

Предикторы кардиоваскулярных осложнений у пациентов с артериитом Такаясусу: результаты ретроспективного исследования и материалов аутопсий

Бородина И. Э.^{1,2}, Попов А. А.², Шардина Л. А.², Салаватова Г. Г.¹, Спиринов А. В.^{2,3}

¹ГБУЗ СО «Областная клиническая больница № 1». Екатеринбург; ²ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. Екатеринбург; ³МБУ «Центральная городская клиническая больница № 1 Октябрьского района». Екатеринбург, Россия

Цель. Проанализировать структуру и предикторы сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у пациентов, страдающих артериитом Такаясусу (АТ).

Материал и методы. Обследованы 183 больных АТ, проходивших лечение в Свердловской клинической областной больнице № 1 в период с 01.01.1979 по 31.04.2018гг, и проанализированы результаты 22 аутопсий пациентов с АТ, умерших за этот же промежуток времени.

Результаты. По данным ретроспективного исследования 72 (39%) пациентов из 183 имели ССО. Согласно результатам, неблагоприятными предикторами ССО оказались: мужской пол ($p=0,002$), курение ($p=0,002$), оперативные вмешательства до развития события ($p=0,002$), артериальная гипертензия ($p=0,011$), симптомы коронарита ($p<0,001$), головная боль в дебюте заболевания ($p=0,028$). В структуре причин смерти преобладали сосудистые осложнения — 82% случаев. По данным материалов аутопсий у 21 (96%) пациента были обнаружены ате-

росклеротические поражения артерий в сочетании со специфическими для АТ изменениями. Тромбозы артерий и вен были выявлены у 17 (77%) пациентов.

Заключение. Пациенты с АТ имеют высокий риск развития тяжелых ССО, вплоть до летальных, и требуют особого внимания врача к мерам профилактики.

Ключевые слова: артериит Такаясусу, сосудистые осложнения, тромбоз, предикторы, оценка риска.

Конфликт интересов: не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(5):90–97
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-5-90-97>

Поступила 04/06-2018

Рецензия получена 16/07-2018

Принята к публикации 11/09-2019



Predictors of cardiovascular complications in patients with Takayasu's arteritis: results of a retrospective study and analysis of autopsy materials

Borodina I. E.^{1,2}, Popov A. A.², Shardina L. A.², Salavatova G. G.¹, Spirin A. V.^{2,3}

¹Regional Clinical Hospital № 1. Yekaterinburg; ²Ural State Medical University. Yekaterinburg; ³Central City Clinical Hospital № 1 of the Oktyabrsky District. Yekaterinburg, Russia

Aim. To evaluate the structure and predictors of vascular complications in Takayasu's arteritis (TA) patients.

Material and methods. Overall 183 TA patients have been treated at the Sverdlovsk Regional Clinical Hospital № 1 during the period from 1979 to 2018. Besides, the results of 22 autopsies performed at the Sverdlovsk State Laboratory of Clinical Pathology at the same period of time.

Results. Retrospective analysis revealed that 72 of 183 TA patients had vascular complications. Predictors of vascular complications were: male gender ($p=0,002$), smoking ($p=0,002$), surgical intervention before the event ($p=0,002$), arterial hypertension at the disease onset ($p=0,011$), signs of coronaritis at the disease onset ($p<0,001$), headache at the disease onset ($p=0,028$). Autopsy data revealed 17 cases (77%) of arterial and veins thrombosis. Vascular events were the main cause of death in 82% of lethal cases. According to autopsy data, 21 patients (96%) had atherosclerotic lesions of arterial wall (spots, stripes, plaques) combined with TA specific lesions.

Conclusion. TA patients are a high-risk group of severe and potentially lethal cardiovascular events and require thorough attention to prophylactic measures.

Key words: Takayasu's arteritis, vascular complications, thrombosis, predictor, risk assessment.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(5):90–97
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-5-90-97>

Borodina I.E. ORCID: 0000-0002-5636-5928, Popov A.A. ORCID: 0000-0001-6216-2468, Shardina L.A. ORCID: 0000-0003-3720-9193, Salavatova G.G. ORCID: 0000-0002-4482-7400, Spirin A.V. ORCID: 0000-0001-5623-9027.

Received: 04/06-2018 **Revision Received:** 16/07-2018 **Accepted:** 11/09-2019

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: borodysik@mail.ru

Тел.: +8 (343) 356-18-96, +7 (912) 265-72-83

[Бородина И. Э.* — врач терапевт терапевтического отделения, ²аспирант кафедры Управления сестринской деятельностью; ORCID: 0000-0002-5636-5928, Попов А. А. — д.м.н., зав. кафедрой госпитальной терапии и скорой медицинской помощи, ORCID: 0000-0001-6216-2468, Шардина Л. А. — д.м.н., профессор кафедры Управления сестринской деятельностью, ORCID: 0000-0003-3720-9193, Салаватова Г. Г. — врач-ревматолог консультативно-диагностического подразделения, ORCID: 0000-0002-4482-7400, Спиринов А. В. — ²к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии и судебной медицины, ³зав. патологоанатомическим отделением, ORCID: 0000-0001-5623-9027].

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АТ — Артериит Такаюсу, ДИ — доверительный интервал, КВО — кардиоваскулярные осложнения, ЛЖ — левый желудочек, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОШ — отношение шансов, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ТЭЛА — тромбоз легочной артерии, ФР — факторы риска, MACE — major adverse cardiac events, Me — медиана, ROC-кривая — receiver operating characteristic, SCORE — Systematic Coronary Risk Evaluation.

Введение

Артериит Такаюсу (АТ) — гранулематозное воспаление аорты и ее крупных ветвей — встречается преимущественно в странах Азии и Южной Америки, но диагностируется и в других регионах планеты [1]. В РФ эпидемиологические данные о распространенности заболевания отсутствуют.

Наиболее частыми осложнениями АТ являются сердечно-сосудистые события, приводящие к стойкой утрате трудоспособности, летальным исходам и существенно снижающие качество жизни пациентов.

Цель настоящего исследования — проанализировать структуру и предикторы сосудистых осложнений у больных АТ по результатам 39-летнего ретроспективного анализа, включающего также данные аутопсий всех зарегистрированных летальных случаев.

Материал и методы

Критерием включения в исследование считали наличие АТ, верифицированного согласно критериям Американской коллегии ревматологов 1990 [2] при наличии ≥ 3 из 6 следующих симптомов: возраст в дебюте заболевания <40 лет, перемежающаяся хромота, ослабление пульса на плечевой артерии, разница цифр артериального давления (АД) на плечевых артериях >10 мм рт.ст., наличие шума под подключичными артериями или брюшной аортой, ангиографическая картина стеноза или окклюзии аорты или ее ветвей в проксимальных отделах, не связанных с атеросклерозом, фибромускулярной дисплазией и другими причинами. Выраженность гемодинамических нарушений оценивали по данным ультразвуковой и/или рентгеноконтрастной ангиографии. Все участники были обследованы в условиях круглосуточного стационара в отделениях кардиологии, ревматологии, сосудистой хирургии, нефрологии Свердловской областной клинической больницы (СОКБ) № 1 в период с 01.01.1979 по 31.04.2018.

Оценивали время от начала клинических проявлений до верификации диагноза АТ, и до развития основных нежелательных кардиоваскулярных событий — MACE (major adverse cardiovascular events), к которым относили: инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения (ишемический инсульт/транзиторная ишемическая атака — ТИА), развитие тромбоза крупных артерий и/или наступление летального исхода от кардиоваскулярных причин, а также венозные тромбозы.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета Statistica 7.0 (Statsoft, USA). При сравнении категориальных значений применяли критерий χ^2 . Анализ выживаемости проводили с помощью метода Каплан-Майер. Показатели оценивали как достоверные при уровне значимости $p < 0,05$. Для оценки связи между исходом и предиктором использовали отношения шансов (ОШ) и доверительные интервалы (ДИ). Для по-

строения многофакторной модели был выбран метод дискриминантного анализа, для верификации построенной модели была построена ROC (receiver operating characteristic) кривая. Характеристики групп приведены в виде медиан (Me) и 25% и 75%.

Ограничения исследования: в качестве независимых факторов анализировались демографические данные, социальный статус пациентов, анамнез жизни, жалобы в дебюте заболевания. Ретроспективный дизайн исследования обусловил неодинаковые объем и уровень обследования пациентов, наблюдавшихся в разные годы. Кроме того, не было возможности во всех случаях получить полную информацию о пораженных артериях, видах поражения артерий, терапии и хирургических манипуляциях до развития MACE.

Преимущества исследования: представленная когорта является наиболее многочисленной Российской выборкой, опубликованной до настоящего времени в доступной литературе.

Этическая экспертиза работы. Протокол исследования одобрен этическим комитетом ФБГОУ ВО УГМУ Министерства здравоохранения России, протокол № 9 (от 23.11.2018). Письменное информированное согласие не использовалось в силу ретроспективного дизайна исследования.

Результаты

В ретроспективную когорту включены 183 пациента разного пола и возраста, страдавших АТ и госпитализированных в Свердловскую Областную Клиническую больницу № 1 в период 1979–2018 гг. Среди них было 139 женщин в возрасте на момент установления диагноза 35 (24–44) лет, и 44 мужчины в возрасте 34 (26,5–42) лет. Продолжительность наблюдения с момента верификации диагноза составила у женщин 10 (4–18) лет, у мужчин — 7 (4–14,5) лет. Срок от появления первых симптомов до момента установления диагноза составил у женщин 3 (1–7) года, у мужчин — 4 (1,5–8) года.

Всего за период наблюдения были зафиксированы 72 сердечно-сосудистых события; среди них у 27 мужчин и 45 женщин. Возраст дебюта заболевания в этой группе составил 33 (26–43) года, длительность заболевания до развития осложнения — 10 (5–20). Возраст на момент развития MACE достигал 38 (30–49,5) лет. В структуре MACE преобладали острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) (ишемический инсульт/ТИА/геморрагический инсульт), а именно: ишемический инсульт у 24 (35%), ТИА у 3 (3%), геморрагический инсульт — у 4 (6%) пациентов с АТ (таблица 1).

Подавляющее большинство MACE (67 событий) развились в период от 0 до 4500 сут. (от 0 до 12 лет) от момента диагностики заболевания (рисунок 1). Ме выживаемости до наступления MACE

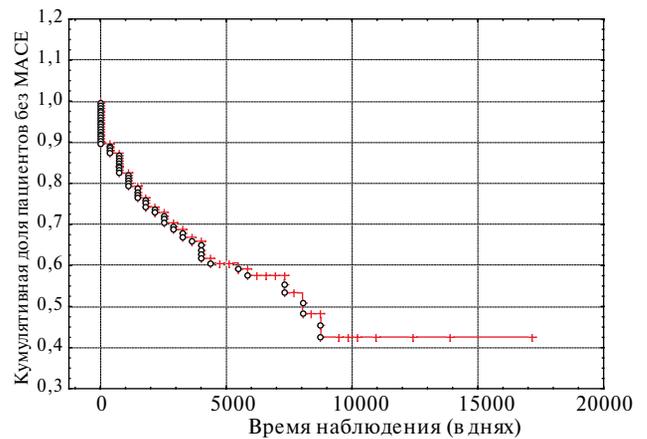
Таблица 1
Структура сердечно-сосудистых осложнений АТ

	Пациенты, перенесшие MACE (n=72)
Ишемический инсульт	24 (35%)
ТИА	3 (3%)
Геморрагический инсульт	4 (6%)
Инфаркт миокарда	14 (20%)
Тромбоз почечных артерий	5 (7%)
Тромбоз плечевой артерии	2 (3%)
Мезентериальный тромбоз	4 (6%)
Тромбоз лучевой артерии	1 (1,4%)
Тромбоз брахиоцефальных артерий ствола	1 (1,4%)
Тромбоз артерии стопы	2 (3%)
Тромбоз подмышечной артерии	1 (1,4%)
Тромбоз инфраренального отдела аорты	1 (1,4%)
Тромбоз брюшной аорты	2 (3%)
Тромбоз сонных артерий	3 (3%)
Тромбоз подключичных артерий	3 (3%)
Тромбоз чревного ствола	1 (1,4%)
Разрыв аневризмы грудного отдела аорты	2 (3%)
Разрыв аневризмы брюшного отдела аорты	1 (1,4%)
Разрыв аневризмы дуги аорты	1 (1,4%)
Тромбоз шунта	6 (8%)
Тромбоземболия легочной артерии	3 (3%)
Тромбоз яремной вены	2 (3%)
Синус-тромбоз	1 (1,4%)
Тромбоз сурральных вен	1 (1,4%)
Тромбоз малой подкожной вены	1 (1,4%)
Тромбофлебит глубоких вен голени	1 (1,4%)
Тромбофлебит аортоинозного шунта почечной артерии	1 (1,4%)
Общие подвздошные артерии	2 (3%)
Катеризированная подключичная вена	1 (1,4%)
Глубокие вены голени	1 (1,4%)

составила 8035 (1826-8050) сут. или 22 (5-23) года. При этом у 15 из 72 пациентов отмечены повторные случаи MACE (рисунок 1).

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

Полученные результаты были включены в многофакторный анализ, по результатам которого статистически значимым влиянием на прогноз обладали: симптомы коронариита в дебюте заболевания, пол, ранее перенесенные оперативные вмешательства, курение, предшествующее MACE,



○ Пациенты с MACE
+ Цензурируемые индивидуумы

Рис. 1 Время (в сут.) от начала наблюдения до развития КВО у пациентов с АТ.

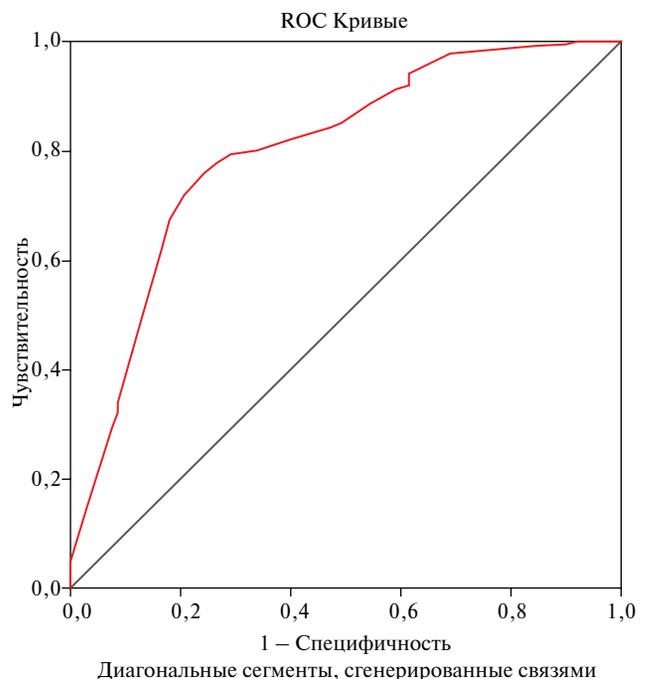


Рис. 2 ROC кривые, полученные при анализе классификационных функций.

узловая эритема, головная боль в дебюте заболевания (таблица 3).

В результате выполнения алгоритма пошагового отбора были отобраны 6 предикторов и сформулировано следующее прогностическое правило: $d = -2,9x_1 + 1,2x_2 - 1,3x_3 - 1,3x_4 + 1,9x_5 + 0,69x_6 - 0,27$, где x_1 — симптомы коронариита в дебюте заболевания, x_2 — пол (0 — мужской, 1 — женский), x_3 — оперативные вмешательства, x_4 — курение, x_5 — узловая эритема в дебюте заболевания, x_6 — головная боль в дебюте заболевания. При значении $d > 0$ прогноз благоприятный, при $d \leq 0$ прогноз неблагоприятный.

Таблица 2

Предикторы сосудистых осложнений у пациентов с АТ

Признак	Пациенты, перенесшие MACE (n=72)	Пациенты без MACE (n=111)	p	ОШ	ДИ
Мужской пол	27 (37,5%)	17 (15%)	p=0,002	3,282	1,624-6,633
Возраст пациентов на момент постановки диагноза, годы	33 (26-43)	36 (23-44)	0,887	-	-
Длительность от первых симптомов до постановки диагноза и начала терапии	10 (5-20)	9 (4-15)	0,270	-	-
Курение до развития события	23 (32%)	14 (13%)	p=0,002	3,252	1,539- 6,871
Семейный анамнез сердечно-сосудистой патологии	9 (12,5%)	22 (20%)	p=0,072	0,578	0,249-1,339
Оперативные сосудистые вмешательства до развития события	27 (37,5%)	19 (17%)	p=0,002	2,905	1,462-5,773
Отягощенный анамнез по аутоиммунной патологии	13 (18%)	29 (26%)	p=0,204	0,842	0,401-1,765
ГК до развития события	34 (47%)	57 (51%)	p=0,585	0,848	0,468-1,535
ГК + цитостатики до развития события	13 (18%)	28 (25%)	p=0,255	0,653	0,312-1,366
Дезагреганты назначены до развития события	34 (47%)	59 (53%)	p=0,488	0,789	0,435-1,429
АГ в дебюте заболевания	34 (47%)	32 (29%)	p=0,011	2,309	1,240-4,298
Симптомы коронарита в дебюте заболевания	13 (18%)	2 (2%)	p<0,001	12,008	2,621-55,019
Головная боль в дебюте заболевания	22 (30,5%)	52 (47%)	p=0,028	0,499	0,267-0,933
Узловатая эритема	0 (0%)	8 (7,2%)	p=0,020	-	-

Примечание: ГК — гипертонический криз.

Таблица 3

Значимые классификационные функции

	Классификационные функции		
	G_1:0	G_2:1	ДФ
Симптомы коронарита в дебюте заболевания	-0,04602	2,94327	-2,98928633
Мужской пол	5,91133	4,70829	1,20304044
Оперативные вмешательства	2,12423	3,42734	-1,30311219
Курение	2,30944	3,64105	-1,33160828
Узловатая эритема в дебюте заболевания	3,00584	1,08118	1,92466157
Головная боль в дебюте заболевания	2,33161	1,64148	0,69012567
Constanta (постоянная величина)	-4,17764	-3,90517	-0,27246922

Примечание: ДФ — дискриминантная функция.

Таблица 4

Характер поражения артерий при АТ по данным аутопсий

Вид поражения артерий	n=22
Стеноз	8 (35%)
Стеноз + окклюзия	6 (28%)
Стеноз + окклюзия + аневризма	2 (8,7%)
Стеноз + аневризма	2 (8,7%)
Окклюзия	3 (13%)
Коарктация восходящего отдела аорты	1 (4%)

При анализе ROC-кривых (рисунок 2) были получены переменные результаты проверки: область проверки 0,800, стандартная ошибка 0,034, 95% ДИ (0,733-0,867). Чувствительность предложенного

алгоритма составила 79,2%, специфичность — 70,8%.

Результаты ретроспективного анализа дополняют данные из материалов 22 аутопсий, проведенных в период 1979-2018гг в Свердловском областном патологоанатомическом бюро.

Стоит отметить, что у 3 пациентов диагноз АТ был установлен посмертно. В одном случае при жизни формирование порока аортального клапана объясняли инфекционным эндокардитом, который был исключен postmortem, поскольку были выявлены морфологические признаки АТ. Второй пациент наблюдался по поводу фиброзно-мышечной дисплазии обеих почечных артерий, а морфологические критерии АТ также были выявлены postmortem. Третий пациент поступил неотложно в хирургическое отделение по поводу острого аппен-

Таблица 5
Характеристика сосудистых тромбозов по данным аутопсий больных АТ (n=17)

Тромботические осложнения артерий (n=12)	
Общие подвздошные артерии	2 (12%)
Легочная артерия	2 (12%)
Мелкие ветви легочной артерии	1 (6%)
Почечные артерии	1 (6%)
Брыжеечные артерии	2 (12%)
Чревный ствол	1 (6%)
Селезеночная артерия	1 (6%)
Мелкие сосуды брыжейки	1 (6%)
Брюшная аорта	2 (12%)
Общие сонные артерии	4 (23%)
Подключичные артерии	2 (12%)
Тромботические осложнения вен (n=7)	
Аутовенозный шунт	3 (17%)
Катеризированная подключичная вена	1 (6%)
Яремная вена	2 (12%)
Глубокие вены голени	1 (6%)
Нижняя полая вена	1 (6%)
Сочетанное тромботическое поражение артерий и вен (n=2)	

дицита. Однако во время оперативного вмешательства червеобразный отросток оказался неизменным, а клинические проявления были обусловлены острым мезентериальным тромбозом. Характерные для АТ изменения сосудов брюшной полости также были выявлены только при морфологическом исследовании.

Среди 22 пациентов были 12 мужчин и 10 женщин. Средний возраст женщин на момент диагностики АТ составил 25,9 (16-35) лет, мужчин 38,2 (31-41,5). Средний возраст женщин на момент летального исхода составил 34,6 (31-40) года, мужчин 46,6 (36-56). Срок от первых симптомов до установления диагноза АТ составил 2 (1-4) года.

Наиболее частыми видами поражения артерий, выявлявшимися при аутопсии, были стенозы/сочетание стеноза и окклюзии (таблица 4).

Тромбозы сосудов были зафиксированы у 17 (77%) пациентов. У 12 (70,5%) — тромбозы артерий, венозные тромбозы — в 7 (41%) случаях, у 2 (12%) пациентов зафиксировано сочетанное тромботическое поражение артерий и вен (таблица 5).

Хирургические сосудистые вмешательства были зарегистрированы у 16 пациентов, страдаю-

Таблица 6
Зарегистрированные причины смерти больных АТ

Причины смерти	Случаев (n=22)
Множественные инфаркты головного мозга вследствие прогрессирующей ишемии головного мозга	1
Инфаркт головного мозга вследствие тромбоза внутренней сонной артерии	1
Крупноочаговая бронхопневмония	1
Сердечная декомпенсация вследствие недостаточности аортального клапана	2
Массивная кровопотеря вследствие несостоятельности швов сосудистого анастомоза после аутовенозного протезирования почечной артерии	1
Абсцедирующая бронхопневмония после аорто-бикаротидного протезирования, имплантация ЭКС в миокардиальную позицию с последующей реперфузионное повреждение головного мозга с послеоперационной мозговой комой	1
Инфаркт головного мозга и энцефалопатия после реперфузионного повреждения головного мозга с послеоперационной мозговой комой после аорто-бикаротидного протезирования	1
Послеоперационный сепсис вследствие гнойного медиастинита после формирования подключично-каротидного анастомоза	1
Инфаркт головного мозга вследствие тромбэмболии после резекция аневризмы брахиоцефального сегмента	1
Инфаркты головного мозга на фоне прогрессирующей ишемии головного мозга после бифуркационно-аорто-каротидного шунтирования	1
Гангрена тонкой кишки вследствие ишемии кишечника после бифуркационного аорто-бедренного шунтирования	1
Послеоперационный перитонит вследствие несостоятельности швов анастомоза после резекции тонкой кишки по поводу мезентериального тромбоза	2
Внутричерепное кровоизлияние вследствие симптоматической АГ	2
ТЭЛА вследствие тромбоза глубоких вен нижних конечностей	1
ТЭЛА вследствие множественного тромбоза артериального и венозного русла внутренних органов	1
Инфаркт головного мозга вследствие тромбоза общей сонной артерии	1
Массивная кровопотеря вследствие разрыва расслаивающей аневризмы дуги аорты	1
Массивная кровопотеря вследствие разрыва расслаивающей аневризмы брюшного отдела аорты	1
Острая почечная недостаточность вследствие тромбоза брюшной аорты	1

Примечание: ЭКС — электрокардиостимулятор.

Локализация и характер поражения артерий по данным аутопсии

	АТ	Атеросклероз	Атеросклероз и АТ
Сонные	10 (45%)	5 (23%)	2 (9%)
Подключичные	11 (50%)	0 (0%)	0 (0%)
Брахиоцефальный ствол	4 (18%)	1 (4,5%)	1 (4,5%)
Позвоночные	1 (4,5%)	0 (0%)	0 (0%)
Дуга аорты	5 (23%)	4 (18%)	3 (14%)
Восходящий отдел аорты	3 (14%)	4 (18%)	2 (9%)
Грудная аорта	2 (9%)	7 (32%)	2 (9%)
Брюшная аорта	6 (27%)	12 (55%)	4 (18%)
Коронарные артерии	4 (18%)	13 (59%)	4 (18%)
Почечные	13 (59%)	6 (27%)	4 (18%)
Артерии головного мозга	0 (0%)	3 (14%)	0 (0%)
Чревной ствол	6 (27%)	2 (9%)	0 (0%)
Брыжеечная	8 (36%)	4 (18%)	2 (9%)
Легочная	3 (14%)	0 (0%)	0 (0%)
Подвздошная	5 (23%)	6 (27%)	1 (4,5%)

ших АТ, в т.ч. мужчин и женщин. Показаниями для хирургических вмешательств были: гемодинамически значимые стенозы, окклюзии и тромбозы пораженных сосудов; наличие симптомов ишемии верхних или нижних конечностей в стадии декомпенсации. 1 летальному исходу предшествовала панортография. Чаще всего имели место оперативные вмешательства на сонных и подключичных артериях.

Обсуждаемые сосудистые осложнения стали причинами смерти у 18 (82%) больных АТ. Самыми частыми событиями явились ОНМК (таблица 6).

Характерные для АТ поражения выявлялись, прежде всего, в почечных (59%), сонных (45%), подключичных артериях (50%). В структуре поражения артерий атеросклерозом преобладали брюшная аорта (55%) и коронарные артерии (59%) (рисунок 3). Сочетанные воспалительные (АТ) и атеросклеротические поражения артерий выявлены в брюшной аорте (18%) и коронарных артериях (18%) (таблица 7).

Только в 2 (9%) случаях была отмечена подострая стадия артериита, при остальных 20 (90%) аутопсиях верифицирована склеротическая (финальная) стадия заболевания. Кальциноз грудной аорты отмечен в 2 случаях, у одного пациента выявлен кальциноз коронарных артерий. Сопутствующие проявления атеросклеротического процесса (пятна, полосы, бляшки) имелись практически у всех пациентов — в 21 (96%) случае.

Поражение сердца при аутопсии было отмечено в 17 (77%) случаях. Масса сердца составила 325 (270-460) г, длина — 10 (4-12) см, ширина — 9 (8-10) см, толщина задней стенки левого желудочка (ЛЖ) — 6 (1,5-9) мм, толщина стенки ЛЖ — 15 (11-18) мм, в одном случае толщина стенки ЛЖ достигала 22 мм. Ме толщены стенки правого желудочка

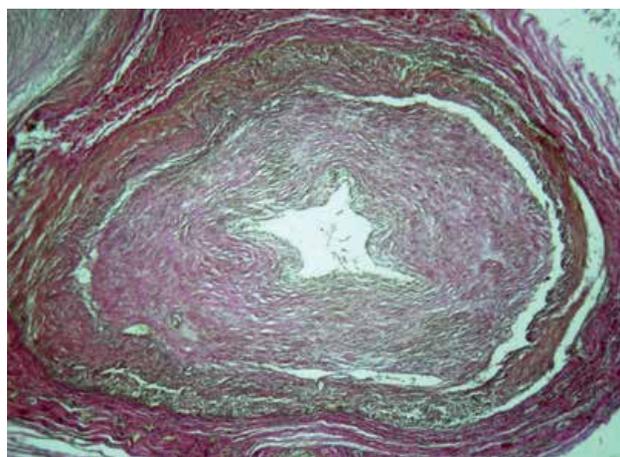


Рис. 3 Проплиферация интимы с сужением и перекалибровкой просвета коронарной артерии у пациента с АТ ($\times 40$, комбинированная окраска: на эластик по Вейгерту и пикрофуксином по Ван-Гизону).

составила 3 (1-4) мм. Наиболее часто отмечали признаки гипертрофии ЛЖ (14 случаев), очаговый кардиосклероз (6 случаев) и в 2 случаях — диффузный мелкоочаговый кардиосклероз. Воспалительная инфильтрация аортального клапана описана в 2 случаях, воспалительная инфильтрация митрального клапана — в 1 случае. Отмечено по 1 случаю экссудативного перикардита, гидроперикарда без признаков воспаления и дилатации всех камер сердца. Межуточный миокардит выявлен в 2 случаях.

Обсуждение

Преобладание мужчин среди случаев АТ, закончившихся летально, подтверждает гипотезу, что мужской пол является независимым фактором риска (ФР) сосудистых осложнений систем-

ных васкулитов [3]. Структура поражения артерий в этой группе, в целом, соответствует описанной в других выборках больных АГ и отражает параллельное развитие субклинических стадий атеросклероза и специфичного для АГ воспалительного повреждения артерий. Характер изменений камер сердца, вероятно, обусловлен наличием АГ. В то же время поражение клапанного аппарата сердца требует дифференциального диагноза с септическим эндокардитом, что представляет большие трудности для практикующих врачей первичного звена.

Ранее на выборке из китайской популяции было показано, что увеличение времени от начала симптомов заболевания до подтверждения диагноза ассоциировалось с возрастанием риска КВО, что подтверждает важность ранней диагностики АГ для своевременного начала адекватной терапии [4]. Однако многообразие неспецифических симптомов и недостаточная настороженность врачей в отношении АГ обуславливает позднюю верификацию диагноза даже у лиц молодого возраста, уже перенесших оперативные вмешательства по поводу гемодинамически значимых стенозов крупных артерий.

АГ традиционно относится к ФР сосудистых осложнений и определяется в 45–85% случаев АГ [2]. Данные представленной когорты полностью соответствуют результатам, полученным в других популяциях [2, 5].

Признаки коронарита, а именно появление давящих и сжимающих загрудинных болей и одышки при физической нагрузке перед развитием сосудистого осложнения ранее было описано у пациентов с АГ, а коронарит являлся независимым от атеросклероза ФР инфаркта миокарда в популяционной когорте [6].

Высокий риск развития КВО среди пациентов АГ при оценке по алгоритму SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) неоднократно отмечался в последние годы [5]. Однако наличие избыточной массы тела и инсулинорезистентности, а также неконтролируемая высокая активность заболевания ассоциировалась с еще более высоким риском развития МАСЕ, не учитываемым SCORE [7, 8]. В другой когорте больных АГ факторами повышенного сосудистого риска оказались анемия и низкая масса тела [9]. Удобным маркером оценки риска оказался высокий уровень С-реактивного белка [10]. В ряде случаев повышенный риск тромбозов при АГ ассоциировался с наличием волчаночного антикоагулянта и повышенной функцией тромбоцитов [11, 12]. В то же время, назначение ацетилсалициловой кислоты в суточной дозе 100–335 мг сопровождалось уменьшением риска КВО АГ [13].

Важными потенциально контролируемыми ФР в когорте оказались курение и оперативные сосудис-

тые вмешательства. С одной стороны, курение может способствовать быстрому прогрессированию АГ и возникновению необходимости в хирургическом вмешательстве. С другой стороны, оперативные вмешательства на сонных артериях при АГ являются независимым фактором риска инсульта в раннем периоде после вмешательства [14]. Оперативные вмешательства предшествовали развитию МАСЕ у 27 пациентов: в ранний послеоперационный (от 1 до 3–4 сут.) период в 7 случаях, из которых 5 человек после оперативных вмешательств на сосудах головы и шеи перенесли ОНМК (4 ишемических и 1 геморрагический инсульт). В позднем (с 4 до 10 сут.) послеоперационном периоде у 3 пациентов отмечено развитие тромбоза внутренней яремной вены, множественных ишемических инфарктов кишечника и тромбоза легочной артерии (ТЭЛА). Следует отметить, что 8 из 10 вышеописанных случаев относятся к периоду 1982–1989 гг, когда еще не были разработаны современные стандарты и клинические рекомендации по ведению пациентов после сосудистых вмешательств. В остальных 17 случаях сосудистые события развивались в отдаленном периоде — в течение ≥ 6 мес. после оперативного вмешательства.

Развитие КВО в течение первых 12 лет от начала первых симптомов заболевания в описываемой когорте полностью подтверждает мнение о необходимости раннего активного контроля воспаления при АГ для предупреждения МАСЕ [15].

Таким образом, больных АГ следует рассматривать как группу крайне высокого риска сосудистых осложнений, недооцениваемым при использовании алгоритма SCORE. В условиях несвоевременной диагностики, воспалительное повреждение сосудистой стенки арты и ее ветвей усугубляется неконтролируемой АГ на фоне коморбидных атеросклеротических изменений [2]. Нарушение структуры и функции эндотелия и ремоделирование меди способствуют развитию тромботических осложнений. Необходимость проведения лекарственной терапии глюкокортикоидами и применение нестероидных противовоспалительных препаратов также повышает риск развития сосудистых событий.

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

Ограничение исследования

Ретроспективный характер исследования несет в себе некоторые ограничения: неполные данные, не стандартизированный объем обследования, нет полной информации о действии ФР, сопутствующих факторах, недостаточная по мощности выборка для сравнения некоторых предикторов и их влияние на исход.

Заключение

Структура, сроки развития и предикторы КВО АТ в ретроспективной когорте жителей Среднего Урала за период 1979–2018гг, в целом, соответствуют данным других регионов России и мира, а именно: симптомы коронарита, узловатая эритема, головная боль в дебюте заболевания, мужской пол, перенесенные оперативные вмешательства на сосудах, курение предшествующее развитию сосудистых событий.

Полученные результаты подтверждают необходимость исключения АТ у мужчин и женщин с трудоспособного возраста с неконтролируемой АГ, особенно перенесшими ранние сосудистые катастрофы или оперативные сосудистые вмешательства.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Nasonov EV, Nasonova VA. "Rheumatologia. Nacionalnoe rycovodstvo" M.: Geotar-Media, 2010: 539-67. (In Russ.) Насонов Е.Л., Насонова В.А. Ревматология. Национальное руководство. М.: Геотар Медиа, 2010: 539-67. ISBN: 978-5-9704-1650-1.
- Borodina IE, Popov AA, Salavatova GG, Shardina LA. Takayasu's arteritis: the retrospective analysis of patients from the Ural population. Bulletin of RSMU. 2019;(1):93-101. doi:10.24075/brsmu.2019.012.
- Strizhakov LA, Moiseev SV, Kogan EA, et al. Risk factors for atherosclerosis and clinical and morphological comparisons in systemic vasculitis. Scientific and Practical Rheumatology. 2012;53(4):18-23. (In Russ.) Стрижаков Л.А., Моисеев С.В., Коган Е.А. и др. Факторы риска атеросклероза и клинико-морфологические сопоставления при системных васкулитах. Научно-практическая ревматология. 2012;53(4):18-23.
- Wan J. Cardiac Manifestation of Takayasu Arteritis [abstract]. Arthritis Rheumatol. 2015; 67 (suppl 10). <https://acrabstracts.org/abstract/cardiac-manifestation-of-takayasu-arteritis/>. Accessed April 24, 2019.
- Alibaz-Oner F, Koster MJ, Unal AU, et al. Assessment of the frequency of cardiovascular risk factors in patients with Takayasu's arteritis. Rheumatology (Oxford). 2017;56(11):1939-44. doi:10.1093/rheumatology/kex300.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. Eur Heart J. 2012;33:2551-67. doi:10.1093/eurheartj/ehs184.
- Da Silva TF, Levy-Neto M, Bonfá E, et al. High prevalence of metabolic syndrome in Takayasu arteritis: increased cardiovascular risk and lower adiponectin serum levels. J Rheumatol. 2013;40(11):1897-904. doi:10.3899/jrheum.130162.
- Lee GY, Jang SY, Ko SM, et al. Cardiovascular manifestations of Takayasu arteritis and their relationship to the disease activity: analysis of 204 Korean patients at a single center. Int J Cardiol 2012;159(1):14-20. doi:10.1016/j.ijcard.2011.01.094.
- Liu Q, Dang A, Lv N, et al. Anaemia and low body mass index are associated with increased cardiovascular disease in patients with Takayasu arteritis. Clin Exp Rheumatol. 2016;34(3):16-20.
- Wang X, Dang A, Lv N, et al. High-sensitivity C-reactive protein predicts adverse cardiovascular events in patients with Takayasu arteritis with coronary artery involvement. Clin Rheumatol. 2016;35(3):679-84. doi:10.1007/s10067-015-2873-6.
- Jordan NP, Bezanahary H, D'Cruz DP. Increased risk of vascular complications in Takayasu's arteritis patients with positive lupus anticoagulant. Scand J Rheumatol. 2015;44(3):211-4. doi:10.3109/03009742.2014.964305.
- Wang X, Dang A, Lv N, et al. Inflammation Is Associated With Platelet Coagulation Function Rather Than Enzymatic Coagulation Function in Patients With Takayasu Arteritis. Int Heart J. 2017;13:589-92. doi:10.1536/ihj.16-533.
- De Souza AWS, Machado NP, Pereira VM, et al. Antiplatelet therapy for the prevention of arterial ischemic events in Takayasu arteritis. Circ J. 2010;74(6):1236-41. doi:10.1253/circj.CJ-09-0905.
- Couture P, Chazal T, Rosso C, et al. Cerebrovascular events in Takayasu arteritis: a multicenter case-controlled study. J Neurology. 2018;265(4):757-63. doi:10.1007/s00415-018-8744-8.
- Commarmond C, Biard L, Lambert M, et al. French Takayasu Network. Long-Term Outcomes and prognostic factors of complications in Takayasu Arteritis: a multicenter study of 318 patients. Circulation. 2017;19(136):1114-22. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.027094.