

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

Бородина И. Э.<sup>1,2</sup>, Попов А. А.<sup>2</sup>, Шардина Л. А.<sup>2</sup>, Салаватова Г. Г.<sup>1</sup>, Спиринов А. В.<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ СО «Областная клиническая больница № 1». Екатеринбург; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. Екатеринбург; <sup>3</sup>МБУ «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.<sup>1,2</sup>, Popov A. A.<sup>2</sup>, Shardina L. A.<sup>2</sup>, Salavatova G. G.<sup>1</sup>, Spirin A. V.<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Regional Clinical Hospital № 1. Yekaterinburg; <sup>2</sup>Ural State Medical University. Yekaterinburg; <sup>3</sup>Central 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, <sup>2</sup>аспирант 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. — <sup>2</sup>к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии и судебной медицины, <sup>3</sup>зав. 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  $\geq 3$  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  $\chi^2$ . 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

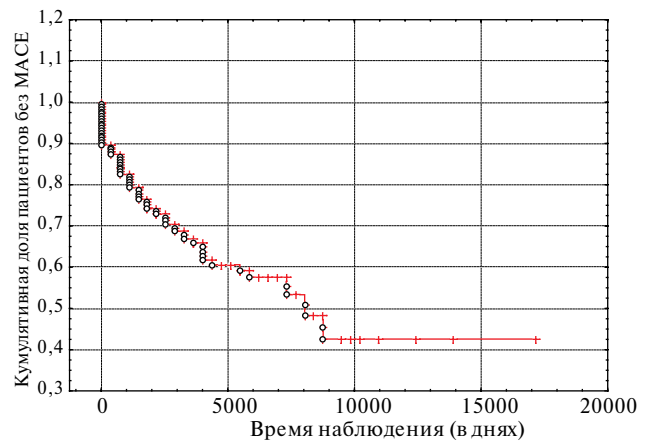
**Таблица 1**  
Структура сердечно-сосудистых осложнений АТ

	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.

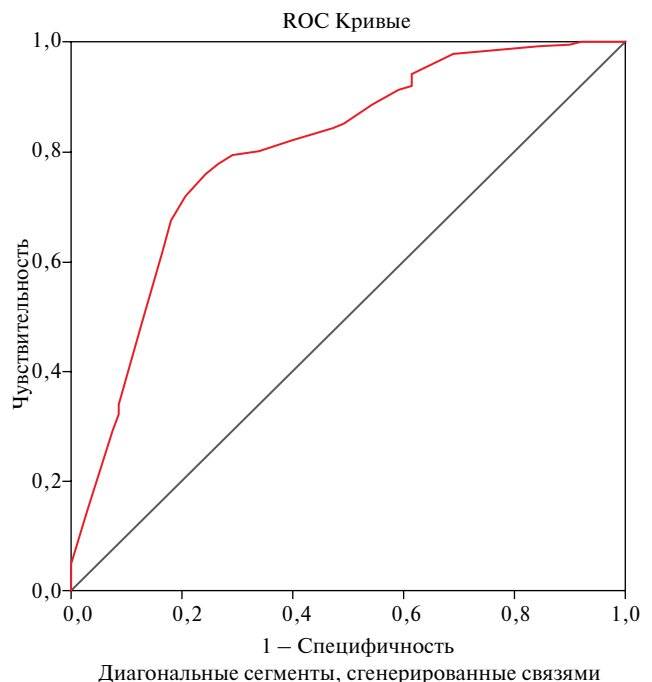


Рис. 2 ROC кривые, полученные при анализе классификационных функций.

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 орто-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 орто-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-орто-каротидного шунтирования	1
Гангрена тонкой кишки вследствие ишемии кишечника после бифуркационного орто-бедренного шунтирования	1
Послеоперационный перитонит вследствие несостоятельности швов анастомоза после резекции тонкой кишки по поводу мезентериального тромбоза	2
Внутричерепное кровоизлияние вследствие симптоматической АТ	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.

Таблица 7

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 панаортография. 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 толщины стенки правого желудочка

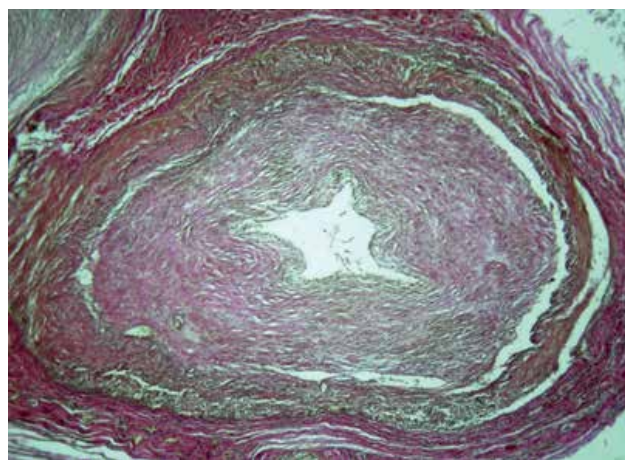


Рис. 3 Проплиферация интимы с сужением и перекалибровкой просвета коронарной артерии у пациента с АТ (×40, комбинированная окраска: на эластик по Вейгерту и пикрофуксином по Ван-Гизону).

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  $\geq 6$  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

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.