



СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА, ДИАГНОСТИКИ, КЛАССИФИКАЦИИ ЛЕЧЕНИЯ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО АОРТО-АРТЕРИИТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Кудратова Мунаввар Олимовна

студентка 445 группы Бухарский медицинский институт

<https://doi.org/10.5281/zenodo.6793338>

ARTICLE INFO

Received: 28th June 2022

Accepted: 01st July 2022

Online: 02nd July 2022

KEY WORDS

У девушки 15 летней случайно обнаруживали стенозы и закупорки ветвей дуги аорты (Villisi, 1684; Haller, 1749). В 1835 г. H.Schlesinger описал поражение нисходящей аорты аортитом. В 1839 г.

ABSTRACT

В последние три десятилетия стал известен практически клиницистам неспецифический аортоартериит (НАА). Однако изучение исторической стороны вопроса приводит к работам анатомов XVII и XVIII столетий. У девушки 15 летней случайно обнаруживали стенозы и закупорки ветвей дуги аорты (Villisi, 1684; Haller, 1749). В 1835 г. H.Schlesinger описал поражение нисходящей аорты аортитом. В 1839 г. Феномен отсутствия пульса на верхних конечностях описан Девисом (Davis).

В последние три десятилетия стал известен практически клиницистам неспецифический аортоартериит (НАА). Однако изучение исторической стороны вопроса приводит к работам анатомов XVII и XVIII столетий. У девушки 15 летней случайно обнаруживали стенозы и закупорки ветвей дуги аорты (Villisi, 1684; Haller, 1749). В 1835 г. H.Schlesinger описал поражение нисходящей аорты аортитом. В 1839 г. Феномен отсутствия пульса на верхних конечностях описан Девисом (Davis). Все это были случаи, оставались неизвестными обнаруженные на вскрытии и этиология заболевания, так же как и гистологическая картина. Чаше

встречается в странах Азии. Впервые с клиническим материалом НАА выступил на XII конгрессе японских офтальмологов в 1908 г. M.Takayasu. На XII конгрессе японских офтальмологов впервые с клиническим материалом неспецифического аортоартериита выступил в 1908 г. M.Takayasu. Японский офтальмолог Микито Такаясу описал специфические анастомозы между ретинальными сосудами. Кромеяпонский офтальмолог Такаясу коллеги Ониси и доктор Кагосима тоже обнаружили отсутствием пульса на запястьях. До 1951 года в мировой литературе было опубликовано всего несколько сообщений (Harbitzetal, 1926; Martorell,



1944; Shimizu et al, 1951; Frovige et al, 1951). Японский исследователь М. Янагасева опубликовала в натуре статью эндотелиальном пептиде, активно сокращении сосуда клетки при НАА особую роль играет эндотелин 1988 года. В Республике Узбекистан первые публикации, посвященные аортоартерииту, появились в середине 60-х годов (В.В.Вахидов, Л.Г.Хачиев, 1964). Важное значение, в изучении этой патологии. Налаживание тесных научных связей между учеными Узбекистана и Москвы. Посвященных аортиту грудной (Наджимитдинов Л.Т., 1972) и брюшной аорты (Арипов У.А., Каримов Ш.И., 1981) в этот период выполнены ряд исследований.

В 1963 году Н. Ueda et al. предложил следующую классификацию по локализации поражения выделили 3 типа НАА:

I тип - поражение ветвей дуги аорты,
II тип поражение грудной и брюшной аорты и ее ветвей,
III тип-сочетание обеих предыдущих типов.

В 1977 году E. Lupi-Herrera et al. предложили выделять

IV тип - поражение легочных артерий. На сегодняшний день классификация E. Lupi-Herrera et al, получила наибольшее распространение во всем мире. Клиника НАА разнообразна. С.П.Абугова в 1957 г., а затем в 1964 г. описала клинические проявления и симптомы данного заболевания и выделила 4 клинических синдрома подробно

1. Ишемический синдром;
2. Синдром, обусловленный развитием коллатерального кровообращения;
3. Синдром каротидного синуса;

4. Синдром, связанный с гипертонией.

Больным использована следующая классификация заболевания по А.В. Покровского (1990) различают по стадиям:

1. Острое воспаления
 2. Подострое воспаления
 3. Хроническое воспаления
- Морфологические изменения
- а) стенозирующий тип поражения
 - б) деформирующий тип поражения
 - в) аневризмитический тип поражения
- Локализация:

- 1) вариант поражения ветвей дуги аорты

- 2) поражения торакоабдоминальной аорты и висцеральных артериит

- 3) сочетание поражения

Полная клиническая картина НАА 10 синдромов:

- 1) Общевоспалительная реакция
- 2) Поражения ветвей дуги аорты
- 3) Стеноз нисходящих грудной аорты
- 4) Поражения проксимального отдела брюшной аорты
- 5) вазоренальная АГ
- 6) Хронический абдоминальная ишемия
- 7) Стеноз бифуркации аорты
- 8) Поражения коронарной артерии
- 9) Аортальная клапанная недостаточность
- 10) Поражения легочной артерии

В последние годы большое значение придается изучению иммунного статуса как индикатора активности воспалительного процесса. В развитии неспецифического аорто-артериита роль нарушений иммунной системы до сих пор этиология НАА остается неясной. Генетическая предрасположенность (антигены гистосовместимости HLA-B2, HLA-A10. Иммунная теория развития



заболевания). В патогенезе НАА ряд авторов придают важную роль аутоиммунным реакциям. Участвующий в клеточной дифференцировке и являются активаторами Т- и В-лимфоцитов исследование клеточных медиаторов позволило установить, что у больных с НАА в активной стадии заболевания имеется повышение содержания цитокинов. Клеточные медиаторы что к определенным субпопуляциям лимфоцитов могут экспрессироваться пораженными участками аорты. В развитии НАА придается важное значение изучению роли клеточных и гуморальных факторов иммунитета. По этой теме посвящены единичные работы. Основы этих немногочисленных работ пока трудно составить четкое представление о действительном разворачивании клеточных реакций и характере их изменений. Клиническая оценка иммунного статуса больных НАА имеет важное практическое значение. Клинические исследования в области биологии сосудов достигли необыкновенного прогресса в последние десять лет, результатом их явилось хорошее понимание реакции клеток сосудистой стенки на воспалительную стимулы. Пролиферативное воспаление сосудистой стенки привлекает циркулирующие лейкоциты. Клиническому процессу способствует усиление экспрессии молекул адгезии и цитокинов. "Цитокинам первой волны" как интерлейкин-1 (ИЛ-1 β) и фактор некроза опухолей (ФНО α), индукция реакций воспаления связана с секрецией таких провоспалительных цитокинов. Провоспалительные

цитокины ИЛ-1 и ФНО α потенцируют секрецию ИЛ-6. Провоспалительные цитокины продуцируются преимущественно клетками воспалительного ряда - моноцитами, макрофагами, лимфоцитами, фибробластами [99]. Про противовоспалительные цитокины - гормоноподобные белки секретируются клетками иммунной системы. Клинико-биологические функции цитокинов подразделяется на 3 группы:

- 1) Цитокины управляют развитием и гомеостазом иммунной системы
- 2) Цитокины осуществляет контроль за ростом и дифференцировки клеток крови (гемопоз)
- 3) Цитокины принимает участие неспецифических защитных реакций организма.
- 4) Цитокины влияет на воспалительных процессы, свёртывание крови, кровяное давление.
- 5) Они принимает участие в регуляции роста, дифференцировки и продолжительности клеток а так же управлении апоптозом.

Всем провоспалительным цитокинам - ИЛ-1 β , ФНО α и особенно ИЛ-6 отводят ключевую роль в индукции воспалительных реакций. Провоспалительные цитокины ИЛ-6 является основным цитокином, стимулирующим выработку в гепатоцитах вторичных участников воспаления - белков острой фазы. С-реактивного белка (СРБ), амилоида А, апополипротеина- α , фибриногена,

компонентов комплемента. Вск указанные факторы запускают каскад локальных и системных воспалительных реакций. ИЛ-6 регулирует активность ингибиторов матриксных металлопротеиназ, поэтому от его уровня зависит содержание в коронарных поражениях белков внеклеточного матрикса. Клиническим важным свойством ИЛ-6 - влияние на прокоагулянтную активность крови. Инкубация *in vivo* лейкоцитов с ИЛ-6 сопровождалась увеличением содержания в среде тканевого фактора. Прокоагулянтного каскада крови некоторые авторы наблюдали активацию, но не процессов фибринолиза при введении приматам ИЛ-6.

ФНО α , ИЛ-1 действуя клетками представляют на поверхности молекулы E и P-селектинов. Воздействия γ -интерферона те же цитокины вызывают представление ICAM-1, VCAM-1, а также секрецию ИЛ-6 MCP-1, MCSF. Все эти молекулы способствуют привлечению и трансмиграции моноцитов.

Под действием ИЛ-6 эндотелиоциты и печень секретируют СРБ. Провоспалительные цитокины ФНО α

вызывает секрецию ИЛ-8, который усиливает миграцию нейтрофилов к месту повреждения эндотелия. Собственную роль в индукции сосудистого повреждения отводится провоспалительным цитокинам - интерлейкинам - ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО α , активно секретируемым антигенпрезентирующими клетками и лимфоцитами, инфильтрирующими измененные сосуды. Действия провоспалительных цитокинов усиливают экспрессию адгезивных молекул, рекрутируют в очаг воспаления клетки общевоспалительного назначения и функциональную активность, стимулируют прокоагулянтную активность эндотелия. Провоспалительные цитокины действия способны нарушать метаболизм липопротеидов, усиливать процессы перекисной модификации липидов в сосудистой стенке. Данные цитокины с учетом возможной роли в развитии эндотелиальной дисфункции и отсутствием литературных данных по их изучению при НАА представляется перспективным проведение исследований в этом направлении.

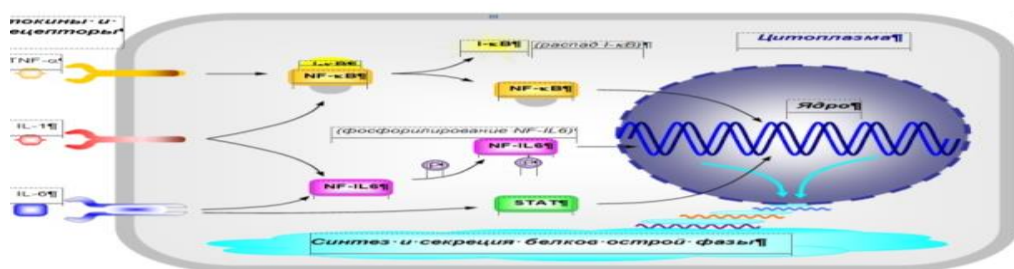


Рис 1. Реализация цитокиновых сигналов, направленных на синтез реактантов острой фазы, внутри гепатоцита. (Flammer AJ, 2012)



Связывание цитокинов (TNF- α , IL-1, IL-6) с поверхностными рецепторами клетки сопровождается активацией нуклеарных факторов NF- κ B, NF-IL6, STAT, которые затем мигрируют в ядро, где связываются с определенными участками ДНК, кодирующими структуру острофазных протеинов. В результате инициации (стимуляции) транскрипции соответствующих генов образуются мРНК, поступающие из ядра в цитоплазму. Здесь в рибосомах происходит трансляция «переписанной» с генов на мРНК информации в аминокислотную последовательность белковой молекулы.

Сокращения: NF – nuclearfactor (нуклеарный фактор); STAT– signaltransducerandactivatoroftranscription (преобразователь сигналов и активатор транскрипции)

Все представленные результаты исследований свидетельствуют о значимой роли синдрома иммунного воспаления в формировании эндотелиальной дисфункции, что определяет перспективность изучения иммунных механизмов развития и прогрессирования эндотелиальной дисфункции при НАА, поскольку это позволит разработать дифференцированные подходы к терапии заболевания, контролировать его прогрессирование, улучшить прогноз.

Воспаление сосудов может быть уменьшено противовоспалительными ответными механизмами, которые поддерживают целостность и гомеостаз сосудистой стенки. Противовоспалительные механизмы включают внешние сигналы и реакции

внутриклеточных медиаторов. Среди внешних сигналов рассматривают противовоспалительные цитокины, ТФР- β 1, ИЛ-10, ИЛ-4, рецепторные антагонисты ИЛ-1 β , некоторые факторы сосудов и факторы роста: клеточнопротекторные гены и ядерные рецепторы, такие как рецепторы, активируемые фактором пролиферации пероксисом, **которые** также участвуют в ответе клеток сосудов на воспалительные стимулы с целью ограничения воспалительного процесса и повреждения клеточной сосудистой стенки. Экссудативная воспалительная реакция включает комплекс взаимодействия между воспалительными клетками (нейтрофилы, лимфоциты, моноциты, макрофаги) и клетками сосудов (эндотелиальные клетки и клетки гладкой мускулатуры). Множество цитокинов и факторов роста присутствует в очаге воспаления, и каждый из них потенциально способен влиять на природу воспалительной реакции. Эндотелиальные и гладкомышечные клетки должны интегрировать сигналы, опосредованные этими множественными факторами. Большинство противовоспалительных факторов (как и провоспалительных) осуществляют свое влияние на клетки путем регуляции транскрипции NF- κ B-зависимых генов. С этих генов идет синтез таких цитокинов, как ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, а также Е-селектина, VCAM-1, ICAM-1, коллагеназ и факторов роста для клеток, участвующих в процессе воспаления. Расположенный на границе между тканями и кровью эндотелий находится в центре



воспалительных процессов. Сосудистые воспалительные реакции могут регулироваться

противовоспалительными цитокинами, такими как трансформирующий фактор роста ТФР- β 1, ИЛ-10, антагонист рецептора ИЛ-1 β и др.

Что касается возможной вазопротективной роли ИЛ-10, то - это плео-тропный цитокин, продуцируемый Th2 типом Т-клеток, В-клетками, моноцитами и макрофагами, который ингибирует широкий спектр иммунных реакций, включая продукцию цитокинов лимфоцитами, антиген-презентацию и антиген-специфичную Т-клеточную пролиферацию.

Эксперименты *in vitro* показали, что экспрессия ИЛ-10 в LPS-стимулированных моноцитах замедлена относительно экспрессии других воспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ФНО α) и связана с ними по типу отрицательной обратной связи. Более того, исследования *in vivo* показали, что уровень ФНО α в плазме растет и остается повышенным длительное время у ИЛ-10 -дефицитных мышей с инъекциями LPS по сравнению с диким типом. Это свидетельствует о том, что ИЛ-10 вызывает по принципу отрицательной обратной связи замедление продукции воспалительных цитокинов. Не удалось подтвердить какой-либо прямой

противовоспалительный эффект ИЛ-10 на экспрессию эндотелиальными клеткам молекул адгезии, хемокинов, колониестимулирующих факторов, продукцию ИЛ-6. Также ИЛ-10 не оказывает эффекта на высвобождение гладкомышечными клетками аорты человека ИЛ-8 и MCP-1 в ответ на ИЛ-1 и

ФНО α . Отсутствие прямого эффекта ИЛ-10 на клетки сосудов *in vitro* может быть объяснено отсутствием рецептора ИЛ-10 или нарушением механизма действия ИЛ-10 в клетке. Более того эффект ИЛ-10 в клетках сосудов может варьировать в зависимости от происхождения клеток и сигнального пути, вызванного воспалительными стимулами. Другие исследования показали, что ИЛ-10 регулирует экспрессию ICAM-1 и VCAM-1 в ИЛ-1-активированных эндотелиальных клетках, снижает выработку ИЛ-8 и ИЛ-6 в облученных эндотелиальных клетках, ингибирует ГМР-индуцированную или индуцированную фактором 2 роста фибробластов, пролиферацию гладкомышечных клеток аорты человека. Определение значимости ИЛ-4 в процессах формирования ЭД при НАА представляет интерес, поскольку ИЛ-4 относится к противовоспалительным цитокинам, основными продуцентами ИЛ-4 являются Т-хелперы 2-го типа (Th2). ИЛ-4 обладает плеiotропным эффектом на клетки мишени, стимулирует поляризацию Т-хелперов в направлении Th2, активирует пролиферацию В-лимфоцитов, Т-лимфоцитов, синтез Ig. Противовоспалительные цитокины принимают участие в ограничении воспалительного ответа, подавляя секрецию провоспалительных цитокинов и регулируя тем самым, тяжесть повреждения тканей. Для цитокинов характерны: плеiotропность, дублирующие и перекрывающиеся эффекты, взаимодействие разных цитокинов в каскадах единой регуляторной системы.



Каскадный характер действия цитокинов объясняется тем, что один цитокин влияет на продукцию другого. ИЛ-4 обладает способностью ингибировать продукцию ИЛ-1 β и

ФНО α макрофагами. Приведенные данные обосновывают актуальность изучения цитокинового статуса при НАА.

References:

1. Abdullaeva M.A. Pathomorphological Changes that Develop in the Wall of the Aorta Under the Influence of Radiation// CENTRAL ASIAN JOURNAL OF MEDICAL AND NATURAL SCIENCES. Volume: 02 Issue: 04 | Jul-Aug 2021 ISSN: 2660-4159 CE Page 198-203 198-NTRAL ASIAN JOURN
2. Абдуллаева М.А., Косимова Д.С. Evaluation of the quality of life of patients with cirrhosis after surgical prevention of bleeding from varicose veins of the esophagus// International journal for innovative engineering and management research 2020, 9(11), 185-189 Хиндистон
3. 3. Manasova I.S., Distance Education: Illusions and Expectations // IDDLE EUROPEAN SCIENTIFIC BULLETIN. Volume: 20 Jan 2022 ISSN: 2694-9970.- Page 184-186
4. Абдуллаева М.А., Кадирова Л.В., Тўраев У.Р. Changes of Indicators of Immune Status in Patients with Nonspecific AortoArteritis on the Base of Combined Therapy// The Pharmaceutical and Chemical Journal, 2020, 7(1):35-38 35 Available online Research Article ISSN: 2349-7092 Coden(usa)
5. Абдуллаева М.А., Жабборова О.И. Динамика показателей иммунного статуса и функции эндотелия у больных неспецифическим аорто-артериитом на фоне комбинированной терапии// Тиббийотда янги кун Бухоро 2(30/1) 2020
6. М.А. Абдуллаева. Поражение эндотелиального слоя сосудистой стенки при неспецифическом аортоартериите// Tibbiyotdayangikun. Ташкент, 2016. - №3-4. - С. 13-15 (14.00.00. №22)
7. Абдуллаева М.А., Муйидинова Е.Г., Таиров Ш.М. Влияние терапии экватором и тессироном на клиническую симптоматику и функциональное состояние эндотелия сосудов у больных неспецифическим аорто-артериитом. // Наука молодых научно-практический журнал г. Рязань 2015-№3.- С. 40-44
8. Абдуллаева М.А. Сравнительная оценка клинической эффективности применения экватора и антиагрегант клопидогреля (тессирона) у больных неспецифическим аортоартериитом. // Актуальные проблемы медицины Сборник научных статей Республиканской научно-практической конференции и 23-й итоговой научной сессии Гомельского государственного медицинского университета. Гомель, 13-14 ноября 2014.- С. 3-5
9. Абдуллаева М.А., Абдулхакимов Ш.А. Функциональное состояние эндотелия сосудов у больных неспецифическим аортоартериитом. // Научный медицинский вестник Югры, г. Ханты-мансийск. 2014. - № 1-2. - С. 15-18