричної осі серця, помірні зміни міокарда.

ДопплерЕхоКГ: мінімальна регургітація та помірний пролапс на мітральному клапані до 5 мм, мінімальна регургітація на трикуспідальному та клапані легеневої артерії, аортальний клапан без особливостей. Морфометричні параметри серця та аорти в межах норми: діаметр аорти — 2,94 см, діастолічний розмір лівого передсердя — 3,35 × 5,0 см, правого передсердя — 3,9 см, правого шлуночка — 2,48 см, кінцеводіастолічний об'єм лівого шлуночка (ЛШ) — 87 мл, кінцевосистолічний об'єм ЛШ — 37 мл, фракція викиду ЛШ — 59 %, задня стінка та міжшлуночкова перегородка — обидві 1,08 см, визначаються додаткові хорди в порожнині ЛШ.

УЗД органів черевної порожнини: патологічних змін внутрішніх органів черевної порожнини не виявлено.

УЗД артерій та вен кінцівок: верхні кінцівки — вени прохідні. Праворуч: плечова та ліктьова артерії прохідні, тромбоз дистального відділу променевої артерії. Ліворуч: плечова та променева артерії прохідні, тромбоз дистального відділу ліктьової артерії. Нижні кінцівки — здухвинні артерії, загаль-

ні стегові артерії прохідні з обох боків. Оклюзія дистального відділу задньої великогомілкової артерії обох кінцівок. Глибокі вени прохідні з обох боків. Ліворуч — тромбоз ВПВ у ділянці гомілки та підшкірних вен на тильній поверхні стопи.

У подальшому в клінічній лікарні «Феофанія» хворому проведено ангиографію судин верхніх і нижніх кінцівок, яка показала: нижні кінцівки ліворуч — ліва передня великогомілкова артерія — дистальна оклюзія; ліва задня великогомілкова артерія — дистальна оклюзія; ліва малогомілкова артерія заповнюється через колатералі, артерії стопи заповнюються через колатералі. Праворуч: права задня великогомілкова артерія — оклюзія; права малогомілкова артерія — оклюзія, артерії стопи заповнюються через колатералі передньої великогомілкової артерії. Верхні кінцівки: права променева артерія — оклюзія в проксимальному відділі; права ліктьова артерія прохідна, артерії правої кисті частково заповнюються через колатералі. Ліва променева артерія прохідна; ліва ліктьова артерія — оклюзія, артерії лівої кисті частково заповнюються (рис. 2–5).

На підставі скарг хворого, анамнезу захворювання, анамнезу життя (молодий вік, чоловіча стать, регулярне куріння кальяну), клінічних даних, функціональних тестів, даних лабораторних та інструментальних (УЗД, ангиографія) досліджень (особливо необхідно наголосити на наявності рецидивних тромбофлебітів кінцівок, що мігрують, синдрому Рейно, дигітальних васкулітів верхніх і нижніх кінцівок, дигітального некрозу на нижніх кінцівках унаслідок ішемічного пошкодження) за умов відсутності облітераційного атеросклерозу, дифузних захворювань сполучної тканини (підтверджено серологічно), патології систе-

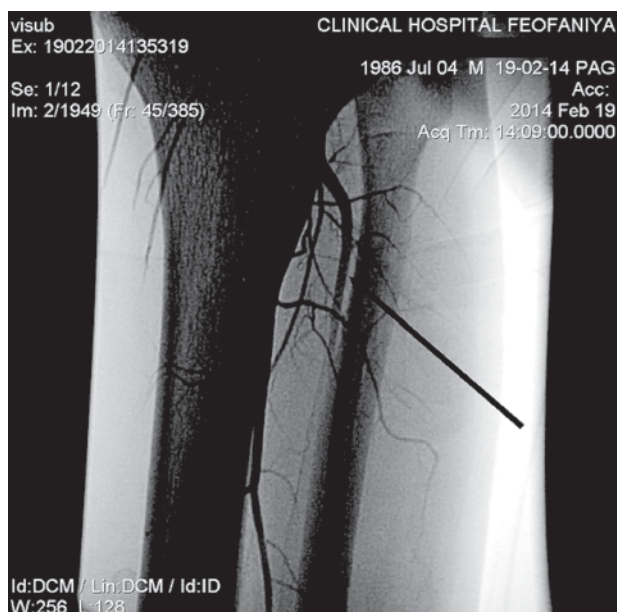


Рис. 2. Оклюзія лівої задньої великогомілкової артерії

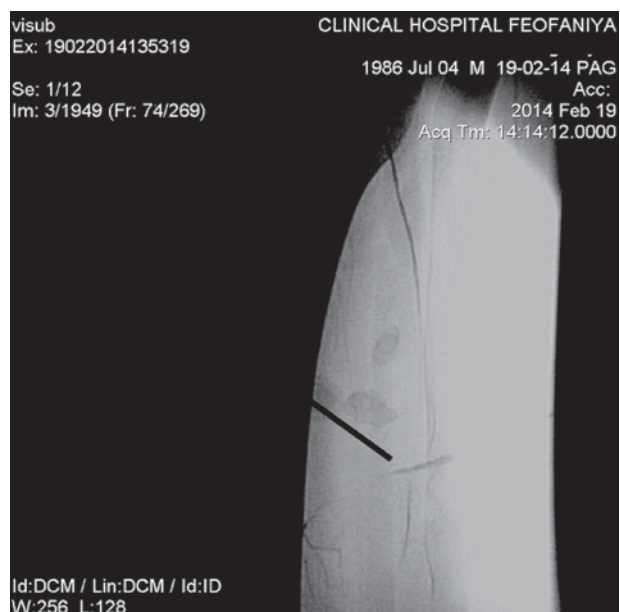


Рис. 3. Оклюзія правої задньої великогомілкової артерії

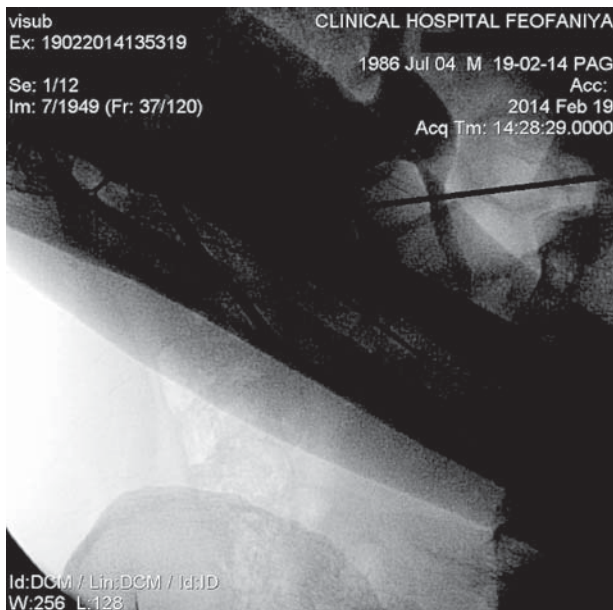


Рис. 4. Оклюзія правої променевої артерії

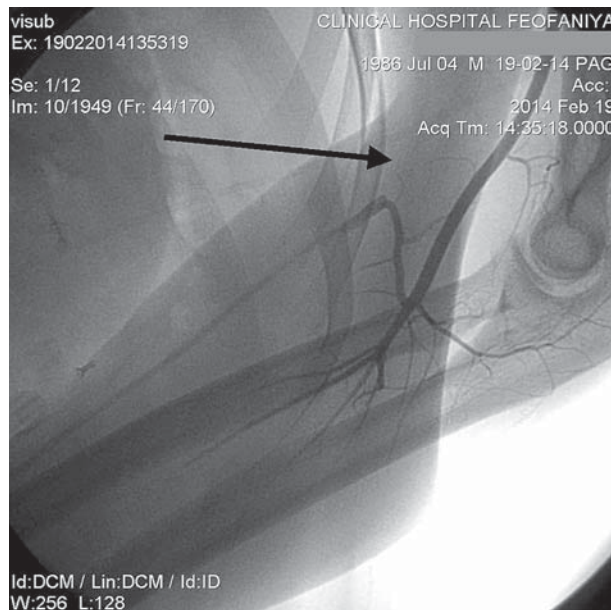


Рис. 5. Оклюзія лівої ліктьової артерії

ми крові, ендокринних патологій (насамперед цукрового діабету), вібраційної хвороби та ембологенних захворювань встановлено діагноз: «Облітераційний тромбангіт, розгорнута стадія, периферична форма, активність II ступеня з оклюзивним ураженням: великих артерій верхніх кінцівок (тромбоз правої променевої та лівої ліктьової артерій), великих артерій нижніх кінцівок (тромбоз дистальних відділів лівої передньої та задньої великогомілкової артерії, правої задньої великогомілкової артерії, правої малоомілкової артерії), вен нижніх кінцівок (тромбоз великих підшкірних вен гомілок, підшкірних вен тильної поверхні лівої стопи), дрібних артерій і вен (дигітальні васкуліти, синдром Рейно), шкіри (некроз I пальця лівої стопи). Пропалс мітрального клапана I ступеня. Додаткові хорди в лівому шлуночку».

Проведене лікування: еноксапарин 40 мг/добу підшкірно, клопідогрель 75 мг/добу, «Іломедин» 20 мкг/добу внутрішньовенно крапельно № 15, фелодипін 2,5 мг/добу, пантопразол 40 мг/добу, німесулід по 100 мг двічі на добу, аторвастатин 20 мг/добу, «Ліотон гель» місцево.

Після курсу лікування стан хворого поліпшився: зникло відчуття холоду в кистях і стопах, не турбував біль у I пальці лівої стопи та склепінні стоп, нормалізувалася температура тіла, значно зменшилися явища дигітальних васкулітів і некрозу.

Рекомендації при виписці: клопідогрель 75 мг/добу, варфарин 3,0 мг/добу під контролем МНВ із титруванням добової дози до цільового значення

(2,0–3,0), фелодипін 2,5 мг/добу, аторвастатин 20 мг/добу, спостереження ревматолога.

Особливість наведеного випадку — труднощі своєчасної ранньої діагностики ОТ, зумовлені, з одного боку, поганою інформованістю лікарів різного фаху щодо цієї патології та достатньо пізнім проведенням дослідження судин, із другого боку, молодим віком, професійним заняттям спортом, відсутністю до цього хронічних захворювань, що негативно вплинуло на пильність лікарів і призвело до відтермінування ініціації діагностики та адекватної терапії.

Висновки

Отже, лікарю слід запідозрити діагноз облітераційного тромбангіту за наявності в пацієнта молодого віку звички тютюнокуріння (у минулому чи зараз), специфічної клінічної картини — переміжної кульгавості, болю в кінцівках у спокої, тромбофлебітів, що мігрують, ішемічних виразок, гангрени, що підтверджено спеціальними «судинними» тестами, неінвазивними та інвазивними дослідженнями судин (УЗД, ангіографія), за умов заперечення облітераційного атеросклерозу, дифузних захворювань сполучної тканини (за результатами серологічних досліджень), коагулопатій, цукрового діабету, вібраційної патології. Необхідні подальші великомасштабні рандомізовані клінічні випробування для вибору оптимального лікування облітераційного тромбангіту.

Література

- Allen E. V., Brown G. E. Thromboangiitis obliterans. A clinical study of 200 cases // *Ann. Int. Med.* – 1928. – Vol. 1. – P. 535–549.
- Arkkila P. E. Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease) // *Orphanet J. Rare Dis.* – 2006. – Vol. 1. – P. 14–18.
- Barlas S., Elmaci T., Dayioğlu E. et al. Has the clinical definition of thromboangiitis obliterans changed indeed? // *Int. J. Angiology.* – 1997. – Vol. 6 (1). – P. 49–55.
- Bozkurt A. K., Cengiz K., Arslan C. et al. A Stable prostacyclin analogue (iloprost) in the treatment of Buerger's disease: a prospective analysis of 150 patients // *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2013. – Vol. 19 (2). – P. 120–150.
- Chaudhary M., Chaudhary P., Chaudhary M. R. Buerger's disease-its management by bone widening technique of Ilizarov // *New Delhi.* – 2006. – Vol. 8. – P. 259–271.
- Chen Y. W., Iwai T., Umeda M. et al. Elevated IgG titers to periodontal pathogens related to Buerger disease // *Int. J. Cardiology.* – 2007. – Vol. 122 (1). – P. 79–81.
- Choudhury N. A., Pietraszek M. H., Hachiya T. et al. Plasminogen activators and plasminogen activator inhibitor 1 before and after venous occlusion of the upper limb in thromboangiitis obliterans (Buerger's disease) // *Thromb. Res.* – 1992. – Vol. 66 (4). – P. 321–329.
- Czarnacki M., Gacka M., Adamiec R. A role of endothelin 1 in the pathogenesis of thromboangiitis obliterans (initial news) // *Przegląd Lekarski.* – 2004. – Vol. 61 (12). – P. 1346–1350.
- De Haro J., Acin F., Bleda S. et al. Treatment of thromboangiitis obliterans (Buerger's disease) with bosentan // *BMC Cardiovasc. Disorders.* – 2012. – Vol. 12. – P. 14–19.
- Donas K. P., Schulte S., Ktenidis K. et al. The role of epidural spinal cord stimulation in the treatment of Buerger's disease // *J. Vasc. Surg.* – 2005. – Vol. 41 (5). – P. 830–836.
- Fabregat G., Villanueva V. L., Asensio J. M. et al. Spinal cord stimulation for the treatment of buerger disease: a report on 3 cases // *Clin. J. Pain.* – 2011. – Vol. 27 (9). – P. 819–823.
- Fiessinger J. N., Schäfer M. Trial of iloprost versus aspirin treatment for critical limb ischaemia of thromboangiitis obliterans // *Lancet.* – 1990. – Vol. 335. – P. 555–557.
- Halacheva K., Gulubova M. V., Manolova I. et al. Expression of ICAM-1, VCAM-1, E-selectin and TNF- α on the endothelium of femoral and iliac arteries in thromboangiitis obliterans // *Acta Histochemica.* – 2002. – Vol. 104 (2). – P. 177–184.
- Hirai M., Shionoya S. Arterial obstruction of the upper limb in Buerger's disease: its incidence and primary lesion // *Br. J. Surgery.* – 1979. – Vol. 66 (2). – P. 124–128.
- Hong T. E., Faxon D. P. Coronary artery disease in patients with Buerger's disease // *Rev. Cardiovasc. Med.* – 2005. – Vol. 6. – P. 222–226.
- Hoshino S., Nakayama K., Igari T. et al. Long-term results of omental transplantation for chronic occlusive arterial diseases // *Internat. Surg.* – 1983. – Vol. 68 (1). – P. 47–50.
- Juergens J. L. Thromboangiitis obliterans, (Buerger's disease, TAO). *Peripheral Vascular Diseases.* – Philadelphia, USA: W. B. Saunders, 1980. – P. 469–491.
- Kim H. J., Jang S. Y., Park J. I. et al. Vascular endothelial growth factor-induced angiogenic gene therapy in patients with peripheral artery disease // *Exp. Mol. Med.* – 2004. – Vol. 36. – P. 336–344.
- Lambotte O., Chazerain P., Vinciguerra C. et al. Thromboangiitis obliterans with inaugural rheumatic manifestations. A report of three cases // *Rev. du Rhumatisme.* – 1997. – Vol. 64 (5). – P. 334–338.
- Lee H. C., An S. G., Park J. S. et al. Safety and effect of adipose tissue-derived stem cell implantation in patients with critical limb ischemia // *Circulation.* – 2012. – Vol. 76 (7). – P. 1750–1760.
- Lee R. H., Kim B., Choi I. et al. Characterization and expression analysis of mesenchymal stem cells from human bone marrow and adipose tissue // *Cell. Physiol. Biochem.* – 2004. – Vol. 14 (4–6). – P. 311–324.
- Makita S., Nakamura M., Murakami H. et al. Impaired endothelium-dependent vasorelaxation in peripheral vasculature of patients with thromboangiitis obliterans (Buerger's disease) // *Circulation.* – 1996. – Vol. 94 (9). – P. 211–215.
- Maslowski L., McBane R., Alexewicz P. et al. Antiphospholipid antibodies in thromboangiitis obliterans // *Vasc. Med.* – 2002. – Vol. 7 (4). – P. 259–264.
- Matsushita M., Shionoya S., Matsumoto T. Urinary cotinine measurement in patients with Buerger's disease – effects of active and passive smoking on the disease process // *J. Vasc. Surg.* – 1991. – Vol. 14 (1). – P. 53–58.
- Mills J. L., Taylor L. M., Porter J. M. Buerger's disease in the modern era // *Am. J. Surg.* – 1987. – Vol. 154 (1). – P. 123–129.
- Mohler E. R., Hiatt W. R., Olin J. W. et al. Treatment of intermittent claudication with beraprost sodium, an orally active prostaglandin I₂ analogue: double-blinded, randomized, controlled trial // *JACC.* – 2003. – Vol. 41 (10). – P. 1679–1686.
- Nesargikar P. N., Ajit M. K., Evers P. S. et al. Lumbar chemical sympathectomy in peripheral vascular disease: does it still have a role? // *Int. J. Surg.* – 2009. – Vol. 7 (2). – P. 145–149.
- No Y. J., Lee E. M., Lee D. H. et al. Cerebral angiographic findings in thromboangiitis obliterans // *Neuroradiology.* – 2005. – Vol. 47 (12). – P. 912–915.
- Novo S., Coppola G., Milio G. Critical limb ischemia: definition and natural history // *Curr. Drug Targets.* – 2004. – Vol. 4 (3). – P. 219–225.
- Ohno H., Matsuda Y., Takashiba K. Acute myocardial infarction in Buerger's disease // *Am. J. Cardiology.* – 1986. – Vol. 57 (8). – P. 690–691.
- Olin J. W. Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease) // *New Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 343 (12). – P. 864–869.
- Papa M., Bass A., Adar R. et al. Autoimmune mechanisms in thromboangiitis obliterans (Buerger's disease): the role of tobacco antigen and the major histocompatibility complex // *Surgery.* – 1992. – Vol. 111 (5). – P. 527–531.
- Roncon de Albuquerque R., Delgado L., Correia P. et al. Circulating immune complexes in Buerger's disease. Endarteritis obliterans in young men // *J. Cardiovasc. Surg.* – 1989. – Vol. 30 (5). – P. 821–825.
- Sasajima T., Kubo Y., Inaba M. et al. Role of infrainguinal bypass in Buerger's disease: an eighteen-year experience // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 1997. – Vol. 13 (2). – P. 186–192.
- Sasaki S., Sakuma M., Kuniyama T. et al. Distribution of arterial involvement in thromboangiitis obliterans (Buerger's disease): results of a study conducted by the intractable vasculitis syndromes research group in Japan // *Surg. Today.* – 2000. – Vol. 30 (7). – P. 600–605.
- Sauvaget F., Debray M., De Sigalony P. H. et al. Colonic ischemia reveals thromboangiitis obliterans (Buerger's disease) // *Gastroenterology.* – 1996. – Vol. 110 (3). – P. 900–903.
- Tateishi-Yuyama E., Matsubara H., Murohara T. et al. Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischemia by autologous transplantation of bone-marrow cells: a pilot study and a randomised controlled trial // *Lancet.* – 2002. – Vol. 360. – P. 427–435.

Облитерирующий тромбангиит: сложности диагностики и лечения

**В. Е. Кондратюк¹, А. В. Бейко¹, Л. Г. Карпович¹,
Т. А. Ковганич², М. Б. Станицкая², С. Х. Тер-Вартаньян²**

¹Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев

²Александровская клиническая больница г. Киева

В лекции представлены данные об эпидемиологии, этиологии, патогенезе, симптомах, диагностике, дифференциальной диагностике и лечении облитерирующего тромбангиита (ОТ). Диагностическими критериями ОТ являются: возраст больного до 45 лет; курение в данный момент или в прошлом; ишемия дистальных отделов конечностей; перемежающаяся хромота; боль в конечностях в покое; ишемические язвы и гангрена, подтвержденные неинвазивными васкулярными тестами; отсутствие аутоиммунных заболеваний, патологии соединительной ткани, гиперкоагуляционных состояний и сахарного диабета, подтвержденное с помощью лабораторных тестов; исключение проксимальных источников эмболов (эхокардиография и артериография); постоянные изменения при проведении артериографии в клинически вовлеченных и не вовлеченных конечностях. Клинический диагноз ОТ правомочный при соответствии всем этим критериям. Биопсию проводят редко, при нехарактерной симптоматике заболевания, в частности при вовлечении сосудов большого диаметра у пациентов старше 45 лет. Описан случай из собственной практики, особенностью которого являются трудности в постановке диагноза ОТ, связанные с недостаточной информированностью врачей об этом патологическом состоянии.

Ключевые слова: облитерирующий тромбангиит, венозные и артериальные тромбозы, диагностика, лечение.

Thrombangiitis obliterans: difficulties of diagnosis and treatment

**V. E. Kondratiuk¹, A. V. Beiko¹, L. G. Karpovich¹,
T. A. Kovganich², M. B. Stanytska², S. Ch. Ter-Vartanian²**

¹O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

²Oleksandrivska Clinical Hospital, Kyiv

The lecture presents data on the epidemiology, etiology, pathogenesis, symptoms, diagnosis, differential diagnosis and treatment of thrombangiitis obliterans (TO). Criteria of the diagnosis of thrombangiitis obliterans are: age younger than 45 years, current or recent history of tobacco use; the presence of distal-extremity ischemia, claudication, pain at rest, ischemic ulcers, or gangrene documented by noninvasive vascular testing; exclusion of autoimmune diseases, connective tissue pathologies, hypercoagulable states, and diabetes mellitus confirmed by laboratory tests; exclusion of a proximal source of emboli by echocardiography and arteriography; and consistent arteriographic changes in the clinically involved and noninvolved limbs. Confident clinical diagnosis of TO may be made only if all requirements have been fulfilled. A biopsy is rarely needed, only if the patient is over 45 years old and has uncommon symptoms, such as large-artery involvement. A case from our own practice is described in detail. The peculiarity of the case is the difficulty in making a diagnosis of TO which is probably related to a lack of awareness of physicians of this pathological condition.

Key words: thromboangiitis obliterans, venous and arterial thromboses, diagnosis, treatment.