

НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЙ АОРТОАРТЕРИИТ

А.Н. Беловол, академик НАМН Украины, д. мед. н., профессор; **И.И. Князькова**, д. мед. н., профессор /Харьковский национальный медицинский университет/

Неспецифический аортоартериит (НАА) – системный васкулит с преимущественным поражением аорты и ее ветвей неизвестной этиологии. В соответствии с классификацией васкулитов Chapel Hill Consensus Conference (1994) это заболевание определяется как «гранулематозное воспаление аорты и ее основных ветвей» [1]. НАА известен также как артериит Такаясу, болезнь Такаясу, средний аортальный синдром, болезнь отсутствия пульса, синдром дуги аорты, синдром Марторелля, окклюзивная тромбоартиопатия, артериит молодых женщин.

Первые сообщения о данном заболевании появились в середине XIX века. Однако ранее заболевание описали G. B. Morgagni и William Savory [2, 3]. В 1761 году G. B. Morgagni описал у 40-летней женщины отсутствие пульса на лучевой артерии в течение по меньшей мере 6 лет до смерти. На аутопсии лучевые артерии были не изменены, отмечалось расширение проксимальной части аорты в сочетании со стенозом дистальных отделов. Внутренний слой аорты был желтого цвета и содержал кальцинаты [2]. В 1856 году William Savory [3] представил убедительное описание заболевания у 22-летней женщины, поступившей в больницу Святого Варфоломея (Лондон). Пациентка в течение 5 лет страдала от неопределенных симптомов, в последующем стали возникать припадки, а на сосудах шеи, головы и верхних конечностей пульс не определялся. За время нахождения в больнице, которое составило 13 месяцев, она ослепла на левый глаз, а на волосистой части головы появилась большая язва. При посмертном обследовании было обнаружено утолщение и сужение аорты и сосудов дуги аорты – сосуды на ощупь были похожи на плотную веревку. William Savory предположил, что основной причиной описанного состояния является, вероятно, воспаление внутреннего слоя артериальной стенки; заболевание прогрессирует в течение длительного периода времени и, возможно, имеет бессимптомное течение.

В 1908 году японский профессор офтальмолог Mikito Takayasu на 12-й ежегодной конференции Японского общества офтальмологии представил наблюдение изменений

артерий сетчатки глаза в сочетании с отсутствием пульса на лучевой артерии у 21-летней женщины с жалобами на снижение зрения [4]. При описании кровеносных сосудов сетчатки он отметил наличие кольцевидного анастомоза вокруг диска зрительного нерва на расстоянии 2–3 мм от него, а также еще одного анастомоза, окружающего первый. Это были анастомотические шунты артериол и венул. Также Такаясу обратил внимание на то, что кровеносные сосуды, окружающие диск зрительного нерва, были слегка приподнятыми. Как эти сосуды, так и их ветви имели «шишки», положение которых день ото дня могло изменяться, большее количество «шишек» отмечалось у артериол. Также имели место небольшие геморагии. Тем не менее, картины воспаления не было. Кроме того, Такаясу не описывал отсутствие пульса на периферических артериях. Первыми, кто связал изменения сосудов сетчатки с отсутствием пульса на лучевых артериях, были Oonishi и Kagoshima [5]. В дискуссии после сообщения Такаясу они описали своих пациентов с подобной картиной. Назвать заболевание именем Такаясу было принято в Японии, где число его описаний до середины XX века было преобладающим. В англоязычной литературе чаще используется термин «артериит Такаясу».

Морфологически для данного заболевания характерно поражение всех слоев стенки сосудов, отходящих от аорты, преимущественно локализующегося в устьях. Поэтому наибольшее распространение получило название неспецифический аортоартериит, отражающее клинко-морфологическую сущность процесса [6]. Однако в англоязычной литературе чаще используется термин «артериит Такаясу».

Эпидемиология

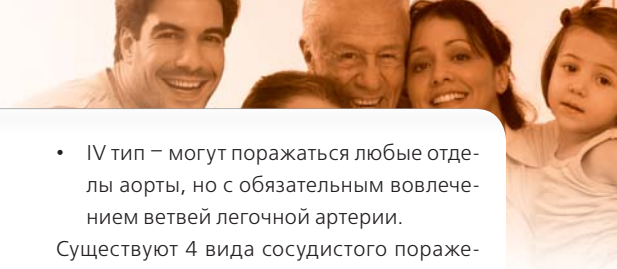
Заболевание встречается во всех странах мира, однако наиболее распространено в Японии, юго-восточной Азии, Индии, Китае, странах Латинской Америки [7]. Выделяют некоторые географические особенности распространения НАА разной локализации: в Японии чаще наблюдается поражение восходящей аорты и ветвей ее дуги, в России

преобладает аортит брахиоцефальных артерий и сочетанное поражение ветвей дуги аорты и торакоабдоминального отдела аорты, в странах Юго-Восточной Азии – почечных артерий и нисходящего отдела аорты [8, 9]. Отмечено, что НАА встречается преимущественно у молодых женщин (соотношение заболеваемости женщин и мужчин равно 8:1), обычно в возрасте от 20 до 30 лет [10]. В то же время, соотношение между мужчинами и женщинами в России колеблется от 1:2,4 до 1:1,71 [11–13]. Заболеваемость НАА составляет 2,6 случая на 1 млн населения [14] с возможным увеличением, поскольку данные о заболеваемости и распространенности ограничены. В Восточной Азии его частота в 100 раз выше. Отмечено, что НАА является распространенной причиной реноваскулярной гипертензии в Индии [15]. В итальянском исследовании [16] отмечено, что при артериите Такаясу нередко выявляется аневризма аорты.

Этиология и патогенез

Несмотря на то, что основные патогенетические механизмы развития НАА достаточно хорошо изучены, этиология заболевания остается неизвестной [17, 18]. Первоначально в качестве основного этиологического фактора предполагался инфекционный агент (микобактерии, внутриклеточные бактерии и вирусы) [19, 20] и даже исследовалось наличие взаимосвязи с туберкулезом [21]. В 1960-е годы установлено участие аутоиммунных механизмов в патогенезе НАА [22]. Однако не идентифицированы антигены, ответственные за инициацию аутоиммунного ответа. Сообщается о коморбидности НАА и ряда аутоиммунных заболеваний, в частности, системной красной волчанки, ревматоидного артрита, ювенильного ревматоидного артрита, синдрома Стила, анкилозирующего спондилоартрита, воспалительного заболевания кишечника, переднего увеита, гранулематоза Вегенера, саркоидоза, амилоидоза и некоторых иммунодефицитных состояний [23].

В настоящее время известно, что НАА является многофакторным заболеванием. При НАА имеет место панартериит, характеризующийся инфильтрацией дендритными



клетками, Т-клетками (гамма/дельта и др.), натуральными клетками-киллерами и макрофагами. Предполагается, что неизвестный стимул запускает экспрессию белка теплового шока 65 в тканях аорты, который также синтезируется в других тканях при стрессе [24]. Указанный белок, являющийся гомологом микобактерий и ряда других видов бактерий, стимулирует экспрессию генов главного комплекса гистосовместимости I класса (MICA). Установлены подтипы Т-лимфоцитов, которые наряду с макрофагами продуцируют провоспалительные цитокины. Так, гамма/дельта Т-клетки и натуральные клетки-киллеры (NK-клетки) экспрессирующие NKG2D рецепторы (активирующие цитотоксические функции NK-клеток), затем инфильтрируют артериальную стенку, распознают MICA на гладкомышечных клетках сосудов и вызывают цитотоксический ответ, инициируя острое воспаление. Указанные клетки секретируют перфорин – один из главных цитотоксических белков в составе цитолитических гранул и один из эффекторов клеточного лизиса. Благодаря этому воспалительный ответ усиливается посредством большей инфильтрации клеток и стимуляции матриксных металлопротеиназ, способствующих деградации эластина и коллагена артериальной стенки. Далее происходит инфильтрация альфа-бета Т-клеток и распознавание аутоантигенов, представленных общим эпитопом (антигенным пептидом) в комплексе с молекулами I класса главного комплекса гистосовместимости на дендритных клетках. Кроме того, в патогенезе НАА определенную роль играет гуморальная иммунная система. Так, у пациентов с НАА выявляют антитела к структурам эндотелиальных клеток, способные приводить к повреждению сосудов посредством образования воспалительных цитокинов, молекул адгезии и апоптоза [24].

В активной фазе наблюдается воспаление с образованием гранулем и гигантских клеток, которые преимущественно выявляются в средней оболочке артерий эластического типа [25]. Зоны некроза можно увидеть в средней оболочке, часто окруженные гигантскими клетками. На ранних этапах поражения воспалительные инфильтраты выявляются в адвентиции сосуда, а затем переходят на паравазальную клетчатку [25]. Инфильтрат обычно состоит из лимфоцитов, плазматических клеток и дендритных клеток с различным количеством гигантских клеток. С течением времени происходят хронические изменения.

Так, следствием хронического воспаления является замещение поврежденных участков средней оболочки артерий фиброзной тканью, сопровождающиеся потерей эластичности крупных сосудов [26]. Поражение интимы носит вторичный реактивно-гиперпластический характер. Миоинтимальная гиперплазия приводит к сужению или полной окклюзии просвета сосуда. У некоторых больных воспалительный процесс в артериях прогрессирует настолько быстро, что соединительная ткань не успевает синтезироваться в достаточном количестве и формируются аневризмы. Неоваскуляризация происходит пропорционально утолщению средней оболочки артерий и является компенсаторной адаптацией сосуда, обеспечивающей газообмен и поступление питательных веществ в более глубокие слои сосуда [25].

Данные клинических исследований свидетельствуют о важной роли генетических факторов в патогенезе НАА [27]. Продемонстрировано, что человеческий лейкоцитарный антиген (HLA)-B52 и B39 ассоциируется с артериитом Такаюсу в Японии, а HLA-DR B1-1301/1302 – в Мексике [24]. Кроме того, установлено, что высокая частота гаплотипа HLA A24-B52-DR2 наблюдается при НАА с аневризмами абдоминального отдела аорты воспалительного генеза [28]. Причем у пациентов с данным гаплотипом наблюдается более быстрое прогрессирование воспаления и более часто выражена тенденция к рефрактерности к противовоспалительной терапии [29, 30].

Диагностика

Диагностика НАА основывается на тщательном сборе анамнеза, детальном клиническом обследовании, проведении необходимых лабораторных и инструментальных исследований, применении стандартизованных диагностических критериев.

В соответствии с принятой клинической классификацией выделяют 4 типа поражения аорты при НАА [31, 32]:

- I тип – изолированное поражение ветвей дуги аорты;
- II тип – поражение только торакоабдоминального сегмента аорты с висцеральными ветвями и почечными артериями без вовлечения ветвей дуги аорты;
- III тип (или смешанный) представляет собой комбинацию первых двух вариантов;

- IV тип – могут поражаться любые отделы аорты, но с обязательным вовлечением ветвей легочной артерии.

Существуют 4 вида сосудистого поражения при артериите Такаюсу: стеноз, окклюзия, дилатация, аневризма. Причем для этого заболевания свойственно множественное сегментарное поражение аорты и ее ветвей с наличием стенозов, окклюзий, образованием аневризм у одного и того же пациента [33, 34]. Первоначально воспалительный процесс локализуется в меди и адвентиции сосуда, а затем переходит на паравазальную клетчатку. Поражение интимы носит вторичный реактивно-гиперпластический характер.

В соответствии с классификацией, предложенной А.В. Покровским (1979), основные клинические симптомы заболевания могут быть представлены в виде 10 синдромов [33]:

- 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.

По характеру течения воспалительного процесса выделяют острую, подострую и хроническую стадии НАА. По данным НИИ кардиологии имени А.Л. Мясникова описаны следующие варианты клинического течения НАА: латентный, подострый и непрерывно рецидивирующий [35].

Клиническая картина НАА зависит от бассейна артерий, вовлеченных в воспалительный процесс, и стадии заболевания. Обычно в дебюте заболевания у пациентов отмечаются неспецифические симптомы: общая слабость (40–70%), субфебрилитет (10–69%), мигрирующая боль в суставах и мышцах (25%), потеря массы тела (10–19%). На этой стадии просвет артерий полностью сохранен. Этот этап заболевания еще называют «стадия сохраненного пульса», или фаза активного воспаления. Заслуживает внимания то обстоятельство, что в 50% случаев наблюдается бессимптомное течение заболевания [34]. Наиболее часто симптомы появляются в стадии стеноза и окклюзии артериальных сосудов или фиброноischemической хронической фазы. Клинические проявления при поражении ветвей дуги

Таблица 1. Клинические признаки артериита Такаясу [38]

Признак	Частота, %
Синдром общевоспалительных реакций	66
Отсутствие пульса	88
Аускультативно определяется шум	77
Боль в конечностях	69
Парестезии	48
Артериальная гипертензия	43
Аортальная регургитация	33
Стеноз почечной артерии	26
Цереброваскулярные события	18
Легочная гипертензия	12

аорты обусловлены ишемией верхних конечностей и головного мозга. При поражении подключичной артерии пациенты жалуются на слабость и парестезии в руках, выявляется феномен Рейно. Вовлечение каротидно-verteбральной артерии проявляется в виде головокружения, ортостатических реакций, головной боли, нарушения зрения, обмороков. Ишемия головного мозга может проявляться транзиторными ишемическими атаками, инсультами. Вместе с тем, именно при этом типе поражения отмечается значительное расхождение между выраженными поражениями ветвей дуги аорты и скудностью клинических симптомов [36]. При стенозе сонных артерий выявляется головокружение, головная боль, нарушение зрения. Наиболее частой жалобой является каротидиния (до 10–20% случаев) – боль в области проекции общих сонных артерий [37]. По описанию больных это ноющая или стреляющая боль с локализацией на передней поверхности шеи, возможно с иррадиацией в область нижней челюсти, ушной раковины. При локализации процесса

в области брюшной аорты, чревного ствола, мезентериальных артерий наблюдаются тошнота, рвота, абдоминальная боль, кровотечение. При поражении почечных артерий выявляется артериальная гипертензия (АГ), почечная недостаточность; при ишемии подвздошных артерий отмечаются признаки ишемии нижних конечностей; легочных артерий – боль в груди, одышка, кровохарканье; коронарных артерий – ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность. Частота клинической манифестации артериита Такаясу представлена в таблице 1.

При объективном исследовании выявляется ослабление пульса на лучевой артерии, разница между систолическим артериальным давлением (АД) на левой и правой руке составляет более 10 мм рт.ст., аускультативно определяется шум в проекции пораженного сосуда; выявляется ретинопатия и другие признаки, указывающие на ишемию органов и тканей. У половины больных отмечается АГ. Вовлечение почечных артерий может приводить к развитию злокачественной АГ. При длительном течении НАА это осложнение развивается у 30–50% пациентов, из них только у половины причиной АГ является стеноз почечных артерий. Предполагается, что при неповрежденных почечных сосудах причиной повышения АД является снижение барорецепторного ответа каротидного синуса, образование коарктации аорты, ишемия головного мозга.

В исследовании А.В. Покровского и соавторов [34] отмечено, что в 85% случаев НАА наблюдалось поражение брахиоцефальных артерий. Причем более часто вовлекались подключичные артерии (левая – почти в 2 раза чаще, чем правая), с локализацией процесса во II и III сегменте, чем и объясняется относительно редкое возникновение синдрома

позвоночно-подключичного обкрадывания. Реже в патологический процесс вовлекаются сонные артерии. За последние десятилетия накоплены многочисленные данные, свидетельствующие о поражении при НАА сердца, почек, желудочно-кишечного тракта, что ранее рассматривалось как исключительно редкие осложнения заболевания [39]. Проведено демонстрация, что органические поражения встречаются более чем у 2/3 больных артериитом Такаясу и проявляются преимущественно вовлечением центральной нервной системы (70%) и сердца (55,5%), достоверно ($p=0,01$) ухудшающими прогноз [40].

При физикальном обследовании необходимо провести [40]:

- сравнение симметричности пульса в области лучевых артерий;
- измерение АД на обеих верхних и нижних конечностях;
- аускультацию общих сонных артерий, подключичных артерий, брюшной аорты.

Лабораторная диагностика

Результаты лабораторных исследований при артериите Такаясу обычно неспецифичны и проявляются в виде увеличения скорости оседания эритроцитов – СОЭ (в 50–83% случаев), умеренной анемии, тромбоцитоза [16]. Отмечается повышение уровня С-реактивного белка (СРБ), отражающего активность воспалительного процесса. Имеются отдельные сообщения о возможности применения с диагностической целью для подтверждения НАА высокочувствительных маркеров сосудистого воспаления, в частности содержания металлопротеиназы-9 и интерлейкина-6 в сыворотке крови [40].

Окончание статьи – в следующем номере