

Аортит при анкилозирующем спондилите: возможности диагностики и лечения

А.А. Годзенко¹, А.Г. Бочкова², О.В. Мухортова³, И.П. Асланиди³, Н.В. Бунчук¹

¹ГБОУ ДПО
«Российская
медицинская академия
последипломного
образования», ²ФГБУ
«Научно-
исследовательский
институт ревматологии
им. В.А. Насоновой»
РАМН, ³ФГБУ
«Научный центр
сердечно-сосудистой
хирургии имени
А.Н. Бакулева» РАМН,
Москва

¹Russian Medical
Academy of
Postgraduate Education;
²V.A. Nasonova
Research Institute of
Rheumatology, Russian
Academy of Medical
Sciences; ³A.N. Bakulev
Research Center of
Cardiovascular Surgery,
Russian Academy of
Medical Sciences,
Moscow

Контакты: Алла
Александровна
Годзенко
alla1106@mail.ru

Contact: Alla
Aleksandrovna
Godzenko
alla1106@mail.ru

Поступила 12.12.12

Аортит — воспаление аорты — развивается при различных заболеваниях (табл. 1). Среди ревматических причин аортита наиболее частой является васкулит крупных сосудов: аортоартериит Такаясу (АТ) или гигантоклеточный артериит (ГКА). Спондилоартриты (СпА), в том числе анкилозирующий спондилит (АС), — заболевания, характеризующиеся как поражением опорно-двигательного аппарата, так и внескелетными проявлениями, — могут также сопровождаться воспалительными изменениями аорты.

Гистологически аортит характеризуется воспалительной клеточной инфильтрацией меди и адвентиции аорты, а также *vasa vasorum*, в составе которой обнаруживаются преимущественно лимфоциты, макрофаги, гигантские многоядерные клетки [1]. Со временем развиваются фиброзно-рубцовые изменения стенки аорты, вследствие чего она утолщается, уплотняется. Развиваются дилатация аорты и аортальная недостаточность. Данные предшествующих исследований, в том числе наши собственные наблюдения, позволили охарактеризовать особенности поражения аорты у больных АС и другими СпА [2–5]. Они касаются, прежде всего, преимущественной локализации воспалительного процесса: обычно это небольшая по протяженности часть аорты, охватывающая корень и восходящий отдел. Иногда в области корня аорты, между основанием аортального клапана и передней митральной створкой (так называемая зона аорто-митрального соединения) воспалительно-фиброзная ткань образует локальное утолщение в виде гребня, впервые описанное Bulkey и Roberts в 1973 г. при аутопсии у больных АС. Субаортальное гребневидное утолщение (*subaortic bump*) может быть обнаружено при эхокардиографии (ЭхоКГ) [6]. Аортит в большинстве случаев сопровождается вальвулитом аортального клапана, который приводит к фиброзу, утолщению и нисходящей ретракции створок. Развивающаяся аортальная регургитация обусловлена как дилатацией аорты, так и клапанной недостаточностью.

Поражение аорты при АС сочетается также с нарушением атриовентрикулярной (АВ) проводимости. У больных с изменениями аорты мы достоверно чаще наблюдали АВ-блокаду, чем у пациентов без признаков аортита [2]. Такое сочетание можно предположи-

тельно объяснить анатомической близостью этих структур и распространением воспалительного процесса с устья аорты на нижнюю часть межпредсердной перегородки, где расположен АВ-узел.

В отличие от других известных типов аортита (например, при АТ, ГКА, а также бактериального), АС и другим СпА обычно не свойственно протяженное поражение аорты, охватывающее дугу и нижележащие отделы. Тем интереснее описания случаев торакоабдоминального аортита, ретроперитонеального периаортита, сочетания аортита и коронарного артериита при АС [6–8]. Также не характерно для поражения аорты при СпА образование абсцессов, вегетаций, аневризм и аортального стеноза [5, 9].

Спектр клинических проявлений аортита варьирует от практически бессимптомного течения до угрожающих жизни состояний, требующих хирургической коррекции, и в значительной степени зависит от локализации и распространенности поражения (табл. 2).

Аортит может сопровождаться повышением температуры тела, слабостью, похуданием, болью в грудной клетке, при поражении брюшного отдела аорты — болью в животе и другими абдоминальными симптомами. Клинически манифестные формы аортита с лихорадкой и явными конституциональными симптомами обычно свойственны инфекционным заболеваниям или системным васкулитам с поражением крупных сосудов, например АТ.

При АС и других СпА аортит в большинстве случаев протекает малосимптомно и диагностируется ретроспективно у больных с выявленными на ЭхоКГ изменениями в виде дилатации аорты и аортальной регургитации, причем данные о частоте этих изменений и их интерпретация существенно различаются. Так, D. Lautermann и J. Braun [10] приводят невысокую частоту аортальной регургитации при АС — от 4 до 10%, коррелирующую с длительностью болезни, что позволило авторам охарактеризовать поражение аорты как редкое осложнение АС. В то же время в исследовании C. Roldan и соавт. [9] аортальная регургитация была выявлена у 50% больных. По нашим данным, подобные эхокардиографические изменения не являются редкостью у больных АС [2]. Из 101 больного с АС, об-

Таблица 1 Причины аортита

Ревматические заболевания	Инфекции	Изолированный аортит
Системные васкулиты: – ГКА – неспецифический АТ	Бактериальные аортиты: – сальмонеллезный – стафилококковый – стрептококковый	Изолированный идиопатический торакальный аортит
Спондилоартриты: – АС – реактивный артрит – артрит при воспалительных заболеваниях кишечника	Сифилитический аортит Микобактериальный (туберкулезный) аортит	Хронический периаортит, в том числе изолированный абдоминальный периаортит
Другие ревматические заболевания: рецидивирующий полихондрит	Другие формы бактериальных инфекций	Изолированный ретроперитонеальный фиброз (синдром Ормонда) Перианевризматический аортит

следованного в ФГБУ «НИИР» РАМН с 2005 по 2008 г., изменения корня и восходящего отдела аорты в виде утолщения и/или дилатации выявлены у 36 (35,6%). У 10 из них визуализировалось субаортальное гребневидное утолщение (subaortic bump), у 21 наблюдалось утолщение створок аортального клапана. У большинства больных патологический процесс в аорте и клапанах сердца протекал бессимптомно и выявлялся только на ЭхоКГ. Поскольку исследование проводилось одномоментно, судить о давности выявленных изменений не представлялось возможным, так же как и о наличии активного воспалительного процесса в стенке аорты и в клапанах. Очевидно, что диагноз «аортит», основанный на эхокардиографических данных (что иногда встречается в литературе), не является правомерным, поскольку структурные изменения представляют собой последствия воспалительного процесса, а не проявление его активности [11].

Закономерно возникает вопрос о клиническом значении указанных изменений в аорте: если они представляют собой поствоспалительный фиброз, то при отсутствии гемодинамически значимой аортальной регургитации, очевидно, не требуется дополнительной медикаментозной или хирургической коррекции.

Однако среди наших пациентов у 4 наблюдалась аортальная недостаточность 3–4-й степени, трем из них произведено протезирование клапанов. У одного из этих пациентов через 3 года после протезирования аортального клапана по поводу аортальной недостаточности была выявлена парапротезная фистула со стороны некоронарной створки, что, в сочетании с увеличением СОЭ и субфебрильной температурой, было расценено как активный аортит [1]. Похожий случай описан L. Eder и соавт. [12] у 36-летнего пациента с АС, дважды перенесшего протезирование аортального клапана по поводу аортальной недостаточности. Обе операции за-

кончились послеоперационной несостоятельностью клапана вследствие аортита, подтвержденного гистологически.

Данные наблюдения свидетельствуют о возможности протекающего малосимптомно воспаления в стенке аорты и прилежащих структурах сердца, которое может привести к прогрессированию дилатации аорты, нарастанию регургитации, развитию сердечной недостаточности. Следовательно, принципиальным моментом при оценке впервые выявленных изменений в аорте является исключение активного воспалительного процесса.

В реальной клинической практике это сделать достаточно сложно. Косвенным признаком аортита могут быть клинические и лабораторные признаки системного воспаления (повышение СОЭ, уровня СРБ, лихорадка), не коррелирующие с выраженностью артрита и спондилита. Однако они наблюдаются далеко не у всех пациентов, что может быть связано с небольшими размерами области воспалительных изменений. Это требует поиска инструментальных методик, позволяющих выявлять наличие активного воспаления в аорте, клапанах сердца, сосудах проводящей системы, тем более что тяжесть поражения этих структур обычно не коррелирует с тяжестью поражения опорно-двигательного аппарата.

Определенные надежды в этом отношении могут быть связаны с использованием позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ).

ПЭТ – это один из методов современной молекулярной радионуклидной визуализации, позволяющий дать качественную и количественную оценку биохимических процессов, происходящих в живом организме. Для проведения ПЭТ пациенту вводится позитрон-излучающее радиоактивное вещество с известной фармакокинетикой (радиофармпрепарат), после чего на специальном ПЭТ-сканере производится регистрация распределения этого вещества в организме больного. Радио-

Таблица 2 Клинические проявления аортита

Общевоспалительные симптомы	Болевые синдромы	Сердечно-сосудистые нарушения
Лихорадка	Боль в грудной клетке	Аортальная недостаточность
Повышение СОЭ, уровня СРБ	Боль в грудном отделе позвоночника	Стенокардия
Слабость, утомляемость	Абдоминальная боль	Аневризма, расслоение аневризмы аорты Симптомы ишемии

Примечание. СРБ – С-реактивный белок.

фармпрепарат распределяется пропорционально кровотоку и метаболизируется аналогично немеченому природному соединению, включаясь в обменные процессы и не нарушая их течения. Распределение радиофармпрепарата в тканях отражает специфику происходящих в них биохимических процессов — в зависимости от активности метаболизма в клетках различных типов интенсивность накопления препарата существенно различается. Этот метод позволяет дифференцировать нормальную и патологически измененную ткань. Высокую точность ПЭТ обеспечивает сочетание нескольких характеристик: использование биологически активных молекул, которые с высокой специфичностью включаются в определенные биохимические процессы, применение в качестве радиоактивной метки этих молекул позитронизлучающих изотопов, а также использование для регистрации позитронного излучения высокочувствительных сканеров.

Следует заметить, что изменения метаболических процессов в тканях и органах, выявляемые при ПЭТ, предшествуют изменениям их структурных характеристик (размеры, плотность и т. д.), которые диагностируются при использовании таких методов, как ультразвуковое сканирование, рентгеновская или магнитно-резонансная томография. Поэтому ПЭТ позволяет выявить патологию на более раннем этапе функциональных нарушений, до появления значимых анатомических изменений, что является безусловным преимуществом данного метода диагностики [13].

В клинической практике для проведения ПЭТ наиболее часто используется 18F-фтордезоксиглюкоза (18F-ФДГ) — радиофармпрепарат, который отражает интенсивность гликолиза в клетке. Известно, что клетки воспаления — лимфоциты и моноциты — характеризуются высоким уровнем гликолиза. При выполнении ПЭТ с 18F-ФДГ скопление этих клеток визуализируется в виде очагов патологической гиперфиксации препарата.

К настоящему времени в мире накоплен определенный опыт использования ПЭТ с 18F-ФДГ при различных формах системных васкулитов. Выявлено, что при аортите 18F-ФДГ в большей степени накапливается в меди, что обусловлено ее инфильтрацией моноцитами, Т-лимфоцитами, гранулоцитами. Результаты ряда авторов свидетельствуют, что ПЭТ с 18F-ФДГ позволяет визуализировать очаги воспаления в стенке аорты вне зависимости от степени ее утолщения или дилатации. Это подтверждает возможность использования метода для ранней диагностики воспалительного процесса — до развития структурной патологии, для оценки его распространенности, а также для выявления воспаления на фоне уже имеющихся структурных изменений сосудистой стенки. Кроме того, показано, что интенсивность накопления 18F-

ФДГ в очаге поражения коррелирует с активностью воспалительного процесса. Изменение интенсивности накопления 18F-ФДГ является ранним и чувствительным маркером эффективности проводимого лечения [14–17]. Результаты одного из последних исследований D. Blockmans [18] показывают, что повышенное накопление 18F-ФДГ в стенке аорты не только позволяет выявить воспалительный процесс на ранней стадии, но и, возможно, служит предиктором развития ее дилатации, стеноза или аневризмы.

В России впервые опыт использования ПЭТ с 18F-ФДГ для диагностики и динамической оценки сосудистого воспаления представлен И.О. Смитиенко у больных с АТ [19]. Исследование было выполнено 12 больным с подозрением на АТ и 26 больным с установленным диагнозом АТ и продемонстрировало высокую информативность: у 11 пациентов без клинических признаков активности визуализировались очаги накопления 18F-ФДГ в проекции аорты и ее магистральных ветвей. Дальнейшее наблюдение за этими пациентами выявило прогрессирование стенотического поражения сосудов в области накопления радиофармпрепарата.

Что касается АС и других СпА, то опыта визуализации аортита с использованием ПЭТ с 18F-ФДГ у таких пациентов до сих пор не было. В связи с этим нам представляется интересной история болезни пациента В., у которого диагноз аортита был подтвержден по результатам ПЭТ.

Больной В., 1958 года рождения, впервые обратился в ФГБУ «НИИР» РАМН в октябре 2008 г. с жалобами на боль в шейном и поясничном отделах позвоночника, утреннюю скованность в течение 2 ч, боль в плечевых, коленных, тазобедренных суставах, повышение температуры тела до 38 °С. Из анамнеза известно, что в течение 15 лет пациент испытывал боль в позвоночнике воспали-

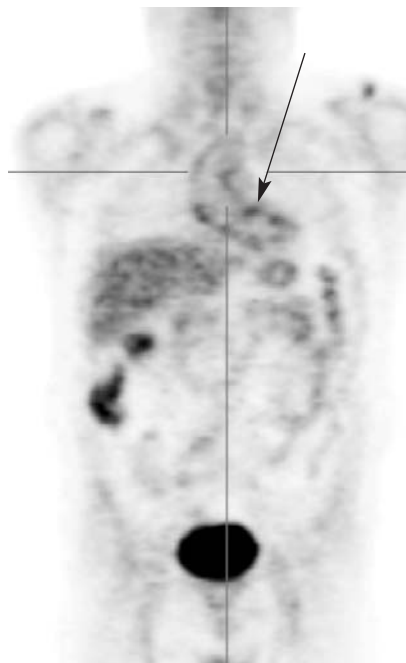


Рис. 1. Пациент В. ПЭТ всего тела от 30.04.2009 г. Повышенное накопление 18F-ФДГ в стенке восходящей аорты

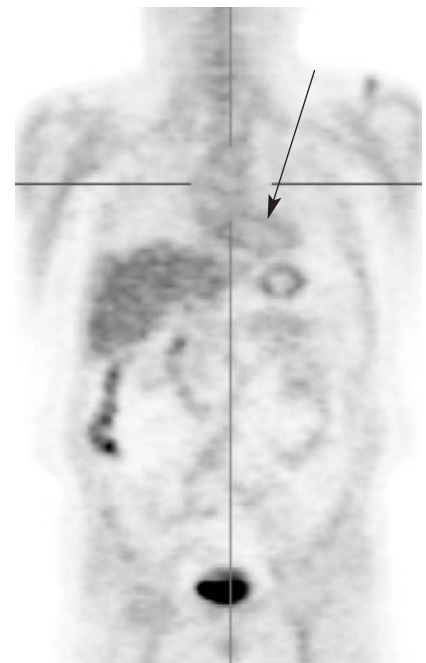


Рис. 2. Пациент В. ПЭТ всего тела от 01.10.2010 г. Нормализация накопления 18F-ФДГ в стенке аорты

тельного характера, по поводу которой он не обследовался, периодически принимал нестероидные противовоспалительные препараты.

При осмотре определялись ограничение подвижности позвоночника, артрит голеностопных суставов. Выявлено повышение СОЭ до 66 мм/ч, уровня СРБ до 46 ед/мл, HLA-B27. На рентгенограмме таза определялся двусторонний сакроилиит IV стадии, на рентгенограмме позвоночника — синдесмофиты в поясничном и шейном отделах, что в совокупности с данными анамнеза и клинико-лабораторного исследования позволило верифицировать диагноз анкилозирующего спондилита. При ЭхоКГ визуализировалось расширение корня аорты до 40 мм, восходящего отдела аорты до 43 мм, дуги до 34 мм, уплотнение аорто-митрального соединения и створок аортального клапана, а также кальциноз аортального кольца, аортальная регургитация 1–2-й степени. На основании впервые выявленных эхокардиографических изменений, а также клинических данных (лихорадка, высокие острофазовые показатели, не коррелирующие с выраженностью артрита) был заподозрен аортит.

30.04.2009 г. в Научном центре сердечно-сосудистой хирургии им А.Н. Бакулева пациенту была выполнена ПЭТ на аппарате ECAT EXACT-47 (Siemens). Исследование произведено через 90 мин после внутривенного введения 18F-ФДГ в режиме обследования всего тела.

На серии томограмм определялись патологические зоны повышенного накопления препарата по ходу восходящего отдела аорты, в тазобедренных суставах, а также в мягких тканях, прилежающих к левому плечевому и правому локтевому суставам, что было обусловлено воспалительными изменениями в указанных областях (рис. 1).

Таким образом, результаты ПЭТ позволили подтвердить наличие активного аортита. Назначено лечение метилпреднизолоном (МП) в дозе 20 мг/сут, что привело к быстрому клиническому улучшению: нормализовались температура тела и лабораторные показатели, регрессировал артрит, уменьшилась боль в спине и шее. Рекомендовано снижение дозы МП, и к сентябрю 2009 г. она составляла 8 мг/сут. 14.10.2009 г. выполнена повторная ПЭТ, при которой по-прежнему определялись патологические зоны повышенного накопления 18F-ФДГ по ходу восходящего отдела аорты, а также зоны повышенного накопления низкой интенсивности в проекции тазобедренных суставов и мягких тканей, прилежащих к левому плечевому суставу, что свидетельствовало о сохранении воспалительных изменений. В связи с недостаточной эффективностью глюкокортикоидной терапии,

признаками сохраняющегося активного аортита по результатам ПЭТ в феврале 2010 г. пациенту начато лечение инфликсимабом (ИНФ) в дозе 5 мг/кг по стандартной схеме. На фоне лечения ИНФ в течение полугода стабилизировалось общее состояние, артрит не рецидивировал, боль в позвоночнике значительно уменьшилась, лабораторные показатели и температура тела оставались нормальными. Продолжено снижение дозы МП, и к августу 2010 г. она составляла 4 мг. После пяти инфузий ИНФ в октябре 2010 г. выполнена ПЭТ. При сопоставлении с данными исследования от 14.10.2009 г. отмечена положительная динамика — нормализация накопления 18F-ФДГ в стенках восходящей аорты, что свидетельствовало об уменьшении воспалительных изменений (рис. 2). ЭхоКГ, выполненная 31 августа 2010 г., не выявила отрицательной динамики в виде нарастания дилатации утолщения аорты и аортальной регургитации. В настоящее время состояние пациента остается стабильным. Он продолжает лечение ИНФ, прием МП прекращен в октябре 2011 г.

Данное клиническое наблюдение представляется важным с нескольких позиций. Прежде всего, продемонстрирована информативность ПЭТ как для уточнения топологии и распространенности воспалительного процесса, так и для оценки эффективности лечения больных АС. В описанном случае своевременно поставленный диагноз аортита позволил вовремя начать адекватное активное противовоспалительное лечение и избежать прогрессирования структурных изменений аорты.

Общепринятая терапия неинфекционного аортита заключается в назначении глюкокортикоидов (ГК). В дополнение к ним используются метотрексат, азатиоприн, микофенолата мофетил [1, 20–22]. Однако рандомизированные исследования применения метотрексата для лечения аортита продемонстрировали противоречивые результаты, сравнительных исследований других препаратов не проводилось, поэтому судить об эффективности комбинированной терапии аортита в сравнении с монотерапией ГК сложно.

В последние годы по мере внедрения в клиническую практику антицитокиновых препаратов появились сообщения об их применении при разных формах васкулитов, в том числе при аортите [23–26]. У нашего пациента после недостаточно эффективного лечения ГК назначение ИНФ привело к полному купированию проявлений аортита и позволило снизить дозу ГК, а затем полностью отказаться от них.

ЛИТЕРАТУРА

- Heather L., Mark A. Aortitis. Circulation 2008;117:3039–51.
- Годзенко А.А., Бочкова А.Г., Корсакова Ю.О. и др. Поражение сердца при анкилозирующем спондилите. Науч.-практич ревматол 2009;4:4–10.
- Котельникова Г.П., Камова Н.Н., Полянская И.П. Характер сердечной патологии при анкилозирующем спондилоартрите (болезни Бехтерева). Тер арх 1993;65:34–7.
- Пронин С.В., Анохин В.Н., Чеканов В.С. Поражение сердца и аорты при анкилозирующем спондилоартрите. Ревматология 1988;2:34–9.
- Bulkley B.H., Roberts W.C. Ankylosing spondylitis and aortic regurgitation. Description of the characteristic cardiovascular lesion from study of eight necropsy patients. Circulation 1973;48:1014–27.
- Lassalle C., Lonchampt M.F., Puechal X. Thoraco-abdominal aortitis in ankylosing spondylitis: a case report and review of literature. J Mal Vasc 2011;36:200–8.
- Palazzi C., Salvarani C., D'Angelo S., Olivieri I. Aortitis and periaortitis in ankylosing spondylitis. Joint Bone Spine 2011;78:451–5.
- Palazzi C., D'Angelo S., Lubrano E. Aortic involvement in ankylosing spondylitis. Clin Exp Rheumatol 2008;26(3 Suppl 49):S131–S134.
- Roldan C.A., Chavez J., Wiest P.W. Aortic root disease associated with ankylosing spondylitis. J Am Col Cardiol 1998;32:1397–404.
- Lautermann D., Braun J. Ankylosing spondylitis-cardiac manifestations. Clin Exp Rheumatol 2002;20(Suppl 28):511–5.
- Novaro G.M., Erim T., Pinski S.L. Spondyloarthropathy-associated

- ed aortitis and massive thickening of the aortic-mitral curtain: diagnosis by echocardiography. *Cardiology* 2006;106:98–101.
12. Eder L., Sadek M., McDonald-Blumer H., Gladman D.D. Aortitis and spondyloarthritis – an unusual presentation: case report and review of the literature. *Arthr Rheum* 2010;39: 510–4.
 13. Бокерия Л.А., Асланиди И.П., Мухомтова О.В. и др. Позитронно-эмиссионная томография: возможности клинического применения в кардиологии, онкологии и неврологии. Бюлл Науч центра серд-сосуд хир им. А.Н. Бакулева РАМН. Серд-сосуд забол 2009;10:12–26.
 14. Рудас М.С., Насникова И.Ю., Матякин Г.Г. Позитронно-эмиссионная томография в клинической практике. М., 2007.
 15. Hayashida T., Sueyoshi I., Sakamoto C. PET Features of Aortic Diseases. *Am J Roentgenol* 2010;195:229–33.
 16. Fuchs M., Briel M., Daikeler T. et al. The impact of 18F-FDG PET on the management of patients with suspected large vessel vasculitis. *Eur J Nuc Med Mol Imaging* 2012;39:344–53.
 17. Henes J.C., Muller M., Krieger J. et al. 18F- FDG PET/CT as a new and sensitive imaging method for the diagnosis of large vessels vasculitis. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26:47–52.
 18. Blockmans D. PET in vasculitis. *Ann N Y Acad Sci* 2011;1228:64–70.
 19. Смитиенко И.О. Клинические варианты органных поражений, оценка активности и прогноза артериита
 - Такаясу: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2010.
 20. Hoffman G.S., Cid M.C., Hellmann D.B. et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of adjuvant methotrexate treatment for giant cell arteritis. *Arthr Rheum* 2002; 46:1309–18.
 21. Jover J.A., Hernandez-Garcia C., Morado I.C. Combined treatment of giant-cell arteritis with methotrexate and prednisone: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2001;134:106–14.
 22. Spiera R.F., Mitnick H.J., Kupersmith M. A prospective, double-blind, randomized, placebo controlled trial of methotrexate in the treatment of giant cell arteritis (GCA). *Clin Exp Rheumatol*, 2001;19:495–501.
 23. Mekinian A., Neel A., Sibilia J. Efficacy and tolerance of infliximab in refractory Takayasu arteritis: French multicentre study. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:882–6.
 24. Krisztina G., Zoltan R., Ferenc N. Successful infliximab treatment in a patient with Takayasu arteritis associated with ulcerative colitis or migration does not override genetics. *Inflam Bowel Dis* 2011;17:69–70.
 25. El-Matary W., Persad R. Takayasu's aortitis and infliximab. *J Pediatr* 2009;155:151.
 26. Calderon R., Estrada S., Ramirez de la Piscina P. Infliximab therapy in a patient with refractory ileocolic Crohn's disease and Takayasu arteritis. *Rev Esp Enferm Dig* 2010;102:145–6.

**Ответы на вопросы к лекции
Б.С. Белова, О.Н. Егоровой,
С.Г. Раденска-Лоповок
«Панникулиты в практике
ревматолога» (с. 415)**

- 1 – В,
- 2 – А,
- 3 – Г,
- 4 – Г,
- 5 – Г