

Особенности клинического течения, лабораторных и инструментальных маркеров сосудистого воспаления в киргизской когорте больных артериитом Такаясу

Койлубаева Г.М.¹, Болотбекова А.М.¹, Егорова О.Н.², Туратбекова А.Т.¹,
Тарасова Г.М.², Суйунбай кызы Г.¹, Чукубаев М.А.¹, Турдукулов З.Э.¹, Усупбаева Д.А.¹

¹Национальный центр кардиологии и терапии им. акад. Мирсаида Миррахимова при Министерстве здравоохранения Кыргызской республики, Бишкек; ²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва

¹Кыргызская Республика, 720040, Бишкек, ул. Тоголока Молдо, 3;

²Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Трудности своевременной верификации артериита Такаясу (АТ) обусловлены отсутствием высокочувствительных и специфических методов лабораторной и инструментальной диагностики.

Цель исследования — анализ клинического течения, лабораторных и инструментальных маркеров сосудистого воспаления в киргизской когорте больных АТ.

Пациенты и методы. В исследование включено 75 больных с достоверным диагнозом АТ, находившихся на стационарном лечении и наблюдавшихся амбулаторно в клинике Национального центра кардиологии и терапии им. акад. Мирсаида Миррахимова с января 2011 по апрель 2022 г. Обследование больных с использованием клинических, лабораторных и инструментальных методов проводилось 1 раз в 2 года. Срок наблюдения составил у 45 (60%) пациентов 1–5 лет и у остальных 30 (40%) 6–15 лет. Всем пациентам проведены клиническое и стандартное лабораторное обследование с определением уровня СРБ и интерлейкина 6, а также ультразвуковая доплерография периферических артерий в режиме цветового доплеровского картирования и мультиспиральная компьютерная томография-панаортография.

Результаты и обсуждение. В основном выявлялось поражение общих сонных (85,33%) и подключичных (84%) артерий. Вовлечение брюшной аорты отмечалось у 60% больных и в 100% случаев сопровождалось стенозом почечных артерий. Клиническая картина заболевания была представлена преимущественно кардиальной патологией в виде артериальной гипертензии (84%) и аортальной регургитации (68%) с развитием декомпенсированной хронической сердечной недостаточности у 15% больных. При динамическом наблюдении значимого улучшения течения болезни, клинических симптомов, уменьшения выраженности сосудистых изменений не выявлено, за исключением снижения клинической активности АТ ($p < 0,05$) у трети больных (37,4%).

Заключение. Тяжесть клинических проявлений и течения АТ в киргизской когорте была обусловлена сердечно-сосудистой патологией. Как показало динамическое наблюдение, отсутствие значимого улучшения в течении болезни во многом было связано с большой длительностью хронического воспаления, поздней диагностикой, развитием необратимых стенотических, окклюзионных и аневризматических изменений, а также с тем, что больные не получали адекватную патогенетическую терапию в дебюте заболевания.

Ключевые слова: артериит Такаясу; активность; аневризма; мониторинг; стеноз; окклюзия; ультразвуковая доплерография; томография.

Контакты: Гулазык Маликовна Койлубаева; makmal@rambler.ru

Для ссылки: Койлубаева ГМ, Болотбекова АМ, Егорова ОН и др. Особенности клинического течения, лабораторных и инструментальных маркеров сосудистого воспаления в киргизской когорте больных артериитом Такаясу. Современная ревматология. 2022;16(5):38–45. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-5-38-45

Clinical course, laboratory and instrumental markers of vascular inflammation in the Kyrgyz cohort of patients with Takayasu's arteritis

*Koilubaeva G.M.¹, Bolotbekova A.M.¹, Egorova O.N.², Turatbekova A.T.¹,
Tarasova G.M.², Suyunbai kzy G.¹, Chukubaev M.A.¹, Turdukulov Z.E.¹, Usupbaeva D.A.¹*

¹National Center for Cardiology and Therapy named after acad. Mirsaida Mirrakhimova, Ministry of Health of the Kyrgyz Republic, Bishkek; ²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

¹3, Togoloka Moldo Street, Bishkek 720040, Kyrgyz Republic; ²34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Lack of highly sensitive and specific methods of laboratory and instrumental diagnostics leads to difficulties in timely verification of Takayasu's arteritis (AT).

Objective: to analyze the clinical course, laboratory and instrumental markers of vascular inflammation in the Kyrgyz cohort of patients with AT.
Patients and methods. The study included 75 patients with a reliable diagnosis of AT, who were hospitalized and observed on an outpatient basis at the clinic of the National Center for Cardiology and Therapy named after acad. Mirsaida Mirrakhimova from January 2011 to April 2022. Patients were examined using clinical, laboratory and instrumental methods once every 2 years. The follow-up period was 1–5 years in 45 (60%) patients and 6–15 years in the remaining 30 (40%) patients. All patients underwent a clinical and standard laboratory work-up with CRP and interleukin 6 levels assessment, as well as ultrasound Dopplerography of peripheral arteries in the color Doppler mapping mode and multislice computed tomography-panaortography.

Results and discussion. Lesions of the common carotid (85.33%) and subclavian (84%) arteries were detected more often. Involvement of the abdominal aorta was noted in 60% of patients and was accompanied by stenosis of the renal arteries in 100% of cases. The clinical picture of the disease was mainly represented by cardiac pathology in the form of arterial hypertension (84%) and aortic regurgitation (68%) with the development of decompensated chronic heart failure in 15% of patients. During the dynamic observation, significant improvement in the course of the disease, clinical symptoms, decrease in the severity of vascular changes were not revealed, with the exception of a decrease in the clinical activity of AT ($p < 0.05$) in one third of patients (37.4%).

Conclusion. The severity of clinical manifestations and the course of AT in the Kyrgyz cohort was due to cardiovascular pathology. As dynamic observation showed, the lack of significant improvement in the course of the disease was largely due to the long duration of chronic inflammation, late diagnosis, development of irreversible stenotic, occlusive and aneurysmal changes, as well as the fact that patients did not receive adequate pathogenetic therapy at the onset of the disease.

Keywords: Takayasu's arteritis; activity; aneurysm; monitoring; stenosis; occlusion; ultrasonic dopplerography; tomography.

Contact: Gulazyk Malikovna Koilubaeva; makmal@rambler.ru

For reference: Koilubaeva GM, Bolotbekova AM, Egorova ON, et al. Clinical course, laboratory and instrumental markers of vascular inflammation in the Kyrgyz cohort of patients with Takayasu's arteritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(5):38–45. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-5-38-45

Артериит Такаясу (АТ) — идиопатический гранулематозный васкулит крупных сосудов с преимущественным поражением аорты и ее основных ветвей [1]. Заболевание чаще диагностируется у молодых женщин азиатского происхождения, но выявляется во всем мире. Распространенность АТ варьируется от 0,3 до 40 случаев на 1 млн взрослого населения [2–4].

Активное хроническое воспаление артериальной стенки при АТ приводит к стенозу, окклюзии, дилатации и/или образованию аневризмы и развитию таких серьезных осложнений, как ишемический или геморрагический инсульт, инфаркт миокарда, злокачественная вазоренальная гипертензия (ВАГ), аортальная регургитация (АР) с прогрессированием симптомов застойной сердечной недостаточности [1].

Редкость АТ, его волнообразное течение, вариабельность локализаций поражения, отсутствие стандартизированных методов лабораторной и инструментальной диагностики создают дополнительные трудности для ведения больных в реальной клинической практике. После подтверждения диагноза АТ клиницисты сталкиваются с проблемами, связанными с оценкой и мониторингом активности заболевания. В большинстве случаев оценка активности болезни основывается на результатах определения рутинных маркеров острофазового ответа (СОЭ и/или СРБ). В некоторых исследованиях активность воспалительного процесса при АТ была определена только при морфологическом исследовании умерших больных и не проявлялась клинически [5]. Другие авторы показали, что состояние 58,3% пациентов с активным воспалением, выявленным при гистологическом исследовании, рассматривалось как «стойкая ремиссия», так как при рутинном лабораторном обследовании у них отмечалась нормальная СОЭ [6]. В последние годы обнаружены новые потенциальные лабораторные маркеры активности АТ, такие как интерлейкин (ИЛ) 6, лептин, пентраксин 3, ферритин, матриксная металлопротеиназа 9 (ММП9) и С4-протеин [7, 8]. Однако их значение для оценки активности и мониторинга течения АТ требует дальнейшего изучения [9].

В отличие от васкулитов с поражением сосудов мелкого или среднего калибра, для определения активности при АТ нельзя выполнить диагностическую биопсию крупной артерии. Поэтому в реальной клинической практике особое внимание уделяется методам инструментальной визуализации, позволяющим оценить структуру и толщину сосуда, его взаимоотношение с окружающими тканями, локализацию, степень и протяженность сосудистого поражения. Из инструментальных методов диагностики широко используются ультразвуковая доплерография (УЗДГ), позитронно-эмиссионная томография, магнитно-резонансная (МР) ангиография и мультиспиральная компьютерная томография сосудов (МСКТ-ангиография) [10–14]. Следует отметить, что в ряде случаев надежность инструментальных методов в объективизации воспаления невысока, так как не у всех пациентов с АТ при обострении развиваются анатомические признаки сосудистого поражения [1].

Отсутствие общепринятого «золотого» стандарта диагностического обследования и мониторинга АТ обуславливает необходимость поиска новых диагностически значимых и надежных показателей активности и течения болезни.

Цель исследования — анализ клинического течения, лабораторных и инструментальных маркеров сосудистого воспаления при АТ в киргизской когорте больных

Пациенты и методы. В исследование включено 75 больных, соответствовавших диагностическим критериям АТ ACR (American College of Rheumatology) 1990 г. [15, 16], находившихся на стационарном лечении и наблюдавшихся амбулаторно в клинике Национального центра кардиологии и терапии им. акад. Мирсаида Миррахимова с января 2011 по апрель 2022 г. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Обследование больных с использованием клинических, лабораторных и инструментальных методов проводилось 1 раз в 2 года. Длительность наблюдения у 45 (60%) пациентов составляла от 1 года до 5 лет и у остальных 30 (40%) — от 6 до 15 лет.

Таблица 1. Общая характеристика больных АТ (n=75)
Table 1. General characteristics of patients with AT (n=75)

Показатель	Значение
Возраст дебюта/возраст на момент 1-го визита, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	22 [17; 29]/28 [24; 39]
Пол, женщины/мужчины, n (%)	69 (92)/6 (8)
Национальность (киргизы/азиаты/европеоиды), n (%)	71 (94,67)/4 (5,33)/0 (0)
Длительность болезни до верификации диагноза АТ, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	3 [0,7; 9]
Длительность АТ на момент 1-го визита, годы Ме [25-й; 75-й перцентили]	7 [3,0; 14]
Длительность АТ на момент 2-го визита, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	11 [7,9; 16]
Анатомический тип поражения ПФА, n (%):	
I	6 (8)
II (a и b)	14 (18,66)
III	0 (0)
IV	6 (8)
V	49 (65,34)
Клиническая стадия, n (%):	
сохранного пульса	0 (0)
сосудистая	58 (77,33)
поздняя фиброзная	17 (22,67)
Клинические симптомы дебюта АТ, n (%):	
КП (лихорадка, снижение массы тела)	4 (5,33)
артрит/артралгии	10 (13,33)
миалгии	4 (5,33)
поражение ЦНС	3 (4)
головная боль и головокружение	12 (16)
обмороки	6 (8)
онемение конечностей	6 (8)
патология ССС (ВС и АГ)	30 (40,01)

Примечание. ПФА – периферическая артерия; КП – конституциональные проявления; ССС – сердечно-сосудистая система; ВС – вторичная стенокардия; АГ – артериальная гипертензия.

Всем пациентам проведено стандартное лабораторное исследование с определением уровня СРБ высокочувствительным иммунотурбидиметрическим методом и ИЛ6 методом твердофазного иммуноферментного анализа с применением моно- и поликлональных антител на анализаторах «Иммулайт 2000 ХРi» (Siemens, США).

Активность болезни оценивали с помощью индийской шкалы клинической активности АТ – ITAS2010 (Indian Takayasu Clinical Activity Score), определяющей признаки системного воспаления в течение последних 3 мес. При ITAS2010 ≥ 2 балла, заболевание считалось активным, < 2 баллов – неактивным [17].

Обязательное инструментальное обследование включало: электрокардиографию (ЭКГ), суточное мониторирование ЭКГ; эхокардиографию (ЭхоКГ). Определение степени недостаточности аортального (АК) и митрального клапанов по данным ЭхоКГ проводилось согласно классификации W.A. Zoghbi и соавт. [18]: незначительная регургитация – $< 0,3$ см, умеренная – $0,3–0,44$ см, выраженная $\geq 0,7$ см. Для выявления и оценки степени стенотического поражения периферических сосудов использовались УЗДГ периферических артерий в режиме цветового доплеровского картирования, МСКТ-панаортография с контрастированием, в редких случаях – МСКТ коронарных артерий и/или коронарная ангиография. Для оценки степени сужения артериального русла при проведении МСКТ-ангиографии применялась классификация NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial, 1991), согласно которой выделяют легкие ($> 50\%$), умеренные ($50–69\%$) и выраженные ($70–99\%$) стенозы [19, 20]. В связи с поздним внедрением (2016 г.) МСКТ-панаортография была проведена однократно 39 из 75 (52%) больных.

Для определения анатомического типа поражения сосудистого русла использовалась ангиографическая классификация R. Morigaki и соавт. [21]. Вовлечение в патологический процесс коронарных и/или легочных артерий обозначалось соответственно как С (+) или Р (+). Клиническая стадия АТ определялась по классификации R. Jefferson и соавт. [22]. Для оценки степени

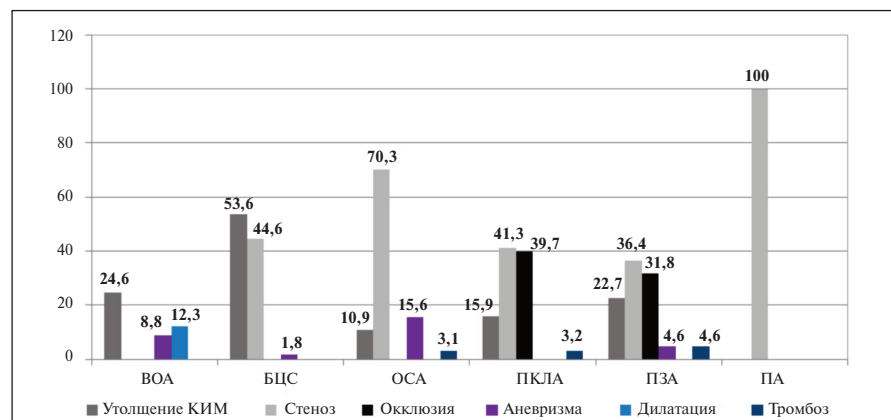


Рис. 1. Характер поражения периферического артериального русла по данным УЗДГ при 1-м визите (n=75), %¹

Fig. 1. Doppler ultrasonographic characteristics of the peripheral arteries lesions at the 1st visit (n=75), %

¹Цветные рисунки к этой статье представлены на сайте: mj.ima-press.net

тяжести, осложнений и прогноза заболевания применялась классификация К. Ishikawa [23].

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы SPSS Statistics 23 (IBM, США). Вид распределения количественных переменных анализировали с помощью критерия нормальности Лиллиефорса. Переменные с нормальным распределением представлены в виде $M \pm SD$, переменные с распределением, отличающимся от нормального, — в виде медианы с интерквартильным интервалом (Ме [25-й; 75-й перцентили]). При нормальном распределении данных использовался парный t-критерий Стьюдента, в случае ненормального распределения — кри-

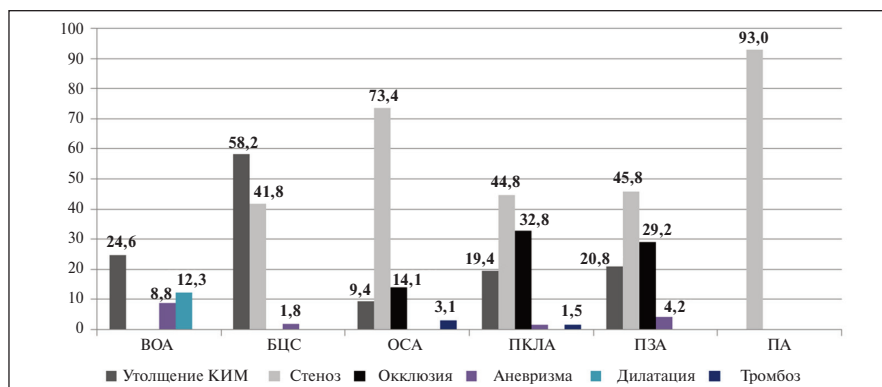


Рис. 2. Изменения артериального русла, выявленные при УЗДГ на момент последнего визита (n=75), %

Fig. 2. Changes in the arteries detected by ultrasound at the time of the last visit (n=75), %

Таблица 2. Динамика клинико-лабораторных проявлений и инструментальных показателей за время наблюдения (n=75)
Table 2. Dynamics of clinical and laboratory manifestations and instrumental indicators during the observation period (n=75)

Показатель	1-й визит	Последний визит
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	28 [24; 39]	31 [20; 41]
Длительность АТ, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	7 [3,0; 14]	11 [7,9; 16]
Повышение лабораторных показателей активности, n (%):		
СОЭ	49 (65,33) из 75	46 (61,33) из 75
СРБ	49 (65,33) из 75	44 (58,67) из 75
ИЛ6	14 (40) из 35	11 (33,33) из 33
Степень тяжести клинических осложнений, n (%):		
0	0 (0)	0 (0)
1	9 (12) из 75	9 (12) из 75
2А	17 (22,67) из 75	14 (18,67) из 75
2В	13 (17,33) из 75	12 (16) из 75
3	36 (48) из 75	40 (53,33) из 75
Поражение ССС, n (%)		
НАК	51 (68) из 75	48 (64) из 75
минимальная	15 (29,41) из 51	8 (16,67) из 48
незначительная	16 (31,37) из 51	20 (41,67) из 48
умеренная	17 (33,33) из 51	14 (29,16) из 48
выраженная	3 (5,89) из 51	6 (12,5) из 48
АГ	63 (84) из 75	58 (77,33) из 75
ВАГ	47 (74,60) из 63	42 (72,41) из 58
нАГ	23 (48,94) из 47	27 (64,29) из 42
ВС	5 (6,67) из 75	5 (6,67) из 75
РАА	1 (1,33) из 75	1 (1,33) из 75
ДХСН	11 (14,67) из 75	10 (13,33) из 75
Миокардит	8 (10,67) из 75	8 (10,67) из 75
Тромбоз	4 (5,33) из 75	4 (5,33) из 75
ЛАГ	5 (6,67) из 75	5 (6,67) из 75
Частота поражения ПФА (по данным УЗДГ), n (%):		
брахиоцефальный ствол	56 (74,67) из 75	56 (74,67) из 75
ОСА	64 (85,33) из 75	64 (85,33) из 75
ПКЛА	63 (84) из 75	67 (89,33) из 75
ПЗА	22 (29,33) из 75	24 (32) из 75
БША и ее ветви, в том числе:	45 (60) из 75	43 (57,33) из 75
ПА	45 (100) из 45	40 (93,02) из 43
ЧС	7 (15,56) из 45	7 (16,28) из 43
ВБА	7 (15,56) из 45	8 (18,60) из 43

Примечание. НАК — недостаточность аортального клапана; РАА — расслаивающаяся аневризма аорты; ЛАГ — легочная артериальная гипертензия; ЧС — чревной ствол; ВБА — верхняя брыжеечная артерия.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 3. Динамика активности АТ по шкале ITAS2010 (n=75), n (%)
Table 3. Dynamics of AT activity according to the ITAS2010 (Indian Takayasu Clinical Activity Score) scale (n=75), n (%)

Группа больных	ITAS2010	1-й визит	Последний визит
1-я	0–2	0	28 (37,34)
2-я	3–8	14 (18,67)	36 (48)
3-я	9–15	49 (65,33)	10 (13,33)
4-я	16–22	12 (16)	1 (1,33)

Примечание. p<0,05 для всех случаев.

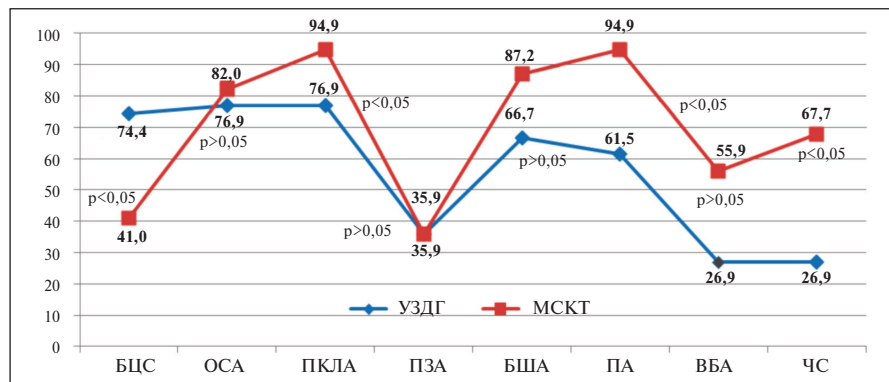


Рис. 3. Сравнительный анализ частоты поражения различных отделов артериального русла по данным УЗДГ и МСКТ при 1-м визите (n=39), %
Fig. 3. Comparative analysis of frequency of various arterial segments involvement according to ultrasound and MSCT, 1st visit data (n=39), %

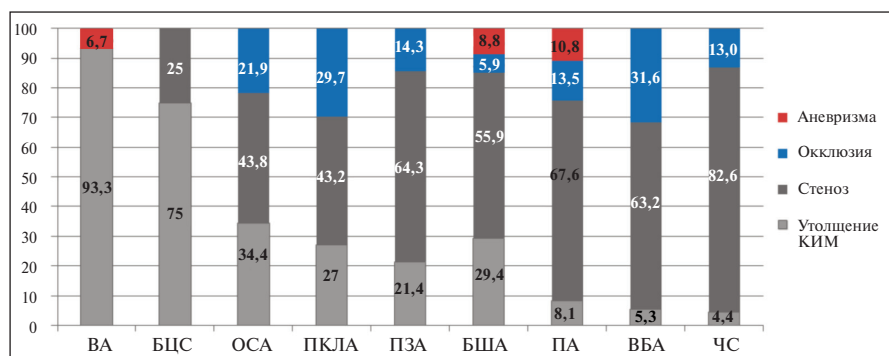


Рис. 4. Характер поражения артериального русла по данным МСКТ-панаортографии (n=39), %. ВА – восходящий отдел аорты
Fig. 4. Characteristics of arterial involvement according to MSCT pnaortography (n=39), %

терий Вилкоксона. Значимость различий между группами определялась с помощью непараметрического Z-критерия. Различия считались значимыми при p<0,05.

Результаты. В исследование включено 75 больных АТ. В основном это были молодые женщины (92%) киргизской национальности (94,67%), медиана возраста – 28 [24; 39] лет, длительности заболевания – 7 [3; 14] лет, возраста дебюта болезни – 22 [17; 29] года. Сроки от начала болезни до установления диагноза варьировались от 0,7 мес до 9 лет (табл. 1). У большинства больных имелись сосудистая стадия (77,33%), для которой характерны формирование выраженных стенозов и окклюзий с аневризматической трансформацией, и V-анатомический тип поражения сосудистого

русла (65,34%) с генерализованным и диффузным вовлечением всех отделов аорты.

В дебюте болезни клиническая картина была представлена преимущественно сердечно-сосудистой патологией (n=30, 40%), проявившейся АГ (n=24, 80%) и ВС (n=6, 20%). Несколько реже заболевание дебютировало поражением ЦНС (n=3, 4%) в виде транзиторной ишемической атаки (n=1), геморрагического (n=1) и ишемического инсульта (n=1). При первичном осмотре клинические проявления АТ в большей степени характеризовались кардиальной патологией с преобладанием АР (68%) вследствие дилатации фиброзного кольца, вызванной аортитом восходящего отдела аорты (ВОА), при этом превалировала умеренная и выраженная недостаточность АК (39,22%), приведшая к развитию декомпенсированной хронической сердечной недостаточности (ДХСН) у 14,67% больных. АГ регистрировалась в 84% случаев, у большинства больных (74,60%) отмечалась ВАГ на фоне стеноза почечных артерий (ПА), критическое сужение которых обусловило развитие неконтролируемой АГ (НАГ) почти в половине наблюдений (n=23, 48,94%).

При оценке степени тяжести осложнений и прогноза болезни по классификации К. Ishikawa [23], выявлено что ≥2 осложнения (III степень, худший прогноз) имели 48%, 1 осложнение легкой степени (2А) – 22,67%, 1 осложнение умеренной и тяжелой степени (2В) – 17,33% и неосложненное течение – 12% больных.

Наиболее часто встречалось поражение общих сонных (ОСА, n=64, 85,33%) и подключичных (ПКЛА, n=63, 84%) артерий, в основном в виде выраженного стеноза (70,31 и 41,27% соответственно). Вторым по частоте было поражение брахиоцефального ствола (БЦС), отмечавшееся у 56 (74,67%) пациентов, чаще с преобладанием утолщения комплекса интима-медиа – КИМ (53,57%), несколько реже – умеренного стеноза (44,64%). Вовлечение брюшной аорты (БША) и ее ветвей обнаружено у 45 (60%) больных и в 100% случаев сопровождалось стенотическими изменениями ПА с превалированием двустороннего стеноза (n=33, 73,33%). При первичном осмотре поражение ПФА (по данным УЗДГ) было представлено стенозом, преимущественно ПА и ОСА (в 100 и 70,31% случаев соответственно), у четверти больных – окклюзией, в основном позвоночных артерий (ПЗА) и ПКЛА (в 31,82 и 39,70% случаев соответственно). Сосудистая дилатация (12,28%) и/или аневризматическое расширение (8,78%) в большинстве случаев визуализировались в проекции ВОА (рис. 1).

Как показано на рис. 2, при динамическом наблюдении (по данным УЗДГ) определялось небольшое прогрессирование ($p > 0,05$) поражения артериального русла (усиление стенотических, окклюзионных и аневризматических изменений), что, вероятно, было связано с длительным хроническим гранулематозным воспалением аорты и ее основных ветвей, о чем свидетельствует сохранение лабораторных признаков активности (повышение СОЭ, уровня СРБ и ИЛ6), зарегистрированное во время последнего визита (табл. 2).

Существенного улучшения клинических проявлений со стороны сердечно-сосудистой системы также не наблюдалось. Частота клинических нарушений и степень сужения артериального русла сохранялись на прежнем уровне, за исключением незначительного уменьшения ($p > 0,05$) числа стенозов ПА (с 45 до 40). Так, у 5 пациентов с выраженными стенотическими изменениями ПА с рефрактерной ВАГ регистрировалось снижение артериального давления после реконструктивного хирургического вмешательства: в одном случае после аорто-аортального шунтирования БША и пластики левой ПА, в другом – после протезирования правой ПА и в остальных 3 случаях после стентирования левой ПА.

При 1-м визите высокая клиническая активность АТ по шкале ITAS2010 регистрировалась у всех пациентов. Для анализа динамики клинической активности заболевания пациенты были разделены на четыре группы в зависимости от значения ITAS2010 при 1-м и последнем визитах (табл. 3). Клинические признаки активности АТ на фоне длительной патогенетической терапии отсутствовали у 37,34% больных, в то же время в 62,66% случаев активность сохранялась.

Сравнительный анализ результатов инструментальных методов диагностики сосудистого поражения (УЗДГ и МСКТ-панаортографии) проводился у 39 пациентов при однократном исследовании (рис. 3). Стенотические изменения БЦС при УЗДГ выявлялись значимо чаще, чем при МСКТ-панаортографии (соответственно в 74,36 и 41,02% случаев; $p < 0,05$), в связи с плохой визуализацией сосуда из-за артефактов в результате введения контрастного вещества через ПКЛА и верхнюю полую вену. Стенотические изменения в проекции ПЗА по данным УЗДГ и МСКТ-панаортографии обнаруживались с одинаковой частотой (соответственно в 35,90 и 35,89% наблюдений). Однако значимое стенотическое поражение в проекциях ЧС, ПКЛА и ПА при МСКТ-панаортографии визуализировалось чаще, чем при УЗДГ (в 67,65; 94,87; 94,87% и 26,92; 76,92; 61,54% случаев соответственно; $p < 0,05$).

При МСКТ-панаортографии утолщение КИМ выявлялось преимущественно в ВОА (93,33%), несколько реже – в БЦС и ОСА (75 и 34,37% соответственно, рис. 4).

Признаки выраженного стеноза преобладали в ЧС, ПА и ПЗА (82,61; 67,57 и 64,29% соответственно). Окклюзионные изменения чаще визуализировались в проекции ВБА, ПКЛА и ОСА (31,58; 29,73 и 21,88% соответственно). Истончение артериальной стенки с аневризматическим расширением встречалось редко, преимущественно в ПА, БША и ВОА (10,81; 8,82 и 6,67% соответственно).

Обсуждение. Трудности своевременной верификации диагноза АТ обусловлены отсутствием высокочувствительных и специфических методов лабораторной и инструментальной диагностики. Что касается таких общепринятых лабораторных маркеров воспаления, как СОЭ и СРБ, то они не являются

информативными в диагностике сосудистого воспаления при АТ [24]. Согласно данным L. Dagna и соавт. [25], значения СОЭ и СРБ по информативности уступают новому биомаркеру пентраксину 3, который продуцируется эндотелиальными клетками в ответ на воспалительные сигналы и считается ранним лабораторным признаком воспалительной активности при АТ [26, 27]. По сведениям других авторов, у больных с высокой активностью АТ определяется увеличение уровня альтернативных биомаркеров, таких как ИЛ6, лептин, ферритин, ММП9 и С4-протеин [7, 8]. Однако роль этих показателей в качестве потенциальных маркеров активного воспаления при АТ до конца не изучена в связи с отсутствием крупных клинических исследований, подтверждающих их практическое значение [9, 28, 29].

Как правило, клинические признаки дебюта АТ бывают неспецифическими, что является одной из главных причин его поздней диагностики [2]. Так, в настоящем исследовании сроки от появления первых симптомов болезни до ее диагностики варьировались от 7 мес до 9 лет. Поздняя диагностика АТ в нашей когорте больных, вероятно, была связана с преобладанием неспецифических симптомов дебюта болезни в виде сердечно-сосудистой патологии (40,01%), молодым возрастом пациентов (в среднем 22 года), что не позволяло заподозрить у них высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний.

После подтверждения диагноза возникают проблемы с определением активной и/или хронической фазы патологического процесса, так как в подавляющем большинстве случаев превалируют симптомы хронической стенотической фазы, которые являются результатом выраженной ишемии тканей вследствие прогрессирующего сужения просвета артерий [30]. У большинства наших пациентов при первичном осмотре поражение сосудов по данным УЗДГ характеризовалось стенозом, преимущественно ОСА (85,33%) и ПКЛА (84%). Большая часть больных имела стеноз ПА с высокой АГ (74,60%), рефрактерной к проводимой терапии почти в 50% случаев. Окклюзионные изменения в основном выявлялись в ПЗА (31,82%) и ПКЛА (39,70%), тогда как сосудистая дилатация (12,2%) и аневризматическое расширение (8,78%) визуализировались в ВОА.

В исследовании G.S. Kegg и соавт. [1] у пациентов с АТ, состояние которых расценивалось как ремиссия, новые ангиографические доказательства прогрессирования болезни были обнаружены в 61% случаев, хотя биопсия аорты выявила гистологические признаки продолжающегося воспаления сосудов в 44% случаев [1]. Появляется все больше данных о необходимости проведения детальной инвазивной визуализации для точного определения активности заболевания. С этой целью рекомендуется проведение МР-ангиографии [31, 32].

В нашем исследовании одним из доступных и информативных методов инструментальной визуализации сосудистого поражения была МСКТ-панаортография, основным преимуществом которой является возможность визуализации просвета артерий, в то же время она не позволяет определить наличие активного воспаления в стенке артерий [12, 33, 34]. У обследованных нами пациентов значимое стенотическое поражение при МСКТ-панаортографии в проекциях ЧС, ПКЛА и ПА выявлялось в 67,65; 94,87 и 94,87% случаев, а при УЗДГ – в 26,92; 76,92 и 61,54% соответственно. Сосудистая окклюзия при МСКТ чаще визуализировалась в ВБА (31,58%),

ПКЛА (29,73%) и ОСА (21,88%), тогда как при УЗДГ – только в ПЗА (31,82%) и ПКЛА (39,70%).

При мониторинговании пациентов с АТ большое значение придается клинической и лабораторной оценке активности процесса, а также определению выраженности стенотических изменений. Эти данные необходимы для решения вопроса о целесообразности назначения активной иммуносупрессивной терапии, так как не всегда ясно, эффективна ли иммуносупрессия на поздней стадии заболевания, и необходимо соблюдать баланс риска и пользы [35]. У наших пациентов выраженный стеноз имел место в 80% случаев, окклюзия – в 32% и аневризма – в 11% (по данным МСКТ-панаортографии). Несмотря на длительную патогенетическую терапию, наблюдалось незначительное прогрессирование стенотических, окклюзионных и аневризматических изменений (по данным УЗДГ), отсутствие клинического улучшения, сохранялась высокая частота тяжелых осложнений (53,33%). Обращало на себя внимание значимое снижение клинической активности АТ ($p < 0,05$) у трети больных (37,34%), вместе с тем хроническая активность встречалась более чем у 50% пациентов, что, вероятно, было связано со стойким диффузным воспалением сосудистого русла или его отдельных сегментов.

Таким образом, отсутствие значимого улучшения в течении болезни, по-видимому, объясняется большей длитель-

ностью хронического воспаления, поздней диагностикой, развитием необратимых стенотических, окклюзионных и аневризматических изменений, а также с тем, что в дебюте АТ пациенты не получали адекватную патогенетическую терапию. Это подтверждается результатами динамической оценки с применением стандартных лабораторных и инструментальных методов исследования.

Заключение. Полученные нами данные позволяют сделать следующие выводы:

1) Тяжесть клинических проявлений и течения АТ в киргизской когорте была обусловлена сердечно-сосудистой патологией с преобладанием АГ (84%) злокачественного течения (48,94%) и недостаточности АК (68%) с развитием ДХСН у 15% больных.

2) При динамическом наблюдении, значимое снижение клинических показателей активности АТ отмечалось у трети больных (37,34%), при этом очаги хронического гранулематозного воспаления сохранялись более чем у 50% пациентов.

3) Отсутствие значимого улучшения в течении болезни во многом вызвано большей длительностью хронического воспаления, поздними диагностикой и адекватной патогенетической терапией, которая должна назначаться в дебюте заболевания, и, как следствие, развитием необратимых стенотических, окклюзионных и аневризматических изменений.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J, et al. Takayasu arteritis. *Ann Intern Med.* 1994 Jun 1;120(11):919-29. doi: 10.7326/0003-4819-120-11-199406010-00004.
- Watts R, Al-Taiar A, Mooney J, et al. The epidemiology of Takayasu arteritis in the UK. *Rheumatology (Oxford).* 2009 Aug;48(8):1008-11. doi: 10.1093/rheumatology/kep153. Epub 2009 Jun 19.
- Zaldivar Villon ML, de la Rocha JA, Espinoza LR. Takayasu arteritis: recent developments. *Curr Rheumatol Rep* 2019; 21: 45.
- Toshihiko N. Current status of large and small vessel vasculitis in Japan. *Int J Cardiol.* 1996 Aug;54 Suppl:S91-8. doi: 10.1016/s0167-5273(96)88777-8.
- Sharma BK, Jain S, Radotra BD. An autopsy study of Takayasu arteritis in India. *Int J Cardiol.* 1998 Oct 1;66 Suppl 1:S85-90; discussion S91. doi: 10.1016/s0167-5273(98)00155-7.
- Cong X, Dai S, Feng X, et al. Takayasu's arteritis: clinical features and outcomes of 125 patients in China. *Clin Rheumatol.* 2010 Sep; 29(9):973-81. doi: 10.1007/s10067-010-1496-1. Epub 2010 Jun 30.
- Dagna L, Salvo F, Tiraboschi M, et al. Pentraxin-3 as a marker of disease activity in takayasu arteritis. *Ann Intern Med.* 2011 Oct 4;155(7):425-33. doi: 10.7326/0003-4819-155-7-201110040-00005.
- Ishihara T, Haraguchi G, Kamiishi T, et al. Sensitive assessment of activity of Takayasu's arteritis by pentraxin 3, a new biomarker. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Apr 19;57(16):1712-3. doi: 10.1016/j.jacc.2010.10.058.
- Direskeneli H, Aydin SZ, Merkel PA. Assessment of disease activity and progression in Takayasu's arteritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2011 Jan-Feb;29(1 Suppl 64):S86-91. Epub 2011 May 11.
- Sager S, Yilmaz S, Ozhan M, et al. F-18 Fdg PET/CT findings of a patient with Takayasu arteritis before and after therapy. *Mol Imaging Radionucl Ther.* 2012 Apr;21(1):32-4. doi: 10.4274/Mirt.021896. Epub 2012 Apr 1.
- Cheng Y, Lv N, Wang Z, et al. 18-FDG-PET in assessing disease activity in Takayasu arteritis: a meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol.* 2013 Jan-Feb;31(1 Suppl 75):S22-7. Epub 2013 Feb 25.
- Papa M, De Cobelli F, Baldissera E, et al. Takayasu arteritis: intravascular contrast medium for MR angiography in the evaluation of disease activity. *AJR Am J Roentgenol.* 2012 Mar;198(3):W279-84. doi: 10.2214/AJR.11.7360.
- Schmidt WA. Imaging in vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2013 Feb;27(1):107-18. doi: 10.1016/j.berh.2013.01.001.
- Zhu FP, Luo S, Wang ZJ, et al. Takayasu arteritis: imaging spectrum at multidetector CT angiography. *Br J Radiol.* 2012 Dec;85(1020):e1282-92. doi: 10.1259/bjr/25536451.
- Arend WP, Michel BA, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum.* 1990 Aug;33(8):1129-34. doi: 10.1002/art.1780330811.
- Sharma BK, Jain S, Suri S, et al. Diagnostic criteria for Takayasu arteritis. *Int J Cardiol.* 1996 Aug;54 Suppl:S141-7. doi: 10.1016/s0167-5273(96)88783-3.
- Misra R, Danda D, Rajappa SM, et al. Development and initial validation of the Indian Takayasu Clinical Activity Score (ITAS2010). *Rheumatology (Oxford).* 2013 Oct;52(10):1795-801. doi: 10.1093/rheumatology/ket128. Epub 2013 Apr 16.
- Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO. Recommendations for noninvasive evaluation of native valvular regurgitation: a report from the American society of echocardiography developed in collaboration with the society for cardiovascular magnetic resonance. *J Am Soc Echocardiogr.* 2017 Apr;30(4):303-71. doi: 10.1016/j.echo.2017.01.007. Epub 2017 Mar 14.
- Barnett HJM, Taylor DW, Haynes RB, et al; North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade stenosis. *N Engl J Med.* 1991 Aug 15;325(7):445-53. doi: 10.1056/NEJM199108153250701.
- Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet.* 1998 May 9;351(9113):1379-87.
- Hata A, Noda M, Moriwaki R, et al. Angiographic findings of Takayasu arteritis: new classification. *Int J Cardiol.* 1996 Aug;54 Suppl:S155-63. doi: 10.1016/s0167-5273(96)02813-6.
- Jefferson R, Roberts MD. Takayasu Arteritis Differential Diagnoses. Medscape-2016. <http://emedicine.medscape.com/article/332378-differential>.

23. Ishikawa K. Natural history and classification of occlusive thromboangiopathy (Takayasu's disease). *Circulation*. 1978 Jan;57(1):27-35. doi: 10.1161/01.cir.57.1.27.
24. Hoffman GS, Ahmed AE. Surrogate markers of disease activity in patients with Takayasu arteritis. A preliminary report from The International Network for the Study of the Systemic Vasculitides (INSSYS). *Int J Cardiol*. 1998 Oct 1;66 Suppl 1:S191-4; discussion S195. doi: 10.1016/s0167-5273(98)00181-8.
25. Dagna L, Salvo F, Tiraboschi M, et al. Pentraxin-3 as a marker of disease activity in takayasu arteritis. *Ann Intern Med*. 2011 Oct 4;155(7):425-33. doi: 10.7326/0003-4819-155-7-201110040-00005.
26. Moriwaki R, Numano F. Takayasu arteritis: follow-up studies for 20 years. *Heart Vessels Suppl*. 1992;7:138-45. doi: 10.1007/BF01744560.
27. Cieslik P, Hrycek A. Long pentraxin 3 (PTX3) in the light of its structure, mechanism of action and clinical implications. *Autoimmunity*. 2012 Mar;45(2):119-28. doi: 10.3109/08916934.2011.611549. Epub 2011 Oct 11.
28. Eichhorn J, Sima D, Thiele B, et al. Anti-endothelial cell antibodies in Takayasu arteritis. *Circulation*. 1996 Nov 15;94(10):2396-401. doi: 10.1161/01.cir.94.10.2396.
29. Wang H, Ma J, Wu Q, et al. Circulating B lymphocytes producing autoantibodies to endothelial cells play a role in the pathogenesis of Takayasu arteritis. *J Vasc Surg*. 2011 Jan;53(1):174-80. doi: 10.1016/j.jvs.2010.06.173. Epub 2010 Sep 15.
30. Maksimowicz-McKinnon K, Clark TM, Hoffman GS. Limitations of therapy and a guarded prognosis in an American cohort of Takayasu arteritis patients. *Arthritis Rheum*. 2007 Mar;56(3):1000-9. doi: 10.1002/art.22404.
31. Schneeweis C, Schnackenburg B, Stuber M, et al. Delayed contrast-enhanced MRI of the coronary artery wall in takayasu arteritis. *PLoS One*. 2012;7(12):e50655. doi: 10.1371/journal.pone.0050655. Epub 2012 Dec 7.
32. Yamada I, Nakagawa T, Himeno Y, et al. Takayasu arteritis: diagnosis with breath-hold contrast-enhanced three-dimensional MR angiography. *J Magn Reson Imaging*. 2000 May;11(5):481-7. doi: 10.1002/(sici)1522-2586(200005)11:5<481::aid-jmri3>3.0.co;2-4.
33. Eshet Y, Puzner R, Goitein O, et al. The limited role of MRI in long-term follow-up of patients with Takayasu's arteritis. *Autoimmun Rev*. 2011 Dec;11(2):132-6. doi: 10.1016/j.autrev.2011.09.002. Epub 2011 Sep 17.
34. Yadav MK. Takayasu arteritis: clinical and CT-angiography profile of 25 patients and a brief review of literature. *Indian Heart J*. 2007 Nov-Dec;59(6):468-74.
35. Mukhtyar C, Guillemin L, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Mar;68(3):318-23. doi: 10.1136/ard.2008.088351. Epub 2008 Apr 15.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

1.07.2022/4.09.2022/7.09.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Койлубаева Г.М. <https://orcid.org/0000-0001-5433-3300>

Болотбекова А.М. <https://orcid.org/0000-0003-1880-5678>

Егорова О.Н. <http://orcid.org/00000-0002-4846-5531>

Туратбекова А.Т. <https://orcid.org/0000-0002-1189-3698>

Суйунбай кызы Г. <https://orcid.org/0000-0002-3871-2324>

Чукубаев М.А. <https://orcid.org/0000-0002-5842-5066>

Турдукулов З.Э. <https://orcid.org/0000-0002-7274-264X>

Усупбаева Д.А. <https://orcid.org/0000-0002-0040-4684>