

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Красноярский государственный медицинский университет
имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России)

**Предикторы кардиоваскулярных осложнений у пациентов с
артериитом Такаясу**

Выполнил: ординатор 1 года

Кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО

Аникин Р.А.

2020 год

Системные васкулиты (СВ)- гетерогенная группа заболеваний, основным морфологическим признаком которых является воспаление сосудистой стенки, а клинические проявления зависят от типа, калибра, локализации пораженных сосудов и активности системного воспаления. В основе современной классификации СВ лежит калибр пораженных сосудов и учитываются основные патогенетические механизмы их повреждения. К данной группе заболеваний относится артериит Такаясу - прогрессирующее гранулематозное воспаление аорты и ее основных ветвей. Наиболее предрасположены к заболеванию молодые женщины. (син. — синдром дуги аорты, болезнь отсутствия пульса, инвертированная коарктация аорты, облитерирующий панартериит супрааортальных артерий, артериит молодых женщин, неспецифический аортоартериит (НАА), панартериит аорты и ее ветвей)

Впервые упоминание неспецифического аортоартериита было сделано R. Yamamoto в 1830 году. Более подробно в 1908 году профессор офтальмологии Takayasu описал клинический случай артериовенозной фистулы центральной артерии сетчатки у молодой женщины. Позднее в 1951 году Shimizu и Sano опубликовали случай, названный «Болезнью отсутствия пульса», причиной которой была окклюзия крупных артерий, отходящих от дуги аорты. Тем не менее за заболеванием закрепилось название артериит Такаясу, хотя до этого заболевание в 1761 г. было описано итальянским патологом Giovanni Battista Morgagni, а затем в 1856 г. более подробно W.E. Savoy у женщины 22 лет, страдавшей обмороками, слепотой на один глаз, изъязвлениями на волосистой части головы и отсутствием пульса на артериях головы, шеи и верхних конечностях, при посмертном исследовании тела которой были обнаружены утолщения и воспалительные изменения аорты и ее крупных ветвей.

Заболеваемость составляет в среднем 1,2-2,6 случая на 1 млн населения, что делает заболевание довольно редким, и варьирует в разных странах. Первоначально считалось, что НАА встречается главным образом в странах Юго-Восточной Азии (Японии, Индия), однако в последнее время количество наблюдений в североамериканской и европейской популяциях увеличилось. Японские пациенты с артериитом Такаясу имеют более высокую частоту

поражения дуги аорты. В отличие от этого, у пациентов из Индии чаще поражается грудной и брюшной отделы аорты. У пациентов США с артериитом Такаясу наиболее часто поражаются левая подключичная артерия, верхняя брыжеечная и брюшная части аорты. В США у детей с артериитом Такаясу поражения грудной и брюшной аорты являются наиболее распространенными, и не встречаются поражения дуги аорты. В Советском Союзе первое сообщение об аортоартериите сделал Н.В. Антелава в 1955 г. В России изучению этой болезни посвящены работы С.П. Абуговой, А.В. Покровского. Повышение частоты выявления НАА объясняется не только улучшением диагностики, но и абсолютным увеличением заболеваемости, что представляется особо актуальным. Между отдельными регионами мира имеются определенные различия в частоте встречаемости артериита Такаясу среди мужчин и женщин. Так, в Японии соотношение между ними колеблется от 1:8,5 до 1:24, а в России — от 1:2,4 до 1:7,1. В Корее женщины болеют в 6,1 раза чаще, чем мужчины, в то время как в Индии и Саудовской Аравии у тех и у других болезнь встречается практически одинаково часто (соотношение 1:2,1 и 1:1,1). У детей после 7 лет соотношение между заболевшими мальчиками и девочками составляет 1:7,5, но в более раннем возрасте различия между ними нивелируются (соотношение 1:1,5).

Этиология заболевания на данный момент остается не до конца изученной. Ряд авторов считает, что неспецифический аортоартериит может провоцироваться переохлаждением, эмоциональными стрессами, беременностью, действием на генетический аппарат человека экзогенных поллютантов (пестицидов, гербицидов), инфекционными заболеваниями (вирусными и бактериальными), особую роль отводят туберкулезной инфекции. Широко обсуждается роль *M. tuberculosis*. Среди больных с артериитом Такаясу частота инфицированности туберкулезом (по данным реакции Манту) колеблется от 21,8 до 81%. Около 20% больных ранее лечились по поводу туберкулеза.[46] Однако сочетание артериита Такаясу с активным туберкулезом легких встречается очень редко (менее чем у 10% больных). Также полагают, что существует генетическая предрасположенность к развитию аутоиммунного

воспалительного процесса в сосудах эластического типа. На сегодняшний день наиболее актуальной представляется гипотеза аутоиммунного генеза НАА, впервые изложенная R.D. Judge. Замечено частое сочетание НАА с болезнью Крона, неспецифическим язвенным колитом, болезнью Стилла. Нередко в анамнезе у этих больных отмечались крапивница, суставной синдром. Наличие гипергаммаглобулинемии, циркулирующих антител против эндотелия аорты и других артерий, циркулирующих иммунных комплексов, а также положительная динамика при лечении кортикостероидами является лишь подтверждением ведущей роли аутоиммунных нарушений в организме пациента. Большое значение в последние годы придается генетическим факторам, в том числе обнаружению HLA-B5, HLA-A10, HLA-DHO. В России под руководством И.Е. Чазовой проводились исследования по выявлению роли генов главного комплекса гистосовместимости, наследственной предрасположенности к НАА. Большое значение в развитии артериита Такаясу имеют нарушения гормональной регуляции. Об этом, в частности, свидетельствует подверженность заболеванию преимущественно женщин. Кроме того, у больных отмечено увеличение концентрации эстрогенов в моче. Имеются наблюдения артериита Такаясу при синдроме Клайнфельтера. Изменения в гормональном статусе при этой болезни могут играть определенную роль в ее патогенезе. Установлено, что в присутствии ФНО- α эстрадиол и прогестерон, в отличие от тестостерона, усиливают прилипание лейкоцитов к эндотелию сосудов. Предполагается, что некие, возможно инфекционные, антигены в сосудистой стенке активируют Т-лимфоциты CD4, что сопровождается выделением ими цитокинов хемотаксиса моноцитов. Последние превращаются в макрофаги, которые и формируют гранулемы. Что именно делают макрофаги в сосудистой стенке, неясно, зато есть данные о том, что деструктивные изменения в стенке артерий могут быть связаны с апоптозом гладко-мышечных клеток средней оболочки. Это показал с помощью TUNEL-метода В. Vertipaglia с соавт. (2005) на фрагменте аорты, удаленном при ангиопластике у женщины с артериитом Такаясу, при этом интенсивный апоптоз наблюдался не только в зоне воспалительной инфильтрации сосуда, но

и во внешне интактных участках меди. Имеются косвенные указания на возможное участие в патогенезе васкулитов крупных сосудов, в частности артериита Такаясу, способных реагировать на компоненты мембран грамотрицательных бактерий толл-подобных рецепторов дендритных клеток, находящихся в норме в адвентиции крупных сосудов. В эксперименте с лигандами, оказывающими стимулирующее действие на толл-подобные рецепторы, J. Deng с соавт. (2009) с помощью активации рецепторов TLR4 удалось получить трансмуральный панартериит, а с помощью рецепторов TLR5 — периваскулит. Белок теплового шока-65 (HSP-65) является важным антигеном, который несут микобактерии туберкулеза, бациллы Кальмета-Жерена (вакцина БЦЖ) и другие виды бактерий. Этот антиген синтезируется в тканях в ответ на стресс. В последние годы появляется все больше данных о том, что этот антиген вырабатывается в ответ на некие стимулы в стенках артерий и может инициировать иммунное повреждение сосудистых тканей при артериите Такаясу. Существует перекрестная реактивность между HSP-65 и лейкоцитарными антигенами-молекулами II класса HLA. Кроме того, установлено, что экспрессия и HSP-65, и антигенов I и II HLA-классов в измененной ткани аорты при артериите Такаясу оказывается резко усиленной. Имеются также данные об определенной генетической предрасположенности к заболеванию, прослеженные, в частности, на однойцовых близнецах.

В основе патоморфологии артериита Такаясу лежит поражение артерий эластического типа, преимущественно аорты и ее крупных ветвей. При гистологическом исследовании артерии в активной фазе заболевания наблюдается воспалительный процесс с выраженной пролиферацией интимы, фиброзом меди и адвентиции. Необходимо уделить внимание тому, что исходно лимфоцитарная инфильтрация появляется в *vasa vasorum* адвентиции и в дальнейшем захватывает медиальный слой артерии. Последствиями воспалительного процесса в 90 % случаев являются стеноз или окклюзия артерии. Постстенотическая дилатация и аневризмы образуются при разрушении медиального слоя артерии и встречаются в среднем у 25 % пациентов с увеличением давности заболевания. Характерны сегментарный

нерегулярный тип поражения и наличие тромбов, особенно в зонах аневризматического расширения артерии. Существуют весьма специфичные локализации артериита, которые уже на основании осмотра пациента позволяют заподозрить АТ. Прежде всего, это стенозы подключичных и сонных артерий, частота поражений которых может достигать 96 %.

В виду того, что заболевание не до конца изучено, на данный момент существует несколько классификаций:

Классификация Ueno (1967)

- Тип I Поражение дуги аорты и ее ветвей
- Тип II Поражение нисходящей грудной аорты, брюшной аорты и ее ветвей.
- Тип III Комбинация первого и второго типа
- Тип IV* Один из первых трех типов с вовлечением легочной артерии

Классификация Nasu (1975)

- Тип I Вовлечение только ветвей дуги аорты
- Тип II Поражение корня аорты, дуги и ее ветвей
- Тип III Поражение поддиафрагмальной аорты
- Тип IV Поражение всей аорты и ее ветвей

Классификация E. Lupi-Herreraetal. (1977)

Тип Описание

- I изолированное поражение ветвей дуги аорты
- II поражение только торакоабдоминального сегмента аорты с висцеральными ветвями и почечными артериями, без вовлечения ветвей дуги аорты
- III представляет собой комбинацию первых двух
- IV поражаются любые отделы аорты с обязательным вовлечением ветвей легочной артерии

Клинические синдромы болезни Такаясу по А.В. Покровскому

Синдромы

- синдром общевоспалительных реакций;
- синдром поражения ветвей дуги аорты;
- синдром стенозирования торакоабдоминальной аорты, или коарктационный синдром;
- синдром вазоренальной гипертензии;
- синдром абдоминальной ишемии;
- синдром поражения бифуркации аорты;
- коронарный синдром;
- синдром аортальной недостаточности;
- синдром поражения легочной артерии;
- аневризматический синдром.

Международная классификация (Токио, 1994)

- Type I Поражение ветвей дуги аорты
- Type IIa Поражение восходящей аорты, дуги и ее ветвей
- Type IIb Поражение восходящей аорты, дуги и ее ветвей, а так же нисходящей грудной аорты.
- Type III Поражение исходящей грудной, брюшной аорты и ее ветвей
- Type IV Поражение брюшной аорты и ее ветвей.
- Type V Вся аорта и ее ветви
- «С+» - С поражением коронарных артерий
- «Р+» - С поражение легочной артерии

Наиболее частым типом поражения крупных сосудов во всех исследованиях (кроме сербского), проводимых по данному заболеванию, был тип V, а тип III был отмечен как наиболее редкий. Для сербской выборки была характерна высокая частота поражений типа I и типа IIa, в то время как в корейской популяции наиболее распространен тип IIb, а в Индии и Бразилии относительно высока выявляемость поражений IV типа. Вклад в различные

клинические проявления АТ могут вносить как генетические, так и экологические факторы.

Клиническая картина заболевания неспецифична и зависит от стадии процесса. В ее основе лежат симптомы системного воспалительного ответа и сосудистые осложнения. В среднем, от момента появления первых симптомов заболевания до постановки диагноза проходит 14 месяцев (от 6 месяцев до 2 лет). В этом случае уже развиваются признаки нарушения кровоснабжения и выпадение функции в зависимости от уровня сосудистого поражения. Основными из них являются ишемические проявления, обусловленные сосудистой недостаточностью.

Неспецифический артериит протекает в три стадии: на начальной стадии или в остром периоде заболевания у больных НАА обращают на себя внимание неспецифические симптомы, обусловленные системным воспалительным процессом, развитием синдрома общевоспалительных реакций: повышение температуры тела, потливость, отсутствие аппетита, тошнота, боли в животе, похудение, слабость, сонливость, миалгии, артралгии. Могут возникать жалобы на одышку и сердцебиение, наблюдаются плевриты и полисерозиты. Характерно появление тянущих болей в проекции пораженных артерий, чаще - на шее по ходу общих сонных артерий или в эпигастральной области по ходу брюшного отдела аорты. Кожные проявления (высыпание, узелковая эритема) наблюдаются редко, совпадают со стадией общевоспалительных реакций или предшествуют ей. Вторая стадия - характеризуется воспалительным процессом в сосудах проявляющихся болями по ходу сосуда, каротидинией. Третья стадия - характеризуется развитием фиброза сосуда или аневризматической его трансформацией. Третья фаза заболевания учитывая ее морфологическую характеристику (стеноз/окклюзия, аневризма) проявляется симптомами ишемии или признаками характерными для аневризмы.

Локальные симптомы: местные симптомы зависят от локализации пораженных артерий. Может отмечаться боль в области шеи, челюсти, руках, спине, верхней части груди. Появляется чувство одностороннего или

двустороннего онемения рук свидетельствующие о поражении ветвей дуги аорты.

В настоящее время для постановки диагноза артериита Такаясу широко используются критерии по К. Ishikawa и Американского колледжа ревматологов (1990).

Характерные симптомы у пациентов с артериитом Такаясу по К. Ishikawa (1988)

Проявления

- Кардинальные симптомы со стороны конечностей отсутствие пульса
- Отсутствие пульса на руках
- Разница пульса на верхних конечностях
- Невозможность определения давления
- Различия при измерении давления на обеих руках
- Быстрая утомляемость конечностей или возникновение боли

Малые признаки или симптомы

- Необъяснимая лихорадка. [42] Так, Y.J. Wu et al. (1989) описали 26-летнюю пациентку с миалгией и лихорадкой, у которой впоследствии был диагностирован артериит Такаясу. В 1986 г. M.D. Oh et al. так же наблюдали болезнь Такаясу при неизвестной лихорадке. J. Kim and M. Oh (2015) привели случай болезни Такаясу у больной 86 лет, у которой в течение 2 месяцев наблюдалась постоянная лихорадка более 38 °С. За это время ей были проведены многочисленные исследования, однако причина лихорадки так и не была установлена. Только лишь проведенная ПЭТ/КТ позволила выявить диффузное интенсивное накопление фтордезоксиглюкозы в аорте и крупных сосудах, что позволило поставить диагноз артериита Такаясу. S. Sager et al. (2012) также диагностировали болезнь Такаясу у 64-летней пациентки на фоне длительной лихорадки 38-39 °С
- высокая СОЭ (> 20 мм, по методу Westergren), либо оба признака Боль в шее

- Транзиторный амавроз
- Нарушение зрения или обмороки
- Одышка
- Сердцебиение
- Гипертония. В 2017 г. были опубликованы результаты крупного ретроспективного исследования особенностей АГ у больных НАА. За 10 лет наблюдения выявлены 565 пациентов с НАА, АГ у них диагностирована в 381 (67,4%) случае. Средний возраст выявления АГ составил $28,1 \pm 12,2$ года, АГ в возрасте младше 18 лет диагностирована в 19% случаев. Высокая и резистентная к терапии АГ наблюдалась в 59,6 и 53,5% соответственно. Связь АГ с поражением почечных артерий была выявлена в 69,3% случаев, при стенозировании нисходящей грудной аорты - в 25,7%, брюшного отдела аорты - 20,5%, при развитии выраженной аортальной регургитации 11,8%. По данным различных наблюдений, распространенность АГ при НАА составляет 75% и различается по степени тяжести в зависимости от типа поражения артерий: при 1-м типе НАА в 50% случаев диагностирована мягкая АГ. У большинства больных с 3-м типом НАА (58,3%) наблюдалась высокая АГ. В 25% случаев имела место рефрактерная АГ. О высокой неконтролируемой АГ у больных НАА, особенно при 2 и 3-м типе поражения, свидетельствуют и наблюдения ряда других авторов
- аортальная недостаточность

Критерии Американского колледжа ревматологов для постановки диагноза артериита Такаясу (1990)

- Возраст меньше 40 лет Симптомы отмечаются у пациентов до 40 лет
- Перемежающая хромота Развитие симптомов быстрой утомляемости и дискомфорта в мышцах одной или более конечностях, в особенности верхних

- Уменьшение силы пульсовой волны на плечевой артерии Снижение пульсовой волны на одной или обеих плечевых артериях
- Разница артериального давления > 10 мм рт.ст. Разница артериального давления > 10 мм.рт.ст. на обеих верхних конечностях
- Шум над подключичной артерией и аортой Выслушивается шум над одной или обеими подключичными артериями или брюшной аортой

В том случае, если у больного выявляется не менее 3 симптомов, то можно говорить о критериальном диагнозе артериита. Такая су с чувствительностью 90,5 % и специфичностью 97,8 %. Немалую роль играет тщательное физикальное обследование пациента, которое позволяет в 80-94 % случаев выявить сосудистые шумы над аортой, сонными или подключичными артериями, обнаружить асимметричный пульс или его полное отсутствие на одной из рук у 84-96 % пациентов. Разница артериального давления на верхних конечностях встречается в 75-80 % случаев. Не следует забывать и об артериальной гипертензии, которая регистрируется у 33-83 % пациентов со стенозами почечных артерий. А венозный застой, наличие микроаневризм и артериовенозных фистул являются типичными изменениями глазного дна у 6-37 % пациентов с неспецифический аортоартериитом.

Симптомы и синдромы НАА при различной локализации поражения.

Локализация:

- Подключичные, плечевые, бедренные, подколенные - Боли по ходу сосудов, усталость и чувство дискомфорта при длительном напряжении конечностей. Перемежающаяся хромота. Асимметрия или отсутствие пульса и АД.
- Сонные - Головная боль, головокружения, обмороки, обусловленные ишемическими нарушениями. Может быть ухудшение зрения.
- Брюшная аорта и отходящие от нее чревная, подвздошная и др. артерии - Боль в животе, систолический шум в области проекции пораженного сосуда. При расслоении аневризмы брюшной аорты - сильные боли в животе.
- Почечная - реноваскулярная артериальная гипертензия
- Легочные - Легочная гипертензия

Хроническая фаза наступает через 8-10 лет (возможно и позже) от начала болезни. Она характеризуется отсутствием признаков воспаления, частичной компенсация кровотока за счет развития коллатерального кровообращения при сохраняющейся деформации сосудистого русла. В этой стадии у некоторых пациентов отмечаются головокружения и обмороки при изменении положения тела (каротидный синдром), снижение остроты зрения, перемежающаяся хромота. Сохраняются сформировавшиеся ранее асимметрия или отсутствие пульса и АД, артериальная гипертензия. Осложнения могут развиваться в любой фазе болезни и также зависят от локализации и характера поражения сосудов. Наиболее серьезными из них являются: инсульт, инфаркт миокарда, хроническая почечная недостаточность, расслоение и разрыв аневризмы аорты, которые могут быть и основными причинами смерти больных с НАА.

До настоящего времени НАА распознают поздно, при уже сформировавшейся деформации сосудов. По данным исследований, диагноз необходимо установить до 6-12 мес от первых симптомов болезни. Так, среди наблюдаемых нами пациентов в случае установления диагноза до 6 мес. болезни имело место локализованное поражение аорты и ее ветвей (I и II тип). При поздней диагностике (свыше 12,1 мес. от дебюта) патологический процесс носил распространенный характер, в том числе у 1 ребенка - с поражением легочной артерии. Эффективность базисного лечения при локализованных вариантах НАА была достоверно выше, чем при распространенных. Поводом для обращения пациента к врачу могут служить различные симптомы, указанные в описании клинической картины НАА. Больные плохо переносят физические нагрузки, предъявляют жалобы на слабость, боли в руках, ногах, возможны боли в грудной клетке, в шее, в плече, головные боли, проблемы с памятью, снижение работоспособности.

Диагностика неспецифического артериита крайне затруднена ввиду неоднозначности клинической картины и основана на сборе жалоб и анамнеза заболевания, физикального осмотра пациента (о которых было сказано ранее), лабораторных и инструментальных методах диагностики.

Лабораторная диагностика. В клиническом анализе крови наиболее часто определяются умеренная анемия, тромбоцитоз. Редко при остром начале заболевания может обнаруживаться незначительный лейкоцитоз. У большинства больных отмечают увеличение СОЭ. Клинический анализ мочи обычно без особенностей (при развитии поражения почек отмечаются изменения, характерные для той или иной формы заболевания). Биохимический и иммунологический анализы могут быть не изменены, за исключением увеличения СРВ, отражающего активность воспалительного процесса. Экспериментальным методом диагностики служит определение сывороточной металлопротеиназы 2 типа (чувствительность и специфичность составляют более 90%). Сывороточные металлопротеиназы 3 и 9, а также ИЛ-6 и RANTES претендуют на роль новых лабораторных маркеров активности болезни.

Инструментальная диагностика. Рентгенологическое исследование грудной клетки на третьей стадии артериита может обнаружить неспецифические изменения: - неровность контура аорты; - линию кальцификации аорты; - уменьшение легочных сосудов; - дилатацию восходящей аорты; - кардиомегалию. Дуплексное сканирование — наиболее удобная методика обнаружения сосудистого поражения при артериите Такаясу. Оно незаменимо на ранних этапах болезни. При подозрении на АГ всем больным необходимо проводить дуплексное сканирование сосудов шеи. Наиболее характерное изменение — равномерное концентрическое сужение сосуда без признаков кальцификации. КТ позволяет оценить толщину сосудистой стенки, визуализировать аневризмы, в том числе расслаивающие, участки кальцификации, сформировавшийся тромб. Поперечное изображение обеспечивает большую точность. Спиральная КТ с контрастированием позволяет построить двух- и трехмерные изображения сосудов. КТ необходима для динамического наблюдения за внутрстеночными изменениями аорты и легочных артерий. МРТ-ангиография позволяет увидеть утолщение стенки крупных сосудов.

Тем не менее, несмотря на разнообразие методов диагностики, которые, к сожалению, не являются специфическими, заболевание часто диагностируется лишь на поздних стадиях.

Высокая частота ишемических осложнений АТ в большинстве диагностированных случаев обусловлена неадекватной по интенсивности и продолжительности иммуносупрессивной терапией, что во многом связано с отсутствием высокочувствительных и специфических методов динамической оценки сосудистого воспаления. В частности, клинические признаки активного сосудистого воспаления (например, боли в проекции сонных артерий) встречаются менее чем у 20% больных АТ и не могут служить надежным критерием активности болезни. Что касается таких общепринятых лабораторных маркеров воспаления, как СОЭ и СРБ, то и они не являются достаточно информативными в диагностике сосудистого воспаления при АТ, что было продемонстрировано в крупном проспективном международном исследовании. Малоинформативными в диагностике воспаления сосудов оказались такие инструментальные радиоизотопные методы, как сцинтиграфия с Ga-67 и In-111, на которые возлагались особые надежды.

Среди инструментальных методов диагностики сосудистого поражения при артериите Такаясу одно из ведущих мест принадлежит ультразвуковому дуплексному сканированию артерий. Дуплексное сканирование артерий позволяет оценить степень гемодинамических нарушений в режиме цветового доплеровского картирования и спектральной доплерографии, а также состояние артериальной стенки (по толщине комплекса интима-медиа). Наиболее характерной ультразвуковой картиной поражения артерии при АТ является равномерное концентрическое сужение сосуда без признаков кальцификации, более редкими типами поражений артерии являются дилатация и аневризма. Основные преимущества ультразвукового сканирования артерий – относительно высокая информативность (в особенности на поздних стадиях болезни), доступность и относительно низкая стоимость метода. Тем не менее, несмотря на вышесказанное, многими крупными исследователями подчеркивается, что УЗИ артерий имеет ряд серьезных недостатков как для

диагностики, так и для мониторинга АТ. К таким недостаткам можно отнести невозможность ранней диагностики сосудистого воспаления, когда еще не возникли ремоделирование стенки сосуда, невозможность оценить наличие остаточного сосудистого воспаления, а также трудности в сканировании некоторых артерий (средний сегмент подключичных артерий, грудная часть аорты, легочные и коронарные артерии).

Для комплексной оценки всего древа магистральных артериальных сосудов, включая труднодоступные для УЗИ участки артериального русла, используется традиционная рентгеноконтрастная ангиография, а также такие современные неинвазивные методы, как КТ-ангиография и МР-ангиография. Несмотря на то что традиционная ангиография остается «золотым стандартом» визуализации артериального сосудистого русла, данный метод имеет целый ряд недостатков:

- 1) инвазивность;
- 2) высокая лучевая нагрузка;
- 3) малоинформативность на ранней стадии АТ или при вялотекущем воспалительном процессе;
- 4) невозможность определить характер поражения сосудистой стенки: воспалительное поражение отличить от интраваскулярного тромба или кальцифицированной атеромы, что в конечном итоге не позволяет дифференцировать острое внутривеночное воспаление и хроническое стенотическое поражение.

В настоящее время во многих отечественных и зарубежных клинических центрах вместо традиционной ангиографии используется КТ-ангиография или МР-ангиография, в т. ч. без контрастной МРТ в «сосудистом режиме». Основными преимуществами данных методов являются: неинвазивность, для КТ-ангиографии – относительно низкая лучевая нагрузка и для МР-ангиографии – отсутствие лучевой нагрузки, а также способность оценить толщину сосудистой стенки, визуализировать расслаивающие аневризмы или сформировавшийся тромб. Тем не менее данные методы, так же как и ангиография, не способны визуализировать ранние этапы сосудистого

воспаления или, напротив, остаточный воспалительный процесс у больных с длительно текущим заболеванием.

В связи с вышесказанным активно проводится поиск новых технологий, позволяющих, в первую очередь, оценить наличие или отсутствие воспаления стенки артерии. В прошлом для достижения этой цели использовались такие радионуклидные методы, как сцинтиграфия с In-111 и Ga- 67. Однако практическое использование этих диагностических методов оставалось ограниченным в связи с их недостаточной чувствительностью. В последние годы более перспективной в оценке сосудистого воспаления принято считать позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ) с 18F- фтордезоксиглюкозой (18F-ФДГ). В основе данного метода лежит повышенное потребление глюкозы макрофагами. При проведении ПЭТ пациенту внутривенно вводится глюкоза с радиоактивной меткой (18-й изотоп фтора) и при наличии артериита в проекции аорты и/или ее ветвей регистрируется повышенное накопление радиофармпрепарата. Таким образом, ПЭТ позволяет визуализировать очаги воспаления в артериальной стенке вне зависимости от степени стеноза артерии, что, по мнению многих специалистов, является преимуществом данного метода по сравнению с УЗИ или ангиографией как на ранних, так и на поздних стадиях болезни. Однако большими минусами данного метода являются его труднодоступность, высокая стоимость и лучевая (радиоизотопная) нагрузка.

Лечение артериита Такаясу

Основу лечения до настоящего времени составляют глюкокортикоиды (ГК) в начальной дозе 0,5–1 мг/кг в сутки в течение месяца для индукции ремиссии с последующим снижением дозы до поддерживающей. Однако менее чем у половины пациентов удается достичь стойкой ремиссии на фоне монотерапии преднизолоном и снижения его дозы до 10 мг и ниже, что требует дополнительного применения цитостатических препаратов, таких как метотрексат (МТ), азатиоприн, препараты микофеноловой кислоты (микофенолата мофетил – ММФ), циклофосфамид (ЦФА), а при их неэффективности – генноинженерных биологических препаратов (ГИБП) .

Фактор некроза опухоли α (ФНО α) является одним из ключевых цитокинов, участвующих в формировании гранулемы. У пациентов с артериитом Такаясу, при котором развивается гранулематозное воспаление в стенках аорты и ее основных ветвей, отмечается повышенный уровень сывороточного ФНО α . При этом в фазу высокой активности заболевания концентрация его возрастает. За последние 10–15 лет в мире накопился некоторый опыт применения ингибиторов ФНО α , таких как инфликсимаб (ИНФ), этанерцепт (ЭТЦ) и адалимумаб (АДА), при артериите Такаясу.

Учитывая, что большая часть пациентов с артериитом Такаясу – это молодые женщины репродуктивного возраста, продолжение терапии во время беременности является важной проблемой. Из ингибиторов ФНО α наиболее безопасным на всех сроках беременности на настоящий момент является цертолизумаба пэгол (ЦЗП), представляющий собой пэгилированный Fab-фрагмент моноклонального антитела, обладающий минимальной по сравнению с остальными ингибиторами ФНО α способностью проникать через плацентарный барьер. Исследований касательно роли этого препарата в терапии НАА немного, однако ЦЗП показал себя эффективным препаратом как для индукции, так и для поддержания ремиссии артериита Такаясу. Несмотря на малое число пациентов, представленные нами результаты первого в мире опыта применения ЦЗП при этом заболевании свидетельствуют о возможности дальнейшего изучения его эффективности как препарата из группы ингибиторов ФНО α с высокой концентрацией в очагах воспаления, а также с хорошим профилем безопасности на всех сроках беременности и при лактации. Это является преимуществом при лечении молодых пациенток, которые составляют подавляющее большинство больных с данным диагнозом. Дальнейшие исследования и накопление опыта применения ЦЗП при артериите Такаясу, возможно, позволят более широко использовать данный препарат.

Осложнениями неспецифического аортоартериита наиболее часто являются сердечно - сосудистые события, приводящие к стойкой утрате трудоспособности, летальным исходам и существенно снижающие качество жизни пациентов. Согласно ретроспективному исследованию проходившему на

базе Свердловской Областной клинической больницы №1, в которое было включено 183 пациента разного пола и возраста, страдавших АТ. Среди них было 139 женщин в возрасте на момент установления диагноза 35 (24-44) лет, и 44 мужчины в возрасте 34 (26,5-42) лет. Продолжительность наблюдения с момента верификации диагноза составила у женщин 10 (4–18) лет, у мужчин — 7 (4-14,5) лет. Срок от появления первых симптомов до момента установления диагноза составил у женщин 3 (1-7) года, у мужчин — 4 (1,5-8) года.

За период наблюдения были зафиксированы 72 сердечно-сосудистых события; среди них у 27 мужчин и 45 женщин. Возраст дебюта заболевания в этой группе составил 33 (26-43) года, длительность заболевания до развития осложнения — 10 (5-20). Возраст на момент развития МАСЕ достигал 38 (30-49,5) лет. В структуре МАСЕ преобладали острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) (ишемический инсульт/ТИА/геморрагический инсульт), а именно: ишемический инсульт у 24 (35%), ТИА у 3 (3%), геморрагический инсульт — у 4 (6%) пациентов с АТ.

Подавляющее большинство МАСЕ (67 событий) развились в период от 0 до 4500 сут. (от 0 до 12 лет) от момента диагностики заболевания. Ме выживаемости до наступления МАСЕ составила 8035 (1826-8050) сут. или 22 (5-23) года. При этом у 15 из 72 пациентов отмечены повторные случаи МАСЕ.

Были выявлены следующие предикторы кардиоваскулярных осложнений (КВО): мужской пол (ОШ 3,282), курение (ОШ 3,252), любые ранее перенесенные оперативные вмешательства на сосудах (ОШ 2,905), артериальная гипертензия (АГ) в дебюте заболевания (ОШ 2,309), симптомы коронарита (стенокардия, изменения на электрокардиограмме) в дебюте заболевания (ОШ 12,008), узловатая эритема ($p=0,020$), головная боль в дебюте заболевания ($p=0,028$)

Полученные результаты были включены в многофакторный анализ, по результатам которого статистически значимым влиянием на прогноз обладали: симптомы коронарита в дебюте заболевания, пол, ранее перенесенные

оперативные вмешательства, курение, предшествующее МАСЕ, узловатая эритема, головная боль в дебюте заболевания

Преобладание мужчин среди случаев АГ, закончившихся летально, подтверждает гипотезу, что мужской пол является независимым фактором риска сосудистых осложнений системных васкулитов. Структура поражения артерий в этой группе, в целом, соответствует описанной в других выборках больных АГ и отражает параллельное развитие субклинических стадий атеросклероза и специфического для АГ воспалительного повреждения артерий. Характер изменений камер сердца, вероятно, обусловлен наличием АГ. В то же время поражение клапанного аппарата сердца требует дифференциального диагноза с септическим эндокардитом, что представляет большие трудности для практикующих врачей первичного звена.

АГ традиционно относится к ФР сосудистых осложнений и определяется в 45–85% случаев АГ. Признаки коронарита, а именно появление давящих и сжимающих загрудинных болей и одышки при физической нагрузке перед развитием сосудистого осложнения ранее было описано у пациентов с АГ, а коронарит являлся независимым от атеросклероза ФР инфаркта миокарда в популяционной когорте.

Установлено, что в последние годы одной из причин летальности пациентов остаются острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК).

Ведущими причинами развития инсультов является артериальная гипертензия (АГ), острая ишемия головного мозга. В большинстве случаев диагностика причин ухудшения кровообращения головного мозга врачами общей лечебной сети осуществляется с большим опозданием. Ведущую роль и значимость в оценке гипоксии головного мозга занимает выявление синдрома Такаясу, причиной развития которого является атероматозное поражение интимы внутренних сонных артерий. Многие больные, получившие инсульт неоднократно посещают специалистов практического здравоохранения.

Таким образом, больных АГ следует рассматривать как группу крайне высокого риска сосудистых осложнений, недооцениваемым при использовании алгоритма SCORE. В условиях несвоевременной диагностики, воспалительное

повреждение сосудистой стенки арты и ее ветвей усугубляется неконтролируемой АГ на фоне коморбидных атеросклеротических изменений. Нарушение структуры и функции эндотелия и ремоделирование меди способствуют развитию тромботических осложнений. Необходимость проведения лекарственной терапии глюкокортикоидами и применение нестероидных противовоспалительных препаратов также повышает риск развития сосудистых событий.

Своевременная диагностика АГ позволит оптимизировать лечение, снизить риск преждевременной смерти, частоту сосудистых осложнений, и улучшить качество жизни пациентов.

Список литературы:

1. Абдуллаева М.А. Влияние терапии экватором и тессироном на клиническую симптоматику и функциональное состояние эндотелия сосудов у больных неспецифическим аорто-артериитом / М.А. Абдуллаева, Е.Г. Муйдинова, Ш.М. Таиров // Наука молодых (Eruditio Juvenium). - 2015. - №3. - С. 40-46.
2. Абсеитова С. Р. Чувакова Э. К. Сарсенгалиев Т. И. Криворучко Н. А. Абдижами Б. А. Молдажанова А. М. Неспецифический аортоартериит с поражением левой ветви легочной артерии (БОЛЕЗНЬ ТАКАЯСУ) Текст научной статьи по специальности «Клиническая медицина» 2018
3. Аортоартериит неспецифический у взрослых. Клинические рекомендации. Год утверждения (частота пересмотра): 2016 (пересмотр каждые 3 года)
4. Бородина И.Э., Попов А.А., Шардина Л.А., Салаватова Г.Г., Спиринов А.В. Предикторы кардиоваскулярных осложнений у пациентов с артериитом Такаясу: результаты ретроспективного исследования и материалов аутопсий. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(5):90-97.

5. Лыскина Г.А. Костина Ю.О. Диагностика и лечение неспецифического аортоартериита У ДЕТЕЙ (ОБЗОР) Текст научной статьи по специальности «Клиническая медицина» 2017 г
6. Новиков П.И.1, 2, Смитиенко И.О.3, Соколова М.В.4, Моисеев С.В. Цертолизумаба пэго в лечении артериита Такаясу: первый опыт и перспективы.1, 4 2017 г
7. Н.А. Огнерубов, Т.С. Антипова Возможности ПЭТ/КТ Т в диагностике и мониторинге терапии артериита Такаясу: клинические наблюдения
8. Скворцов В.В. Горбач А.Н. Издание: Справочник врача общей практики Год издания: 2018 Объем: 9с. Дополнительная информация: 2018.-N 6.- С.22-30. Библ. 18 назв. Просмотров: 7462
9. Смитиенко И.О., Атясова Е.В., Новиков П.И. Методы визуализации сосудистого воспаления при артериите Такаясу РМЖ №7 2017 г
10. Современная ревматология. 2019;13(4):1–148 стр 75
11. Стрижаков Л.А. Поражение сердца при системны васкулитах: клинические варианты, значение факторов риска атеросклероза в развитии сердечно-сосудистых осложнений и возможности неинвазивных методов диагностики. тема диссертации и автореферата по ВАК РФ 14.01.05, доктор медицинских наук

Руководитель ординатуры _____  (ФИО)