



## 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: 28<sup>th</sup> June 2022

Accepted: 01<sup>st</sup> July 2022

Online: 02<sup>nd</sup> 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. Чаще

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. Кроме японский 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; Frovig et al, 1951). Японский исследователь М. Янагасева опубликовала в натуре статью эндотелиальном пептиде, активно сокращением сосудистые 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 H.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 всём мире. Клиника НАА разнобразна 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 классификацию 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) деформирующая тип поражения

в) аневризмитический тип поражения

Локализация:

1) вариант поражения ветвей дуги аорты

2) поражения торакоабдоминальной аорты и висцеральных артерий

3) сочетание поражение

Полная клиническая картина НАА 10 синдромов:

1) Общевоспалительной 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 большоезначениеприд  
аётся изучению иммунного статуса как ин  
дикатора активности воспалительного про  
цесса. В развитии неспецифического  
аорто-артериита роль нарушений иммунной  
системы до сих пор  
этология НАА остается неясной.  
Генетическая предрасположенность  
(антигены гистосовместимости HLA-  
BS, 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 развертывании 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 $\beta$ ) и фактор некроза опухолей (ФНО $\alpha$ ), индукция реакций воспаления связана с секрецией таких провоспалительных цитокинов. Провоспалительные

цитокины ИЛ-1 и ФНО $\alpha$  потенцируют секрецию ИЛ-6. Провоспалительные цитокины преимущественно продуцируются клетками воспалительного ряда - моноцитами, макрофагами, лимфоцитами, фибробластами [99]. Противовоспалительные цитокины - гормоноподобные белки секretируются клетками иммунной системы. Клинико-биологические функции цитокинов подразделяются на 3 группы:

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

Всем провоспалительным цитокинам - ИЛ-1 $\beta$ , ФНО $\alpha$  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, аполипопротеина- $\alpha$ , фибриногена,

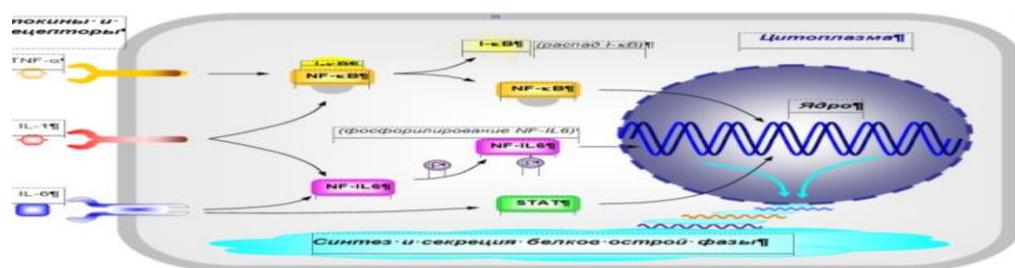
компонентов комплемента ВсК указанные факторы запускают каскад локальных и системных воспалительных реакций. ИЛ-6 регулирует активность ингибиторов матриксных металлопротеиназ, поэтому от его уровня зависит содержание в коронарных поражениях белков внеклеточного матрикса. Клиническим важным свойством ИЛ-6 - влияние на прокоагулянтную активность крови. Инкубация *invivo* 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 $\alpha$ , ИЛ-1 действуя клетками представляют на поверхности молекулы E и P-селектинов. Воздействия  $\gamma$ -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 секрецируют СРБ. Провоспалительные цитокины ФНО $\alpha$

вызывает секрецию ИЛ-8, который усиливает миграцию нейтрофилов к месту повреждения эндотелия. Собственную роль в индукции сосудистого повреждения отводится провоспалительным цитокинам - интерлейкинам - ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО $\alpha$ , 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 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 реагентов острой фазы, внутри гепатоцита. (Flammer AJ, 2012)**

*Связывание цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6) с поверхностными рецепторами клетки сопровождается активацией нуклеарных факторов NF- $\kappa$ 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 – nuclear factor (нуклеарный фактор); STAT – signal transducer and activator of transcription (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- $\beta$ 1, ИЛ-10, ИЛ-4, рецепторные антагонисты ИЛ-1 $\beta$ , 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. Эксудативная 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 множественными факторами. Большинство противовоспалительных факторов (как и провоспалительных) осуществляют свое влияние на клетки путем регуляции транскрипции NF- $\kappa$ B-зависимых генов. С этих генов идет синтез таких цитокинов, как ФНО $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , 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- $\beta$ 1, ИЛ-10, антагонист рецептора ИЛ-1 $\beta$  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 $\beta$ , ФНО $\alpha$ ) и связана с ними по типу отрицательной обратной связи. Более того, исследования *in vivo* показали, что уровень ФНО $\alpha$  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 клетками 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 $\alpha$ . 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 перекрывающие 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 $\beta$  и

ФНО $\alpha$  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. Evalution 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 Ҳиндистон
3. 3. Manasova I.S., Distance Education: ILLusions and Expectations // IDDLE EUROHEAN SCIENTIFIC BULLETIN. Voleme: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// Тиббиётда 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 функциональную 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 антиагрегантаклопидогреля (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