

А.И. Дядык, д.м.н., профессор, С.Р. Зборовский, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Артериит Такаясу

Chapel Hill Consensus Conference обозначила артериит Такаясу (АТ) как «гранулематозное воспаление аорты и ее крупных разветвлений, обычно развивающееся у лиц младше 50 лет». Реже в патологический процесс могут вовлекаться коронарные и легочные артерии.

Продолжение. Начало в № 5, 2011 г.

Эпидемиология

Распространенность АТ широко варьирует в различных регионах мира, превалируя в Японии, Индии, Китае, Корее и других странах Азии, Среднего Востока и Южной Америки. Заболевание реже наблюдается в Европе и Северной Америке. По данным различных популяционных исследований, частота АТ в Европе и Северной Америке составляет 1,2-2,6 случая на 1 млн населения. В то же время его частота в Восточной Азии в 100 раз выше. Согласно результатам трехлетнего эпидемиологического наблюдения, проведенного в Японии, количество вновь диагностированных случаев АТ составило 150 случаев на 1 млн населения в год.

Обычно начало заболевания наблюдается у лиц в возрасте 20-30 лет и реже у детей и пожилых людей. Отмечается существенное превалирование женщин — 8,9:1.

Этиология и патогенез

Этиология АТ остается неизвестной. Обсуждается роль вирусной или бактериальной инфекции, однако не получено убедительных доказательств этиологической связи АТ с каким-либо вирусным или бактериальным агентом. Кроме того, существуют предположения о наличии генетической предрасположенности к развитию заболевания.

Схожие морфологические изменения в пораженных артериях, выявляемые при АТ и гигантоклеточном артериите (ГКА), позволяют предположить, что модель иммунопатогенеза ГКА применима к АТ.

Развитие АТ является результатом аутоиммунного процесса, ведущего к поражению крупных эластических артерий. При АТ и ГКА имеет место панартериит, характеризующийся инфильтрацией дендритными клетками, Т-клетками (включая αβ, γδ и цитотоксические), натуральными киллерными клетками и макрофагами. Т-клеточные рецепторы при АТ, как и при ГКА, являются олигоклональными, что позволяет говорить об обусловленности развития при них васкулита Т-клеточным ответом на специфический (но неизвестный) антиген (-ы). Хроническое воспаление сосудов ведет к формированию аневризм, стенозов или тромбозов чаще при АТ, чем при ГКА. Поздние стадии АТ (как и при ГКА) характеризуются пролиферацией интимы и высокой частотой развития атеросклероза, некрозом и рубцовыми очагами в меди, фиброзом адвентиции. Как и при ГКА, воспалительные процессы могут быть очаговыми или распространенными. Очевидно, гуморальная иммунная система играет определенную роль в патогенезе АТ; у большинства больных с АТ выявляют антитела против структур эндотелиальных клеток, способные приводить к повреждению сосудов за счет продукции воспалительных цитокинов, молекул адгезии и апоптоза. Существенное различие в распространенности АТ в различных географических зонах предполагает участие в патогенезе АТ генетических механизмов и факторов окружающей среды. Развитие АТ в молодом возрасте и подавляющее преобладание женщин

Таблица 1. Классификационные критерии Американской коллегии ревматологов для АТ
Развитие клинических проявлений, присущих АТ, в возрасте до 40 лет
Переменяющаяся хромота
Развитие или нарастание мышечной слабости или дискомфорта в одной или более конечностях (особенно верхних)
Снижение высоты пульса на брахиальной артерии (-ях)
Различие в уровнях систолического артериального давления (АД) на руках > 10 мм рт. ст.
Наличие систолического шума над одной или обеими подключичными артериями, или брюшной аортой
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

(подобно картине при системной красной волчанке) послужило основанием для обсуждения роли женских половых гормонов в патогенезе АТ.

Морфологическая картина

Морфологическая картина АТ определяется стадией заболевания (от фазы острого воспаления до рубцевания).

При АТ выделяют 4 типа поражений в зависимости от анатомической локализации вовлеченных в патологический процесс артерий:

- артериит с поражением дуги аорты и ее главных ветвей;
- артериит с поражением торако-абдоминального отдела аорты;
- артериит с поражением всей аорты;
- артериит с поражением легочной артерии.

Макроскопически имеет место утолщение аорты и других сосудов, вовлеченных в патологический процесс, их ригидность с развитием фиброза. Утолщение стенок сосудов ведет к окклюзии или сужению их просвета. Наряду с сужением в 15-30% случаев выявляются множественные аневризмы и развитие аортальной регургитации при дилатации восходящего отдела аорты, утолщении аортальных комиссур, утолщении и фиброзе створок аортального клапана. Просветы сосудов могут облитерироваться организованными тромбами.

Для АТ характерно развитие гранулематозного панартериита. В отличие от ряда других системных васкулитов АТ не свойственно развитие фибриноидного некроза. Сужение коронарных артерий при АТ обычно наблюдается в области устья, часто с поражением левой главной коронарной артерии. В легочных артериях развивается стеноз с реканализацией или без таковой.

Поствоспалительное утолщение интимы аорты предрасполагает к развитию тяжелого вторичного атеросклероза.

Классификационные критерии

В 1990 г. Американская коллегия ревматологов предложила критерии для классификации первичных системных васкулитов, включающих АТ. Хотя эти критерии не должны использоваться в качестве диагностического золотого стандарта, их можно применять в лечебной практике для предварительной диагностики васкулита. Наличие любых трех или более критериев АТ характеризуется чувствительностью 90,5% и специфичностью 97,8% (табл. 1).

Клиническая картина

Клиническая картина АТ характеризуется широким разнообразием и определяется его активностью, стадией заболевания и преимущественной локализацией вовлеченных в патологический процесс артерий.

Заболевание обычно начинается постепенно. Нередко на ранних стадиях наблюдаются необъяснимые общая слабость, боль в шее, субфебрильная температура, миалгии, артралгии, повышение СОЭ, что может напоминать респираторную инфекцию. В ряде случаев на начальных стадиях могут отсутствовать какие-либо симптомы. В связи с этим нередко имеет место поздняя диагностика заболевания уже при сужении/окклюзии сосудов. В таблице 2 представлены данные японских специалистов о частоте клинических проявлений у больных с АТ.

Частота симптомов при АТ в различных сообщениях неоднозначна, что, очевидно, обусловлено обследованием больных на различных стадиях заболевания, активностью и преимущественной локализацией поражения артерий.

АГ — одно из частых клинических проявлений АТ, ее распространенность в различных сообщениях составляет 40-90%. Для реальной оценки наличия АГ необходимо измерение АД на четырех конечностях, так как его уровни на руках нередко не отражают истинной величины вследствие поражения ветвей дуги аорты. Развитие АГ при АТ обусловлено ишемией почек из-за поражения (стенозирования) одной или обеих почечных артерий. Развитие реноваскулярной АГ, часто плохо поддающейся антигипертензивными препаратами, ведет к артериосклерозу, повышению интрагломерулярного давления (что обуславливает развитие фокально-сегментарного гломерулосклероза и глобального склероза гломерул), потере суммарного количества функционирующих нефронов. У части больных выявляются минимальная протеинурия и микрогематурия. Развитие терминальной стадии почечной недостаточности АТ не свойственно. Единичные сообщения о наличии у больных с АТ мезангиопролиферативного гломерулонефрита не позволяют с уверенностью утверждать об их патогенетической связи.

Нередко при АТ имеет место поражение легочных артерий (в ряде сообщений его частота достигает 60%), характеризующееся дискомфортом в области грудной клетки, одышкой, инфарктом легких, кровохарканьем. По данным ангиографии



А.И. Дядык

превалируют стенозы и/или окклюзии лобарных или сегментарных ветвей легочной артерии. Развитие легочной гипертензии отмечается редко.

Часто при АТ наблюдаются кардиальные симптомы, включающие ощущение тяжести в грудной клетке, ангинальный синдром, сердцебиение, различные нарушения ритма, одышку. Одним из серьезных проявлений АТ является сердечная недостаточность. Наличие кардиальной симптоматики обусловлено перманентной АГ, поражением коронарных артерий, аневризмами/расслоением аорты и аортальной недостаточностью.

В острой стадии заболевания и/или при высокой активности у части больных развиваются желудочно-кишечные симптомы, включающие анорексию, тошноту, рвоту, потерю массы тела.

Неврологические проявления АТ характеризуются головной болью, головокружением, синкопальными состояниями, нарушением зрения и инсультами. В ряде случаев развиваются парестезии, гипертензивная энцефалопатия и параличи. Неврологическая симптоматика чаще всего обусловлена системной АГ и/или поражением сонных и/или подключичных артерий.

Таблица 2. Частота симптомов и клинических проявлений АТ	
Церебральные симптомы	Частота, %
Головокружение	33
Головная боль	20,4
Синкопальные состояния	2,9
Гемиплегия	2,1
Глазные симптомы	
Потеря зрения	1,7
Преходящие нарушения зрения	4,8
Персистирующее нарушение зрения	5,8
Симптомы верхних конечностей	
Отсутствие пульса на a. radialis	31,2
Разное АД на руках	46,4
Быстрая утомляемость	24,9
Похолодание конечностей	11,3
Нарушение чувствительности конечностей	12,3
Кардиальные симптомы	
Одышка	19,3
Сердцебиение, перебои в работе сердца	20
Ощущение сдавливания грудной клетки	14,8
Респираторные симптомы	
Кровянистая мокрота	1,6
Одышка	7,4
Артериальная гипертензия (АГ)	41,1
Системные проявления	
Лихорадка	7,9
Общая слабость, недомогание	16,5
Быстрая утомляемость	22,9

Ретинопатия, развивающаяся у части больных, характеризуется четырьмя стадиями:

- венозная дилатация;
- формирование микроаневризм;
- развитие артериовенозных анастомозов;
- развитие различных офтальмологических осложнений, включающих гипертензивную ретинопатию, катаракту, потерю глазных рефлексов, выпадение полей зрения, атрофию зрительного нерва и атрофию радужной оболочки.

Лабораторная и инструментальная диагностика

Лабораторные изменения, выявляемые у больных с АТ, неспецифичны. В активной стадии заболевания нередко наблюдаются ускорение СОЭ, повышенные уровни ЦРБ, гипергаммаглобулинемия, лейкоцитоз, тромбоцитоз и развитие умеренной нормохромной нормоцитарной или гипохромной микроцитарной

анемии, повышение тромбоцитарной агрегационной активности и уровней фибриногена. При иммунологическом исследовании выявляется увеличение уровней IgG, IgA, 3 и 4 компонентов комплемента.

АТ присуща тесная ассоциация с человеческим лейкоцитарным антигеном (HLA) — HLA-B52 и HLA-B39. Причем для больных с HLA-B52 характерно более тяжелое течение заболевания.

Ряд инструментальных исследований, включающих ангиографию, трехмерную компьютерную томографию (КТ), позитронную эмиссионную томографию, играет важную роль в диагностике заболевания и оценке локализации и тяжести поражения артерий.

С нашей точки зрения, заслуживают внимания подходы к диагностике и дифференциальной диагностике АТ, представленные в японских рекомендациях 2008 года (JCS 2008), посвященных тактике ведения больных с первичными васкулитами (табл. 3).

Таблица 3. Диагностика и дифференциальная диагностика АТ
Клинические проявления
Церебральная ишемия: головокружения, головная боль, синкопальные состояния, гемиплегия и др.
Ишемия верхних конечностей: дефицит пульса, быстрая утомляемость, потеря чувствительности пальцев, похолодание, боль
Кардиальные проявления: затруднение дыхания, одышка, сердцебиение, чувство сдавливания грудной клетки, ангиальные боли, аритмии
Респираторная симптоматика: одышка, кровохарканье
АГ
Глазные проявления: преходящее или персистирующее нарушение зрения, потеря зрения
Симптомы нижних конечностей: перемежающая хромота, слабость, быстрая утомляемость
Болевой синдром: боль в шее, спине
Системные проявления: лихорадка, общее недомогание, быстрая утомляемость, шейная лимфаденопатия
Кожные проявления: узловатая эритема
Важные диагностические параметры
Патологические пульс и АД на верхних конечностях (малый пульс или его отсутствие на a. radialis и существенная разница в уровнях АД между левой и правой руками)
Патологические пульс и АД на нижних конечностях (малый на бедренных артериях, снижение АД и разница в уровнях АД между верхними и нижними конечностями)
Сосудистые систолические шумы в области шеи, спины, живота
Протодиастолический шум на аорте и у левого края грудины, обусловленный недостаточностью аортальных клапанов
Наличие АГ у молодых больных
Изменения на глазном дне (гипотензивные, гипертензивные, снижение остроты зрения)
Атрофические изменения на лице, перфорация носовой перегородки
Воспалительные признаки: субфебрильная температура, боль в шее, недомогание
Дополнительные диагностические параметры
Воспалительные реакции: повышенные уровни СОЭ, ЦРБ, лейкоцитоз, гипергаммаглобулинемия
Анемия
Иммунологические нарушения: повышенные уровни IgG, IgA и 3, 4 компонентов комплемента (C3, C4)
Коагуляционная/фибринолитическая система: гиперкоагуляция (патологический фибринолиз), повышенная активность тромбоцитов
HLA: HLA-B52, B39
Характерные лучевые и ультразвуковые параметры
Кальцификация аорты: рентгенография, КТ
Утолщение стенок грудного отдела аорты: рентгенография, КТ, МРТ
Окклюзия/стеноз артерий: ангиография, КТ, МРТ ветви дуги аорты: от фокального до диффузного стеноза нисходящая аорта: диффузный стеноз (атипичная коарктация аорты) абдоминальная аорта: диффузный стеноз (атипичная коарктация аорты), стеноз нисходящего отдела аорты, часто распространяющийся на верхний отдел абдоминальной аорты ветви абдоминальной аорты
Дилатационные поражения: ангиография, ультрасонография, КТ, МРТ восходящий отдел аорты – диффузная дилатация, осложняющаяся недостаточностью аортальных клапанов брахиоцефальные артерии: от диффузной до фокальной дилатации нисходящий отдел аорты: диффузная дилатация с неровными стенками сосудов, сочетающаяся с участками стеноза
Стеноз легочных артерий: скintiграфия легких, ангиография, КТ, МРТ
Поражения коронарных артерий: коронарография
Множественные поражения: ангиография

Диагноз

Определенный диагноз базируется на данных ангиографии, КТ, МРТ.

Наличие при ангиографии множественных поражений, включающих окклюзию и/или дилатацию аорты и ее разветвлений у лиц молодого возраста является основанием для более вероятного диагноза АТ даже при отсутствии каких-либо указаний на наличие воспалительного процесса.

При наличии вышеуказанных ангиографических изменений в комбинации с параметрами, отражающими воспалительный процесс, следует диагностировать АТ.

При постановке диагноза АТ на основании вышеприведенных параметров следует исключить следующие заболевания и патологические состояния:

- атеросклероз;
- болезнь Бехчета;
- бактериальные аневризмы;
- воспалительные аневризмы абдоминального отдела аорты;
- ГКА;
- врожденные сосудистые аномалии;
- сифилитический мезоартрит.

По мнению экспертов EULAR (Рекомендации по ведению системных васкулитов крупных сосудов, 2008 г.), при подозрении на АТ показано клиническое и лучевое исследование артериального дерева. Магнитно-резонансная ангиография или позитронная эмиссионная томография необходимы для подтверждения диагноза АТ. При отсутствии возможности их применения в качестве альтернативы возможно проведение рутинной ангиографии (класс рекомендаций III, уровень доказательств С).

Лечебная тактика

Лечебные подходы при АТ и ГКА однотипны. Согласно протоколу медикаментозной терапии, разработанному японскими специалистами (рис.),

5-10 мг/сут. Продолжительность поддерживающей терапии может составлять несколько лет и устанавливается индивидуально.

Применение циклофосамида, метотрексата, азатиоприна, циклоспорина А, мофетила микофенолата или ингибиторов ФНО должно быть строго обосновано на индивидуальном уровне ввиду высокого риска возникновения побочных эффектов.

При развитии клинических проявлений, связанных с ишемией различных органов (АГ, легочная АГ, недостаточность аортального клапана, сердечная недостаточность), следует проводить соответствующую медикаментозную терапию и/или хирургическое реконструктивное вмешательство.

Прогноз

Характер течения и прогноз АТ определяются локализацией пораженных сосудов, тяжестью их поражения, применением оптимальной и своевременной патогенетической терапии. Последние два десятилетия характеризуются повышением выживаемости больных АТ, что объясняется совершенствованием ранней диагностики, использованием современных диагностических методик (магнитно-резонансной ангиографии, КТ и др.) для установления локализации пораженных сосудов и проведением своевременной оптимальной патогенетической или конструктивной терапии.

Приблизительно у 20% больных АТ наблюдается спонтанное выздоровление и прекращение усугубления сосудистых поражений; у остальных пациентов течение заболевания характеризуется наступлением ремиссии под влиянием патогенетической (прежде всего глюкокортикоидной) терапии с последующими обострениями и неуклонным прогрессированием заболевания, вовлечением в патологический процесс новых артерий

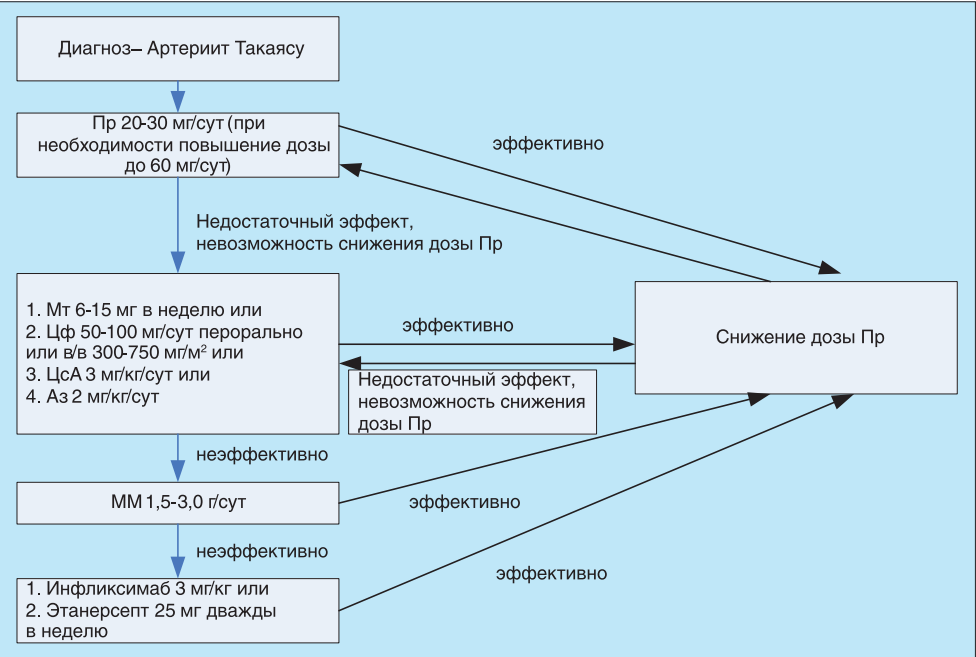


Рис. Протокол медикаментозной терапии при АТ

Пр – преднизолон, Мт – метотрексат, Цф – циклофосфамид, в/в – внутривенно, ЦсА – циклоспорин А, Аз – азатиоприн, ММ – мофетила микофенолат

у больных с АТ часто достигается хороший клинический эффект при применении преднизолона в дозе 20-30 мг/сут в качестве индукционной терапии, а при необходимости следует увеличивать дозу препарата до 60 мг/сут, что обычно требуется больным с HLA-B52.

После достижения хорошего клинического эффекта через 4 недели показано снижение первоначальной дозы препарата на 5 мг каждую неделю при условии мониторинга клинических и лабораторных параметров. Обычная поддерживающая дозировка преднизолона –

и усугублением тяжести поражения уже вовлеченных артерий. По данным различных исследований, пятилетняя выживаемость больных АТ составляет 90%, 10-летняя – около 88%, 15-летняя – 80-85%, 20-летняя – приблизительно 74%. К неблагоприятным прогностическим факторам относятся поражение коронарных и почечных артерий, развитие коарктации аорты, недостаточности аортальных клапанов, аневризмы аорты и ретинопатии.

Список литературы находится в редакции.