

НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЙ АОРТОАРТЕРИИТ.

Часть 2

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

Инструментальная диагностика

Ангиография является «золотым стандартом» диагностики НАА. Ангиография грудной и брюшной аорты выполняется с целью визуализировать всю аорту и ее отделы [41, 42]. Выделяют 3 основные ангиографические модели: (1) сужения различной степени аорты и/или артерий; (2) мешковидные и/или веретенообразные аневризмы; (3) сочетание того и другого. При ангиографии возможно определение вовлечения в процесс легочной артерии и феномена обкрадывания подключичной артерии, позволяющие провести адекватный выбор эндоваскулярных процедур (ангиопластика, стентирование). К недостаткам метода относятся: существенная доза облучения и необходимость применения большого количества йодированного контрастного вещества. Кроме того, ангиография может оценить только внутрисосудистую патологию и не позволяет отличить острое внутривенное поражение от стенотического [43]. С целью уменьшить количество контрастного вещества и повысить качество изображения сосудов меньшего калибра применяется цифровая субтракционная ангиография.

Эхосонография. Дуплексное сканирование – наиболее удобная методика обнаружения сосудистого поражения при НАА. Преимуществом ультразвукового исследования (УЗИ) является возможность измерения толщины стенок поверхностных сосудов (в частности, толщины интима–медиа сонной артерии – маркера активности процесса) [44]. Наиболее характерным изменением при НАА является равномерное концентрическое сужение сосуда без признаков кальцинации [34]. Это исследование незаменимо на ранних этапах заболевания. При подозрении на артериит Такаясу всем пациентам необходимо проводить дуплексное сканирование сосудов шеи [40].

Компьютерная томографическая ангиография (КТ-ангиография) позволяет оценить толщину сосудистой стенки, визуализировать аневризмы, в том числе

расслаивающие, участки кальцинации, сформировавшийся тромб [45]. Поперечное изображение обеспечивает большую точность. Спиральная КТ с контрастированием позволяет построить двух- и трехмерные изображения сосудов. КТ необходима для динамического наблюдения за внутривенными изменениями аорты и легочных артерий [46]. К числу недостатков данного метода относятся: высокую стоимость, применение йодосодержащего контрастного вещества и радиологическую нагрузку.

Магнитно-резонансная ангиография (МРТ-ангиография) благодаря высокой чувствительности зарекомендовала себя как метод скрининга васкулитов центральной нервной системы, хотя и с ограниченной специфичностью. МРТ с контрастным усилением и бесконтрастная трехмерная МР-ангиография позволяют легко определить стеноз участков сосудов и обнаружить тонкие морфологические и патологические изменения в артериальной стенке. Значительное утолщение стенки внутри и вокруг аорты наблюдается в острой фазе артериита Такаясу. Утолщение стенок сосудов отмечается также в хронической стадии, что указывает на возможность определения активности заболевания на тканевом уровне [47, 48]. Основным недостатком метода является увеличение времени визуализации, а также противопоказания: наличие у пациента электронных устройств, клипс на сосудах, стентов, кардиостимуляторов и других хирургических крючков, скоб, металлических швов [48]. Широкому распространению данного метода препятствуют высокая стоимость и плохая визуализация кальцинированных сосудов.

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) оксид-18-флюородезоксиглюкозой (18F-ФДГ). При выявлении метаболической активности определяется наличие воспаления [49]. С помощью ПЭТ возможна визуализация очагов воспаления вне зависимости от степени стеноза артерии, что является преимуществом данного метода в сравне-

нии с эхосонографией или ангиографией. С помощью ПЭТ определяется гемодинамическая недостаточность мозгового кровотока, по данным оценки перфузии мозговой ткани и измерения фракции экстракции кислорода [50].

Классификационные критерии

На сегодняшний день в мировой практике при постановке диагноза НАА используют критерии, предложенные Американской коллегией ревматологов (1990) [51].

1. Развитие клинических проявлений, присущих артерииту Такаясу, в возрасте до 40 лет.
2. Перемежающаяся хромота. Развитие или нарастание мышечной слабости или дискомфорта в одной или более конечностях (особенно верхних).
3. Снижение высоты пульса на брахиальной артерии (-ях).
4. Различие в уровнях систолического АД на руках >10 мм рт.ст.
5. Наличие систолического шума над одной или обеими подключичными артериями или брюшной аортой.
6. Ангиографические изменения: сужение и/или окклюзия аорты, ее проксимальных ветвей или крупных артерий в проксимальных отделах верхних или нижних конечностей, не обусловленные атеросклерозом, фибромускулярной дисплазией или другими причинами. Эти изменения обычно фокальные или сегментарные.

Наличие любых трех или более критериев артериита Такаясу характеризуется чувствительностью 91% и специфичностью 98% [8].

В основе инструментальной диагностики НАА ведущую роль играет комбинация лучевых методов – цветового дуплексного сканирования и КТ/МР-ангиографии или рентгенконтрастной ангиографии, что позволяет уточнить локализацию и распространенность поражения артериального русла (уровень доказательства С) [1]. Пациентам с подтвержденным диагнозом НАА необ-

*Часть 1 опубликована в журнале «Мистецтво лікування» №5–6 (111–112)/2014

ходим клинико-лабораторный контроль активности воспалительного процесса (уровень доказательств С) [1].

Лечение

Медикаментозная терапия

Ведение больных с НАА представляет достаточно сложную задачу и требует четкого взаимодействия между врачами различных специальностей как на этапе диагностики, так и лечения. Пациентам рекомендуется избегать физических и психоэмоциональных перегрузок, переохлаждения, стремиться к поддержанию нормальной массы тела. Больных следует предостерегать от самостоятельного приема лекарств, в том числе средств нетрадиционной медицины. Терапевтические подходы при артериите Такаясу (АТ) в целом основываются на результатах небольших клинических исследований, поскольку крупномасштабные контролируемые сравнительные клинические исследования не проводились. Недостаточная доказательная база подчеркивается и в Рекомендациях по лечению Европейской лиги против ревматизма (EULAR, 2009) [52]. Лечение направлено на улучшение клинических симптомов и подавление активного воспаления в стенке сосуда. Препаратами первой линии обычно являются глюкокортикоиды, в частности, преднизолон или метилпреднизолон (уровень доказательности 3), которые позволяют достичь ремиссии и поддерживать ее в большинстве случаев (табл. 2) [53, 54]. В соответствии с рекомендациями EULAR (2009) при васкулите крупных сосудов [52] преднизолон назначается в дозе 1 мг/кг в сутки (максимальная общая доза – 60 мг в сутки). При тяжелом течении заболевания дозу глюкокортикоидов увеличивают до 60–80 мг в сутки или применяют внутривенное пульсовое введение с последующим переходом на прием преднизолона внутрь по 20–30 мг в сутки. Длительность подавляющей терапии глюкокортикоидами составляет не менее 1 месяца с возможным последующим постепенным снижением дозы до необходимой для контроля воспаления. В этот период особое внимание следует обращать на мониторинг побочных эффектов.

Установлено, что у 60% пациентов с НАА при лечении глюкокортикоидами может быть достигнута клиническая ремиссия [55, 56] с возможным восстановлением отсутствующей артериальной пульсации [57]. Следует подчеркнуть, что у части больных НАА монотерапия преднизолоном не дает достаточного эффекта. Кроме того, в большинстве случаев

уменьшение дозы глюкокортикоидов или их отмена приводит к рецидиву заболевания. Так, по данным Национального института здравоохранения США у 50% больных НАА, несмотря на терапию глюкокортикоидами, наступает обострение, требующее назначения цитотоксических препаратов [57].

С целью минимизации побочных эффектов глюкокортикоидов и контроля прогрессирования сосудистого повреждения большинству пациентов требуется дополнительное назначение иммунодепрессантов (уровень доказательности 3) [54]. Однако, несмотря на совершенствование методик достижения периода ремиссии и контроля прогрессирования заболевания, убедительные доказательства регрессии поражения сосудистой стенки отсутствуют, что, возможно, отражает позднюю диагностику и развитие стойкого сосудистого повреждения. В соответствии с рекомендациями EULAR [52] в качестве дополнительной терапии используется метотрексат (20–25 мг в неделю) или в качестве альтернативы азатиоприн (2 мг/кг в сутки). Применение иммунодепрессантов направлено на повышение эффективности терапии глюкокортикоидами и при необходимости – снижение дозы последних [58]. Данные небольших открытых клинических исследований [59–61] свидетельствуют о том, что дополнительное назначение метотрексата или азатиоприна способствует достижению ремиссии заболевания и предупреждает развитие новых ангиографических поражений артерий, в связи с чем может рассматриваться как препарат выбора при недостаточной эффективности глюкокортикоидов [58]. В случае неэффективности или непереносимости метотрексата назначают азатиоприн.

Противоречивые результаты получены в исследованиях [62, 63] с применением микофенолата мофетила (морфолиноэтилового эфира микофеноловой кислоты, продуцируемого *Penicillium stoloniferum*). В одном исследовании [64] с участием 11 пациентов отмечено, что миноциклин может контролировать активность заболевания при рефрактерном к кортикостероидам течении заболевания. Основные побочные эффекты микофенолата мофетила наблюдаются со стороны желудочно-кишечного тракта (диарея, тошнота, рвота, повышение уровня трансаминаз). Возможно развитие лейкопении, анемии, тромбоцитопении, повышение восприимчивости пациентов к инфекции.

У пациентов с непрерывно прогрессирующим или очень тяжелым течением заболе-

Таблица 2. Болезнь-модифицирующие препараты при артериите Такаясу [38]

Препарат	Доза
Преднизолон	0,5–1 мг/кг в сутки в течение 1–3 месяцев, с последующим постепенным уменьшением дозы; в сочетании или без иммунодепрессантов
Метотрексат	до 20–25 мг в неделю
Азатиоприн	2 мг/кг в сутки
Циклофосфамид	2 мг/кг в сутки
Микофенолата мофетил	2 г в сутки
Ингибиторы фактора некроза опухоли α (инфликсимаб, этанерцепт)	
Ингибиторы рецепторов интерлейкина-6 (тоцилизумаб)	

вания может быть эффективным применение циклофосфамида. Дополнительное назначение последнего также позволяет уменьшить дозу глюкокортикоидов [56]. Однако в связи с высокой токсичностью и частотой бесплодия, ассоциированных с использованием циклофосфамида, его применение при НАА должно быть ограничено и применяться у пациентов, не отвечающих на другие иммунодепрессанты.

В последние годы при резистентном течении НАА применяется генно-инженерные биологические препараты, в частности ингибиторы фактора некроза опухоли альфа – ФНО-α (этанерцепт и инфликсимаб) [63, 65], а также ингибитора интерлейкина-6 – тоцилизумаба. На сегодняшний день около 120 пациентов с АТ получали терапию антагонистами ФНО-α, в основном инфликсимаб, в качестве иммуносупрессивной терапии второй или третьей линии. В проведенном открытом проспективном исследовании [63], включавшем 15 пациентов с активной стадией НАА или рецидивом заболевания, из которых 8 больным назначался инфликсимаб (по 3–5 мг/кг каждые 6–8 недель), а остальным – этанерцепт (по 50 мг в неделю). Через 12 месяцев терапии у 67% больных была достигнута полная ремиссия и отменена глюкокортикоидов, у 27% – неполная ремиссия (из них у 50% удалось уменьшить дозу преднизолона до <10 мг в сутки). Отмеченная терапевтическая эффективность нашла подтверждение в других исследованиях [66, 67]. В то же время, достижение ремиссии и последующая отмена препарата часто сопровождаются рецидивом заболевания [66].

В исследовании [68] проведен ретроспективный анализ историй болезни 10 пациентов с рецидивом или рефрактерным течением гигантоклеточного артериита, артериита Такаясу или ревматической полимиалгией, получавших тоцилизумаб в среднем 7,8 месяца (диапазон – 4–12 месяцев). На протяжении всего периода наблюдения у всех пациентов сохранялась клиническая ремиссия и серологическое улучшение. Положительная динамика клинико-биохимических и инструментальных показателей у пациентов с АТ продемонстрирована и другими авторами [69, 70], что свидетельствует о том, что тоцилизумаб является весьма перспективным препаратом для лечения артериита Такаясу.

Ритуксимаб – химерные моноклональные антитела к CD20-антигену В-клеток, которые истощают ранние и зрелые В-клетки (но не их предшественники) и часто используются при лечении неходжкинской лимфомы и В-клеточной лейкемии. В клиническом исследовании [71] с участием 3 пациентов с артериитом Такаясу в активной фазе, резистентной к ранее проводимому лечению, терапия ритуксимабом позволяла достигнуть стадии ремиссии заболевания. Лечение хорошо переносилось. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования по оценке эффективности ритуксимаба в лечении больных с НАА.

Иммуносупрессивное лечение позволяет существенно замедлить прогрессирование стенотических изменений сосудов. А в случае раннего начала терапии возможно даже уменьшение степени стеноза артерии. После того как достигнут контроль заболевания, доза кортикостероидов по возможности снижается при обязательном мониторинге активности заболевания посредством проведения МРТ-ангиографии каждые 6 месяцев в течение 2 лет, а перед тем началом отмены глюкокортикоидов следует оценить клиническую активность заболевания и потенциальный риск рецидива [38].

Большинство исследований, выполненных к настоящему времени, указывают на значительное влияние аутоиммунного воспаления при системных васкулитах на атерогенез. Учитывая этот факт, возникает необходимость в диагностике ранних субклинических изменений сердечно-сосудистой системы. Наиболее доступным и информативным методом, позволяющим легко визуализировать изменения периферических сосудов, является ультразвуковая доплерография сонных артерий. У пациентов с системными васкулитами

были выявлены нарушения эндотелий-зависимой артериальной вазодилатации [72, 73], утолщение комплекса интима-медиа сонных артерий [74], увеличение жесткости артерий [75] и частоты возникновения атеросклеротических бляшек в сосудах [76, 77].

У больных НАА следует регулярно контролировать факторы риска атеросклероза, АД, выявлять легочную гипертензию и проводить своевременную медикаментозную коррекцию. Большинству пациентов назначаются статины как гиполипидемические средства для снижения сердечно-сосудистого риска. Причем при НАА статины с учетом их благоприятного влияния на функцию артериальной стенки могут быть рекомендованы даже при нормальном уровне холестерина. При повышении АД рекомендуются антигипертензивные препараты. Данные исследований [78] свидетельствуют о том, что для достижения эффективного контроля АД при НАА необходима комбинация не менее 2–3 групп гипотензивных препаратов. Несмотря на высокий процент ответа на комбинированную гипотензивную терапию, у части больных НАА артериальная гипертензия не поддается лечению даже при комбинации более трех гипотензивных препаратов. В таких случаях у больных НАА необходимо рассмотреть целесообразность хирургического лечения АГ, поскольку чаще всего она является результатом стеноза почечных артерий. Пациентам с НАА могут назначаться низкие дозы ацетилсалициловой кислоты для снижения риска тромбообразования, хотя конкретные доказательства в поддержку такого подхода отсутствуют.

Хирургическое лечение

Анализ данных клинических исследований свидетельствует о том, что в хирургическом лечении нуждаются 12–60% пациентов [79, 80]. В исследовании [81] продемонстрировано, что 40% пациентов нуждались в проведении процедур реваскуляризации, из них 25% – повторных вмешательств. Особо следует подчеркнуть, что по возможности операцию следует отложить до достижения клинической ремиссии [81, 82]. Кроме того, показано, что признаки ишемии верхних конечностей вследствие стеноза подключичной артерии часто значительно реверсируют после разведения коллатералей и без хирургического вмешательства. Хирургическое лечение НАА имеет определенные особенности по сравнению с атеросклеротическим поражением.

В ряде работ А.В. Покровского и соавторов [34] подчеркивается 3 основных аспекта хирургического лечения НАА.

1. Предоперационные проблемы – в первую очередь, коррекция воспалительного процесса.
2. Интраоперационные проблемы. Учитывая, что при аортоартериите пораженная артериальная стенка теряет дифференцировку на слои, в особенности у больных с острым и подострым течением заболевания, выполнение эндартерэктомии из артерий становится крайне затруднительным. Именно поэтому шунтирующие и протезирующие операции у больных НАА являются основным типом артериальной реконструкции.
3. Послеоперационные проблемы – включают в себя стабилизацию воспалительного процесса и профилактику дальнейшего прогрессирования заболевания.

Показаниями к хирургическому вмешательству при НАА являются [43]: наличие аневризматического расширения с угрозой разрыва, тяжелой аортальной регургитации или коарктации, критических, клинически значимых (регионарная ишемия) стенозов или окклюзий магистральных артерий, сопровождающихся выраженной симптоматикой коронарной болезни сердца или цереброваскулярной ишемии, неконтролируемой АГ вследствие стеноза почечной артерии и критической ишемии конечности при артериальном стенозе. При наличии критических стенозов или окклюзий брахиоцефального ствола, общих сонных артерий целесообразно выполнение реконструктивной операции [83]. При НАА предпочтение следует отдавать выполнению экстраоракальных шунтирующих операций. При невозможности выполнения экстраоракальной реконструкции целесообразно выполнение трансторакального вмешательства [83]. По данным Miyata и соавторов [84], наибольшие преимущества хирургического вмешательства при НАА отмечены при наличии показаний к хирургическому лечению и тяжелом прогрессирующем течении заболевания. Проведение реконструктивных хирургических операций при НАА существенно улучшает показатели выживаемости при долговременном наблюдении. В исследовании М.С. Park и соавторов [82] проведен ретроспективный анализ историй болезни 42 больных НАА, которым проведено 63 реконструктивные операции на сосудах. Оценка проходимости артерий после

вмешательства составила 90,1% через 1 год; 75,5% – через 2 года; 68,4%, 61,6% и 49,3% – через 3, 5 и 10 лет соответственно. Причем достоверно меньшая частота рестенозов отмечена при выполнении оперативного вмешательства у пациентов в стабильной фазе заболевания ($p < 0,039$) и проведении в последующем глюкокортикоидной и иммуносупрессивной терапии ($p < 0,044$). Отношение риска составило 0,30 и 0,41 соответственно. После оперативного вмешательства пациенты нуждаются в пожизненном наблюдении, включающем обследование на наличие аневризм анастомозов. Исследование проходимости трансплантатов как в ближайший, так и в отдаленный период после операции необходимо проводить не реже 2 раз в год [83]. При выявлении тромботических осложнений в отдаленный период у пациентов, перенесших реконструкцию ветвей дуги аорты, необходимо решать вопрос о возможности выполнения повторной реконструктивной операции.

Прогноз заболевания

5–10–15-летняя выживаемость пациентов с НАА достигает 80–90%. Так, в исследовании [85] с участием 108 больных артериитом Такаясу изучены предикторы ремиссии, прогрессирования заболевания (по данным ангиографии) и смертности пациентов на основе сопоставления клинических данных, исходов лечения с применением стандартных критериев диагностики, оценки активности заболевания и данных ангиографии. У 91 пациен-

Таблица 3. Осложнения артериита Такаясу [85]

Осложнение	Частота, %
Артериальная гипертензия	10–50
Хроническая сердечная недостаточность	19–25
Аортальная недостаточность	22–25
Транзиторная ишемическая атака / инсульт	5–20

та на момент постановки диагноза отмечена активная стадия заболевания, из них у 81,3% была достигнута ремиссия. Среди последних и пациентов со стабильной стадией заболевания на момент постановки диагноза у 28,6% развился рецидив. Установлено, что низкие значения СОЭ на этапе диагностики и лечения глюкокортикоидами были независимым прогностическим фактором ремиссии, а стабильная стадия заболевания на момент постановки диагноза – независимым предиктором отсутствия прогрессирования сосудистых поражений при последующей ангиографии. В целом, частота выживаемости через 5 лет составила 92,9%, через 10 лет – 87,2%. В то же время, частота выживаемости пациентов, имеющих два или более осложнений, составила 69,9% и 36,7% через 5 и 10 лет соответственно (табл. 3).

Наиболее частой причиной смерти являются инсульт (50%) и инфаркт миокарда (около 25%), реже – разрыв аневризмы аорты (5%). При поражении коронарных артерий в первые два года от момента появления симптомов смертность достигает 56%. Неблагоприятный прогноз наблюдается у больных, течение

заболевания у которых осложняется ретинопатией, АГ, аортальной недостаточностью и аневризмой аорты. У пациентов, имеющих два и более из этих синдромов, 10-летняя выживаемость от момента постановки диагноза составляет 58,6%, причем большинство смертельных исходов приходится на первые 5 лет заболевания [34].

Выводы

Таким образом, НАА, несмотря на невысокую распространенность, является сложным для диагностики и опасным заболеванием, заслуживающим пристального внимания клиницистов. Спектр клинических признаков включает как симптомы, обусловленные системным воспалением, так и симптомы ишемии вследствие артериального стеноза или окклюзии. Принимая во внимание скудную и малоспецифическую клиническую картину при артериите Такаясу, ряд авторов рекомендуют всем лицам моложе 50 лет с повышенными показателями скорости оседания эритроцитов и/или СРБ при отсутствии очевидных причин для их повышения скрининговое дуплексное сканирование артерий дуги аорты и брюшной аорты [40]. Важно подчеркнуть, что правильная организация медикаментозного лечения, проведение своевременного оперативного вмешательства при необходимости, а также диспансерное наблюдение врача улучшают прогноз жизни пациентов с неспецифическим аортоартериитом.

Список литературы находится в редакции