

Внутривенный аналог простациклина илопрост (Иломедин®) в лечении пациента с болезнью Бюргера

И.Р. Гайсин¹, З.Р. Багаутдинова², Н.А. Бурлаева², А.А. Трухина², Д.Д. Столяров²,
Л.Р. Гибадуллина², С.Г. Булдаков³

¹ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, ²БУЗ Удмуртской Республики «Республиканский клиничко-диагностический центр Министерства здравоохранения Удмуртской Республики»,
³ООО «Медсервис», Ижевск

Болезнь Бюргера, или облитерирующий тромбангиит, — тяжелое инвалидизирующее системное заболевание сосудов. Представлен клинический случай облитерирующего тромбангиита у больного с ампутированными (на фоне сосудистой терапии) тремя конечностями. Курсовое внутривенное применение стабильного аналога простациклина илопроста (Иломедин®) позволяет сохранять единственную конечность.

Ключевые слова: болезнь Бюргера, внутривенный илопрост.

Контакты: Ильшат Равилевич Гайсин igaisin@mail.ru

Intravenous prostacyclin analogue iloprost (Ilomedin®) in the treatment of a patient with Buerger's disease

I.R. Gaisin¹, Z.R. Bagautdinova², N.A. Burlaeva², A.A. Trukhina², D.D. Stolyarov², L.R. Gibadullina², S.G. Buldakov³

¹Izhevsk State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, ²Republican Clinical Diagnostic Center, Ministry of Health of the Udmurt Republic, ³ООО «Medservis», Izhevsk

Buerger's disease, or thromboangiitis obliterans, is a severe disabling systemic disease of vessels. The paper describes a case of thromboangiitis obliterans in a patient with three extremities amputated during vascular therapy. The course intravenous administration of the stable prostacyclin analogue iloprost (Ilomedin®) allows the only extremity to be preserved.

Key words: Buerger's disease, intravenous iloprost.

Contact: Ilshat Ravilevich Gaisin igaisin@mail.ru

Облитерирующий тромбангиит (синонимы: болезнь Бюргера, облитерирующий эндартериит, болезнь Винивартера—Бюргера, болезнь Фридлендера, мигрирующий тромбофлебит, болезнь Бильрота—Винивартера, гиперпластический эндартериит, интермиттирующий облитерирующий тромбангиит, невротический эндартериит, облитерирующий артериоз) относится к системным заболеваниям сосудов с поражением артерий и вен конечностей, реже — головного мозга, почек, кишечника, сетчатки и протекает как хронический пролиферативный процесс с разрастанием интимы и сужением просвета сосудов вплоть до их закрытия [1]. При поражении периферических сосудов отмечается высокий риск ампутации, поражение сосудов внутренних органов значительно повышает смертность больных [2].

Заболевание было впервые описано Ц. Фридлендером (C. Friedländer) в 1876 г. Немецкий врач А. Винивартер в 1879 г. обнаружил воспалительную пролиферацию интимы, тромбоз и облитерацию просвета артерий нижних конечностей, ампутированных по поводу спонтанной гангрены. Л. Бюргер (L. Buerger) в 1911 г. в Нью-Йорке отметил, что у молодых людей при заболевании артерий одновременно наблюдается мигрирующий тромбофлебит поверхностных вен нижних конечностей. В связи с вовлечением в патологический процесс всех сосудов Л. Бюргер назвал болезнь облитерирующим тромбангиитом [3, 4].

В общей популяции встречаемость болезни Бюргера составляет 5 случаев на 100 тыс. населения, а по отношению ко всем заболеваниям периферических артерий — 0,5–5% [2]. Болеют преимущественно мужчины в возрасте 18–30 лет, женщины составляют 2% от общего числа пациентов [5]. По данным других источников, возраст заболевших составляет 30–40 лет, а соотношение больных мужчин и женщин — 3,4:1 [2, 6, 7].

В настоящее время причины заболевания неизвестны, существуют следующие теории его происхождения [6, 8]:

- 1) инфекционно-токсическая (включая грибковую инфекцию, однако определенный агент выделить не удалось);
- 2) аллергическая (гиперергическая реакция на табачные продукты);
- 3) коагулопатическая (патология свертывающей системы крови);
- 4) атеросклеротическая (ювенильный атеросклероз).

В патогенезе заболевания ведущую роль играет аутоиммунное воспаление с образованием антисосудистых антител и циркулирующих иммунных комплексов, повышение уровня иммуноглобулинов, уменьшение числа Т-лимфоцитов [9]. Происходит активизация системы комплемента с развитием воспаления в сосудистой стенке и вовлечением всех ее слоев. Первоначально отмечается фибриноидное набухание интимы с инфильтрацией ее лимфоцитами и плазматическими клетками. Вазоконст-

К Л И Н И Ч Е С К О Е Н А Б Л Ю Д Е Н И Е

рикция, повышение агрегации тромбоцитов и агломерации эритроцитов с формированием тромбов и высвобождением медиаторов воспаления способствуют нарушениям микроциркуляции [4]. Особенностью поражения сосудов при гистологическом исследовании является сегментарность — чередование пораженных участков со здоровыми. В последующем происходят замещение участков воспаления соединительной тканью и организация тромбов [10]. Клиническая картина характеризуется нарушением кровообращения и развитием хронического ишемического синдрома [7].

Дифференциальную диагностику болезни Бюргера следует проводить прежде всего с облитерирующим атеросклерозом. Его начало приходится на средний возраст (после 40 лет), течение постоянное, медленно прогрессирующее, имеются другие проявления атеросклероза (ИБС, гипертония и др.), поражение локализуется главным образом в крупных сосудах (см. таблицу). Из других заболеваний следует указать постэмболическую окклюзию берцовых артерий (острое начало заболевания в анамнезе, эмбологенный очаг), диабетическую ангиопатию (сахарный диабет, теплая стопа, присутствует пульс на артериях стопы), артерииты при аутоиммун-

Дифференциально-диагностическая характеристика облитерирующего атеросклероза нижних конечностей и облитерирующего тромбангиита [12]

Показатель	Облитерирующий атеросклероз	Облитерирующий тромбангиит
Провоцирующие моменты	Малоподвижный образ жизни, ожирение, курение*	Переохлаждение*, инфекция*, травма конечностей, психическая травма, интоксикация
Аллергический анамнез	Отсутствует*	Имеется
Возраст	Старше 40 лет	Моложе 40 лет*
Внешний вид	Старше своих лет	Моложавый*
Симметричность поражения ног	Наблюдается непостоянно	Наблюдается часто*
Боль в покое, ночная боль	Наблюдаются лишь при ишемии III–IV степени	« »
Переменяющаяся хромота	Высокая (боль в ягодичных мышцах) и низкая (боль в икроножных мышцах), возникает в поздних стадиях; приступы судорожных болей при ходьбе отсутствуют	Низкая, в ранних стадиях заболевания; судорожные боли при ходьбе*
Окраска кожного покрова стопы	Бледная	Синюшная вследствие прекапиллярного флебита (кисть*)
Нарушение трофики (гиперкератоз, дисгидроз, изменение роста волос и ногтей)	Умеренно выражены при I–III степени	Значительно выражены*
Характер и локализация гангрены	Чаще сухая; развивается на пальцах, в пяточной области и на тыле стопы	Влажная; развивается на концевых фалангах пальцев*
Отсутствие пульса на подколенной артерии	В 80% случаев	В 60% случаев
Отсутствие пульса на подколенной артерии + гангрена	Наблюдается непостоянно	Наблюдается часто*
Отсутствие пульса на бедренной артерии	В 30% случаев	В 5% случаев
Отсутствие пульса на бедренной артерии + гангрена	Наблюдается непостоянно	Наблюдается почти постоянно*
Пульсация брюшной аорты	Отсутствует в 15–20% случаев	Сохранена*
Систолический шум над бедренными артериями	Определяется часто	Отсутствует*
Сопутствующие заболевания	Артериальная гипертензия, ожирение, сахарный диабет, ИБС	Язвенная болезнь желудка, невралгия
Психические нарушения, наркомания	Развиваются редко, лишь при IV степени	Развиваются часто*
Клиническое течение	Постепенное, сезонность отсутствует	Периоды обострений и ремиссий связаны с определенными временами года*
Гиперхолестеринемия	Обнаруживается часто	Отсутствует*

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Показатель	Облитерирующий атеросклероз	Облитерирующий тромбангиит
Данные ангиографии:		
поражение аортоподвздошного сегмента	Обнаруживается часто	Отсутствует*
извитость и расширение проксимальных сегментов	« »	« »
спазм проксимальных сегментов	Отсутствует	Обнаруживается часто
изменения бедренных артерий	Неровность контуров, стеноз бифуркации	Равномерное сужение
характер окклюзии	Сегментарный	Диффузный
форма культи (на дистальном участке облитерации артерий)	Булавовидная	Коническая
коллатерали	Крупные, прямые, хорошо развитые	Мелкие, извитые, множественные

Примечание. * — наличие признака у больного.

ных ревматических заболеваниях, радикулярный синдром и тромбоз при варикозной болезни [4, 11].

Приводим клиническое наблюдение.

Больной Т., 28 лет, наблюдается в кардиоревматологическом отделении № 1 БУЗ УР «РКДЦ» МЗ УР с ноября 2011 г. При поступлении просьба ампутировать единственную руку из-за постоянной боли жгучего и режущего характера в дистальных фалангах III и IV пальцев левой кисти (купируются трамадолом); некроз дистальных фаланг III и IV пальцев левой кисти, снижение аппетита и массы тела. Температура тела нормальная.

Считает себя больным с 15 лет (1998 г.), когда появились покраснение и уплотнения по ходу сосудов нижних конечностей, боль и слабость в ногах, связанные с переохлаждением и перенесенным фурункулезом. Консультирован ангиохирургом, поставлен диагноз облитерирующего тромбангиита. С осени 1998 г. назначена сосудистая терапия (алпростадил, смесь Караванова, реополиглюкин), несмотря на которую в январе 1999 г. (16 лет) по поводу острого тромбоза правой подколенной артерии произведена ампутация правой нижней конечности до средней трети бедра. В апреле 2004 г. (21 год) — ампутация левой нижней конечности до средней трети бедра. В 2007 г. (24 года) по поводу язвенно-некротического процесса в фалангах кистей произведена ампутация до средней трети правого предплечья. Проведены грудные и поясничные симпатэктомии с обеих сторон (1999, 2001, 2007 гг.).

С декабря 2010 г. (27 лет) беспокоят трещины в области ногтевых фаланг левой кисти. Постоянно находится на сильнодействующих обезболивающих препаратах (трамадол, в стационаре промедол). Пользуется протезами ног. Увлекается фотографией, Интернетом. Оптимист. Вредные привычки: курит с 1997 г. (14 лет) по 1 сигарете в месяц, с 1999 г. (16 лет) — по 10 сигарет в день, во время настоящего наблюдения — до 2–3 сигарет в день.

Объективно: ампутационные культи нижних конечностей на уровне средней трети обоих бедер и средней трети правого предплечья. Левая кисть багрово-красного цвета, холодная на ощупь. Отсутствует дистальная фаланга II пальца левой кисти с явлениями некроза ампутированной культи. Некроз дистальных фаланг III и IV пальцев левой кисти. Язвенный дефект в области пястно-фалангового сустава III пальца левой кисти. В области левого локтевого сустава и верхней трети правого предплечья — признаки гиперкератоза (рис. 1–3).

Динамика лабораторных параметров. 2007 г.: л. $6,8 \cdot 10^9$, эр. $4,2 \cdot 10^{12}$, Hb 136 г/л; тр. $207 \cdot 10^9$, СОЭ 4 мм/ч (по Панченкову), АЛТ 15 Е/л, АСТ 19 Е/л, мочевины 3,2 ммоль/л, креатинин 59 мкмоль/л, ПТИ 83%, холестерин 3,0 ммоль/л, тр. 1,1

ммоль/л; 2012 г.: л. $8,5 \cdot 10^9$, эр. $4,27 \cdot 10^{12}$, Hb 131 г/л; тр. $291 \cdot 10^9$, СОЭ 18 мм/ч (по Westergren).

Иммунологическое обследование. 26.04.07: титр компонента 33,3 Ед, СН 50 (при норме 35–40), ЦИК отр., IgA 1,79 г/л, IgM 0,83 г/л, IgG 8,07 г/л, СРБ 0,9 мг/дл, РФ отр.; 23.03.11 г.: СРБ отр.; 02.11.11 г.: волчаночный антикоагулянт отр., антифосфолипидный скрининг IgG 2,14 Ед/мл (при норме <10), JgM 1,85 Ед/мл (при норме <10), титр компонента СЗ 1,47 (при норме 0,9–1,8), С4 0,31 (при норме 0,1–0,4), ЦИК 7,0 (при норме до 20,0), IgA 2,26 г/л, IgM 0,8 г/л, IgG 12,94 г/л, СРБ 2,34 мг/дл, РФ отр., АСЛ-О 255,7 МЕ/мл.

Анализ мочи 03.05.07 г.: уд. вес 1020, белок 0, л. 5–8, эр. 0; 14.04.12 г.: уд. вес 1025, белок 0, л. 1–2, эр. 0.

Иммунограмма 10.03.11: T-cells (CD3+CD19+), T-helpers (CD3+CD4+), T-cytotoxic (CD3+CD8+), IRI (CD4+/CD8+), B-cells (CD3-CD19+), NK-cells (CD3-CD56+16), T-NK-cells (CD3+CD56+CD16+), DuplePos (CD4+CD8+); положительные результаты (в %): 60,4 (норма 55,0–83,0), 40,2 (норма 28,0–57,0), 19,1 (норма 10,0–39,0), 2,1 (норма 1,00–3,60), 10,3 (норма 6,00–19,00), 28,1 (норма 7,00–31,00), 0,1 (норма 0,00–6,00), 0,1 (норма 0,10–1,50); клетки, ед/л: 2181 Н, FC (норма 700–2100), 1560 Н, FC (норма 300–1400), 741 FC (норма 200–900), 373 FC (норма 100–500), 1015 Н, FC (норма 90–600), 4 L, FC (норма 7–165), 2 L, FC (норма 5–16).

УЗИ общей сонной артерии 16.03.11: толщина интимы—медиа справа — 0,6 мм, слева — 0,5 мм, в бифуркации общей сонной артерии справа — слева — 0,7 мм, в брахиоцефальном стволе — 0,8 мм. Дифференциация на слои не нарушена.

УЗИ с цветовым доплерографическим картированием (ЦДК) артерий верхних конечностей 28.11.11: брахиоцефальный ствол, устья 1-го и 2-го сегментов подключичной артерии справа, подключичной артерии слева и подмышечной артерии слева свободно проходима, стенки не утолщены. Облитерация просвета подключичной артерии справа в 3-м сегменте и подмышечной артерии. Артерии правого плеча заполняются посредством коллатералей. Облитерация просвета левой плечевой артерии на всем протяжении с сохранением внутреннего просвета диаметром до 1,5 мм с участком окклюзии в верхней трети плеча и ретроградным заполнением в средней и нижней трети плеча. Лучевая артерия заполняется в верхней и нижней трети предплечья, в средней трети — окклюзия. Передняя межкостная артерия проходима на всем протяжении, кровоток по ней коллатеральный, участвует в заполнении лучевой артерии и ладонной и пальцевой дуг.

УЗИ с ЦДК брюшной аорты и ее ветвей 25.04.12: брюшная аорта и ее ветви проходима на всем протяжении, интимы

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ



Рис. 1. Больной Т., 28 лет



Рис. 2. Левая кисть багрово-красного цвета, холодная на ощупь. Отсутствие дистальной фаланги II пальца с некрозом. Язвенный дефект в области пястно-фалангового сустава III пальца



Рис. 3. Некроз дистальных фаланг III и IV пальцев левой кисти

ма неравномерно утолщена от 1,2 до 1,4 мм, дифференциация на слои незначительно нарушена. В супраренальном отделе диаметр брюшной аорты — 14,4 мм, на уровне почечных артерий — 12,8 мм, перед бифуркацией — 11,6 мм; кровоток магистральный, систолическая скорость — 48,0 см/с, без особенностей. Почечные артерии справа и слева проходимы, кровоток без особенностей. Чревный ствол четко не лоцируется из-за повышенной пневматизации кишечника. Диаметр общей подвздошной артерии справа — 8,6 мм, слева — 8,0 мм; наружные, внутренние подвздошные артерии проходимы с обеих сторон, кровоток магистральный, систолическая скорость — 100,0 см/с, без особенностей.

УЗИ с ЦДК артерий левой верхней конечности 25.04.12: устья 1-го и 2-го сегментов подключичной артерии и подмышечная артерия верхней конечности слева свободно проходимы, стенки не утолщены, диаметром 6,1 мм в подключичной

артерии и 5,1–4,6 мм в подмышечной артерии, кровоток магистральный с признаками выраженного спазма. На уровне нижней трети подмышечная артерия стенозирована до 70% (диаметр — 3,9 мм, проходимый просвет — 1,3 мм). С границы верхней трети плечевой артерии кровоток коллатерального типа (диаметр — 4,1 мм, проходимый просвет — 2,1–1,6 мм). Лучевая артерия в верхней средней трети предплечья и локтевая артерия в верхней трети предплечья заполняются коллатерально (диаметры — 2,1 мм, проходимый просвет — 0,06–0,04 мм), ниже кровоток не лоцируется. Кровоток в межкостной артерии лоцируется на всем протяжении коллатерального типа.

Диагноз: облитерирующий тромбангиит (болезнь Бюргера), хроническое прогрессирующее течение, IV стадия. Оклюзия переднего бедренного сегмента справа, субокклюзия слева. Ампутационные культы обеих нижних конечностей на уровне средней трети бедер, правой верхней конечности на уровне средней трети предплечья, II пальца левой кисти на уровне средней фаланги. Стеноз левой подмышечной и обеих плечевых артерий. Оклюзия артерий левого предплечья. Трофические язвы левой кисти. Хроническая артериальная недостаточность левой верхней конечности IIb стадии.

В ноябре 2011 г. проведено лечение: пульс-терапия метилпреднизолоном (Метипред®) 1000 мг 7.11, 500 мг 14 и 15.11, циклофосфамидом (Циклофосфан®) 600 мг 15.11; алпростадил (Вазапостан®) 20 мкг N 5 и 40 мкг N 5; метилпреднизолон (Метипред®) 16 мг/сут внутрь; надропарин (Фраксипарин®) 0,3 мл подкожно 2 раза в день; с 16.11 проведен курс из 10 внутривенных инфузий илоprostа (Иломедин®)

20 мкг 1 раз в сутки через инфузомат. От продолжения противовоспалительной терапии больной отказался. В апреле 2012 г. получил 10 инфузий Иломедин® 20 мкг/сут через инфузомат, лечение ацеклофенаком (Аэртал®), омега-разолом (Омез®).

Самочувствие больного улучшилось: уменьшились боли в дистальных фалангах III и IV пальцев левой кисти, кисть потеплела, приобрела физиологическую окраску. По данным УЗИ с ЦДК артерий левой верхней конечности отмечена положительная динамика в виде увеличения проходимого просвета сосудов и усиления коллатерального кровотока. Положительный клинический эффект сохраняется в течение 10 мес наблюдения. В феврале 2013 г. проведен 3-й курс из 10 инфузий Иломедин® 20 мкг/сут через инфузомат. Пациент отказался от противовоспалительной терапии и перестал нуждаться в инъекциях наркотических средств. По данным УЗИ с ЦДК артерий левой верхней конечности отмечено отсутствие отрицательной динамики.

Обсуждение. Илопрост — химически стабильный аналог природного простагличина (простагличина I₂). Важными клиническими характеристиками илоprostа являются сосудорасширяющий и антипролиферативный эффект, ингибирование агрегации тромбоцитов и адгезии лейкоцитов, защита эндотелия сосудов и усиление эндогенного фибринолитического потенциала [13, 14]. В ходе рандомизированного проспективного двойного слепого

К Л И Н И Ч Е С К О Е Н А Б Л Ю Д Е Н И Е

клинического исследования, в котором участвовало 133 пациента с критической ишемией конечностей, связанной с болезнью Бюргера, проводилось сравнение внутривенной терапии илопростом (0,5–2,0 нг/кг/мин 6 ч в сутки в течение 28 дней) с пероральным приемом 100 мг/сут ацетилсалициловой кислоты (АСК) [15]. Частота ответов через 28 дней терапии, измеряемая по конечным точкам снижения боли в состоянии покоя, потребления анальгетиков и уменьшения площади трофических поражений кожи, в группе получавших илопрост составила 85%, в группе принимавших АСК — 17% ($p < 0,05$). Частота ампутаций через 6 мес в группе илопроста была ниже, чем в группе АСК (6% против 18%) [15]. Применение внутривенного илопроста при облитерирующем тромбангите приводило к значительному улучшению состояния трофических язв (как к полному заживлению, так и к умень-

шению их площади), а также к снижению болевого синдрома по сравнению с люмбальной симпатэктомией [16]. Поскольку в ходе контролируемых клинических исследований, посвященных лечению болезни Бюргера, ни одна другая фармакотерапия не дала схожий эффект, можно говорить, что внутривенная форма илопроста является стандартом лечения данной тяжелой формы воспалительных сосудистых заболеваний.

Заключение. Представленный клинический пример демонстрирует классический случай болезни Бюргера — тяжелого системного заболевания сосудов, приведшего у пациента к ампутации трех конечностей. Появление в арсенале лекарственных средств стабильного аналога простаглицлина — внутривенного илопроста — позволяет с большим основанием надеяться на возможность сохранения у больного единственной конечности.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Shionoya S. Diagnostic criteria of Buerger's disease. *Int J Cardiol* 1998;66 (Suppl):243–5.
- Olin J.W. Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). *N Engl J Med* 2000;343(12):864–9.
- Weber F.P. Non-syphilitic arteritis obliterans ("thromboangiitis" of Leo Buerger) with intermittent claudication of the left lower extremity. *Proc R Soc Med* 1913;6(Clin Sect):72–8.
- Mills J.L. Buerger's disease in the 21st century: diagnosis, clinical features, and therapy. *Semin Vasc Surg* 2003;16:179–89.
- Lie J.T. The rise and fall and resurgence of thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). *Acta Pathol Jpn* 1989;39:153.
- Mills J.L., Porter J.M. Buerger's disease: a review and update. *Semin Vasc Surg* 1993;6:14–23.
- Papa M.Z., Adar R. A critical look at thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). *Vasc Surg* 1992;5:1–18.
- 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;94:(Suppl II):206–11.
- Eichhorn J., Sima D., Lindschau C. et al. Antiendothelial cell antibodies in thromboangiitis obliterans. *Am J Med Sci* 1998;315:17–23.
- Adar R., Papa M.Z., Halpern Z. et al. Cellular sensitivity to collagen in thromboangiitis obliterans. *N Engl J Med* 1983;308:1113–6.
- Shionoya S., Leu H.J., Lie J.T. Buerger's disease (thromboangiitis obliterans). In: W.E. Stehbens, J.T. Lie (eds). *Vascular pathology*. London: Chapman & Hall Medical, 1995:657–78.
- Большая медицинская энциклопедия. В 30 т. АМН СССР. Гл. ред. Б.В. Петровский. М.: Советская энциклопедия, 1981;17:117.
- Andreozzi G.M., Di Pino L., Li Pira M. et al. Iloprost, stable analogue of the prostacyclin, is able to improve the tissue resistance to ischaemia. *Int Angiol* 1994;13(1):68–9.
- Gryglewsky R.J., Stock G. (eds). Prostacyclin and its stable analogue iloprost. Springer 1987.
- Fiessinger J.N., Schäfer M. Trial of iloprost versus aspirin treatment for critical limb ischemia of thromboangiitis obliterans. *Lancet* 1990;335:555–7.
- Bozkurt A.K., Köksal C., Demirbas M.Y. et al. A randomized trial of intravenous iloprost (a stable prostacyclin analogue) versus lumbar sympathectomy in the management of Buerger's disease. *Int Angiol* 2006;25(2):162–8.