

© Коллектив авторов, 2023
УДК 616.1:616-008:611.37:616.126-002-092
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2023.18020>
ISSN – 2073-8137

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ МИКРОСКОПИЧЕСКОГО ПОЛИАРТЕРИИТА, ОСЛОЖНЁННОГО АСЕПТИЧЕСКИМ ТРОМБЭНДОКАРДИТОМ С ПОРАЖЕНИЕМ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА

А. В. Ягода, Н. Н. Гладких, П. В. Корой, Л. В. Бородина

Ставропольский государственный медицинский университет,
Российская Федерация

A CLINICAL CASE OF MICROSCOPIC POLYARTERITIS COMPLICATED BY ASEPTIC THROMBENDOCARDITIS WITH AORTIC VALVE LESION

Yagoda A. V., Gladkikh N. N., Koroy P. V., Borodina L. V.

Stavropol State Medical University, Russian Federation

Представлен клинический случай одного из АНЦА-позитивных системных васкулитов – микроскопического полиартериита (полиангиита), протекающего с ранним поражением легких (интерстициальный тип поражения, кровохарканье) и почек (прогрессирующее течение гломерулонефрита), клинико-лабораторными проявлениями антифосфолипидного синдрома, с редким осложнением в виде неинфекционного тромботического эндокардита аортального клапана, формирования сочетанного клапанного порока.

Ключевые слова: микроскопический полиартериит, антифосфолипидный синдром, тромбэндокардит

A clinical case of one of the ANCA-positive systemic vasculitis is presented – microscopic polyarteritis (polyangiitis), occurring with early damage of lung (interstitial type of lesion, hemoptysis) and kidneys (progressive course of glomerulonephritis), clinical and laboratory manifestations of antiphospholipid syndrome, with rare complication in form of non-infectious thrombotic endocarditis of aortic valve and formation of combined valvular defect.

Keywords: microscopic polyarteritis, antiphospholipid syndrome, thrombendocarditis

Для цитирования: Ягода А. В., Гладких Н. Н., Корой П. В., Бородина Л. В. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ МИКРОСКОПИЧЕСКОГО ПОЛИАРТЕРИИТА, ОСЛОЖНЁННОГО АСЕПТИЧЕСКИМ ТРОМБЭНДОКАРДИТОМ С ПОРАЖЕНИЕМ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2023;18(1):81-85. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2023.18020>

For citation: Yagoda A. V., Gladkikh N. N., Koroy P. V., Borodina L. V. A CLINICAL CASE OF MICROSCOPIC POLYARTERITIS COMPLICATED BY ASEPTIC THROMBENDOCARDITIS WITH AORTIC VALVE LESION. *Medical News of North Caucasus*. 2023;18(1):81-85. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2023.18020> (In Russ.)

АД – артериальное давление
АНЦА – антинуклеарные цитоплазматические антитела
АТ – антитела
АФС – антифосфолипидный синдром
БМК – базальная мембрана клубочков
ЛЖ – левый желудочек
МЖП – межжелудочковая перегородка
МПА – микроскопический полиартериит
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
САД – систолическое АД
СВ-АНЦА – системный васкулит, ассоциированный с АНЦА

СМ ЭКГ – суточное мониторирование ЭКГ
ТИА – транзиторная ишемическая атака
ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
ФВ – фракция выброса
ФК – функциональный класс
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ХПН – хроническая почечная недостаточность
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЦНС – центральная нервная система
ЧДД – число дыхательных движений
ЧСС – число сердечных сокращений

Микроскопический полиартериит (МПА) – системный некротизирующий васкулит с преимущественным поражением мелких сосудов (капилляров, венул, артериол), отсутствием или небольшим количеством иммунных депозитов, в клинической картине которого доминируют геморрагический альвеолит и некротизирующий гломерулонефрит.

Заболеваемость МПА составляет от 6,8 до 15,0 на 1 000 000 населения, чаще болеют мужчины (1,3–

1,8:1), средний возраст заболевших 40 лет. У детей заболеваемость составляет 2,4–2,75 на 1 000 000 [1, 2].

Этиология неизвестна. Основой патогенеза считают образование аутоантител к различным цитоплазматическим компонентам нейтрофилов – АНЦА с одинаковой частотой специфичных в отношении сериновой протеиназы 3, имеющих цитоплазматическое свечение (ц-АНЦА), и миелопероксидазы с характерным перинуклеарным свечением (п-АНЦА).

В активную фазу микроскопического полиартериита АНЦА обнаруживаются практически у всех больных [3, 4].

Морфологическая особенность МПА – преобладание поражения мелких по калибру сосудов, преимущественно микроциркуляторного русла. Некротизирующий васкулит наиболее выражен в лёгких, почках и коже. В воспалительном инфильтрате преобладают полиморфноядерные лейкоциты, отсутствуют гранулёмы, не обнаруживаются иммунные комплексы или антитела к базальной мембране клубочков. В почках развивается фокальный сегментарный некротизирующий гломерулонефрит, сочетающийся (в 80–90 % случаев) с экстракапиллярной пролиферацией эпителиальных клеток и формированием «полунулий». В лёгких первично поражаются капилляры альвеол, развивается некротизирующий альвеолит с септальными капилляритами, приводящий к легочным геморрагиям [5].

Заболевание у большинства больных (56–76 %) дебютирует неспецифическими признаками – лихорадкой, слабостью, болями в суставах, мышцах, потере массы тела. Суставной синдром включает артралгии и (в половине случаев) неэрозивный артрит крупных суставов, напоминающий ревматоидный.

Поражение верхних дыхательных путей в виде язвенно-некротического ринита (без деформаций носа и образования гранулём), подверженное обратному развитию при лечении иммунодепрессантами, возникает у 35 % больных. Клиническими признаками легочного повреждения – геморрагического альвеолита, которое встречается больше чем в половине случаев МПА, являются кашель, боль в груди и кровохарканье (70 %) с возможным развитием (10–15 % случаев) тяжёлого легочного кровотечения, быстрое нарастание дыхательной недостаточности по рестриктивному типу. Рентгенологически в лёгких выявляют картину альвеолита (геморрагического, фиброзирующего), обнаруживают инфильтраты без распада и плеврит [6, 7].

В отличие от других нозологических форм СВ-АНЦА (например, гранулематоза Вегенера и эозинофильного полиангиита Черджа – Стросс) у больных МПА не наблюдаются седловидная деформация носа, периорбитальные гранулёмы и подскладочный ларингит в связи с отсутствием гранулематозного воспаления [8, 9].

Поражение почек в виде некротизирующего гломерулонефрита встречается почти у всех больных [9], проявляется мочевым синдромом – протеинурией и гематурией (80 %), нефротическим синдромом (20 %). Специфические для МПА почечные симптомы отсутствуют. В части случаев наблюдается артериальная гипертензия, возникающая поздно – в среднем через год после появления нефропатии. Однако некоторые клиницисты часто наблюдали быстро прогрессирующее течение нефрита с развитием олигурической острой почечной недостаточности, считая такое течение при отсутствии артериальной гипертензии особенностью поражения почек при МПА [5, 10].

Встречаются поражения кожи в виде сосудистой пурпуры, язвенно-некротические процессы с распространением на мягкие ткани, образованием асептических некрозов. Поражение глаз (у 25 % больных) – кератоконъюнктивит, эписклерит носят обычно обратимый характер. У некоторых пациентов наблюдаются боли в животе, желудочное кровотечение, периферическая нейропатия.

У больных МПА мужчин в первые 6 месяцев болезни встречались случаи артериального, венозного тромбоза и ТЭЛА [11, 12]

В клинической практике диагноз МПА затруднителен в связи с отсутствием гистологических и иммунологических маркеров, обосновывается обычно наличием суставного синдрома, тяжёлого поражения дыхательных путей, быстрого нарушения функции почек, результатами гистологического исследования кожи, слизистых, легочной ткани, почек – отсутствием признаков гранулематозного воспаления и выявлением АНЦА в сыворотке крови, особенно специфических к миелопероксидазе. Имеет значение отсутствие деструкции легочной ткани и, наоборот, наличие характерной для МПА картины интерстициального поражения с инфильтрацией легочной паренхимы и/или с участками «матового стекла» [13, 14].

Поражение сердца при микроскопическом полиартериите в современной литературе обсуждается мало в отличие от других АНЦА-ассоциированных васкулитов [4, 7]. Вместе с тем поражение эндокарда и клапанов у пациентов с МПА определялось в 64 % случаев – примерно так же часто, как у больных гранулематозом Вегенера и синдромом Черджа – Стросс [15]. Поражение эндокарда и сердечных клапанов (эндокардита, вальвулита) при МПА выявлялось наряду с коронаритом, поражением миокарда, характеризующимся утолщением клапанных створок, развитием их фиброза, кальциноза, пролапса, наличием субвальвулярных уплотнений, изменениями в пристеночном эндокарде желудочков [16, 17]. При макроскопическом исследовании у всех умерших с АНЦА-васкулитами, в том числе при МПА, определялось утолщение эндокарда, иногда с наличием тромботических наложений.

В качестве примера поражения сердца при АНЦА-ассоциированном васкулите приводим наблюдаемый нами клинический случай больного Т., 38 лет.

Клиническое наблюдение

Больной поступил в отделение ревматологии с жалобами на одышку при минимальной физической нагрузке, отёки голеней, боль правой, нестабильность АД. Беспокоили мышечная слабость, отёк лица, боли в суставах, кашель, кровохарканье, ухудшение памяти, головокружение, головная боль.

Болен около полугода – появилась одышка, сухой кашель, кровохарканье, присоединилась общая слабость, возникли отёки на ногах. Лечился по месту жительства с диагнозами ХОБЛ, острая токсическая нефропатия с нарушением функции почек, артериальная гипертензия, ХСН 2 А, ФК II. По результатам КТ лёгких выявлены признаки интерстициального поражения (ХОБЛ?), лимфаденопатия средостения, двусторонний гидроторакс, кардиомегалия, гидроперикард. Перенёс транзиторную ишемическую атаку (ТИА) в системе левой среднечерепной артерии. При обследовании в нефрологическом отделении был диагностирован системный васкулит, АНЦА-ассоциированный с поражением почек (хронический гломерулонефрит, смешанная форма, прогрессирующее течение, ХПН IIA), лёгких (альвеолит), ЦНС (ТИА), сердца (вторичная дилатационная кардиомиопатия). Синдром Гудпасчера был исключён, в том числе на основании отсутствия антител к гломерулярной базальной мембране (антиБМК-антител). Проводилось лечение циклофосфаном, метипредом.

За три месяца до настоящей госпитализации Т. в связи с прогрессирующей одышкой был обследован в кардиологическом диспансере, где при в целом удовлетворительной сократительной способности миокарда (ФВ 55 % по Тейхольцу) были выявлены увеличение полостей левого предсердия и левого желудочка, уплотнение створок митрального клапана и подклапанных структур, недостаточность митрального клапана (систолическая регургитация II), уплотнение стенок аорты и концевое утолщение, уплотнение аортальных полулуний. В проекции некоронарного полулуния было визуализировано гиперэхогенное об-

разование неправильной формы, подвижное вместе со створкой – возможно, организованная вегетация: диагностирован сочетанный аортальный порок с преобладанием недостаточности (диастолическая регургитация II–III степени), умеренной степени стеноз (поток крови турбулентный, 288 см/сек, максимальный градиент давления 33 мм рт. ст.). Увеличение полостей правых отделов сердца, недостаточность трикуспидального клапана (II) и клапана легочной артерии (I–II), признаки легочной гипертензии (САД 55 мм рт. ст.). При ЭКГ и СМ ЭКГ: синусовый ритм с ЧСС 85 в мин, горизонтальное положение электрической оси сердца, признаки гипертрофии миокарда левого желудочка с изменением процессов реполяризации в передне-боковой области, одиночные мономорфные желудочковые экстрасистолы, редко – парные и групповые, ишемических изменений не обнаружено. При изучении кровотока по сонным и позвоночным артериям изменения были весьма умеренными.

Кардиальные находки были интерпретированы как следы перенесенного инфекционного эндокардита с развитием сочетанного аортального порока, хотя анамнестически факт и сроки эндокардита определены не были, многократные посевы крови на стерильность роста микрофлоры не обнаружили. Температура на протяжении всех этапов обследования сохранялась нормальной.

Больной был выписан под наблюдение ревматолога с рекомендацией приема 32 мг метипреда в сутки.

Состояние Т. при поступлении в отделение ревматологии средней тяжести. Повышенного питания. Кожные покровы бледные, акроцианоз. Отек голеней, более выраженный справа, пастозность стоп. Над легкими перкуторно легочной звук, дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧДД 17 в 1 минуту. Границы относительной сердечной тупости расширены влево на 2 см, вправо на 1 см. Тоны приглушены, ритмичные, выслушиваются систолический и диастолический шумы в проекции клапанов аорты. ЧСС 72 в 1 минуту, АД 110/70 мм рт. ст. Живот безболезненный, нижний край печени у реберной дуги, селезенка не пальпируется. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Суставы без экссудативно-воспалительных изменений, движения во всех суставах в полном объеме. Общий анализ крови: эр. $3,78 \times 10^{12}/л$, Hb 92 г/л, л. $12,3 \times 10^9/л$, тромбоц. $238 \times 10^9/л$, п. 1 %, с. 65 %, лимф. 29 %, м. 4 %, э. 1 %. СОЭ 40 мм/ч.

Общий анализ мочи: отн. плотность 1025, рН 5,5, белок 0,59 г/л, лейкоц. 20–48–40 в п/зр., эр. (изм.) 48–60–68 в п/зр., эпителий плоский 2–4–4 в п/зр., слизь (++) , соли (+). Анализ мочи по Нечипоренко: лейкоц. 52 000 клеток/мл, эр. 100 000 клеток/мл.

Биохимические исследования. Билирубин общ. 8,2 мкмоль/л, прямой 4,3 мкмоль/л, глюкоза 4,5 ммоль/л, креатинин 130 мкмоль/л, мочевины 7,3 ммоль/л, общий белок 56,4 г/л, АсАТ 17,7 ЕД/л, АлАТ 24,0 ЕД/л, железо 5,65 мкмоль/л, калий 3,76 ммоль/л, натрий 141,0 ммоль/л, С-реактивный белок 32,8 мг/л, СКФ 60,3 мл/мин.

Коагулограмма. ПТИ 92 %, ПВ 13,1 сек, ТВ 16,1 сек, АЧТВ 31,2 сек, фибриноген 4,65 г/л, D-димер 13,55 мкг/мл.

Бактериологическое исследование крови (трижды) – результат отрицательный.

Иммунохимическое исследование: рANCA IgG положительные, сANCA IgG положительные, АТ к дДНК 180 Ед/мл (норма <20 Ед/мл), АТ БМК отрицательные, АТ (IgG+IgA+IgM) к кардиолипину положительные, антинуклеарные антитела положительные.

Спиральная КТ грудной полости с контрастированием: признаки обструктивного бронхита, умеренно выраженного застойного полнокровия в легких, двусторонний гидроторакс. Лимфаденопатия средостения (паратрахеальные, парааортальные узлы до 1,6×1,9 см), кардиомиопатия, гидроперикард. Интерстициальное заболевание легких.

ЭхоКГ. Сократительная способность миокарда несколько снижена (ФВ 51 %), миокард ЛЖ в целом гипокинетичен. Увеличение полостей левых отделов

сердца. Гипертрофия МЖП, миокард ЛЖ и МЖП неоднородной структуры с участками повышенной эхогенности. Склеротические изменения стенки и клапанов аорты, расширение просвета аорты на уровне синусов Вальсальвы, восходящего отдела. Конгломерат флотирующих вегетаций на створках аортального клапана в стадии организации: сочетанный аортальный порок, выраженная недостаточность клапана, его стеноз. Фиброз створок митрального клапана, фиброз створок и подклапанных структур трикуспидального клапана. Умеренная недостаточность трикуспидального клапана, дисфункция клапана легочной артерии. Диастолическая дисфункция ЛЖ. Незначительное количество свободной жидкости в полости перикарда.

УЗИ органов брюшной полости и почек: небольшое увеличение печени и головки поджелудочной железы. Утолщение стенок, мелкодисперсная взвесь в желчном пузыре. Опущение почек, толщина паренхимы справа 19 мм, слева 22 см, слои дифференцируются четко, паренхима неоднородна; конкременты, солевые кристаллы до 2 мм.

Дуплексное сканирование вен нижних конечностей: справа окклюзирующий тромбоз медиальной вены, суральных вен, задней большеберцовой вены. Неокклюзирующий тромбоз передней берцовой вены с фиксированными тромбомассами.

Выявлены снижение пневмотизации левой гайморовой пазухи, постинсультная киста левой теменной доли.

Дифференциальный диагноз проводился между первичным АНЦА-позитивным васкулитом, протекающим по типу микроскопического полиангиита со свойственным ему поражением легких, почек, осложненным вторичным АФС с поражением сердца, включая микроваскулярное русло клапанов, отложением на клапанах аорты тромботических масс, эмболией/тромбозом артериальных – мозговых, легочных (?) и венозных сосудов правой нижней конечности, с одной стороны, и инфекционным эндокардитом с негативной гемокультурой, вызвавшим поражение аортального клапана, иммунологические нарушения в виде васкулита, поражение легких, почек, вторичный АФС с множественными тромботическими сосудистыми проявлениями, с другой.

Учитывая отсутствие в обозримом времени до дебюта болезни гипертермического эпизода, негативные данные многократного исследования крови на гемокультуру, острое начало заболевания с развёрнутой картины синхронного поражения легких (кровохарканье), почек с недостаточностью функции, относительную стабилизацию процесса на фоне иммуносупрессивной терапии метипредом и циклофосфаном, а также исключение заболеваний, ассоциированных с антиБМК, – версия АНЦА-позитивного васкулита как основной причины заболевания, включающего поражение сердца, представляется более обоснованной.

При диагностике внутри группы СВ-АНЦА предпочтение было отдано МПА, учитывая наличие геморрагического альвеолита с картиной интерстициального поражения легких (без очагов деструкции легочной ткани) и рано манифестирующее, прогрессирующее поражение почек [13].

Больному было проведено лечение ХСН, рекомендован прием метипреда, циклофосфана, применение низкомолекулярного гепарина, инициирован процесс оперативной коррекции порока по жизненным показаниям.

Обсуждение. В наблюдении представлен вариант поражения сердца (в основном эндокарда и клапанного аппарата): концевое утолщение, уплотнение аортальных полулуний, склеротические изменения клапанов аорты, фиброз створок митрального клапана, фиброз створок и подклапанных структур трикуспидального клапана, наличие конгломерата флотирующих вегетаций (небактериальный тромб-эндокардит) на створках аортального клапана с формированием сочетанного аортального порока –

выраженной недостаточности клапана и его стеноза у мужчины 38 лет с клиническими и лабораторными признаками СВ-АНЦА – активного микроскопического полиартериита, проявившегося рецидивирующим кровохарканьем, почечной недостаточностью, декомпенсацией ХСН на фоне аортального порока с клиникой АФС (ОНМК, венозный тромбоз, признаки легочной гипертензии, возможно, ассоциированные с легочными микроэмболиями, тромботический эндокардит). В развитии большинства тромботических осложнений, в первую очередь тромботического эндокардита, имел значение не только высокоактивный иммуновоспалительный процесс, но и развившийся на его фоне АФС.

Отдельно следует отметить наличие в приведенном случае МПА ряда признаков патологии сердца и сосудов, общих с другими васкулитами из группы АНЦА-позитивных. Это повреждение миокарда, выпотной перикардит, множественность поражения клапанов (утолщение, фиброз створок), развитие их недостаточности, дилатация камер сердца, формирование сердечной недостаточности – признаки, встречающиеся, в том числе, при гранулематозе Вегенера

и васкулите Черджа – Стросс, а также свойственные гранулематозу Вегенера аортальная регургитация, дилатация восходящего отдела аорты и деструкция аортального клапана, являющиеся следствием артериита vasa vasorum.

Основной интерес представленного клинического случая МПА заключается в тяжёлом поражении одного из клапанов сердца с развитием небактериального тромботического эндокардита и формированием гемодинамически значимого клапанного порока.

Как известно, ведение больных с МПА в активной фазе при учёте риска легочного кровотечения, поражения почек и почечной недостаточности представляет большие сложности. Может возникнуть потребность в программном гемодиализе или пересадке почки [18]. Для профилактики венозных тромбозов и ТЭЛА применяют антикоагулянты, в частности гепарины, в первые 6 месяцев болезни и при рецидивах МПА [19]. Вопрос оперативного лечения клапанного порока в литературе не обсуждался ввиду, надо полагать, редкости столь тяжёлого осложнения при МПА.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

- Berti A., Cornec D., Crowson C. S., Specks U., Matteson E. L. The epidemiology of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis in Olmsted County, Minnesota: A twenty-year US population-based study. *Arthr. Rheumatol.* 2017;69(12):2338-2350. <https://doi.org/10.1002/art.40313>
- Vamvakopoulos J., Savage C., Harper L. ANCA-associated vasculitides in children – lessons from the adult literature. *Pediatr. Nephrol.* 2010;25(8):1397-1407. <https://doi.org/10.1007/s00467-010-1496-z>
- Муркамилов И. Т., Айтбаев К. А., Кудайбергенова И. О., Фомин В. В., Юсупов Ф. А. Микроскопический полиангиит: диагностические и терапевтические подходы к лечению (обзор литературы и описание клинического случая). *The scientific heritage.* 2020;48:26-34. [Murkamiylov I. T., Aitbayev K. A., Kudaybergenova I. O., Fomin V. V., Yusupov F. A. Microscopic polyangiitis: diagnostic and therapeutic approaches to treatment (literature review and clinical case description). *The scientific heritage. – The scientific heritage.* 2020;48:26-34. (In Russ.).]
- Семенова Е. Н. Системные некротизирующие васкулиты. М.: Издательский дом «Русский врач», 2001. [Semenkova E. N. Sistemnyye nekrotiziruyushchie vaskulity. M.: Izdatel'skiy dom «Russkiy vrach», 2001. (In Russ.).]
- Насонов Е. Л., Баранов А. А., Шилкина Н. П. Васкулиты и васкулопатии. Ярославль: Верхняя Волга, 1999. [Nasonov E. L., Baranov A. A., Shilkina N. P. Vaskulity i vaskulopatii. Yaroslavl': «Verhnyaya Volga», 1999. (In Russ.).]
- Quadrelli S., Dubinsky D., Solis M., Yucra D., Hernandez M. [et al.]. Immune diffuse alveolar hemorrhage: clinical presentation and outcome. *Respir. Med.* 2017;129:59-62. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.06.003>
- Соловьянова Е. Н., Боровков Н. Н., Маслова Т. И., Линева Н. Ю., Пашченко А. Д. АНЦА-ассоциированные системные васкулиты в клинической практике. *Терапия.* 2016;6(10):54-61. [Solovyanova Ye. N., Borovkov N. N., Maslova T. I., Lineva N. Yu., Pashchenko A. D. ANCA-associated systemic vasculitis in clinical practice. *Terapiya. – Therapy.* 2016;6(10):54-61. (In Russ.).]
- Клинические рекомендации по диагностике и лечению системных васкулитов. Общероссийская общественная организация «Ассоциация ревматологов России». М., 2013. [Klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu sistemnyh vaskulitov. Obshcherossiyskaya obshchestvennaya organizaciya «Associaciya revmatologov Rossii». M., 2013. (In Russ.).]
- Щеголева Е. М., Буланов Н. М., Новиков П. И., Моисеев С. В. Клинические особенности поражения почек при микроскопическом полиангиите. *Терапевтический архив.* 2018; 90(6):55-58. [Shchegoleva E. M., Bulanov N. M., Novikov P. I., Moiseev S. V. Clinical features of kidney damage in microscopic polyangiitis. *Terapevticheskij arhiv. – Therapeutic Archive.* 2018;90(6):55-58. (In Russ.).] <https://doi.org/10.26442/terarkh201890655-58>
- Papiris S. A., Manali E. D., Kalomenidis I., Kapotsis G. E., Karakatsani A. [et al.]. Bench-to bedside review: pulmonary-renal syndromes – an update for the intensivist. *Crit. Care.* 2007;11(3):213. <https://doi.org/10.1186/cc5778>
- Allenbach Y., Seror R., Pagnoux C., Teixeira L., Guilpain P. [et al.]. High frequency of venous thromboembolic events in Churg-Strauss syndrome, Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis but not polyarteritis nodosa: a systematic retrospective study on 1130 patients. *Ann. Rheum. Dis.* 2009;68(4):564-567. <https://doi.org/10.1136/ard.2008.099051>
- Mishra K., Naffouj S., Gorgis S. To clot or to bleed: thrombosis as a first of microscopic polyangiitis. *J. Gen. Intern. Med.* 2019;34(2):S667.
- Краева В. В., Бекетова Т. В. Легочное кровотечение в практике ревматолога. *Терапевтический архив.* 2019;91(5):76-83. [Kraeva V. V., Beketova T. V. Pulmonary hemorrhage in rheumatologist practice. *Terapevticheskij arhiv. – Therapeutic Archive.* 2019;91(5):76-83. (In Russ.).] <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.05.000234>
- Jennette J. C., Falk R. J., Bacon P. A., Basu N., Cid M. C. [et al.]. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):1-11. <https://doi.org/10.1002/art.37715>
- Синяченко О. В., Ермолаева М. В., Седава Л. В., Бевзенко Т. Б., Малахова Ж. В. Поражение сердца при системных васкулитах, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами. *Український кардіологічний журнал.* 2016;1:75-80. [Sinyachenko O. V., Ermolaeva M. V., Sedaya L. V., Bevzenko T. B., Malakhova Zh. V. Heart damage in systemic vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Ukrainskij kardiologicheskij zhurnal. – Ukrainian Journal of Cardiology.* 2016;1:75-80. (In Russ.).]
- Mavrogeni S., Markousis-Mavrogenis G., Kolovou G. Cardiovascular magnetic resonance for evaluation of heart involvement in ANCA-associated vasculitis. A luxury or a valuable diagnostic tool? *Inflamm. Allergy Drug Targets.* 2014;13(5):305-311. <https://doi.org/10.2174/1871528113666140924123717>
- Miloslavsky E., Unizony S. The heart in vasculitis. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 2014;40(1):11-26. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2013.10.006>
- Мухин Н. А., Семенова Е. Н., Кривошеев О. Г., Новиков П. И. Применение ритуксимаба при тяжёлых АНЦА-ассоциированных системных васкулитах. *Клиническая нефрология.* 2010;2:40-45. [Mukhin N. A., Semenikova E. N., Krivosheev O. G., Novikov P. I. The use of rituximab in severe ANCA-associated

- systemic vasculitis. *Klinicheskaya nefrologiya. – Clinical nephrology*. 2010;2:40-45. (In Russ.)).
19. Явелов И. С. Профилактика и лечение венозных тромбозомболических осложнений: что надо знать практикующему врачу. *Клиническая фармакология*

и терапия. 2017;26(1):17-23. [Yavelov I. S. Prevention and treatment of venous thromboembolic complications: what a practicing doctor needs to know. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya. – Clinical pharmacology and therapy*. 2017;26(1):17-23. (In Russ.)].

Поступила 11.10.2022

Сведения об авторах:

Ягода Александр Валентинович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии; тел.: 89064907330; e-mail: alexander.yagoda@gmail.com; ORCID: 0000-0002-5727-1640

Гладких Наталья Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры; тел.: 89682683497; e-mail: ngladkih@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4510-3604

Корой Павел Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры; тел.: 89282938068; e-mail: paule75@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6392-8461

Бородина Людмила Викторовна, кандидат медицинских наук, ассистент; тел.: 89097743664; e-mail: dr.borodina@yandex.ru

© Коллектив авторов, 2023

УДК 616.5-005:616-07-08

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2023.18021>

ISSN – 2073-8137

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗЕ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ТЕЛЕАНГИЭКТАЗИИ

А. Х. Каде, П. П. Поляков, С. А. Занин, Е. С. Занина

Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар,
Российская Федерация

MODERN IDEAS ABOUT THE ETIOLOGY AND PATHOGENESIS OF HEREDITARY HEMORRHAGIC TELANGIECTASIA

Kade A. Kh., Poliakov P. P., Zanin S. A., Zanina E. S.

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

Настоящая работа представляет собой нарративный обзор литературы, посвященный этиологии и патогенезу наследственной геморрагической телеангиэктазии (болезни Ослера – Рандю – Вебера). Рассмотрены генетика, формы заболевания, физиологическая роль сигнального пути трансдукции трансформирующего фактора роста-β, последствия гаплонедостаточности каузативных генов *eng*, *alk1*, *madh4* (дисфункция тромбоцитарных факторов роста В, нарушения механотрансдукции, адгезии, привлечения муральных клеток, разобщение NO-синтазы, гиперпродукция активных форм кислорода) и возможные механизмы развития характерных сосудистых дефектов с позиции гипотезы «множественных ударов» (возможная соматическая утрата гетерозиготности, воспаление, гиперфункция сосудисто-эндотелиального фактора роста).

Ключевые слова: наследственная геморрагическая телеангиэктазия, трансформирующий фактор роста-β, эндоглин, гипотеза «множественных ударов»

This paper is a narrative review of the literature on the etiology and pathogenesis of hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler – Rendu – Weber disease). We describe the genetics, forms of the disease, the physiological role of the signal pathway of transduction of transforming growth factor-β, the consequences of haplon-sufficiency of causative genes *eng*, *alk1*, *madh4* (dysfunction of platelet growth factors В, disorders of mechanotransduction, adhesion, involvement of mural cells, dissociation of NO-synthase, hyperproduction of reactive oxygen species) and possible mechanisms of development of characteristic vascular defects with positions of the hypothesis of «multiple-hit» (possible somatic loss of heterozygosity, inflammation, hyperfunction of vascular endothelial growth factor).

Keywords: hereditary hemorrhagic telangiectasia, transforming growth factor-β, endoglin, multiple-hit hypothesis

Для цитирования: Каде А. Х., Поляков П. П., Занин С. А., Занина Е. С. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗЕ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ТЕЛЕАНГИЭКТАЗИИ. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2023;18(1):85-91. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2023.18021>

For citation: Kade A. Kh., Poliakov P. P., Zanin S. A., Zanina E. S. MODERN IDEAS ABOUT THE ETIOLOGY AND PATHOGENESIS OF HEREDITARY HEMORRHAGIC TELANGIECTASIA. *Medical News of North Caucasus*. 2023;18(1):85-91. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2023.18021> (In Russ.)