УДК 616.13-002

МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО АОРТОАРТЕРИИТА У РЕБЁНКА

А.Д. САПАРГАЛИЕВА, Б.Д. АЛИБЕКОВ, В.Б. ГРИНБЕРГ, Е.Г. ИВАНОВА

ГККП "Городское патологоанатомическое бюро УЗ г. Алматы", г. Алматы, Республика Казахстан

В данной статье обсуждается клинический случай неспецифического аортоартериита, который был установлен у ребёнка грудного возраста в ходе секционного исследования.

Ключевые слова: аортоартериит Такаюсу.

Сапаргалиева А.Д.

Для цитирования: Сапаргалиева А.Д., Алибеков Б.Д., Гринберг В.Б., Иванова Е.Г. Морфологический анализ неспецифического аортоартериита у ребенка // Медицина (Алматы). – 2018. - №3 (189). – С. 103-107

Т Ж Ы Р Ы М

БАЛА АРНАЙЫ ЕМЕС АОРТОАРТЕРИТ МОРФОЛОГИЯЛЫҚ ТАЛДАУЫ

А.Д. САПАРГАЛИЕВА, Б.Д. АЛИБЕКОВ, В.Б. ГРИНБЕРГ, Е.Г. ИВАНОВА

Алматы қаласының ДӘ «Қалалық патологоанатомиялық бюросы» МКҚК,
Алматы қ., Қазақстан Республикасы

Бұл мақалада секциялық зерттеу кезінде нәрестеде орнатылған арнайы емес аортоартерит клиникалық жағдайы талқыланады.

Негізгі сөздер: Такаюсу аортоартерит.

Контакты: Сапаргалиева Айгүл Дюсекешевна, докт. мед. наук, профессор, ГККП Городское патологоанатомическое бюро УЗ г. Алматы, мкр. Калкман 4А, индекс 050000. E-mail: asapargalieva@gmail.com

Contacts: Aigul D Sapargalieva, Doctor of Medical Sciences, Professor, The State Committee for Pathology of the City of Almaty, Microdistrict Kalkaman 4A, index 050000. E-mail: asapargalieva@gmail.com

Поступила: 29.03.2018

S U M M A R Y

CLINICAL CASE OF NONSPECIFIC AORTOARTERITIS IN A CHILD AND MORPHOLOGICAL ANALYSIS

AD SAPARGALIEVA, BD ALIBEKOV, VB GRINBERG, EG IVANOVA

The State Committee for Pathology of the City of Almaty, Republic of Kazakhstan

The article discusses the clinical case of nonspecific aortoarteritis, which was established in an infant during a sectional study.

Keywords: Takayasu's arteritis.

For reference: Sapargalieva AD, Alibekov BD, Grinberg VB, Ivanova EG. Clinical case of nonspecific aortoarteritis in a child and morphological analysis. *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2018;3(189): 103-107 (In Russ.)

Неспецифический аортоартериит (болезнь Такаюсу) является воспалительным заболеванием неизвестной этиологии и характеризуется первичным вовлечением сосудов эластического типа (аорты и ее ветвей или легочной артерии) [1]. Клинические проявления заболевания напрямую связаны со степенью стеноза сосуда, вовлеченного в патологический процесс [2]. В данной статье обсуждается клинический случай неспецифического аортоартериита, который был установлен у ребенка грудного возраста только на секционном исследовании.

Неспецифический аортоартериит встречается повсеместно, хотя принято считать, что частота встречаемости выше в Юго-восточной Азии, Африке и Южной Америке. Болезнь Такаюсу чаще возникает у лиц молодого возраста и, как правило, во втором десятилетии, тем не менее редкие случаи заболевания описаны и у детей. По результатам крупного системного исследования, проведенного в Японии, включавшего 2600 больных, женщины болеют в 9 раз чаще мужчин. Частота встречаемости заболевания среди

детского населения неизвестна, хотя существует предположение, что этот показатель может составлять 2,6 случая на 1000000 [1, 2].

В настоящее время имеются данные о региональных особенностях неспецифического аортоартериита. Так, для Японии более характерным является поражение дуги аорты, а в Корее и Индии чаще встречается поражение грудной и брюшной аорты. Хотя причина болезни Такаюсу не известна, но доказано, что неспецифический аортоартериит редко встречается у европейцев, а по результатам исследования, проведенного в Израиле, было установлено, что заболевание часто встречается у евреев-сефардов и редко – у евреев-ашкенази [1].

На современном этапе развития медицинской науки соматических заболеваний особый интерес привлекают генетическая предрасположенность, и в этом плане болезнь Такаюсу не является исключением. И не так давно были получены данные о роли генов главного комплекса гистосовместимости (HLA). В Японии сублокусы HLA B-52 и

DR-2 чаще обнаруживаются у больных неспецифическим аortoартериитом, в Кореи и Индии – В-52 и В-5, а в Мексике – В-39. И на основании проведенных исследований HLA ассоциаций больных неспецифическим аortoартериитом была выделена группа с генетической предрасположенностью к данному заболеванию [2, 3].

МОРФОГЕНЕЗ БОЛЕЗНИ ТАКАЯСУ

Известно, что органом-мишенью являются сосуды эластического типа, в которых возникают разной степени выраженности патологические изменения, при этом в стенке сосуда участки повреждения чередуются с неизмененными участками. В начальной острой стадии заболевания развивается экссудативное воспаление, которое позже сменяется продуктивной воспалительной реакцией. Экссудативное воспаление развивается вокруг *vasa vasorum* и сосудов адвентиции. В воспалительном инфильтрате преобладают круглоклеточные элементы, хотя среди клеток воспаления могут встречаться и эпителиоидные клетки, и гигантские клетки типа инородных тел. Эластические волокна подвергаются разволокнению и фрагментации (эластофагия). Но помимо повреждения эластических волокон отмечаются тяжелые повреждения гладкомышечных клеток сосудистой стенки, что становится причиной истончения стенки и дилатации просвета сосуда. Использование гистохимических методов исследования позволяет выявить накопление кислых мукополисахаридов в очагах воспаления. По мере прогрессирования заболевания происходят утолщение интимы и облитерация просвета сосуда, что, собственно и является самым характерным признаком болезни Такаясус. Нередко в стенозированной артерии возникает тромбоз (пристеночный или обтурирующий), и клинические проявления напрямую связаны со степенью ишемии тканей, обусловленной стенозом сосуда [3].

ПАТОГЕНЕЗ БОЛЕЗНИ ТАКАЯСУ

Патогенез болезни Такаясус изучен не до конца [3, 4]. Довольно продолжительное время обсуждалась взаимосвязь болезни Такаясус с туберкулезом из-за высокой частоты встречаемости неспецифического аortoартериита в регионах с высоким уровнем заболеваемости туберкулезом. И в этом плане Япония является исключением. Помимо связи с туберкулезом имеются данные о развитии болезни Такаясус у больных с ревматоидным артритом, язвенным колитом, системной красной волчанкой, болезнью Крона, саркоидозом, амилоидозом и т.д., что указывает на иммунные механизмы в развитии заболевания и активацию клеточного иммунитета [4]. Установлено, что при инфильтрации стенки артерии лимфоцитами происходит высвобождение биологически активных веществ и рецепторы Т-лимфоцитов связываются с определенным антигеном или антигенами. Но до сих пор не совсем понятна роль антигенов, участвующих в патологическом процессе. Тем не менее выявлен наиболее важный антиген – белок теплового шока (HSP)-65, который синтезируется поврежденными тканями. Кроме того, белок теплового шока является основным антигеном микобактерий туберкулеза, бактерии БЦЖ и других бактерий. Иммунная природа болезни Такаясус подтверждается повышением активности HSP-65 и антигенов главного комплекса гистосовместимости в участках воспаления в аорте.

ДИАГНОСТИКА БОЛЕЗНИ ТАКАЯСУ

Диагностика болезни Такаясус представляет серьезную клиническую проблему, что требует анализа клинических данных, результатов лабораторных и инструментальных исследований, проведения дифференциальной диагностики с воспалительными и невоспалительными заболеваниями со схожими морфологическими проявлениями – сифилисом, туберкулезом, гигантоклеточным артериитом и тканевыми пороками – синдром Морфана [5].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ БОЛЕЗНИ ТАКАЯСУ

Основными клиническими проявлениями болезни Такаясус у детей являются: повышение температуры, потеря массы тела, кожная сыпь и артралгия. Диагноз редко устанавливается при жизни, даже при наличии симптоматики. Подозрение на болезнь Такаясус возникает при наличии артериальной гипертензии, признаков сердечной недостаточности или неврологической симптоматике.

Артериальная гипертензия, как правило, обусловлена стенозом почечной артерии. Тяжелая гипертензия может привести к гипертензионной энцефалопатии и сердечной недостаточности [6, 7]. Поэтому у детей сердечная недостаточность является одним из частых механизмов смерти. Частой причиной сердечной недостаточности являются миокардит, коронарит или клапанный эндокардит. Диагностика болезни Такаясус у детей – процесс сложный, особенно при дилатационной кардиомиопатии. Правильный диагноз устанавливается на основании умеренной гипертензии, гипертрофии левого желудочка и/или расширения аорты при прогрессирующей сердечной недостаточности. У детей с тяжелой гипертензией, как правило, развиваются тяжелые цереброваскулярные изменения [8]. Гипертензионная ретинопатия рассматривается как проявление ишемической ретинопатии.

Прогноз болезни Такаясус у детей является сомнительным, так как смертность детей с Такаясус составляет до 30% [9].

СЛУЧАЙ БОЛЕЗНИ ТАКАЯСУ У РЕБЕНКА ГРУДНОГО ВОЗРАСТА

Ребенок К. (возраст 3,5 месяца) поступил в стационар в тяжелом состоянии: кожные покровы с синюшным оттенком, правая кисть и левая стопа – холодные на ощупь, умеренный орбитальный цианоз, цианоз носогубного треугольника; пульс слабого напряжения и наполнения. В общем анализе крови – лейкоцитоз $37,2 \times 10^9$, СОЭ – 55 мм/ч. Со слов матери – ребенок заболел остро.

В стационаре было проведено инструментальное исследование: рентгенография органов грудной клетки: «ОРВИ. Признаки бронхита»; ультразвуковое ангиосканирование сосудов конечностей: «Окклюзия артерий ладонных дуг. Окклюзия задней большеберцовой артерии, передней большеберцовой артерии слева»; эхокардиография: «Признаки экссудативного кардита». За время нахождения в стационаре ребенка консультировали специалисты – хирург, гематолог, кардиолог, ангиохирург. На основании результатов клинического, лабораторного и инструментального исследования был выставлен диагноз: «Сепсис, септикопиемия: кардит, экссудативный перикардит, пиело-

нефрит, менингит, бронхит, септический тромбоартериит. Тромбоэмболия легочной артерии, тромбоэмболия левой голени (берцовых артерий), пальцевых артерий правой кисти с ишемией тканей», по поводу которого проводилось лечение. Смерть ребенка наступила в стационаре на 7-е сутки.

В ходе патологоанатомического исследования были выявлены: сухая гангрена пальцев левой стопы; дефекты в восходящем отделе аорты (рис. 1), дуге аорты и грудном отделе аорты; тампонада перикарда; фиброзные бляшки в грудном отделе аорты (рис. 2). При микроскопическом исследовании в стенке аорты были обнаружены круглоклеточные воспалительные инфильтраты вокруг *vasa vasorum* (рис. 3) и сосудов адвентиции; а субэндотелиально – разрастание соединительной ткани (рис. 4), просвет артерий мышечного типа левой конечности был закрыт тромбом (рис. 5).

На основании результатов морфологического исследования был выставлен диагноз: неспецифический аортоартериит с поражением дуги аорты, рас-

Рисунок 1 - Крупные дефекты в дуге аорты со стороны интимы

Рисунок 2 - Фиброзные бляшки в грудном отделе аорты

Рисунок 3 – Круглоклеточная воспалительная инфильтрация вокруг *vasa vasorum* в среднем слое аорты

Рисунок 4 – Фиброзные бляшки в грудном отделе аорты

Рисунок 5 – Тромбоз артерий мышечного типа

слаивающая аневризма дуги аорты, тампонада перикарда.

Таким образом, смерть ребенка К. (возраст – 3,5 мес.) наступила в результате тампонады перикарда, причиной которой стала расслаивающая аневризма дуги аорты. Причиной расслаивающей аневризмы дуги аорты стал продуктивно-некротический васкулит *vasa vasorum* (диффузная кругло-клеточная инфильтрация включала плазматические клетки, лимфоциты, макрофаги и лейкоциты). Поэтому самые тяжелые изменения отмечались в среднем слое аорты, где помимо воспалительной инфильтрации были выявлены массивные участки деструкции эластических волокон. Кроме того, в среднем слое аорты и субэндотелиально отмечалось разрастание соединительной ткани с образованием «фиброзных бляшек». Такие бляшки располагались не только в восходящей аорте, но и в дуге, и в грудном отделе. Интенсивная воспалительная инфильтрация была обнаружена и в аортальном клапане и коронарных артериях. Морфологическое исследование позволило выявить у ребенка болезнь Такаясу на основании продуктивно-некротического мезаортита в сочетании с субэндотелиальным склерозом, продуктивным коронаритом и продуктивным эндокардитом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Heidi S Szugye, Andrew S Zeft, Steven J Spalding Takayasu Arteritis in the pediatric population: a contemporary United States-Based Single Center Cohort // *Pediatr Rheumatol Online J.* – 2014. – Vol. 12. – P. 21. doi:10.1186/1546-0096-12-21
- 2 Tullus K., Marks S.D. Vasculitis in children and adolescents: clinical presentation, etiopathogenesis, and treatment // *Paediatr Drugs.* – 2009. – Vol. 11(6). – P. 375–380. doi: 10.2165/11316120-000000000-00000.
- 3 Fieldston E., Albert D., Finkel T. Hypertension and elevated ESR as diagnostic features of takayasu arteritis in children // *J Clin Rheumatol.* – 2003. – Vol. 9(3). – P. 156–163. doi: 10.1097/01.RHU.0000073436.33243.2c.
- 4 Ozen S., Ruperto N., Dillon M.J., Bagga A., Barron K., Davin J.C., Kawasaki T., Lindsley C., Petty R.E., Prieur A.M., Ravelli A., Woo P. EULAR/PrES endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides // *Ann Rheum Dis.* – 2006. – Vol. 65(7). – P. 936–941
- 5 Kusunoki R., Ishihara S., Sato M., Yoshiko S., Yoshiyuki M., Mayumi O., Yasumasa T., Akihiko O., Nobuhiko F., Naoki O., Ichiro M., Takafumi Y., Shuichi S., Yuji A., Yohko M., Yoshikazu K. Rare case of takayasu's arteritis associated with crohn's disease // *Intern Med.* – 2011. – Vol. 50(15). – P. 1581–1585. doi: 10.2169/internalmedicine.50.5406.
- 6 Cakar N., Yalcinkaya F., Duzova A., Caliskan S., Sirin A., Oner A., Baskin E., Bek K., Soyulu A., Fitoz S., Bayazit A.K., Bircan Z., Ozen S., Uncu N., Ekim M. Takayasu arteritis in children // *J Rheumatol.* – 2008. – Vol. 35(5). – P. 913–919
- 7 Aksu K., Donmez A., Keser G. Inflammation-induced thrombosis: mechanisms, disease associations and management // *Curr Pharm Des.* – 2012. – Vol. 18(11). – P. 1478–1493. doi: 10.2174/138161212799504731.
- 8 Karla Mendiola Ramírez, Astrid Cristina Portillo Rivera, Abraham Galicia Reyes, José Antonio García Montes, María del Rocío Maldonado Velázquez, Enrique Faugier Fuentes // *Reumatol Clin.* – 2012. – Vol. 8(4). – P. 216–219. DOI: 10.1016/j.reumae.2012.04.001

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный случай еще раз демонстрирует сложности прижизненной диагностики болезни Такаясу у детей, что стало причиной расхождения клинического и патологоанатомического диагнозов по основному заболеванию и причине смерти. С нашей точки зрения, избыточные диагнозы в виде сепсиса и тромбоэмболии легочной артерии в данном случае появились в связи с редкостью заболевания в Республике Казахстан.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES

- 1 Heidi S Szugye, Andrew S Zeft, Steven J Spalding Takayasu Arteritis in the pediatric population: a contemporary United States-Based Single Center Cohort. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2014;12:21. doi:10.1186/1546-0096-12-21
- 2 Tullus K, Marks SD. Vasculitis in children and adolescents: clinical presentation, etiopathogenesis, and treatment. *Paediatr Drugs.* 2009;11(6):375–380. doi: 10.2165/11316120-000000000-00000.
- 3 Fieldston E, Albert D, Finkel T. Hypertension and elevated ESR as diagnostic features of takayasu arteritis in children. *J Clin Rheumatol.* 2003;9(3):156–63. doi: 10.1097/01.RHU.0000073436.33243.2c.
- 4 Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ, Bagga A, Barron K, Davin JC, Kawasaki T, Lindsley C, Petty RE, Prieur AM, Ravelli A, Woo P. EULAR/PrES endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(7):936–41
- 5 Kusunoki R, Ishihara S, Sato M, Yoshiko S, Yoshiyuki M, Mayumi O, Yasumasa T, Akihiko O, Nobuhiko F, Naoki O, Ichiro M, Takafumi Y, Shuichi S, Yuji A, Yohko M, Yoshikazu K. Rare case of takayasu's arteritis associated with crohn's disease. *Intern Med.* 2011;50(15):1581–5. doi: 10.2169/internalmedicine.50.5406.
- 6 Cakar N, Yalcinkaya F, Duzova A, Caliskan S, Sirin A, Oner A, Baskin E, Bek K, Soyulu A, Fitoz S, Bayazit AK, Bircan Z, Ozen S, Uncu N, Ekim M. Takayasu arteritis in children. *J Rheumatol.* 2008;35(5):913–9
- 7 Aksu K, Donmez A, Keser G. Inflammation-induced thrombosis: mechanisms, disease associations and management. *Curr Pharm Des.* 2012;18(11):1478–93. doi: 10.2174/138161212799504731.
- 8 Karla Mendiola Ramírez, Astrid Cristina Portillo Rivera, Abraham Galicia Reyes, José Antonio García Montes, María del Rocío Maldonado Velázquez, Enrique Faugier Fuentes. *Reumatol Clin.* 2012;8:216–9.DOI: 10.1016/j.reumae.2012.04.001
- 9 Ana Karina Soares Nascif, Marcelo Delboni Lemos, Norma