

На правах рукописи



Федоринова Екатерина Евгеньевна

Роль современных инструментальных методов диагностики в оценке активности и прогноза гигантоклеточного артериита

3.1.18. Внутренние болезни

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2025

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук, профессор

Моисеев Сергей Валентинович

Официальные оппоненты:

Клименко Алеся Александровна – доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Пироговский Университет), кафедра факультетской терапии имени академика А.И. Нестерова Института клинической медицины, заведующий кафедрой

Решетняк Татьяна Магомедалиевна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой», лаборатория тромбозовоспаления, заведующий лабораторией

Ведущая организация:

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «24» июня 2025 года в 12.00 на заседании диссертационного совета 208.001.20 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, Москва, Zubovskiy bulvar, d. 37/1 и на сайте организации www.sechenov.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Дроздов Владимир Николаевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Васкулиты представляют собой группу заболеваний, характеризующихся воспалительным поражением стенки сосуда. Наиболее распространенной формой васкулита у людей старше 50 лет является гигантоклеточный артериит (ГКА) (Gonzalez-Gay M.A. и соавт., 2007). Многие симптомы и признаки ГКА возникают в результате поражения черепных ветвей артерий, которые берут начало от дуги аорты (Muratore F. и соавт., 2015). Учитывая системный характер заболевания, вовлечение сосудов может быть более распространенным (Chrysidis S. и соавт., 2021). Выделяют несколько вариантов ГКА, в том числе с поражением черепных артерий и без него (Rittner H.L. и соавт., 1999). Клиническая картина поражения черепных ветвей характеризуется широким спектром проявлений (головные боли, преходящее нарушение зрения, хромота челюсти, необъяснимая лихорадка) и лабораторными признаками воспаления (Мешков А.Д. и соавт., 2015), которые мало специфичны, что затрудняет диагностику и своевременное лечение (Мухин Н.А. и соавт., 2015).

В настоящее время «золотым» стандартом диагностики ГКА считают биопсию височной артерии (Maz M. и соавт., 2021), которая представляет собой малоинвазивное, но хирургическое вмешательство. Для достоверной морфологической верификации диагноза необходим биоптат не менее 2 см, поскольку поражение сосудов носит сегментарный характер (Murchison A.P. и соавт., 2012). В клинической практике биопсия височной артерии только в 25-30% случаев позволяет подтвердить диагноз ГКА (Mackie S.L. и соавт., 2019).

В последние годы для диагностики ГКА широко применяют неинвазивные методы, в том числе цветное ультразвуковое дуплексное сканирование сосудов (УЗДСС) (Luqmani R. и соавт., 2016), которое позволяет изучить состояние не только черепных, но и внечерепных артерий, в частности подмышечных и подключичных (Schmidt W.A., 2018). Однако чувствительность и специфичность метода в разных исследованиях варьировали в широких пределах (от 55% до 100%) (Rottenburger C. и соавт., 2021; De Boysson H. и соавт., 2019). Оценка диагностической информативности УЗДСС у пациентов с ГКА в российской популяции позволит определить возможность более широкого использования данного метода для ранней диагностики ГКА.

Еще одним неинвазивным методом исследования, который изучается у пациентов с системными васкулитами с поражением крупных артерий, является 2-дезоксиглюкоза (18F[ФДГ]) позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) (H De Boysson и соавт., 2016). Клиническая ценность 18F[ФДГ]ПЭТ/КТ у пациентов с ГКА остается неясной и требует дальнейшего изучения.

Степень разработанности темы исследования

Биопсия височной артерии десятилетиями считалась «золотым стандартом» диагностики ГКА. Однако в последние годы появились такие методы визуализации, как УЗДСС, ПЭТ/КТ в режиме «все тело». Согласно современным клиническим рекомендациям Европейского альянса ассоциаций ревматологов (EULAR) и Американской коллегии ревматологов (ACR) важно проводить оценку не только черепных, но и внечерепных артерий, так как 35-80% пациентов ГКА с доминирующими черепными клиническими проявлениями имеют поражение внечерепных артерий (Bosch P. и соавт., 2023; Maz M. и соавт., 2021). При УЗДСС помимо признака «ореола» предложено оценивать толщину комплекса интима-медиа (КИМ) (Nielsen B.D. и соавт., 2020). Однако диагностическая ценность УЗДСС для диагностики поражения внечерепных артерий изучена недостаточно. ПЭТ/КТ рассматривается в качестве первого метода визуализации, альтернативного УЗДСС внечерепных сосудов, поскольку есть данные, подтверждающие ее высокую диагностическую ценность, включая возможность исключения других заболеваний, таких как инфекции или опухоли (Bosch P. и соавт., 2023). Однако существующие публикации анализируют поражение как черепных, так и внечерепных артерий, отдельно поражение внечерепных артерий, таких как подмышечные, не оценивалось.

Для оценки активности ГКА, помимо клинической картины, используют лабораторные маркеры воспаления, такие как скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и С-реактивный белок (СРБ), однако они не всегда информативны на фоне проводимой терапии, особенно при лечении ингибитором рецептора интерлейкина-6, который препятствует способности вырабатывать острофазовый ответ, оцениваемый по СОЭ и СРБ. Некоторые группы авторов демонстрируют, что при проведении ПЭТ/КТ радиофармпрепарат продолжает накапливаться в пораженных артериях даже на фоне проводимой терапии, но в меньших количествах (Bertagna F. и соавт., 2010). В связи с этим обсуждается возможность применения ПЭТ/КТ для оценки активности заболевания (Blockmans D. и соавт., 2006).

До недавнего времени для диагностики ГКА использовались критерии ACR 1990 года, однако в 2022 году представлены новые классификационные критерии ACR и EULAR (Ponte C. и соавт., 2022). Andel P и соавт. показали, что критерии 2022 года в большем количестве случаев подтверждают диагноз ГКА именно за счет включения неинвазивной инструментальной диагностики (Andel P. и соавт., 2023). Однако до настоящего времени не проведена оценка всех существующих критериев, в том числе у пациентов с разными клиническими фенотипами ГКА.

Цель и задачи исследования

Изучить роль УЗДСС и ПЭТ/КТ в диагностике, оценке активности и прогноза ГКА.

Для реализации поставленной цели сформулированы следующие задачи исследования:

1. Определить диагностическое значение УЗДСС и ПЭТ/КТ у пациентов с ГКА.
2. Оценить роль ПЭТ/КТ в оценке активности ГКА в процессе иммуносупрессивного лечения.
3. Оценить зависимость безрецидивной выживаемости и вероятность обострений от клинических фенотипов и поражения, выявленного неинвазивными инструментальными методами.
4. Оценить диагностическую информативность новых классификационных критериев Американской коллегии ревматологов (ACR) / Европейской антиревматической лиги (EULAR) 2022 года и сравнить ее с критериями ACR 1990 года и пересмотренными критериями ACR от 2016 года.

Научная новизна

Комплексная оценка диагностического и прогностического значения клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования при ГКА с разделением по фенотипам ранее не проводилось. Сравнительная характеристика инструментальных методов диагностики, УЗДСС и ПЭТ/КТ, позволит оптимизировать диагностическую тактику, используемую для выявления ГКА в клинической практике. Принципиальной новизной характеризуется оценка активности ГКА с помощью ПЭТ/КТ у пациентов на момент установления диагноза и в ходе проводимой терапии. Также впервые в отечественной практике проведен сравнительный анализ существующих классификационных критериев ГКА.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая и практическая значимость работы состоит в уточнении локализации поражения артерий при различных клинических фенотипах ГКА, определение активности, прогноза, а также оценки используемых классификационных критериев. Установлено, что поражение внечерепных артерий по данным инструментальных исследований наблюдается у двух третей пациентов с ГКА. Больше количество пораженных артерий по данным инструментальных исследований ассоциировалось с увеличением вероятности обострения. Продемонстрировано, что новые классификационные критерии ACR/EULAR 2022 года с использованием неинвазивных инструментальных методов диагностики имеют большую диагностическую информативность по сравнению с критериями ACR 1990г. и пересмотренными критериями ACR от 2016г.

Методология и методы исследования

На первом этапе был проведен поиск и анализ данных литературы о результатах инструментальной диагностики у больных гигантоклеточным артериитом, клинических фенотипах, лабораторных параметров, о частоте развития обострений и факторов, влияющих на рецидив и выживаемость. Также производился поиск и анализ данных литературы о применении классификационных критериев гигантоклеточного артериита. Были выделены параметры, позволяющие оценить диагностическую значимость неинвазивных инструментальных методов диагностики и прогноз пациентов для последующего изучения. На втором этапе исследования с помощью ретроспективного анализа медицинской документации и телефонной связи были собраны клинико-лабораторные данные, данные неинвазивной и инвазивной диагностики, изучена частота обострений, выполнена статистическая обработка данных.

Положения, выносимые на защиту

1. ПЭТ/КТ внечерепных артерий у пациентов с ГКА обладает большей диагностической значимостью, чем УЗДСС подмышечных артерий.
2. Проведение ПЭТ/КТ позволяет оценивать активность заболевания на фоне иммуносупрессивной терапии.
3. Безрецидивная выживаемость при ГКА зависит от количества пораженных артерий, а факторами риска развития обострения у пациентов с ГКА является поражение более 5 артерий и конституциональный фенотип.
4. Новые критерии ACR/EULAR 2022 года, предусматривающие использование результатов неинвазивных методов диагностики, обладают большей диагностической информативностью у пациентов ГКА по сравнению с критериями ACR 1990 года и пересмотренными критериями ACR от 2016 года.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту специальности 3.1.18. Внутренние болезни, а именно п.2: «Изучение клинических и патофизиологических проявлений патологии внутренних органов с использованием клинических, лабораторных, лучевых, иммунологических, генетических, патоморфологических, биохимических и других методов исследований» и п.3: «Совершенствование лабораторных, инструментальных и других методов обследования терапевтических больных, совершенствование диагностической и дифференциальной диагностики болезней внутренних органов».

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов и выводов исследования основана на достаточном объеме выборки включенных в исследование пациентов, подтверждена использованием современных методов исследования и статистической обработкой данных. Результаты диссертационного исследования доложены на конференции Vasculitis and ANCA Workshop 2022 (Дублин, Ирландия, 3-6 апреля 2022г.), Всероссийской научно-практической конференции 2022 (Йошкар-Ола, Россия, 13-15 октября 2022г.).

Апробация работы состоялась 25 февраля 2025 года на заседании сотрудников кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева УКБ№3 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты используются в работе ревматологического отделения УКБ№3 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, в учебном процессе на кафедре внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ИКМ УКБ№3 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

Личный вклад автора

Автор участвовала в разработке идеи, постановке и реализации научных задач, таких как: формирование базы данных; телефонная связь для расчета выживаемости; анализ клинических, лабораторных данных, результатов инструментального обследования – ультразвукового дуплексного цветового сканирования сосудов, позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией в режиме «всё тело», их последующая статистическая обработка с проведением анализа полученных результатов; обсуждение результатов; формулировка выводов и основных положений, выносимых на защиту. Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования: от работы с копиями амбулаторных карт, с поиском протоколов инструментальных исследований до обсуждения результатов в научных публикациях, внедрения в учебную и лечебную деятельность.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 5 научных работ, в том числе 1 научная статья в журналах, включенных в перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 3 статьи в изданиях, индексируемых в международных базах Scopus, Springer, PubMed, 1 иная публикация.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 137 страницах машинописного текста и включает введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования, обсуждение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы. Диссертация иллюстрирована 26 таблицами и 28 рисунками. Список литературы включает 243 источников, в том числе 16 работ отечественных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В ретроспективное исследование включено 168 пациентов с ГКА, сочетавшимся или не сочетавшимся с ревматической полимиалгией (основная группа), и 46 пациентов с ревматической полимиалгией (группа сравнения), которые проходили амбулаторное или стационарное лечение в Клинике им. Е.М. Тареева УКБ№3 Сеченовского университета в период с мая 1977 по январь 2023 года.

Проведение клинического исследования одобрено Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) на заседании от 22.01.2021 (протокол № 01-21).

Диагноз установлен на основании клинико-лабораторных показателей, классификационных критериев ACR 1990 г. и/или пересмотренных критериев ACR от 2016г. и/или критериев ACR/EULAR 2022г. или критериев ревматической полимиалгии (РПМ) ACR и EULAR.

Пациентам основной группы и группы сравнения выполнялись различные инструментальные исследования: УЗДСС височных артерий (n=61 в основной группе, n=18 в группе сравнения), УЗДСС подмышечных артерий (n=10, n=9), 18F[ФДГ]ПЭТ/КТ в режиме «все тело» (n=51, n=9), МРТ и МРА выполнялись только в основной группе (n=11), КТА также выполнялась только в основной группе (n=9).

Исследование височных и подмышечных артерий проводили на ультразвуковом приборе VIVID 7 (General Electric, США) по стандартной методике. Лоцировались поверхностные височные артерии, подмышечные артерии, оценивались гладкость интимы, наличие тромбов в просвете, толщина стенки височных и подмышечных артерий (комплекс интима-медиа), утолщением считался диаметр более 0.4 мм для поверхностных височных артерий и диаметр более 0.8 мм для подмышечных артерий, наличие признака «ореола» у поверхностных височных артерий – кольцевидного утолщения вокруг сосуда несжимаемое УЗ-датчиком.

Исследование внечерепных артерий проводилось согласно стандартному ПЭТ/КТ-протоколу 18F[ФДГ] в режиме «все тело» (“whole body”) на аппарате ECAT EXACT 47 «Siemens». Реконструкции изображений проводились согласно интегративному алгоритму (OSEM) с коррекцией аттенуации, ПЭТ-сканы выводились в режиме 3D-реконструкции, коронарной, трансаксиальной и сагиттальной проекций. В норме интенсивность накопления 18-ФДГ в аорте и ее крупных ветвях сравнима с фоновой, в то время как увеличение интенсивности накопления свидетельствует о наличии патологии. Данные КТ получены с использованием четырех детекторов диаметром 3,75 мм, шагом 1,5 и коллимацией 5 мм.

Статистическая обработка результатов

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы IBM SPSS Statistics 26 (IBM Corporation, США) и MedCalc 20.121 (MedCalc Software Ltd, Бельгия).

Результаты представлены в виде медианы и межквартильного размаха (IQR) для количественных переменных с ненормальным распределением и в виде абсолютных значений и частот (%) для категориальных переменных. Различия между количественными данными были проанализированы с использованием U-критерия Манна – Уитни, различия в пропорциях сравнивались с помощью точного теста Фишера. Для определения корреляционных взаимосвязей между показателями использовали метод ранговой корреляции Спирмена (для выявления существования прямой и обратной связи между признаками). Для выявления групп пациентов со схожими паттернами заболевания выполнялось разделение по характеру поражения артерий методом иерархической кластеризации и построением дендрограммы методом Варда. Силуэтная мера связности и разделения составила 0,4, что соответствует среднему качеству кластеров.

Оценены показатели диагностической информативности классификационных критериев ГКА, а именно чувствительность (%), специфичность (%), прогностическая ценность положительного результата (%), прогностическая ценность отрицательного результата (%), положительный и отрицательный тесты отношения правдоподобия, диагностическая точность (%), индекс J Юдена.

Выполнялся ROC-анализ бинарных показателей посредством расчета вероятности по данным бинарной логистической регрессии с последующим построением ROC-кривой (Receiver Operating Characteristic). Для оценки качества прогностической модели рассчитывали площадь под кривой (AUC-area under curve) и значимость p . Оценка функции выживаемости производилась по методу Каплана-Мейера. Сравнение выживаемости в отдельных группах производили с помощью критерия log-rank. Для сравнения частот встречаемости признаков в анализируемых группах применяли критерий χ^2 Пирсона для таблиц сопряженности признаков 2*2. Для сравнения частот встречаемости признаков в анализируемых группах применяли критерий Фишера в анализе многопольной таблицы сопряженности (4*2). Для оценки факторов, ассоциированных с обострением или смертью – метод логистической регрессии. На первом этапе производили однофакторный анализ, на втором этапе – многофакторный анализ с поправкой на пол и возраст. В многофакторную модель включали только ковариаты с уровнем значимости $p < 0,05$ в однофакторном анализе. Качество многофакторной регрессионной модели оценивали с помощью коэффициента детерминации R^2 по Cox & Snell и Nagelkerke. Рассчитывали отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (95%ДИ). Статистически значимыми считали показатели с уровнем значимости $p < 0,05$. Для определения порогового уровня количественных факторов, независимо ассоциированных с каким-либо исходом, использовали построение и анализ ROC-кривых. Статистически достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Демографическая и клиничко-лабораторная характеристика больных

Среди пациентов с ГКА и изолированной РПМ преобладали женщины (76,8% и 85,0% соответственно), а медиана возраста пациентов двух групп составила 67,0 (61,0;73,0) лет и 66,5 (62,5;74,3) лет соответственно. Основными клиническими проявлениями ГКА были головная боль различной локализации (78,6%), слабость (63,1%) и повышение температуры тела более 37,5°C (63,1%), реже встречались поражение органа зрения (36,9%), боли в проксимальных отделах рук (49,4%) или ног (32,7%). В группе сравнения наиболее частым клиническим проявлением были боли в проксимальных отделах рук (76,1%) и/или ног (60,9%). Клинические проявления, которые различались в основной группе и группе сравнения, приведены на Рисунке 1.

СОЭ по Вестергрену на момент диагностики в основной группе ($n=127$) составила 60,0 мм/ч (46,0;70,0), содержание СРБ ($n=94$) – 31,5 мг/л (7,1;80,0), в группе сравнения уровень СОЭ ($n=41$) – 40,0 (30,0;56,0) мм/ч, содержание СРБ ($n=38$) – 22,5 (8,8;41,1) мг/л. При сопоставлении лабораторных показателей основной группы и группы сравнения различий выявлено не было ни для СОЭ, ни для СРБ ($p=0,221$ и $p=0,204$ соответственно).

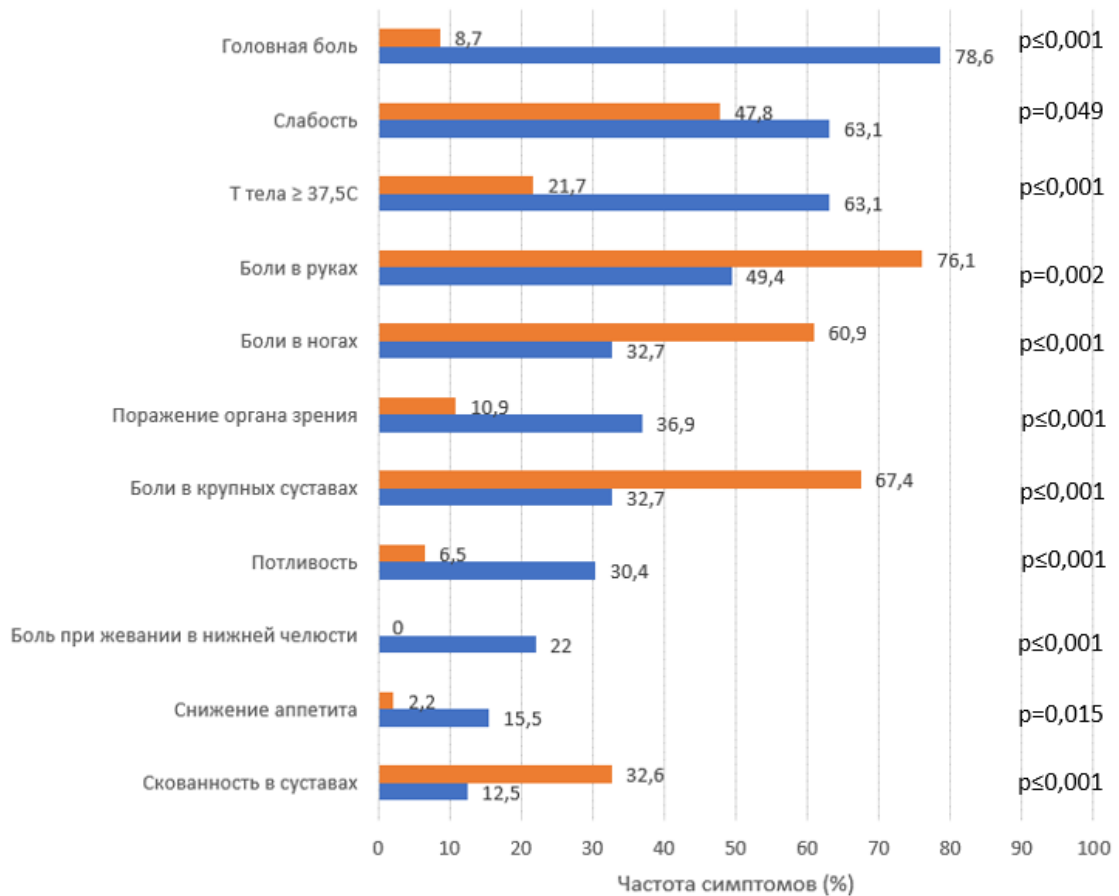


Рисунок 1 – Симптомы пациентов с ГКА или ГКА с РПМ (оранжевый) и пациентов с изолированным РПМ (синий) на момент диагностики

Клинические фенотипы ГКА

Пациенты были распределены, в зависимости от преимущественно клинической картины, по четырем фенотипам:

1. Черепной ГКА: головная боль, нарушение зрения
2. ГКА внечерепной: разница в АД на руках/ногах, отсутствие пульса на одной из рук/ног
3. ГКА с преобладанием конституциональных симптомов (конституциональный ГКА): лихорадка, слабость, снижение массы тела на 2 кг и более, утомляемость
4. РПМ-подобный ГКА: боли в крупных суставах, мышцах рук, ног с инструментальными признаками ГКА.

У большинства пациентов наблюдался черепной фенотип (80,4%), реже конституциональный (10,1%), внечерепной (3,6%) и РПМ-подобный (6,0%) (Таблица 1). Локализованная боль в голове и поражение органа зрения встречались исключительно при черепном ГКА ($p<0,001$), в то время как повышение температуры тела чаще отмечалось при конституциональном ГКА ($p=0,004$).

Таблица 1 – Симптомы и их частота при различных фенотипах ГКА, n (%)

Симптом	Черепной фенотип, n=135	Конституциональный фенотип, n=17	Внечерепной фенотип, n=6	РПМ-подобный ГКА, n=10
Головная боль	132 (97,8)	0	0	0
Боль при жевании	37 (27,4)	0	0	0
Поражение органа зрения	40 (29,6)	0	0	0
Лихорадка	83 (61,5)	15 (88,2)	2 (33,3)	6 (60,0)
Снижение массы тела	34 (25,2)	4 (23,5)	1 (16,7)	3 (30,0)
Отсутствие пульса на лучевой/сонной артериях	6 (4,4)	0	6 (100)	0
Боли в суставах	47 (34,8)	7 (41,2)	1 (16,7)	2 (20,0)
Симптомы РПМ	73 (54,1)	9 (52,9)	2 (33,3)	10 (100)

Результаты неинвазивных исследований

Пациенты, которым выполнялась неинвазивная инструментальная диагностика и выявлены признаки поражения артерий (n=86), были распределены по локализации поражения: вовлечение черепных артерий выявлено у 32 (37,2%) пациентов, внечерепных сосудов – у 42 (48,8%), а смешанное – у 12 (14,0%) (Таблица 2).

Таблица 2 – Распределение пациентов по клиническим фенотипам и поражению артерий, выявленного при неинвазивной диагностике

Клинические фенотипы	Поражение черепных артерий	Поражение внечерепных артерий	Смешанное поражение
Черепной	30 (56,6%)	15 (28,3%)	8 (15,1%)
Конституциональный	1 (5,9%)	14 (82,3%)	2 (11,8%)
Внечерепной	0 (0,0)	6 (100%)	0 (0,0)
РПМ-подобный ГКА	1 (10,0%)	7 (70,0%)	2 (20,0%)

Частота поражения черепных артерий, по данным неинвазивных инструментальных исследований, у пациентов с черепным фенотипом была выше, чем у пациентов с конституциональным фенотипом ($p \leq 0,001$), внечерепным ($p \leq 0,001$) и РПМ-подобным ($p \leq 0,001$). При черепном клиническом фенотипе поражение только черепных артерий отмечено у 56,6% пациентов, а поражение внечерепных артерий – у 43,4% пациентов. Поражение внечерепных артерий достоверно выше у пациентов с конституциональным и внечерепным фенотипами по сравнению с черепным ($p \leq 0,001$ и $p \leq 0,001$ соответственно). Статистически значимой разницы поражения внечерепных артерий у пациентов с конституциональным и внечерепным, конституциональным и РПМ-подобным, внечерепным и РПМ-подобным фенотипами не получено ($p=0,161$, $p=0,461$ и $p=0,073$ соответственно).

Стоит отметить, что у 23 (43,4%) пациентов инструментально выявлено только поражение внемозговых артерий несмотря на клинику поражения мозговых артерий. Вероятнее всего это связано с тем, что из группы пациентов с клинически мозговым фенотипом и инструментально внемозговым фенотипом только пятерым (10,0%) было выполнено УЗДСС височных артерий до начала терапевтического вмешательства. Двенадцать (52,2%) пациентов выполнили УЗДСС височных артерий спустя ≥ 5 дней после начала терапии, остальным данное исследование не проводилось в связи с отказом пациентов от исследования.

Сравнение диагностической информативности УЗДСС подмышечных артерий и ПЭТ/КТ

УЗДСС подмышечных артерий и ПЭТ/КТ было выполнено у 10 пациентов. Чувствительность ПЭТ/КТ была выше – 90,0%, чувствительность УЗДСС составила 80,0%. Специфичность, как и предсказанная ценность положительного результата были максимальны в обоих методах исследования и составили 100%, а предсказанная ценность отрицательного результата для ПЭТ/КТ и УЗДСС равнялась 90,0% и 81,8% соответственно. Отношение правдоподобия отрицательного результата у ПЭТ/КТ составило 0,1, в то время как отношение правдоподобия положительного результата не рассчитано. Для УЗДСС отношение правдоподобия отрицательного результата равнялось 0,2, а отношение правдоподобия положительного результата не рассчитано. Также определена площадь под ROC-кривой – наибольшее значение продемонстрировано у ПЭТ/КТ – 0,950 (Таблица 3, Рисунок 2).

Таблица 3 – Информативность УЗДСС подмышечных артерий и ПЭТ/КТ в диагностике ГКА

	УЗДСС (n=10)	ПЭТ/КТ (n=10)
Se, % (95%ДИ)	80,0 (44,4-97,5)	90,0 (55,5-100,0)
Sp, % (95% ДИ)	100,0 (66,4-100,0)	100,0 (66,4-100,0)
PPV, %	100,0	100,0
NPV, %	81,8 (56,6-94,0)	90,0 (58,4-98,3)
LR+ (95% ДИ)	- *	- *
LR- (95% ДИ)	0,2 (0,1-0,7)	0,1 (0,02-0,6)
Acc, %	89,5 (66,9-98,7)	94,7 (74,0-99,9)
Индекс J Юдена (95% ДИ)	0,800 (0,500-1,0)	0,900 (0,500-1,0)
AUC (95% ДИ) p	0,900 (0,675-0,989) <0,001	0,950 (0,744-0,999) <0,001
Примечание: *- LR+ не может быть рассчитан для УЗДСС и ПЭТ/КТ, поскольку специфичность данных методов равняется 100%.		

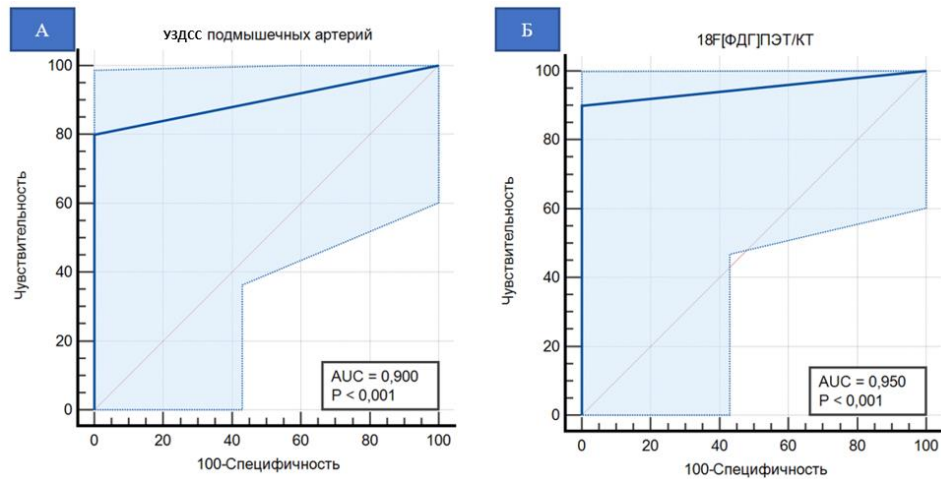


Рисунок 2 – ROC-кривые для УЗДСС подмышечных артерий (А) и ПЭТ/КТ (Б)

Оценка распространенности и активности поражения с помощью ПЭТ/КТ

Поражение внечерепных артерий выявлено у 47 (92,2%) пациентов с ГКА, из них 34 женщины (72,3%) и 13 мужчин (27,7%). Медиана возраста составила 65 (58;69) лет. Всем пациентам ПЭТ/КТ выполнялась в период активности основного заболевания. Тридцать два (68%) пациента не принимали глюкокортикостероиды (ГКС) на момент проведения исследования, а 15 (32%) пациентов получали лечение ГКС (ПЭТ/КТ была выполнена в среднем через 20 (5;114) дней после начала терапии).

На момент выполнения ПЭТ/КТ у всех пациентов сохранялись клинические признаки активности заболевания: повышение температуры тела – 23 (49%) пациентов, признаки РПМ – боли и/или слабость в проксимальных мышцах шеи – 3 (6%), верхних конечностей – 22 (47%), нижних конечностей – 11 (23%), совместное поражение и мышц шеи, и верхних/нижних конечностей – 2 (4%), совместное поражение верхних/нижних конечностей – 9 (19%). На момент проведения ПЭТ/КТ, медиана концентрации С-реактивного белка составила 80 (43;101) мг/л, СОЭ – 80 (59;99) мм/ч.

Среди 47 пациентов наиболее часто накопление 18F-ФДГ наблюдалось в грудной части аорты (80,9%), брюшной части аорты (70,2%), правой и левой общих сонных артериях (63,8% и 61,7% соответственно), правой и левой подключичных артериях (66,0% и 63,8% соответственно). В меньшей степени накопление 18F-ФДГ отмечалось в брахиоцефальном стволе – 21 (44,7%) пациент, подмышечной артерии справа и слева (40,4%), в восходящей аорте (31,9%), правой общей подвздошной артерии (31,9%), левой общей подвздошной артерии (25,5%), внутренняя сонная артерия слева (14,9%) и внутренней сонной артерии справа (12,8%).

Выполнено разделение по поражениям артерий, выявленных по данным ПЭТ/КТ. В результате двухэтапного кластерного анализа в структуре исследуемой совокупности были выделены два кластера (Рисунок 3):

Кластер 1. Поражение грудного, брюшного отделов аорты, двустороннее поражение общих сонных, подключичных и подмышечных артерий, общих подвздошных и бедренных артерий – 30 (64%) пациентов, среди них соотношение мужчин и женщин 9:21, а пациентов с диагнозом ГКА и ГКА совместно с РПМ – 17 и 13 человек соответственно;

Кластер 2. Поражение преимущественно грудного, в меньшей степени брюшного отделов аорты – 17 (36%) пациентов, соотношение мужчин и женщин – 4:13, диагнозы ГКА и ГКА совместно с РПМ – 4 и 13 человек соответственно.

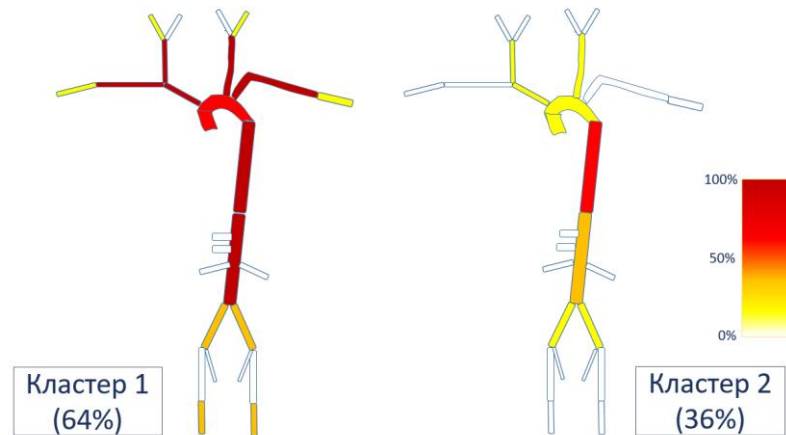


Рисунок 3 – Распространенность поражения артерий по кластерному распределению

Силуэтная мера связности и разделения составила 0,4, что соответствует среднему качеству кластеров.

Повторная оценка накопления ^{18}F [ФДГ] по данным ПЭТ/КТ проводилась у 10 пациентов. Ранее у всех пациентов ($n=10$) по данным ПЭТ/КТ выявлялось поражение внечерепных артерий. На момент проведения исследования 9 (90,0%) пациентов получали ГКС (медиана промежутка времени от назначения ГКС до проведения ПЭТ/КТ составила 12,0 (6,5;24,0) месяцев). Один пациент не принимал ГКС в связи с ремиссией. На момент выполнения ПЭТ/КТ у 7 пациентов отмечалась клиничко-лабораторная ремиссия, у 2 пациентов сохранялись клинические признаки активности заболевания, у 1 пациента отмечалось повышение СРБ до 10 мг/л. Отсутствие накопления ^{18}F [ФДГ] наблюдалось у трех (30,0%) пациентов с клиничко-лабораторной ремиссией, уменьшение количества пораженных артерий отмечено у 5 (50,0%) пациентов в клиничко-лабораторной ремиссии и одного пациента (10,0%) с сохранением слабости, у одного (10,0%) пациента с повышением уровня СРБ и с клинической активностью процесса накопление радиофармпрепарата наблюдалось в прежних артериях, но с уменьшением степени накопления. Таким образом, проведение ПЭТ/КТ позволило выявить уменьшение активности заболевания у всех пациентов.

По степени накопления ^{18}F [ФДГ] – во всех исследованиях уровень SUV_{max} был значительно снижен по сравнению с первым исследованием: медиана SUV_{max} пораженных артерий при диагностике ГКА составила 6,2 (5,2;7,8), при повторном исследовании – 3,0 (1,0;3,8), $p=0,047$.

Выживаемость пациентов с ГКА

Медиана от начала клинической симптоматики заболевания до терапевтического вмешательства составляла 2 (1;6) месяца. Препаратом выбора при инициации лечения были ГКС, которые применяли у 160 из 168 человек. Проводили терапию преднизолоном, медиана дозы которого составила 30 (20;40) мг. При развитии обострений на фоне снижения терапии ГКС, недостаточной эффективности, развития побочных эффектов, у 71 (42,8%) пациента к терапии присоединены базисные противовоспалительные препараты (БПВП). Наиболее часто назначали метотрексат (31,0%), гидроксихлорохин (8,2%), лефлуномид (5,7%).

Во время периода наблюдения, медиана длительности которого составляла 21,0 (8,0;51,8) месяц, обострения ГКА наблюдались у 67 (41,9%) пациентов, умерли 12 (7,5%) пациентов. Причины смерти включали в себя острый инфаркт миокарда ($n=2$), инсульт ($n=2$) и рак молочной железы ($n=1$). У 7 больных причина смерти не была установлена.

Безрецидивная выживаемость составила в течение 1 года – 54,8%, в течение 5 лет – 32,8%, в течение 10 лет – 10,4%. У пациентов с черепным фенотипом ГКА она равнялась 54,9%, 31,7% и 8,1% соответственно. Однолетняя безрецидивная выживаемость составила 48,9% для конституционального фенотипа, 66,7% и 66,7% для внечерепного и РПМ-подобного ГКА (Рисунок 4). Выживаемость для конституционального, внечерепного фенотипов и фенотипа РПМ-подобного ГКА в течение 5 и 10 лет не анализировалась в связи с недостаточным количеством пациентов. При сравнении посредством критерия log-rank статистически значимой разницы между безрецидивной выживаемостью пациентов с различными фенотипами выявлено не было ($p=0,838$).

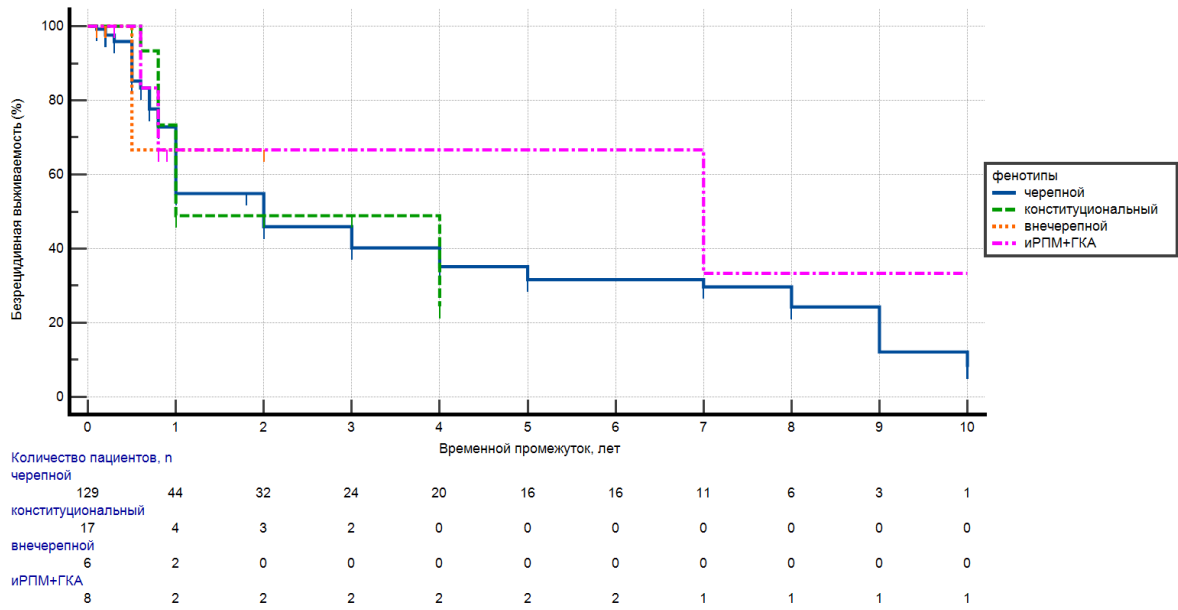


Рисунок 4 – Безрецидивная выживаемость с учетом клинического фенотипа (метод Каплана-Мейера). Цензурированные пациенты обозначены вертикальными штрихами (|)

Выполнена оценка безрецидивной выживаемости в группах с поражением 1-5 артерий и более 5 артерий по данным ПЭТ/КТ. Однолетняя безрецидивная выживаемость у пациентов с поражением 1-5 артерий составила 76,4% и 47,7% у пациентов с поражением более 5 артерий. Двухлетняя безрецидивная выживаемость у пациентов с поражением 1-5 артерий составила 76,4% и 28,9% у пациентов с поражением более 5 артерий (Рисунок 5). Выявлено, что безрецидивная выживаемость выше в группе с меньшим поражением артерий. При проведении критерия log-rank выявлена статистическая достоверность ($p=0,016$).

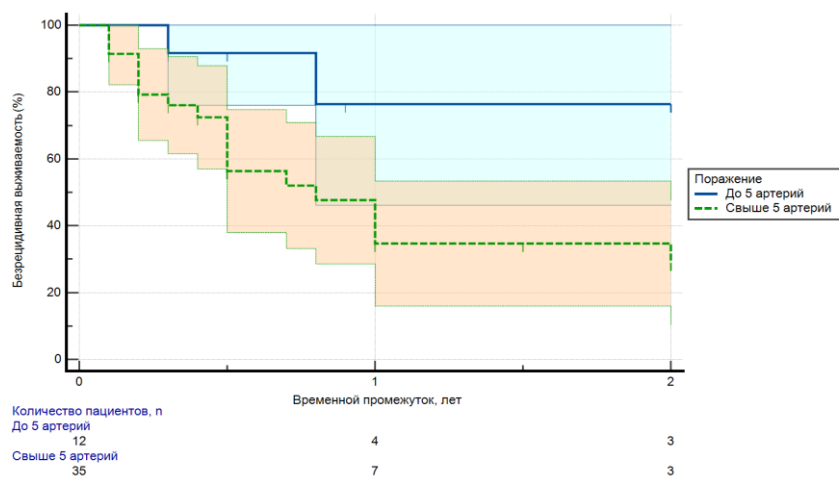


Рисунок 5 – Безрецидивная выживаемость с учетом количества пораженных артерий по данным ПЭТ/КТ (метод Каплана-Мейера). Цензурированные пациенты обозначены вертикальными штрихами (|)

Общая однолетняя выживаемость пациентов с ГКА составила 97,9%, пятилетняя выживаемость – 94,4%, десятилетняя выживаемость – 73,7% (Рисунок 6).

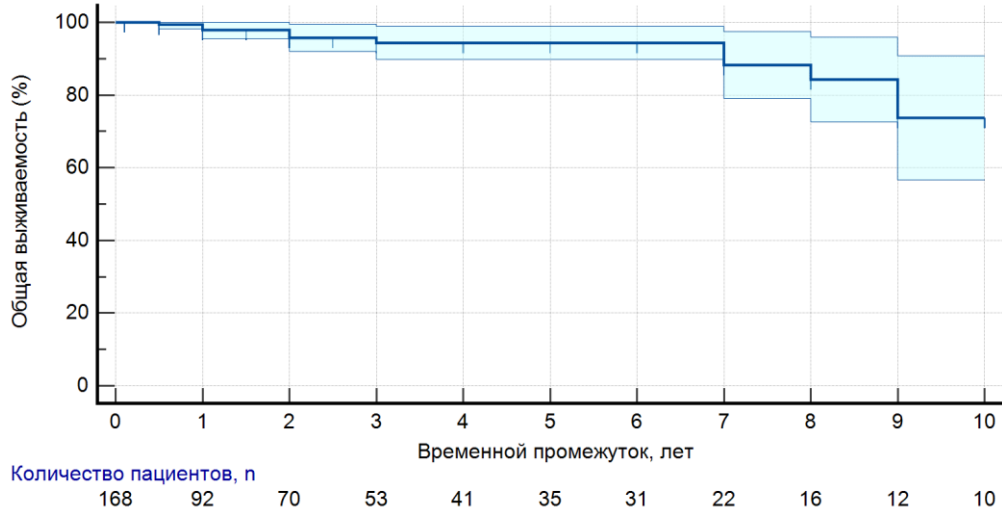


Рисунок 6 – Общая выживаемость (метод Каплана-Мейера). Цензурированные пациенты обозначены вертикальными штрихами (|)

Факторы, ассоциированные с обострением

При сравнении частоты обострений в зависимости от клинического фенотипа исследуемых (n=160) были получены статистически значимые различия (p=0,033). Выявленные различия были обусловлены более высокой частотой обострений среди конституционального фенотипа по сравнению с черепным (p=0,040) и внечерепным фенотипами (p=0,040) (Таблица 4). Посредством бинарной логистической регрессии выявлено, что конституциональный фенотип увеличивает шансы обострения в 4,5 раза (p=0,007). Черепной фенотип увеличивает шансы обострения в 1,5 раза, внечерепной фенотип и фенотип РПМ-подобного ГКА уменьшают шансы обострений в 4,2 и 1,4 раза, однако данные показатели были статистически не значимы, p=0,297, p=0,136 и p=0,668 соответственно (Рисунок 7).

Таблица 4 – Частота обострений при различных клинических фенотипах

Клинический фенотип	Частота обострений, n (%)	p
Черепной (n=129)	54 (41,9)	0,033* p ₁₋₂ = 0,040* p ₂₋₃ = 0,040* p ₂₋₄ = 0,087
Конституциональный (n=16)	12 (75,0)	
Внечерепной (n=6)	1 (16,7)	
РПМ-подобный ГКА (n=9)	3 (33,3)	

Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p<0,05).

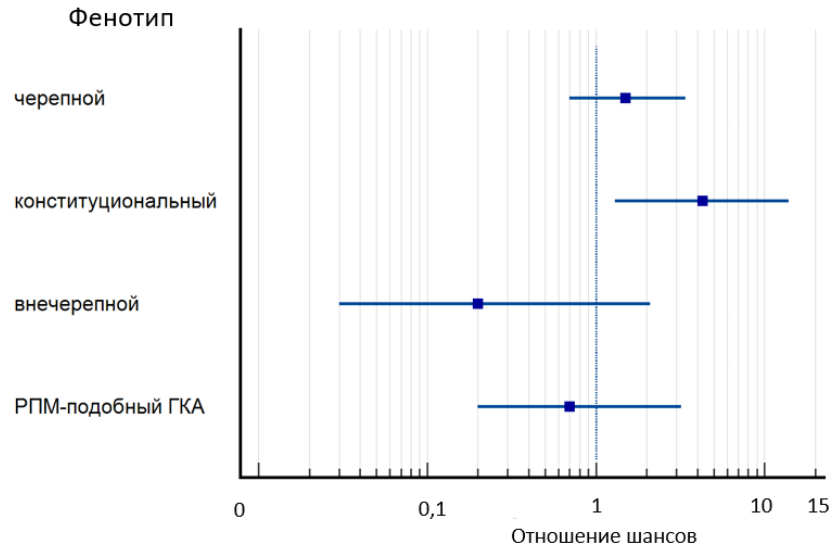


Рисунок 7 – Зависимость обострений от различных клинических фенотипов

Далее в группе с верифицированным поражением артерий по данным ПЭТ/КТ (n=47) произведен ROC-анализ для определения взаимосвязи количества пораженных артерий и обострения. Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза обострения и количества пораженных артерий, составила $0,676 \pm 0,08$ с 95% ДИ: 0,524-0,805 (Рисунок 8). Полученная модель была статистически значимой ($p=0,027$). Чувствительность и специфичность составили 90,9% (70,8-98,9) и 44,0% (21,1-61,3), а LR+ и LR- составили 1,52 (1,07-2,14) и 0,23 (0,056-0,93) соответственно, для количества пораженных артерий более 5.

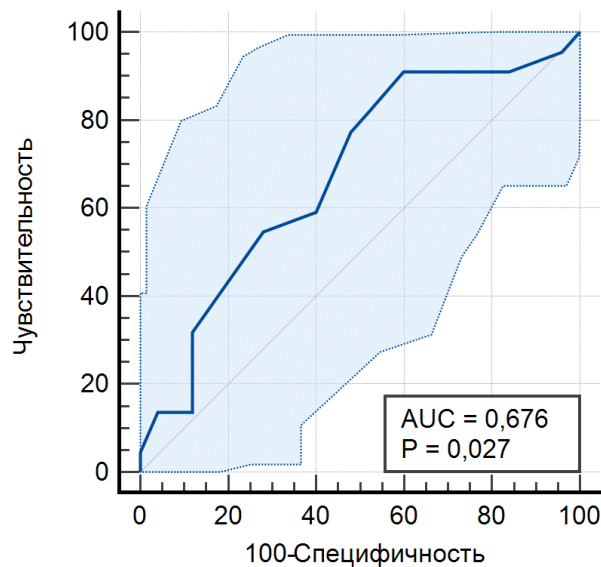


Рисунок 8 – ROC-кривая количества пораженных артерий и возникновения обострения

При логистическом регрессионном однофакторном анализе было показано, что поражение более 5 артерий по данным ПЭТ/КТ было достоверно ассоциировано с обострением (Таблица 5). При построении многофакторной регрессионной модели с поправкой на пол и возраст поражение более 5 артерий также выступало независимым фактором, ассоциированным с обострением.

Таблица 5 – Факторы, ассоциированные с обострением по данным однофакторной и многофакторной (с поправкой на пол и возраст) логистической регрессионной модели

Фактор	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (95% ДИ)	p-value	ОШ (95% ДИ)	p-value
Мужской пол, n (%)	1,08 (0,52-2,25)	0,845	2,0 (0,62-6,47)	0,247
Возраст, лет	0,95 (0,91-0,99)	0,015*	0,97 (0,91-1,03)	0,365
Конституциональный фенотип, n (%)	4,5 (1,38-14,64)	0,007*	4,19 (1,14-15,45)	0,031*
Поражение более 5 артерий по данным ПЭТ/КТ ¹	3,46 (1,38-8,69)	0,007*	2,91 (1,11-7,65)	0,030*

Примечания:
R² = 0,15 (Cox & Snell); 0,21 (Nagelkerke). Информационная способность регрессионной модели составила 73,6%.
Модель была статистически достоверна (p=0,004). *p < 0,05.
¹ПЭТ/КТ проведено у 51 пациента.

Сравнение классификационных критериев

Были проанализированы 2 группы пациентов: основная группа из 168 пациентов с ГКА и группа сравнения из 46 пациентов с РПМ.

Диагноз ГКА с помощью критериев ACR 1990 года, пересмотренных критериев ACR от 2016 года, критериев ACR/EULAR 2022 года в основной группе подтверждался у 94 (56,0%) пациентов, у 54 (32,1%) пациентов с помощью одного или нескольких наборов критериев (Рисунок 9), у 20 (11,9%) пациентов диагноз подтверждался клинико-лабораторными характеристиками. Из группы сравнения только один (2,2%) пациент соответствовал диагнозу ГКА по всем трем наборам критериев. По критериям ACR 1990г. и пересмотренным критериям 2 (4,4%) пациента соответствовали диагнозу ГКА, и 5 (10,9%) пациентов по пересмотренным критериям ACR 2016г.

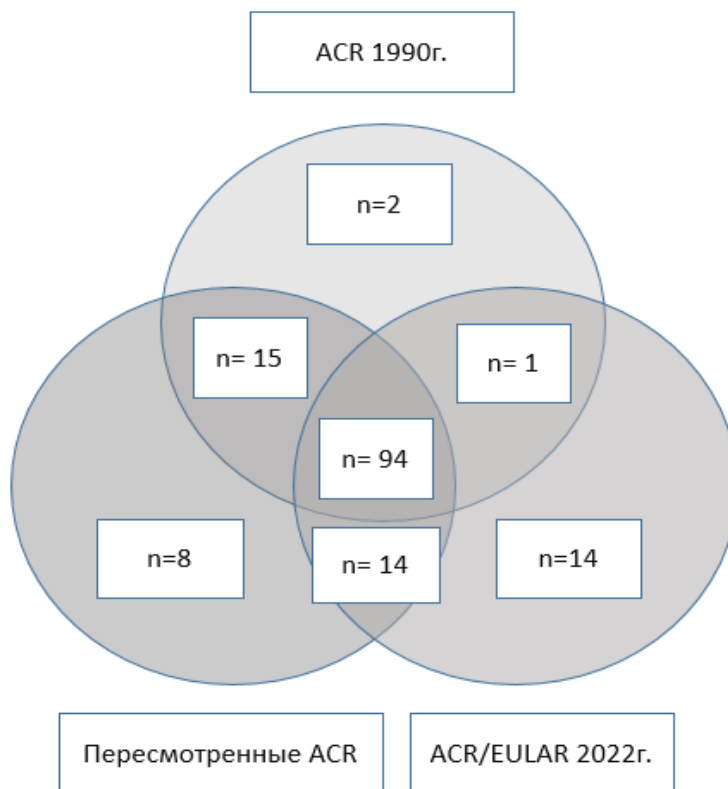


Рисунок 9 – Соответствие диагнозу ГКА по 3 группам критериев в основной группе (указано количество пациентов, n)

Наибольшая чувствительность выявлена у пересмотренных классификационных критериев ACR от 2016г. – 79,2%, в то время как чувствительность критериев ACR 1990г. и критериев ACR/EULAR 2022г. была ниже и равнялась 66,7% и 73,8% соответственно. Более высокую специфичность имели критерии ACR 1990г. и ACR/EULAR 2022г. – 93,5% и 97,8 % соответственно, а специфичность пересмотренных критериев составила 82,6%. Предсказанная ценность положительного результата во всех трех критериях составила свыше 90%, но была выше у критериев ACR/EULAR 2022г. – 99,2%. Предсказанная ценность отрицательного результата была выше для пересмотренных критериев и составила 52,1%, а для критериев ACR/EULAR 2022г. – 50,6. Наибольшее значение приняло отношение правдоподобия положительного результата критериев ACR/EULAR 2022г., которое равно 34,0, у критериев ACR 1990г. и пересмотренных критериев этот показатель намного ниже и составил 10,2 и 4,6 соответственно. Также определена площадь под ROC-кривой – наибольшее значение продемонстрировано у критериев ACR/EULAR 2022г. – 0,860 (Таблица 6, Рисунок 10).

Таким образом, критерии ACR/EULAR 2022 имели более высокую диагностическую оценку качеств бинарных показателей.

Таблица 6 – Статистические показатели классификационных критериев

	ACR 1990	rACR 2016	ACR/EULAR 2022
Se, % (95%ДИ)	66,7 (59,0-73,7)	79,2 (72,2-85,0)	73,8 (66,5-80,3)
Sp, % (95% ДИ)	93,5 (82,1-98,6)	82,6 (68,6-92,2)	97,8 (88,5-99,9)
PPV, %	97,4 (92,6-99,1)	94,3 (89,8-96,9)	99,2 (94,7-99,9)
NPV, %	43,4 (38,0-49,1)	52,1 (44,0-60,0)	50,6 (44,2-57,0)
LR+ (95% ДИ)	10,2 (3,4-30,7)	4,6 (2,4-8,6)	34,0 (4,9-236,4)
LR- (95% ДИ)	0,4 (0,3-0,5)	0,3 (0,2-0,4)	0,3 (0,2-0,4)
Асс, %	72,4 (65,9-78,3)	79,9 (73,9-85,1)	79,0 (72,9-84,2)
Индекс J Юдена (95% ДИ)	0,601 (0,475-0,683)	0,618 (0,460-0,722)	0,721 (0,629-0,790)
AUC (95% ДИ) р	0,801 (0,741-0,852) <0,0001	0,809 (0,750-0,859) <0,0001	0,860 (0,806-0,904) <0,0001

Примечание: указан 95% доверительный интервал.

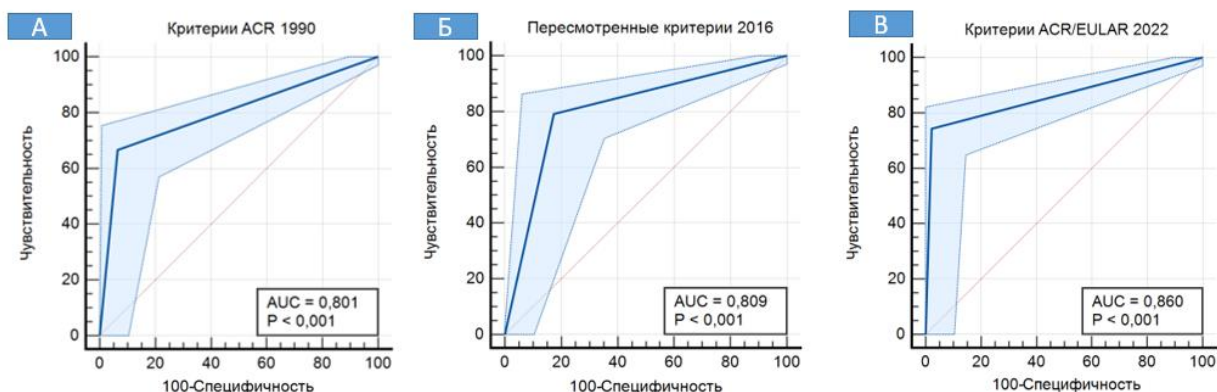


Рисунок 10 – ROC-кривые классификационных критериев при ГКА: А – критериев АCR 1990 года; Б – пересмотренных критериев АCR 2016 года; В – критериев АCR/EULAR 2022 года

ВЫВОДЫ

1. ПЭТ/КТ внечерепных артерий обладает большей диагностической информативностью (Se 90%, Sp 100%, AUC 0,950 (95%ДИ 0,744-0,999) для верификации диагноза ГКА по сравнению с УЗДСС подмышечных артерий (Se 80%, Sp 100%, AUC 0,900 (95%ДИ 0,675-0,989)).

2. ПЭТ/КТ подтверждает снижение активности воспалительного процесса при ГКА в процессе лечения иммуносупрессивными препаратами – показатель измеренного SUVmax грудной аорты у пациентов с ГКА достоверно снизился относительно исходного уровня на фоне проводимой терапии (p=0,047).

3. Безрецидивная выживаемость зависит от количества пораженных артерий (p=0,016), а вероятность обострения была выше у пациентов с поражением более 5 артерий по

данным ПЭТ/КТ (ОШ 3,5 (95%ДИ 1,4-8,7), $p=0,007$) и пациентов с конституциональным клиническим фенотипом (ОШ 4,5 (95%ДИ 1,4-14,6), $p=0,007$).

4. Новые критерии ACR/EULAR 2022 года обладают большей диагностической информативностью (Se 73,8%, Sp 97,8%, AUC 0,860) для классификации ГКА по сравнению с критериями ACR 1990 года (Se 66,7%, Sp 93,5%, AUC 0,801) и пересмотренных критериев ACR от 2016 года (Se 79,2%, Sp 82,6%, AUC 0,809).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. УЗДСС является скрининговым методом, который рекомендуется проводить всем пациентам с подозрением на ГКА и РПМ. Всем пациентам с установленным ГКА рекомендуется проводить ПЭТ/КТ для уточнения локализации поражения, а также оценки воспалительной активности в динамике.

2. Пациенты с поражением более 5 артерий и конституциональным клиническим фенотипом требуют более тщательного наблюдения, так как они составляют группу риска по развитию рецидива на фоне проводимой иммуносупрессивной терапии.

3. При проведении клинических исследований для классификации ГКА рекомендуется использование критериев ACR/EULAR 2022 года.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Сравнение классификационных критериев гигантоклеточного артериита / **Е.Е. Филатова**, Н.М. Буланов, О.О. Бородин, А.Д. Мешков, И.О. Смитиенко, Е.В. Чачило, А.А. Нартов, А.Ю. Суворов, А.Л. Филатова, А.В. Наумов, Л.В. Иваницкий, П.И. Новиков, С.В. Моисеев // **Клиническая фармакология и терапия**. – 2023. – Т. 32, № 3. – С. 44-49. – doi: 10.32756/0869-5490-2023-3-44-49.

2. Поражение экстракраниальных артерий при гигантоклеточном артериите по данным позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии / **Е.Е. Филатова**, Н.М. Буланов, А.Д. Мешков, О.О. Бородин, И.О. Смитиенко, Е.В. Чачило, П.И. Новиков, С.В. Моисеев // **Научно-практическая ревматология**. – 2023. – Т. 61, № 1. – С. 106-111. – doi: 10.47360/1995-4484-2023-106-111. [Scopus]

3. Клинические проявления и прогноз гигантоклеточного артериита: ретроспективное когортное исследование / **Е.Е. Филатова**, Н.М. Буланов, А.Д. Мешков, О.О. Бородин, И.О. Смитиенко, Е.В. Чачило, А.А. Нартов, А.Л. Филатова, А.В. Наумов, П.И. Новиков, С.В. Моисеев // **Научно-практическая ревматология**. – 2023. – Т. 61, № 6. – С. 735-743. – doi: 10.47360/1995-4484-2023-735-743. [Scopus]

4. Clinical manifestations and prognosis of giant cell arteritis: a retrospective cohort study / **Е.Е. Fedorinova**, N.M. Bulanov, A.D. Meshkov, O.O. Borodin, A.A. Nartov, E.V. Chachilo, A.L. Filatova, P.I. Novikov, S.V. Moiseev / *Doklady biochemistry and biophysics*. – 2024. – Vol. 517. – P. 250-258. – doi: 10.1134/S1607672924700984. [**Scopus**]
5. Гигантоклеточный артериит в сочетании с ревматической полимиалгией: клинические проявления, диагностика, лечение / **Е.Е. Филатова**, Е.В. Чачило, Н.М. Буланов, О.О. Бородин, А.Д. Мешков, И.О. Смитиенко, П.И. Новиков, С.В. Моисеев // *Клиническая фармакология и терапия*. – 2022. – Т. 31, № 1. – С. 75-82. – doi: 10.32756/0869-5490-2022-1-75-82.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- Асс — диагностическая точность
- ГКА — гигантоклеточный артериит
- ГКС — глюкокортикостероиды
- ДИ — доверительный интервал
- КИМ — комплекс интима-медиа
- КТА — компьютерная томографическая ангиография
- МРА — магнитно-резонансная ангиография
- МРТ — магнитно-резонансная томография
- РПМ — ревматическая полимиалгия
- СОЭ — скорость оседания эритроцитов
- СРБ — С-реактивный белок
- УЗДСС — ультразвуковое дуплексное сканирование сосудов
- 18F[ФДГ]ПЭТ/КТ — 2-дезоксид-2-18F[фтор-d-глюкоза] (18F[ФДГ]) позитронно-эмиссионная томография в сочетании с низкодозовой компьютерной томографией
- ACR — american College of Rheumatology
- AUC — area Under Curve (площадь под кривой)
- EULAR — european Alliance of Associations for Rheumatology
- LR+ — отношение правдоподобия положительного результата
- LR- — отношение правдоподобия отрицательного результата
- NPV — предсказанная ценность отрицательного результата
- PPV — предсказанная ценность положительного результата
- ROC — receiver Operating Characteristic
- Se — чувствительность
- Sр — специфичность
- SUVmax — максимальное стандартизированное значение поглощения