

## Возможности комплексного медикаментозного и эндоваскулярного лечения легочной гипертензии при артериите Такаясу с преимущественным поражением легочных артерий

Т.В. Мартынюк<sup>1</sup>, А.М. Алеевская<sup>1</sup>, В.В. Грамович<sup>1</sup>, Н.М. Данилов<sup>1</sup>, И.З. Коробкова<sup>1</sup>, Ю.Г. Матчин<sup>1</sup>, Л.В. Солодовникова<sup>2</sup>, Т.В. Бекетова<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ГБУЗ РМ «Мордовская республиканская центральная клиническая больница», Саранск, Россия;

<sup>3</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия

### Аннотация

Артериит Такаясу (АТ) – заболевание из группы системных васкулитов с преимущественным поражением аорты и ее крупных ветвей. В ряде случаев поражаются легочные артерии (ЛА), что приводит к формированию легочной гипертензии и ухудшает прогноз. Своевременная диагностика поражений ЛА с развитием легочной гипертензии у больных АТ, назначение адекватной патогенетической терапии и хирургическое лечение способны предотвратить необратимое повреждение сосудов, улучшить прогноз. Perioperative назначение ингибитора интерлейкина-6 (тоцилизумаб) у больных АТ, имеющих показания к оперативному вмешательству на сосудах, следует рассматривать как перспективный подход, позволяющий контролировать воспалительную активность АТ, редуцировать дозу глюкокортикоидов и снизить риск послеоперационных осложнений. Представлен клинический опыт успешного лечения больной АТ с преимущественным поражением ЛА с проведением двухэтапной баллонной ангиопластики ЛА на фоне контроля активности заболевания с использованием ингибитора интерлейкина-6 тоцилизумаба и применения специфической терапии риоцигуатом и илопростом.

*Ключевые слова:* артериит Такаясу, легочная гипертензия, баллонная ангиопластика легочных артерий, риоцигуат, тоцилизумаб, ингибитор интерлейкина-6.

*Для цитирования:* Мартынюк Т.В., Алеевская А.М., Грамович В.В. и др. Возможности комплексного медикаментозного и эндоваскулярного лечения легочной гипертензии при артериите Такаясу с преимущественным поражением легочных артерий. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (5): 85–91. DOI: 10.26442/00403660.2020.05.000623

## Possibility of complex medicamentous and endovascular treatment of pulmonary hypertension in Takayasu arteritis with predominant pulmonary arteries' lesion

T.V. Martynuk<sup>1</sup>, A.M. Aleevskaya<sup>1</sup>, V.V. Gramovich<sup>1</sup>, N.M. Danilov<sup>1</sup>, I.Z. Korobkova<sup>1</sup>, U.G. Matchin<sup>1</sup>, L.V. Solodovnikova<sup>2</sup>, T.V. Beketova<sup>3</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Mordovia Republican Central Clinical Hospital, Saransk, Russia;

<sup>3</sup>Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

Takayasu arteritis (TA) is a systemic vasculitis with predominately lesions of aorta and its large branches. In some cases pulmonary arteries (PA) are involved in the pathological inflammatory process and lead to the formation of pulmonary hypertension and significantly worse the prognosis. Timely development of lesion of PA, appointment of adequate therapy and surgical treatment can prevent irreversible damage of blood vessels and improve the prognosis. Perioperative administration of interleukin-6 inhibitor (tocilizumab) in at patients with indications for vascular surgery, including angioplasty PA, should be considered as a promising approach to control the inflammatory activity of TA, reduce the dose of glucocorticoids and the risk of postoperative complications. We present the clinical experience of significant improvement in the patient's condition was achieved by using two-stage balloon angioplasty on the background of control of the disease activity with interleukin-6 tocilizumab intravenously and specific therapy with riociguat and iloprost.

*Keywords:* Takayasu arteritis, pulmonary hypertension, balloon angioplasty of pulmonary artery, riociguat, tocilizumab, interleukin-6 inhibitor.

*For citation:* Martynuk T.V., Aleevskaya A.M., Gramovich V.V., et al. Possibility of complex medicamentous and endovascular treatment of pulmonary hypertension in Takayasu arteritis with predominant pulmonary arteries' lesion. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (5): 85–91. DOI: 10.26442/00403660.2020.05.000623

АД – артериальное давление  
 АТ – артериит Такаясу  
 ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения  
 ГИБП – гено-инженерная биологическая терапия  
 ГК – глюкокортикоиды  
 ДЗЛА – давление заклинивания в легочной артерии  
 ДЛА – давление в легочной артерии  
 ИВРЗ – иммуновоспалительные ревматические заболевания  
 ИЛ – интерлейкин  
 КПОС – катетеризация правых отделов сердца  
 ЛА – легочные артерии  
 ЛАГ – легочная артериальная гипертензия  
 ЛГ – легочная гипертензия  
 ЛЖ – левый желудочек

ЛСС – легочное сосудистое сопротивление  
 ПЖ – правый желудочек  
 ПП – правое предсердие  
 СВ – сердечный выброс  
 СДЛА – систолическое давление в легочной артерии  
 СИ – сердечный индекс  
 ср.ДЛА – среднее давление в легочной артерии  
 СРБ – С-реактивный белок  
 ТБА – транслюминальная баллонная ангиопластика  
 ТК – трикуспидальный клапан  
 ФК – функциональный класс  
 ЭхоКГ – эхокардиография  
 PATENT-1 (Pulmonary Arterial hyperTENSION sGC-stimulator Trial) – рандомизированное исследование III фазы

Таблица 1. Ангиографическая классификация АТ [2]

Типы АТ	Локализация поражения сосудов
I	Ветви дуги аорты
IIa	Восходящая аорта, дуга аорты и ее ветви
IIb	Восходящая аорта, дуга аорты, ее ветви, а также грудная нисходящая аорта
III	Грудной отдел аорты, брюшной отдел аорты и/или почечные артерии
IV	Брюшной отдел аорты и/или почечные артерии
V	Комбинация IIb и IV типа

*Примечание.* При поражении коронарных и ЛА дополнительно вносят обозначение С+ или Р+ соответственно.

Артериит Такаюсу (АТ) – заболевание из группы системных васкулитов с поражением крупных сосудов, как правило, развивающееся у пациентов моложе 50 лет и характеризующееся артериитом, чаще гранулематозным [1]. Для АТ характерно множественное сегментарное воспалительное поражение аорты и ее крупных ветвей с развитием стенозов, окклюзий, образованием аневризм. У ряда пациентов обнаруживают вовлечение в воспалительный процесс коронарных и легочных артерий (ЛА).

В соответствии с локализацией поражения аорты и ее ветвей предложена ангиографическая классификация, подразделяющая АТ на пять типов [2] (табл. 1), кроме того, дополнительно выделяют поражение коронарных и ЛА, обозначая С+ или Р+ соответственно.

По данным крупных исследований, наиболее распространен V тип АТ [3], патологию ЛА относят к редко диагностируемым проявлениям заболевания [4, 5]. Тем не менее в 1996 г. В. Sharma и соавт. включили поражение ЛА в качестве малого критерия в диагностические критерии АТ [6].

В 2011 г. К. Toledano и соавт. [7] проанализировали описанные в литературе 46 случаев васкулита ЛА при АТ у 42% больных с формированием легочной гипертензии (ЛГ), при этом у 31,8% пациентов отмечено изолированное поражение ЛА и закономерно отсутствовало соответствие диагностическим критериям АТ. Вмешательства на ЛА выполняли в 37,5% случаев, частота летальных исходов в общей группе составила 20,5%, у пациентов с ЛГ – 33,3%.

Поражение ЛА при АТ приводит к формированию ЛГ и ухудшает прогноз. ЛГ характеризуется повышением сред-

него давления в ЛА (ср.ДЛА)  $\geq 25$  мм рт. ст. по данным катеризации правых отделов сердца (КПОС) в покое [8, 9]. Формирование ЛГ у больных АТ обусловлено воспалительным поражением стенки сосуда, приводящим к стенозу и обструкции ЛА, таким образом, относится к группе 4.2 (другие обструкции ЛА, включая артериит).

Представляем клинический случай успешного лечения редкого варианта АТ с поражением ЛА и формированием высокой ЛГ с проведением двухэтапной транслюминальной баллонной ангиопластики (ТБА) ЛА на фоне контроля активности заболевания с использованием ингибитора интерлейкина (ИЛ)-6 тоцилизумаба и применением специфической терапии риоцигуатом и илопростом.

Пациентка 50 лет, имеющая указания в анамнезе на частые эпизоды двустороннего склерита, артралгии в коленных суставах, весной 2017 г. впервые отметила появление одышки при физической нагрузке, за медицинской помощью не обращалась. В сентябре 2018 г. в связи с сохраняющимися жалобами по месту жительства выполнена эхокардиография (ЭхоКГ), по данным которой обнаружены признаки ЛГ: систолическое давление в ЛА (СДЛА) – 60 мм рт. ст., увеличение размеров правых отделов сердца (площадь правого предсердия (ПП) – 24 см<sup>2</sup>, переднезадний размер правого желудочка (ПЖ) – 4,6 см, толщина передней стенки ПЖ – 0,6 см, недостаточность трикуспидального клапана (ТК) 3-й степени. С целью уточнения генеза ЛГ и определения дальнейшей тактики лечения рекомендовано обследование в экспертном центре ЛГ.

В ноябре 2018 г. впервые госпитализирована в Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова с жалобами на выраженную одышку при физической нагрузке, боли в коленных суставах. Состояние больной расценено как средней тяжести. Отмечена эритема дистальных фаланг пальцев рук. Частота дыхательных движений – 24 в минуту, при аускультации над легкими везикулярное дыхание с жестким оттоном без хрипов, на передней поверхности грудной клетки в нижних отделах справа негрубый систолический шум, характерный для периферических стенозов ЛА. Ритм сердца правильный, частота сердечных сокращений – 96 уд/мин, артериальное давление (АД) 110/70 мм рт. ст., при аускультации сердца отмечены акцент и расщепление II тона над ЛА, систолический шум над мечевидным отростком грудины.

#### Сведения об авторах:

*Алевская Анна Магомедовна* – лаборант-исследователь отд. легочной гипертензии и заболеваний сердца Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии»

*Грамович Владимир Владимирович* – к.м.н., ст. науч. сотр. отд. легочной гипертензии и заболеваний сердца Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии»

*Данилов Николай Михайлович* – д.м.н., вед. науч. сотр. отд. гипертонии Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии»

*Коробкова Ирина Захаровна* – к.м.н., зав. кабинетом рентгенографии ФГБУ «НМИЦ кардиологии»

*Матчин Юрий Георгиевич* – д.м.н., проф., рук. отд. рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения в амбулаторных условиях ФГБУ «НМИЦ кардиологии»

*Солодовникова Лариса Викторовна* – врач-ревматолог, ГБУЗ РМ МРЦКБ

*Бекетова Татьяна Валентиновна* – д.м.н., проф., вед. науч. сотр. лаб. микроциркуляции и воспаления ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой»

#### Контактная информация:

*Мартынюк Тамила Витальевна* – д.м.н., рук. отд. легочной гипертензии и заболеваний сердца Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии», проф. каф. кардиологии фак-та дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». Тел.: +7(903)121-86-34; e-mail: trukhiniv@mail.ru

Таблица 2. Динамика параметров трансторакальной ЭхоКГ

Параметр	Декабрь, 2018	Апрель, 2019	Октябрь, 2019
	Исходно	Ухудшение	4 мес после лечения тоцилизумабом, риноцигуатом и ТБА ЛА
Аорта, см	3,1	3,1	3,2
Левое предсердие, см	2,5	2,4	2,4
Конечно-диастолический размер правого желудочка, см	3,1	2,2	4,3
Фракция выброса, %	60	66	66
Толщина межжелудочковой перегородки, см	1,0	0,9	0,8
Толщина задней стенки ЛЖ сердца, см	1,0	0,7	0,7
Инфекционный эндокардит ЛЖ (в систолу/в диастолу)	1,8	1,7/2,0	1,2/1,02
Площадь ПП, см <sup>2</sup>	21,5	26	16
Переднезадний размер ПЖ, см	4,0	5,2	3,0
Толщина передней стенки ПЖ, см		0,8	0,6
TAPSE, см	1,2	0,9	2,1
Пиковый градиент давления на ТК, мм рт. ст.	75	85	49
СДЛА, мм рт. ст.	85	100	52
ДДЛА, мм рт. ст.		25	10
ср.ДЛА, мм рт. ст.		65	32
ДЗЛА, мм рт. ст.	10	8	12
Диаметр ствола ЛА, см	2,7	2,9	2,5
Нижняя полая вена, см	2,2, коллабирует на вдохе <50%	2,9, коллабирует на вдохе <50%	2,1, коллабирует на вдохе >50%
Выпот в полости перикарда	Следы	Следы	Нет

Примечание. ЛЖ – левый желудочек.

Сатурация кислорода крови в покое при дыхании атмосферным воздухом – 96%. При исследовании органов пищеварения, мочевыделительной и нервной системы патологические изменения не выявлены.

Обращало внимание повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) до 19,4 мг/л. При электрокардиограмме регистрировался синусовый ритм, частота сердечных сокращений – 100 уд/мин, отклонение электрической оси сердца вправо, изменение предсердного компонента по типу P-pulmonale, признаки гипертрофии ПЖ. По данным трансторакальной ЭхоКГ (табл. 2) отмечены увеличение размеров правых отделов сердца с компрессией левых, снижение систолической функции ПЖ, расширение ствола и ветвей ЛА, недостаточность ТК 2-й степени. Кроме того, обнаружены повышение СДЛА до 85 мм рт. ст., признаки повышения центрального венозного давления, а также выпот в полости перикарда.

Выполнена КПОС, выявлены признаки высокой прекапиллярной ЛГ: ср.ДЛА – 47 мм рт. ст., давление заклинивания в ЛА (ДЗЛА) – 11 мм рт. ст., легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) – 16 Ед Вуда. При селективной ангиопульмонографии (рис. 1, см. на цветной вкладке) обнаружено двустороннее обструктивное поражение ЛА в виде окклюзии сегментарной ветви С1 левой ЛА и субтотальных протяженных стенозов в устьях и проксимальных сегментах верхнедолевой и нижнедолевой ветвей правой ЛА.

Принимая во внимание анамнестические указания на эпизоды склерита и артралгии, присутствие лабораторной вос-

палительной активности (повышение СРБ в 3,9 раза), больная консультирована в ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой». Отсутствовали признаки гигантоклеточного артериита, ревматоидного артрита, спондилоартрита, хронического воспалительного заболевания кишечника. При иммунологическом обследовании исключены иммуновоспалительные ревматические заболевания (ИВРЗ), АНЦА-ассоциированный системный васкулит. Выявлено повышение уровня ИЛ-6 до 12,7 пг/мл. Заподозрен АТ с поражением ЛА.

При дуплексном сканировании брахиоцефальных артерий данных об их поражении не получено. При магнитно-резонансной томографии с отсроченным контрастированием хелатом гадолиния сердца и магистральных сосудов выявлены интенсивное накопление контрастного препарата стенками ствола и ветвей ЛА, незначительное контрастирование корня аорты и восходящего отдела аорты по передней полуокружности. Обнаруженные особенности накопления контрастного препарата характерны для воспалительных изменений сосудистой стенки и соответствуют Пб типу АТ. Таким образом, развитие ЛГ тяжелого течения обусловлено обструкцией ЛА вследствие воспаления сосудистой стенки (группа 4.2 в классификации ЛГ). Данные, полученные при обследовании, позволили сформулировать диагноз: АТ тип Пб (Р+) с поражением ЛА (обструкция) и восходящего отдела аорты. Высокая ЛГ, функциональный класс (ФК) III (Всемирная организация здравоохранения – ВОЗ). Относительная недостаточность ТК 2-й степени.

Таблица 3. Динамика показателей КПОС

	Декабрь, 2018	Апрель, 2019	Октябрь, 2019
	Исходно	Ухудшение	4 мес после лечения тоцилизумабом, риоцигуатом, ТБА ЛА
СДЛА/ДДЛА/срДЛА	98/25/47	83/30/48	80/12/33
Давление в ПП (сист./диаст./среднее)	21/15/12	29/27/22	9/6/5
Давление в ПЖ (сист./диаст./среднее)	112/-/2/29	111/-/4/29	81/-/5/10
ДЗЛА	11	11	7
SaO <sub>2</sub> , %	88	97	97
SvO <sub>2</sub> , %	46	35	57
СВ, л/мин	2,3	1,6	2,7
СИ, л/мин/м <sup>2</sup>	1,4	1,0	1,7
Ударный объем, мл	22	18	26
ЛСС, Ед Вуда	16	25	9,6

Примечание. ДДЛА – диастолическое ДЛА.

Поскольку у больной выявлена высокая ЛГ III ФК (ВОЗ) с признаками правожелудочковой дисфункции и присутствием факторов высокого риска летального исхода в течение года, инициирована ЛАГ-специфическая терапия риоцигуатом 3 мг/сут с последующим повышением дозы до 7,5 мг/сут. С целью лечения основного заболевания для подавления воспалительной активности под наблюдением ревматолога ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» присоединена терапия метипредом 12 мг/сут и метотрексатом подкожно 10 мг/нед в сочетании с фолиевой кислотой. Тяжесть состояния пациентки значительно ограничивала возможности использования глюкокортикоидов (ГК), обсуждалось назначение генно-инженерной биологической терапии (ГИБП) ингибитором ИЛ-6 тоцилизумабом.

Вскоре после перевода на амбулаторное лечение терапия риоцигуатом прекращена, дозировка метипреда постепенно снижена до 8 мг/сут, лечение метотрексатом подкожно 10 мг/нед продолжено. Спустя 5 мес, в апреле 2019 г., больная повторно госпитализирована в связи с нарастанием одышки при физической нагрузке. В течение нескольких недель, предшествовавших госпитализации, прогрессировало выраженное снижение переносимости физических нагрузок вплоть до затруднения самообслуживания, появились отеки стоп и голеней, сохранялись боли в коленных суставах. При возобновлении терапии риоцигуатом в дозе 1,25 мг 3 раза в сутки стойко сохранялась артериальная гипотония (систолическое АД 80–100 мм рт. ст. и диастолическое АД 50–60 мм рт. ст.).

При стационарном обследовании выявлено снижение сатурации кислорода крови в покое при дыхании атмосферным воздухом до 92%, снижение дистанции в тесте 6-минутной ходьбы до 100 м. При ЭхоКГ отмечена отрицательная динамика (см. табл. 2) в виде прогрессирующего увеличения размеров правых отделов сердца, снижения систолической функции ПЖ, возрастания СДЛА. Обращали внимание прогрессирующее компрессии левых отделов сердца с формированием «синдрома малого сердечного выброса» (СВ), расширение нижней полой вены до 2,9 см и ее недостаточное спадение на фоне форсированного вдоха. Также обнаружено следовое количество жидкости в полости перикарда. Результаты КПОС (табл. 3) продемонстрировали нарастание ЛСС до 25 Ед Вуда, критическое снижение СВ и сердечного индекса (СИ), ударного объема. Данные селективной ангиопульмонографии не претерпели изменений в сравнении с де-

кабрем 2018 г. Сохранялись лабораторные признаки воспалительной активности (СРБ 15,7 пг/мл).

На фоне терапии парентеральными формами петлевых диуретиков (фуросемид внутривенно 60 мг/сут) состояние больной компенсировано, разрешились явления сердечной недостаточности по большому кругу кровообращения. Учитывая прогрессирование ЛГ, низкий функциональный статус больной, выраженную артериальную гипотонию, принято решение о коррекции ЛАГ-специфической терапии, отменен риоцигуат и назначен илопрост в дозе 5–10 мкг 4–8 раз в сутки.

Принимая во внимание ухудшение состояния больной со снижением функционального статуса и наличие предикторов неблагоприятного прогноза, принято решение о проведении по витальным показаниям эндоваскулярного лечения ЛА. Однако персистенция воспалительной активности заболевания увеличивала риск развития постоперационных осложнений и рецидива АТ. В связи с невозможностью эскалации стандартной терапии ГК и цитостатиками с учетом прогрессирования сердечной недостаточности и высоким риском инфекционных осложнений, принято решение проводить интервенционное вмешательство после инициации ГИБП ингибитором ИЛ-6 тоцилизумабом. Решение о применении тоцилизумаба одобрено комиссией ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» по назначению терапии ГИБП после взвешенного анализа соотношения пользы и риска препарата, который для лечения АТ еще не зарегистрирован (off-label). Метотрексат отменен. Назначались антиагреганты (клопидогрел, ацетилсалициловая кислота).

В мае 2019 г., спустя неделю после первого введения тоцилизумаба 400 мг внутривенно, пациентке выполнена ТБА верхнедолевой ветви правой ЛА с имплантацией стента с лекарственным покрытием 4,5×22 мм. В июне 2019 г. осуществлена ТБА нижнедолевой ветви правой ЛА, однако от запланированного стентирования решено воздержаться в связи с выявленной значительной разницей просвета артерии в области баллонной вазодилатации и дистальнее данного участка. Вмешательства прошли без осложнений, послеоперационный период протекал без особенностей, больная продолжала получать терапию метипредом 8 мг/сут и тоцилизумабом 400 мг внутривенно с интервалом в 4 нед (всего проведено 5 инфузий). После двух этапов эндоваскулярного лечения ЛА и стабилизации АД проведена коррекция ЛАГ-специфической терапии с заменой илопроста на риоцигуат



3 мг/сут с последующей титрацией дозы до 7,5 мг/сут. Уже в раннем постоперационном периоде больная отметила улучшение переносимости нагрузок с увеличением дистанции в тесте 6-минутной ходьбы (рис. 2, см. на цветной вклейке). В амбулаторных условиях пациентка продолжала рекомендованное лечение.

В октябре 2019 г., через 4 мес после второго этапа эндоваскулярного лечения ЛА, больная госпитализирована для оценки эффективности проводимого лечения. Обращало внимание увеличение дистанции в тесте 6-минутной ходьбы до 575 м (см. рис. 2, на цветной вклейке). Отсутствовали артралгии и лабораторная воспалительная активность (СРБ в пределах нормальных значений, СОЭ 2 мм/ч, тромбоциты  $237 \times 10^9/\text{л}$ ). По данным селективной ангиопульмонографии (рис. 3, см. на цветной вклейке) признаки рестеноза в верхнедолевой и нижнедолевой ветвях правой ЛА не выявлены. По данным ЭхоКГ (см. табл. 3) отмечено обратное ремоделирование правых отделов сердца (рис. 4, 5, см. на цветной вклейке) и легочного ствола, снижение ДЛА и нормализации центрального венозного давления (см. табл. 2). При КПОС выявлено снижение ср.ДЛА до 33 мм рт. ст., ЛСС до 9,6 Ед Вуда, увеличились значения сатурации венозной крови, СВ и СИ.

Пациентке рекомендовано продолжить терапию риоцигуатом в дозе 7,5 мг/сут на фоне поддерживающей терапии метотрексатом подкожно 10 мг/нед в сочетании с фолиевой кислотой и метипредом 8 мг/сут с возможностью последующего снижения дозы до 6 мг.

Таким образом, в результате проведения двухэтапной ТБА ЛА на фоне контроля активности заболевания с использованием ингибитора ИЛ-6 тоцилизумаба внутривенно и применения специфической терапии риоцигуатом удалось достичь значительного клинического улучшения состояния пациентки.

## Обсуждение

Поражение ЛА у больных АТ встречается, по различным данным, в 5,7–18,8% случаев [7, 10]. Гистопатологические изменения в ЛА при АТ сходны с таковыми в аорте и ее крупных ветвях и характеризуются фиброзом интимы, утолщением меди с деструкцией эластических волокон и фиброзом адвентиции. Вместе с тем имеются и отличительные гистопатологические особенности поражения ЛА, представленные тремя видами изменений: фиброз интимы с одним или несколькими мелкими кровеносными сосудами в просвете (сосуд в сосуде); эксцентрическое фиброзное утолщение интимы; полная окклюзия просвета сосуда фиброзной тканью [7].

Поражение ЛА у больных АТ ассоциируется с формированием ЛГ [7, 10], лежащей в основе прогрессирующей дисфункции ПЖ. В опубликованном в 2019 г. исследовании J. Gong и соавт. [11], включившем 57 больных АТ и поражением ЛА, на основании результатов КПОС пациенты разделены на две группы: АТ с ЛГ ( $n=33$ ) и без ЛГ ( $n=24$ ). Больные АТ с ЛГ чаще предъявляли жалобы на одышку и боли в грудной клетке, дистанция в тесте 6-минутной ходьбы была меньше, а степень одышки по Боргу больше, чем в группе без ЛГ. При анализе данных мультиспиральной компьютерной томографии с ангиопульмонографией обнаружено, что при АТ с ЛГ чаще, чем без ЛГ, отмечались окклюзивное поражение ЛА и образование аневризм.

ЛГ при АТ сопровождается высокой активностью заболевания, значительно усложняет лечение и вносит существенный вклад в увеличение смертности. Так, по данным Y. He и соавт. [12], отмечено повышение в 7 раз смертности

при АТ с ЛГ в сравнении с больными без ЛГ. К независимым предикторам смертности относят длительность заболевания, систолическую дисфункцию ПЖ, хроническую сердечную недостаточность ФК III–IV (NYHA) и дыхательную недостаточность [12].

Лечение АТ в первую очередь должно быть направлено на подавление активности воспалительного процесса в стенке сосудов и требует агрессивного курса терапии ГК и цитостатиками, прежде всего метотрексатом. Стандартные схемы лечения могут быть недостаточны для достижения полной устойчивой ремиссии АТ, при снижении дозы ГК у 22–55% больных АТ развиваются рецидивы [13]. В свою очередь, осложнения терапии ГК могут конкурировать по тяжести с основным заболеванием.

Внедрение ГИБП в ревматологическую практику создало предпосылки для разработки нового направления фармакотерапии АТ с использованием ингибиторов ИЛ-6. Значение ИЛ-6 как потенциальной мишени для лечения АТ подтверждается присутствием выраженной экспрессии ИЛ-6 в тканях аорты и крупных сосудов у больных АТ и повышением в сыворотке крови концентрации ИЛ-6 и его растворимого рецептора, коррелирующего с активностью АТ [14]. В настоящее время тоцилизумаб, рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору ИЛ-6 из подкласса иммуноглобулинов G1, селективно связывающийся с растворимыми и мембранными рецепторами ИЛ-6, подавляя классический и транс-сигнальный рецепторные пути ИЛ-6, является зарегистрированным показанием для фармакотерапии гигантоклеточного артериита [14] и может успешно применяться для лечения отдельных случаев АТ, прежде всего рефрактерных к стандартной терапии или имеющих к ней противопоказания [15]. По данным литературы, присоединение тоцилизумаба может позволить отменить глюкокортикоиды и/или цитостатики, в том числе при рефрактерном АТ. Быстрое и глубокое подавление воспалительных реакций в стенке сосудов имеет особенно важное значение в период подготовки к интервенционному лечению, поскольку потенциально способно снизить риск периоперационных осложнений.

Имеются сообщения, что в результате лечения тоцилизумабом реканализация окклюзированных сосудов может быть обратима даже через несколько лет персистенции активности АТ [16]. Вместе с тем непосредственно в период курса терапии тоцилизумаба или вскоре после его отмены возможен рецидив АТ. Так, в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании III фазы у пациентов с АТ безрецидивная выживаемость через 6 мес поддерживающей терапии тоцилизумабом подкожно выше, чем в группе плацебо (50,6 и 22,9% соответственно), но различия не были статистически достоверны ( $p=0,06$ ). Важным аргументом для изучения тоцилизумаба при АТ является его удовлетворительный профиль безопасности: серьезные нежелательные реакции развивались в 2 раза реже у больных, получавших тоцилизумаб, чем в группе плацебо (5,6 и 11,1% соответственно) [17]. Таким образом, несмотря на достигнутые успехи в лечении представленной нами пациентки, необходимы длительный мониторинг и продолжительное премемственное поддерживающее лечение АТ.

При формировании ЛГ у больных АТ возникает потребность в ЛАГ-специфической терапии, целью которой являются повышение переносимости физических нагрузок, улучшение гемодинамических показателей и качества жизни больных ЛГ, а также улучшение прогноза [18]. Риоцигуат, стимулятор растворимой гуанилатциклазы, восстанавливает метаболический путь NO-растворимой гуанилат-

циклазы и вызывает увеличение продукции циклического гуанозинмонофосфата, который играет важную роль в регуляции тонуса сосудов, процессах пролиферации, фиброза и воспаления.

Представляют интерес результаты анализа группы больных ЛАГ, ассоциированной с ИВРЗ, в рамках двойного слепого рандомизированного исследования III фазы PATENT-1 (Pulmonary Arterial hyperTENSION sGC-stimulator Trial) и продолженного открытого наблюдения PATENT-2 [18]. Среди 443 пациентов с ЛАГ в 111 случаях диагностирована ЛАГ при ИВРЗ, включая системную склеродермию ( $n=66$ ), системную красную волчанку ( $n=18$ ), ревматоидный артрит ( $n=11$ ), другие ИВРЗ ( $n=10$ ) и неуточненное ИВРЗ ( $n=6$ ). К 12-й неделе терапии риоцигуатом 7,5 мг/сут дистанция в тесте 6-минутной ходьбы увеличилась на  $18\pm 51$  м. Среди больных ЛАГ-ИВРЗ улучшение ФК (ВОЗ) к 12-й неделе лечения риоцигуатом отмечено у 97% в сравнении с 75% в группе плацебо. В исследовании PATENT-2 к 24-му месяцу терапии риоцигуатом в группе ЛАГ-ИВРЗ улучшение/стабилизация/ухудшение функционального статуса (ВОЗ) наблюдалось соответственно у 36, 59 и 6%. Снижение ЛСС и повышение СИ наблюдались в большей степени на фоне риоцигуата в сравнении с плацебо.

Стратегия лечения АТ наряду с медикаментозной терапией включает интервенционное лечение, целью которого является восстановление кровотока в критически стенозированных артериях. ТБА со стентированием ветвей аорты при АТ улучшает клинические исходы заболевания, на основании чего рассмотрена возможность использования данной методики лечения у больных с поражением ЛА [19].

К настоящему времени имеются данные, свидетельствующие об эффективности и безопасности ТБА ЛА у больных с хронической тромбоэмболической ЛГ [20]. В зарубежной литературе обнаруживаются единичные работы, посвященные такой стратегии лечения у больных АТ с поражением ЛА. Так, L. Qin и соавт. представили результаты 4-летнего наблюдения 4 больных АТ после эндоваскулярного лечения стенозов ЛА (1 случай после ТБА ЛА и 3 больных после ТБА со стентированием ЛА), все пациенты получали лечение ГК. После интервенционного вмешательства ср. ДЛА снизилось с  $48,5\pm 12,0$  до  $37,3\pm 6,0$  мм рт. ст., сатурация кислорода крови увеличилась с  $90\pm 0,8$  до  $94\pm 0,8\%$  [21].

## Заключение

Представленный первый российский опыт эффективного комплексного медикаментозного и интервенционного лечения больной АТ с преимуществом поражением ЛА подчеркивает значение мультидисциплинарного подхода и роль интегрированных команд врачей различных специальностей (ревматологов, кардиологов, сосудистых хирургов, специалистов методов визуализации) в решении сложных клинических задач. Выявление поражения ЛА с формированием ЛГ при АТ на ранних стадиях болезни, своевременное назначение терапии, в том числе с использованием ГИБП, и применение интервенционного лечения способны предотвратить необратимое повреждение сосудов, улучшить прогноз.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

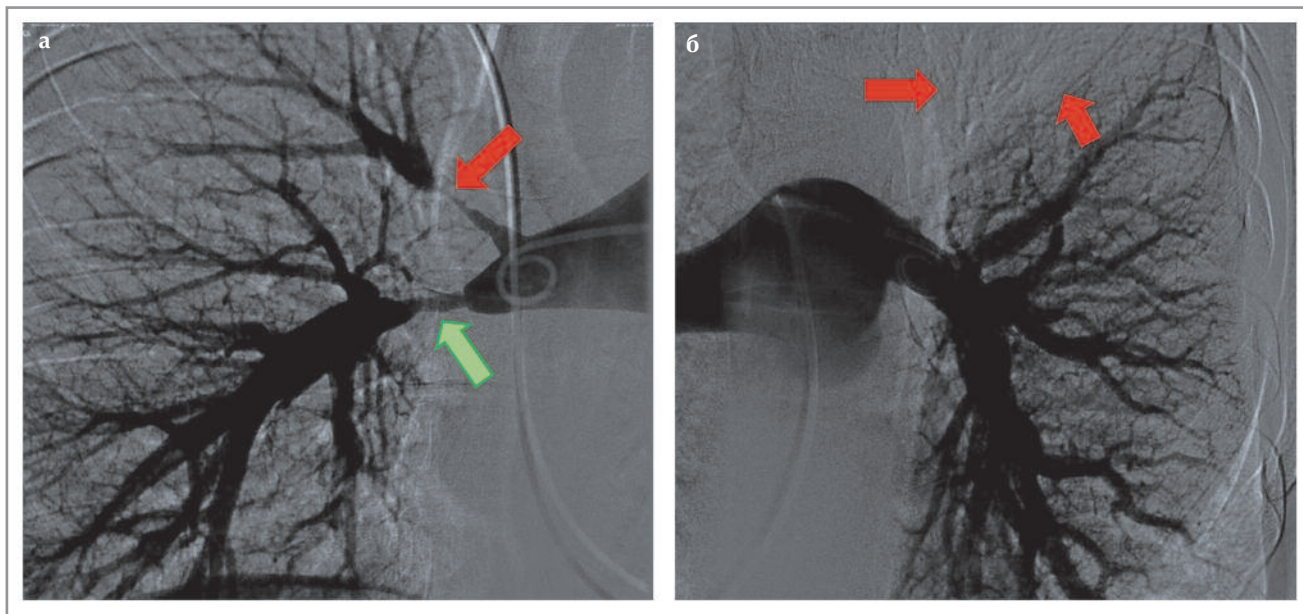
## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Jennette J, Falk R, Bacon P, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):1-11. doi: 10.1002/art.37715
- Hata A, Noda M, Moriwaki R, Numano F. Angiographic findings of Takayasu arteritis: new classification. *Int J Cardiol.* 1996;54(Suppl.):S155-63. doi: 10.1016/s0167-5273(96)02813-6
- Mwipatayi BP, Jeffery PC, Beningfield SJ, et al. Takayasu arteritis: clinical features and management: report of 272 cases. *ANZ J Surg.* 2005 Mar;75(3):110-7. doi: 10.1111/j.1445-2197.2005.03312.x
- Hayashi K, Nagasaki M, Matsunaga N, et al. Initial pulmonary artery involvement in Takayasu arteritis. *Radiology.* 1986;159:29-40. doi: 10.1148/radiology.159.2.3961173
- Brugiere O, Mal H, Sleiman C, et al. Isolated pulmonary arteries involvement in a patient with Takayasu's arteritis. *Eur Respir J.* 1998;11:767-70. doi: 10.1183/09031936.98.11030767
- Sharma BK, Jain S, Suri S, Numano F. Diagnostic criteria for Takayasu arteritis. *Int J Cardiol.* 1996;54(Suppl.):S141-7.
- Toledano K, Guralnik L, Lorber A, et al. Pulmonary arteries involvement in Takayasu's arteritis: two cases and literature review. *Semin Arthritis Rheum.* 2011 Dec;41(3):461-70. doi: 10.1016/j.semarthrit.2011.06.001
- Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Авдеев С.Н. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению ЛГ. *Евразийский кардиологический журн.* 2014;4:4-24 [Chazova IE, Martynuk TV, Avdeev SN, et al. Clinical guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eurasian heart journal.* 2014;4:4-24 (In Russ.)].
- Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Филиппов Е.В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (I часть). *Терапевтический архив.* 2016;88(9):90-101. [Chazova IE, Martynuk TV, Filippov EV, et al. on behalf of the Working Group on Text Preparation for Russian Guidelines for the Diagnosis and Treatment of CTEPH. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (Part 1). *Therapeutic Archive.* 2016;88(9):90-101 (In Russ.)].
- Brennan DN, Warrington KJ, Crowson CS, et al. Cardiopulmonary involvement in Takayasu's arteritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2018;2(36 Suppl. 111):46-50. PMID: 28628465
- Gong J, Yang Y, Ma Z, et al. Clinical and imaging manifestations of Takayasu's arteritis with pulmonary hypertension: A retrospective cohort study in China. *Int J Cardiol.* 2018;276:224-9. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.08.047
- He Y, Lv N, Dang A, Cheng N. Pulmonary Artery Involvement in Patients with Takayasu Arteritis. *J Rheumatol.* 2019 May 15; pii: jrheum.190045. doi: 10.3899/jrheum.1900
- Hong S, Bae S, Ahn S, et al. Outcome of Takayasu arteritis with inactive disease at diagnosis: the extent of vascular involvement as a predictor of activation. *J Rheumatol.* 2015;42(3):489-94. doi: 10.3899/jrheum.140981
- Kong X, Sun Y, Ma L, et al. The critical role of IL-6 in the pathogenesis of Takayasu arteritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34(3 Suppl. 97):21-7.
- Бекетова Т.В., Насонов Е.Л. Инновационные методы лечения артерита Такаюсу: в фокусе ингибиторы интерлейкина 6. Собственный опыт применения тоцилизумаба и обзор литературы. *Научно-практическая ревматология.* 2017;55(5):536-48 [Beketova TV, Nasonov EL. Innovative treatments for takayasu's arteritis: a focus on interleukin-6 inhibitors. the authors' experience with tocilizumab and a review of literature. *Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(5):536-48 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-536-548
- Nakaoka Y, Higuchi K, Arita Y, et al. Tocilizumab for the treatment of patients with refractory Takayasu arteritis. *Int Heart J.* 2013;54:405-11. doi: 10.1536/ihj.54.405

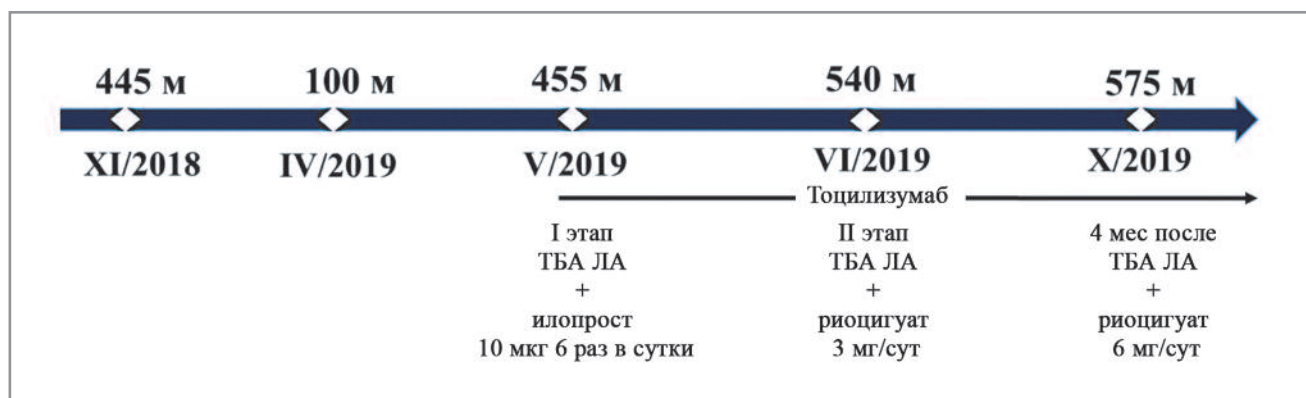
17. Nakaoka Y, Isobe M, Takei S, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with refractory Takayasu arteritis: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial in Japan (the TAKT study). *Ann Rheum Dis*. 2018 Mar;77(3):348-54. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211878
18. Humbert M, Coghlan JG, Ghofrani HA, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease: results from PATENT-1 and PATENT-2. *Ann Rheum Dis*. 2017 Feb;76(2):422-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-209087. Epub 2016 Jul 25.
19. Tyagi S, Mehta V, Kashyap R, Kaul UA. Endovascular stent implantation for severe pulmonary artery stenosis in aortoarteritis (Takayasu's arteritis). *Catheter Cardiovasc Interv*. 2004 Feb;61(2):281-5.
20. Данилов Н.М., Матчин Ю.Г., Мартынюк Т.В. и др. Транслюминальная баллонная ангиопластика легочных артерий у больных с неоперабельной хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (первый опыт в России). *Consilium Medicum*. 2015;17(10):61-6 [Danilov NM, Matchin YuG, Martynyuk TV, et al. Transluminal balloon angioplasty of pulmonary arteries in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (first experience in Russia). *Consilium Medicum*. 2015;17(10):61-6 (In Russ.)].
21. Qin L, Hong-Liang Z, et al. Percutaneous transluminal angioplasty and stenting for pulmonary stenosis due to Takayasu's arteritis: clinical outcome and four-year follow-up. *Clin Cardiol*. 2009 Nov;32(11):639-43.

Поступила 17.01.2020

К статье *Т.В. Мартынюк и соавт.* «Возможности комплексного медикаментозного и эндоваскулярного лечения легочной гипертензии при артериите Такаясу с преимущественным поражением легочных артерий» (с. 85)

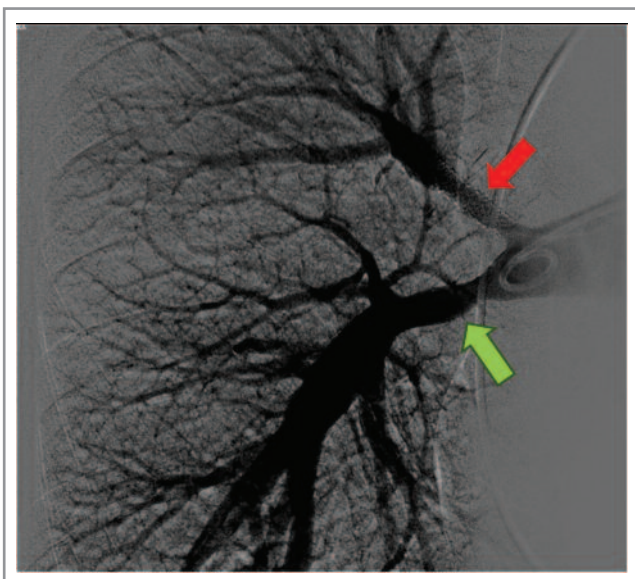


**Рис. 1.** Селективная ангиопульмонография правой и левой ЛА до назначения тоцилизумаба и оперативного лечения (декабрь, 2018): **а** – правая ЛА: субтотальный стеноз в устьях и проксимальных сегментах верхнедолевой (красная стрелка) и нижнедолевой (зеленая стрелка) ветвей правой ЛА; **б** – левая ЛА: окклюзия сегментарной ветви С1 левого легкого (область нарушенной перфузии обозначена красными стрелками).



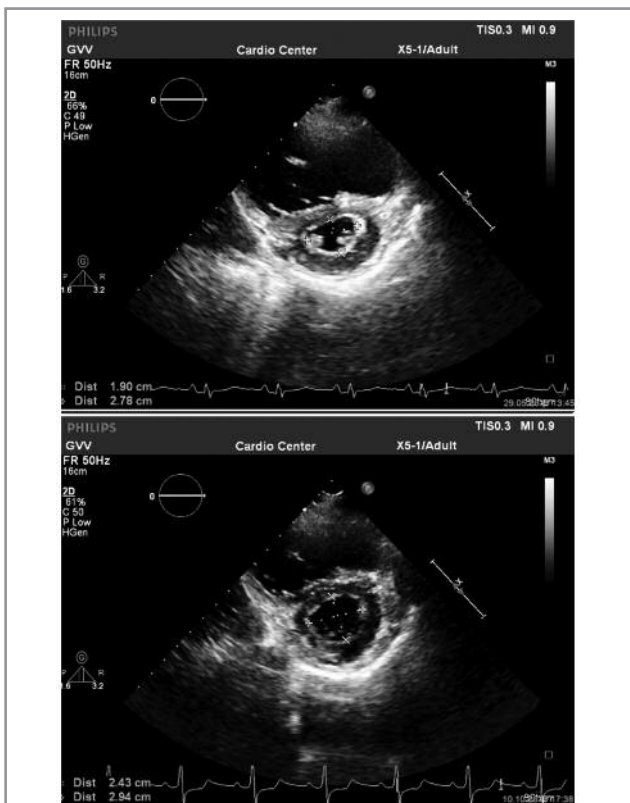
**Рис. 2.** Динамика дистанции в тесте 6-минутной ходьбы.



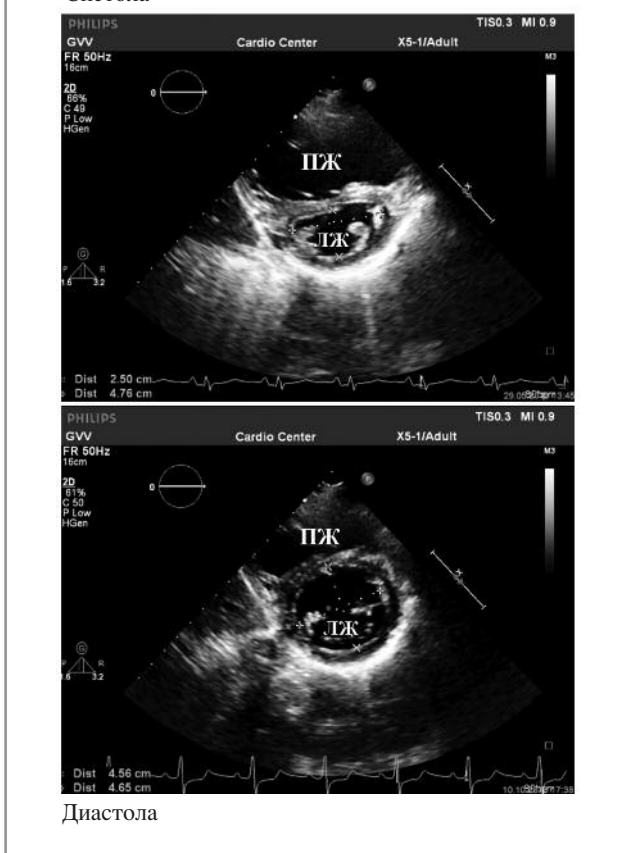


**Рис. 3.** Селективная ангиопульмонография правой ЛА после лечения (октябрь, 2019).

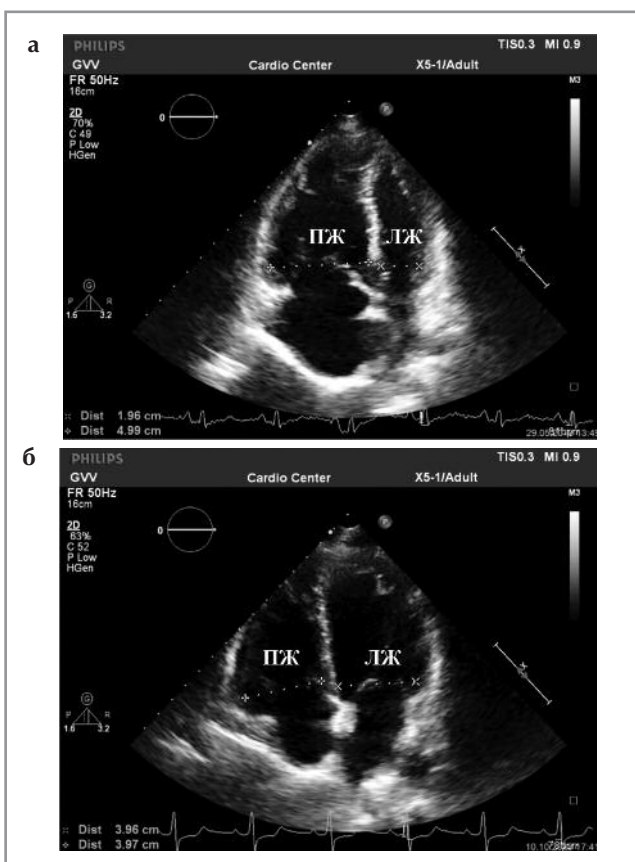
*Примечание.* Стент в проксимальном сегменте верхнедолевой ветви правой ЛА (красная стрелка), имплантированный в мае 2019 г., без признаков рестеноза. В устье и проксимальном сегменте нижнедолевой ветви правой ЛА (зеленая стрелка) после ТБА от июня 2019 г. рестенозирования нет.



Систола



Диастола



**Рис. 4.** Соотношение базальных размеров желудочков сердца (ПЖ/ЛЖ) до и после лечения.

*Примечание.* ПЖ/ЛЖ до вмешательства – 2,5 (норма менее 1), ПЖ/ЛЖ после вмешательства – 1 (норма менее 1). ЭхоКГ-исследование выполнено из апикального доступа в проекции 4 камер сердца.

**Рис. 5.** Индекс эксцентricности ЛЖ в систолу и диастолу до и после интервенционных вмешательств.

*Примечание.* Индекс эксцентricности в систолу и диастолу до лечения: 1,9/1,5 (норма 1,1 и менее); индекс эксцентricности в систолу и диастолу после лечения: 1,2/1,0 (норма 1,1 и менее). ЭхоКГ-исследование выполнено из парастерального доступа по короткой оси сердца.