УДК 616.132-002-06+616-008.2-073.96-092
DOI: 10.56871/CmN-W.2023.80.74.012

БОЛЕЗНЬ ТАКАЯСУ У ПОДРОСТКА. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ И КОММЕНТАРИЙ

© Елена Валериановна Серикова[1], Иван Сергеевич Коваценко[2], Наталия Николаевна Смирнова[2], Елена Ивановна Жестянникова[2], Ольга Николаевна Цыганова[1]

[1] Детский городской многопрофильный клинический центр высоких медицинских технологий им. К.А. Раухфуса. 191036, г. Санкт-Петербург, Лиговский пр., 8
[2] Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова. 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Контактная информация:
Наталия Николаевна Смирнова — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии ПСПбГМУ им. академика И.П. Павлова. E-mail: nephro-uro-kids@mail.ru ORCID ID: 0000-0002-0581-7285

Для цитирования: Серикова Е.В., Коваценко И.С., Смирнова Н.Н., Жестянникова Е.И., Цыганова О.Н. Болезнь Такаясу у подростка. Клиническое наблюдение и комментарий // Children's medicine of the North-West. 2023. Т. 11. № 3. С. 139–144. DOI: https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.80.74.012

Поступила: 09.06.2023 **Одобрена: 02.08.2023** **Принята к печати: 12.09.2023**

Резюме. Неспецифический аортоартериит (НАА), или болезнь Такаясу, — редкая патология, относящаяся к васкулитам крупных сосудов. Его характерной особенностью является ослабление и асимметрия пульса. Диагностика НАА затруднена из-за неспецифических проявлений в дебюте заболевания, чрезвычайно широкого круга дифференциальной диагностики и недостаточной осведомленности врачей первичного звена. Особенности НАА у детей изучены недостаточно. В статье приводится клиническое наблюдение девочки 14 лет с доказанной в соответствии с международными критериями болезнью Такаясу.

Ключевые слова: *неспецифический аортоартериит; болезнь Такаясу; дети; асимметрия пульса.*

DISEASE TAKAYASUS IN A TEENAGER. CLINICAL OBSERVATION AND COMMENT

© Elena V. Serikova[1], Ivan S. Kovatsenko[2], Natalia N. Smirnova[2], Elena I. Zhestyannikova[2], Olga N. Tsyganova[1]

[1] Children's City Multidisciplinary Clinical Center for High Medical Technologies named after K.A. Rauhfus. Ligovsky pr., 8, Saint Petersburg, 191036
[2] Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. L'va Tolstogo st., 6–8, Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

Contact information:
Natalia Nikolaevna Smirnova — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pediatrics of the First St. Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov. E-mail: nephro-uro-kids@mail.ru
ORCID ID: 0000-0002-0581-7285

For citation: Serikova EV, Kovatsenko IS, Smirnova NN, Zhestyannikova EI, Tsyganova ON. Disease Takayasus in a teenager. Clinical observation and comment. Children's medicine of the North-West (St. Petersburg). 2023; 11(3): 139-144. DOI: https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.80.74.012

Received: 09.06.2023 **Revised: 02.08.2023** **Accepted: 12.09.2023**

Abstract. Nonspecific aortoarteritis (NAA), or Takayasu disease, is a rare pathology related to large vascular vasculitis. Its characteristic feature is the weakening and asymmetry of the pulse. Diagnosis of NAA is difficult due to nonspecific manifestations in the onset of the disease, an extremely wide range of differential diagnostics and insufficient awareness of primary care physicians. The features of NAA in children have not been sufficiently studied. The article provides a clinical observation of a 14-year-old girl with Takayasu disease proven in accordance with international criteria.

Key words*: nonspecific aortoarteritis; Takayasu disease; children; pulse asymmetry.*

ВВЕДЕНИЕ

Неспецифический аортоартериит (НАА), или болезнь Такаясу, — редкая патология, относящаяся к васкулитам, преимущественно поражающим крупные артерии — дугу аорты, ее ветви, реже нисходящую аорту. НАА наряду с гигантским клеточным артериитом (ГКА) относится к васкулитам крупных сосудов (ВКС). В то время, как ГКА — наиболее распространенный первичный васкулит у взрослых, болезнь Такаясу встречается с частотой от 1,2 до 6,3 случаев на 1 миллион населения. НАА был впервые описан в 1908 г. как серия сосудистых нарушений сетчатки японским офтальмологом Микито Такаясу [1]. Связь этой патологии с отсутствующим или ослабленным пульсом на периферических сосудах привела к термину «болезнь без пульса» [2]. В литературе используются синонимы: артериит Такаясу, болезнь Такаясу, болезнь отсутствия пульса (код по МКБ-10: М31) [3]. Ранние описания заболевания включали лиц японского происхождения, однако в настоящее время НАА встречается во всем мире. Классификация НАА предложена в 1994 г. (Takayasu Conference, 1994) и основана на преимущественной локализации поражений сосудов [4]. Выделяют 5 типов:

- I тип — дуга аорты и отходящие от нее артерии;
- IIa тип — восходящий отдел, дуга аорты и ее ветви;
- IIb тип — восходящий отдел, дуга аорты и ее ветви, нисходящий грудной отдел;
- III тип — нисходящий грудной, брюшной отделы аорты и (или) почечная артерии;
- IV тип — брюшной отдел аорты и (или) почечные артерии;
- V тип — смешанный вариант типов IIb и IV.

У детей распространенность и клинические особенности изучены недостаточно. Известно, что манифестация заболевания у большей части пациентов приходится на ранний подростковый период. Быстрая диагностика и раннее лечение являются ключом к хорошим результатам для пациентов, однако диагноз НАА является проблемой и, как правило, запаздывает, поскольку клинические проявления неспецифичны, круг дифференциальной диагностики весьма широк, а оценка активности заболевания затруднена.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО АОРТОАРТЕРИИТА

В Японии, где болезнь Такаясу была впервые описана, она ежегодно выявляется с частотой 1–2 случая на миллион человек. В Европе годовая заболеваемость колеблется от 0,4 до 3,4 на миллион. Возраст начала обычно составляет от 10 до 40 лет и является основной эпидемиологической особенностью, которая отличает НАА от ГКА, хотя НАА с поздним началом стал встречаться чаще [5]. В Европе 80–90% НАА приходится на женский пол; в Китае, Индии, Японии, Таиланде соотношение женщины:мужчины варьирует от 3:1 до 4:1 [6, 7]. Примечательно, что характер заболевания может различаться в зависимости от возраста пациента в дебюте заболевания, а также между мужчинами и женщинами. В отечественной литературе наибольшее число наблюдений детей с болезнью Такаясу (51 ребенок) представлено московскими педиатрами [8]. По их данным, соотношение частоты НАА между мальчиками и девочками до 7 лет практически одинаковое: 1:1,25; в группе детей старше 7 лет значительно преобладали девочки — 1:7,4. Наиболее частые симптомы — недомогание (90%) и лихорадка (67,3%). Примечательно, что отсутствие или ослабление пульса авторы отметили только в 35% случаев.

ПАТОГЕНЕЗ

Патогенез ВКС изучался в основном в отношении ГКА как более частой патологии, однако основные звенья распространяются и на НАА. В физиологических условиях стенки средних и крупных артерий защищены от воспаления и аутоиммунной реакции иммунной толерантностью. ВКС характеризуется потерей иммунной толерантности, что ведет к запуску каскада провоспалительных медиаторов и к прогрессирующему повреждению тканей. В начале заболевания васкулит трудно заметить и количественно определить. Образование аневризмы и прогрессирующая артериальная окклюзия происходят спустя десятилетия после дебюта. В течение последних нескольких лет выявлена роль тучных клеток в патогенезе поражений НАА. В серии экспериментов *in vitro* и *in vivo* с использованием сыворотки и ткани аорты как от здоровых индивидуумов, так и от пациентов с НАА тучные клетки были ответственны за повышенную проницаемость стенок сосудов, неоваскуляризацию и фиброз; эти клетки представляют потенциальную терапевтическую мишень [9]. Воспаление сосудов при ВКС часто сочетается с экстраваскулярным системным воспалением. Этот системный воспалительный ответ проявляется анемией, тромбоцитозом, нарушениями функции печени и повышением скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и уровней С-реактивного белка (СРБ) в крови, с клиническими симптомами лихорадки, недомогания и миалгии. Системное воспаление связано с изменением числа циркулирующих В-клеток и увеличением их способности продуцировать интерлейкин-6 (ИЛ-6). Идентификация аутоантигенов эндотелиальных клеток у пациентов с НАА предполагает аутоиммунные реакции сосудов [10].

Приводим собственное наблюдение случая болезни Такаясу у подростка 14 лет

Девочка М., 14 лет, поступила в клинику экстренно с диагнозом «внебольничная пневмония». Из анамнеза заболевания известно, что за 3 месяца до госпитализации появились боли в левом подреберье, которые усиливались в положении лежа и на глубине вдоха. Начало болей не удалось связать ни с каким-либо заболеванием, ни с травмой, ни со стрессом. В поликлинике по месту жительства неоднократно осматривалась педиатром и неврологом; была диагностирована межреберная невралгия, по поводу чего получала симптоматическую терапию НПВС и физиотерапевтическое лечение, однако болевой синдром в динамике сохранялся. При повторном осмотре диагностировано неврозоподобное состояние, лечение также без эффекта. Ввиду сохраняющихся жалоб ребенка на боли в левом подреберье амбулаторно проведена рентгенография органов грудной клетки, выявившая инфильтративные изменения в нижних отделах левого легкого. Состояние расценено как пневмония, в связи с чем пациентка госпитализирована.

Из анамнеза жизни известно, что девочка от второй, нормально протекавшей беременности, срочных физиологических родов. На грудном вскармливании до 1,5 лет. Росла и развивалась в соответствии с возрастом. Привита по Национальному календарю. *Menses* с 13 лет, цикл регулярный. Болела редко, перенесла ОРВИ в легкой форме. Аллергической патологии у родственников не наблюдалось. Наследственность отягощена: первый ребенок в семье умер от врожденного порока развития легких.

При поступлении состояние ребенка средней тяжести. Температура тела — 36,8 °С, ЧСС — 102 уд./мин. Пульс слабого наполнения, ЧДД — 18 в мин. АД на правой руке — 150/70 мм рт.ст., на левой руке — 130/75 мм рт.ст. На ногах пульс почти не прощупывался, артериальное давление не определялось. Общее самочувствие удовлетворительное. Сознание ясное. Менингеальные симптомы отсутствуют. Положение в постели активное. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки бледной окраски, патологических высыпаний нет. Телосложение астеническое. Подкожный жировой слой развит недостаточно. Тургор тканей и эластичность кожи сохранены. Носовое дыхание свободное. Слизистая оболочка глотки бледно-розовая. Миндалины гипертрофированы, 1-2-й степени, налетов нет. Периферические лимфоузлы мелкие, подвижные. Тоны сердца приглушены, ритмичные, грубый систолический шум над всей поверхностью сердца, проводится экстракардиально, шум выслушивается по ходу всей брюшной аорты. Периферических отеков нет. Грудная клетка обычной формы. Перкуторный звук легочный. В легких везикулярное дыхание, проводится по всем полям, хрипов нет, при форсированном вдохе девочка жалуется на боль в груди слева. Живот мягкий, безболезненный. Поясничная область визуально не изменена, симптом поколачивания с обеих сторон отрицательный. Печень и селезенка не увеличены. Физиологические отправления в норме.

Общий анализ мочи: pH 6,5; уд. вес — 1,025; лейкоциты — 8–10 в п./зр.; эпителий плоский — большое количество в п./зр.; белок — 0,34 г/л.

Осмотр офтальмолога: сосуды глазного дна без патологии. Исключен специфический бронхолегочный процесс (реакция Манту с 2ТЕ от 29.10.21 г. — 12 мм, девочка консультирована фтизиатром — данных за туберкулез нет).

Данные лабораторного обследования при поступлении приведены в таблицах 1–3.

Как видно из таблиц 1 и 2, у пациентки наблюдается железодефицитная анемия средней степени тяжести, резко повышены показатели активного воспаления.

Таблица 1. Клинический анализ крови

Hb, г/л	Эр., 10^{12}/л	ЦП	Ht, %	MCV, фл	МСНС	Тромбоциты, 10^9/л	Лей 10^9/л	Нейт. %	Лимф. %.	Баз. %	Эоз. %	Мон. %	СОЭ мм/ч
80	4,64	55,6	27,9	60	285	383	7,8	57,9	26,2	0,8	2,7	12,4	67

Таблица 2. Биохимический анализ крови

Показатель	Результат	Норма
Общий белок, г/л	82	60–80
СРБ, мг/л	55,71	0,00–5,00
Железо, мкмоль/л	3,4	4,7–19,7
Трансферрин, г/л	2,1	3,0–3,8
ОЖСС сыворотки, Мкмоль/л	45	52–79

 ISSN 2221-2582

Таблица 3. Иммунограмма

Показатель, г/л	Результат	Норма
Иммуноглобулин A	6,14	0,47–2,40
Иммуноглобулин M	2,76	0,15–1,88
Иммуноглобулин G	21,5	6,58–15,34

При иммунологическом исследовании (табл. 3) выявлены высокие титры иммуноглобулинов классов A и M и антитела к бета-2 гликопротеину I класса IgGAM (антифосфолипидные антитела).

Инструментальные обследования

- По результатам компьютерной томографии органов грудной полости с внутривенным болюсным контрастированием легких — картина диффузного поражения грудного, брюшного отделов аорты и ее ветвей, легочного ствола, очаговое уплотнение в нижней доле левого легкого (инфаркт легкого с локализацией в S_8 слева) (рис. 1), субкортикальный дефект контрастирования левой почки (инфаркт в верхнем полюсе левой почки) (рис. 3).
- По данным дуплексного исследования брюшного отдела аорты и ее висцелярных ветвей — картина аортоартериита брюшного отдела аорты, артериита верхней брыжеечной артерии, выраженного стеноза чревного ствола (рис. 2, 4); дуплексное исследование сосудов почек — признаки стеноза в устье правой почечной артерии, стеноза левой почечной артерии.
- Цветовое триплексное сканирование транскраниальных и брахиоцефальных артерий выявило стеноз правой подключичной артерии, артериит общей сонной артерии, верхней трети внутренней сонной артерии с обеих сторон (рис. 5).
- По результатам ЭхоКГ — умеренное расширение аорты в восходящем отделе, аортальная недостаточность легкой степени; концентрическое ремоделирование левого желудочка, повышено содержание жидкости в полости перикарда.

При обследовании в круге дифференциальной диагностики был специфический легочный процесс, пневмоническая инфильтрация, диффузные заболевания соединительной ткани и васкулиты мелких сосудов, инфаркт легкого, инфекционный эндокардит, ревматоидный артрит, неопластический процесс, первичный иммунодефицит.

По совокупности результатов анамнеза, клинического, лабораторного и инструментального обследования, а именно наличием 4 из 5 критериев, предложенных EULAR/PRINTO/PReS [11], установлен

Рис. 1. Компьютерная томография органов грудной полости с внутривенным болюсным контрастированием: очаговое уплотнение в нижней доле левого легкого (инфаркт легкого с локализацией в S_8)

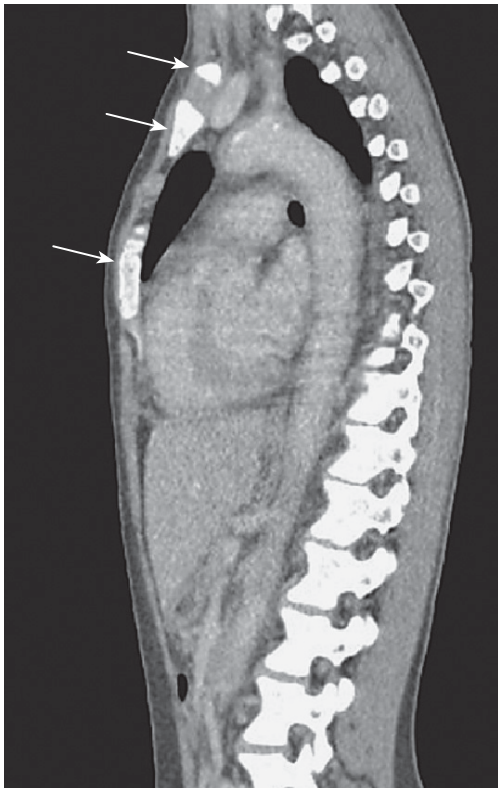

Рис. 2. Компьютерная томография органов грудной полости с внутривенным болюсным контрастированием (ангиография): КТ-картина диффузного поражения грудного, брюшного отделов аорты и ее ветвей, легочного ствола. Стрелками обозначены кальцинаты в дуге аорты и диффузное поражение грудного отдела аорты

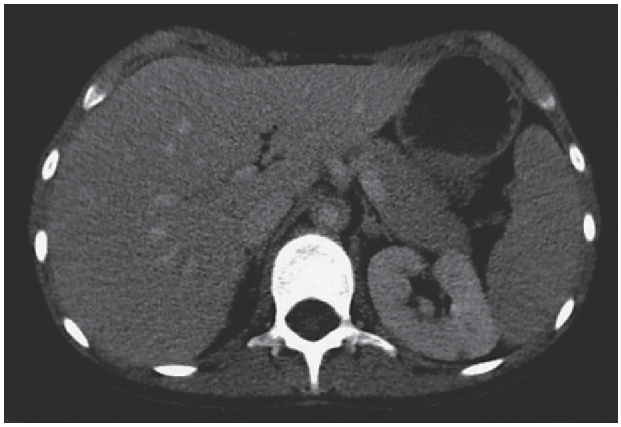

Рис. 3. Компьютерная томография органов грудной полости с внутривенным болюсным контрастированием: субкортикальный дефект контрастирования левой почки (инфаркт в верхнем полюсе левой почки)

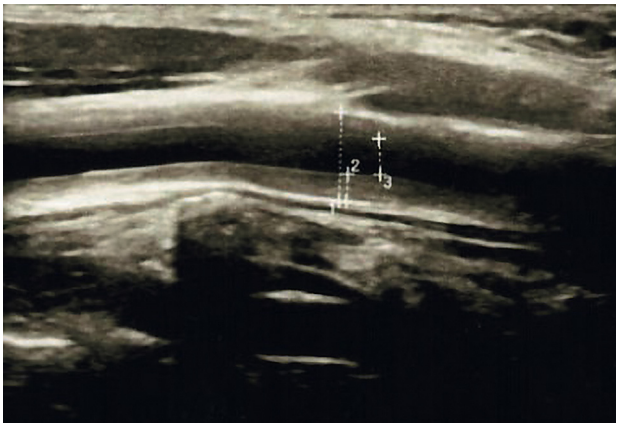

Рис. 5. Цветовое триплексное сканирование транскраниальных и брахиоцефальных артерий: стеноз правой подключичной артерии, артериит общей сонной артерии, верхней трети внутренней сонной артерии с обеих сторон

Рис. 4. Дуплексное исследование брюшного отдела аорты и ее висцелярных ветвей: картина аортоартериита брюшного отдела аорты, артериита верхней брыжеечной артерии, выраженного стеноза чревного ствола

диагноз: «Системный васкулит: неспецифический аорто-артериит (болезнь Такаясу), дебют, тип V. Вторичный антифосфолипидный синдром.

Осложнения: инфаркт легкого с локализацией в S_8 слева. Инфаркт в верхнем полюсе левой почки. Гипохромная микроцитарная анемия средней степени тяжести. Артериальная гипертензия. Аортальная недостаточность легкой степени».

На отделении начата пульс-терапия метилпреднизолом в дозе 1000 мг внутривенно капельно 1 раз в день 3 дня с последующим назначением преднизолона внутрь в дозе 50 мг 1 раз в день. Проводилась также антикоагулянтная, антигипертензивная, антибактериальная и симптоматическая терапия. Достигнут положительный эффект: боли в левой половине грудной клетки, головокружения, головные боли купированы; отмечено повышение гемоглобина (с 80 до 104 г/л), наблюдалось уменьшение СОЭ (с 67 до 34 мм/ч), снижение СРБ (с 55 до 10 мг/л), нормализация показателей коагулограммы.

По результатам контрольных инструментальных обследований (УЗИ брюшного отдела аорты и ее висцелярных ветвей, сосудов почек, ЭхоКГ) — без динамики.

По МСКТ окружности грудной клетки описана положительная динамика — уменьшение размеров очагового уплотнения левого легкого; отмечаются зоны по типу матового стекла с двух сторон.

Для продолжения лечения системного васкулита и вторичного антифосфолипидного синдрома пациентка переведена в специализированный детский ревматологический центр, где ей была назначена таргетная терапия: инфликсимаб (группа анти-ФНО-α), метотрексат, комбинированная гипотензивная терапия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагностика НАА трудна, клинические проявления зависят от преимущественного поражения определенных сосудов. Данная патология может протекать под «масками» других заболеваний, иметь полиморфное течение и не распознаваться в течение долгого времени. Это требует особой настороженности педиатров и врачей других специальностей к данной патологии. Правильная постановка диагноза и своевременно начатая терапия помогают предотвратить развитие серьезных осложнений, которые сопряжены с высоким риском нетрудоспособности, инвалидизации и смертности пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Takayasu M. A case with peculiar changes of the retinal central vessels (in Japanese). Acta Soc Ophthal Jpn. 1908; 12: 554–5.
2. Nasu T. Pathology of pulseless disease. A systematic study and critical review of twenty-one autopsy cases reported in Japan. Angiology. 1963; 14: 225–42.
3. Клинические рекомендации. Неспецифический аортоартериит. М3 РФ; 2017.
4. Sarah L. Johnston Mark Gompels R.J. Lock Takayasu arteritis: A review Journal of Clinical Pathology. 2002; 55(7): 481–6. DOI: 10.1136/jcp.55.7.481.
5. Rutter M., Bowley J., Lanyon P.C. et al. A Systematic Review and Meta-analysis of the Incidence Rate of Takayasu Arteritis. Rheumatology (Oxford*)*. 2021.
6. Danda D., Goel R., Joseph G. et al. Clinical course of 602 patients with Takayasu's arteritis: comparison between Childhood-onset versus adult-onset disease. Rheumatology. 2020.
7. Zhang Z., Wang W., Zhou M. et al. An Observational Study of Sex Differences in Takayasu Arteritis in China: Implications for Worldwide Regional Differences. Ann Vasc Surg. 2020; 66: 309–17.
8. Подзолкова В.А., Лыскина Г.А., Шпитонкова О.В., Костина Ю.О. Артериит Такаясу у детей: особенности клинического течения в дебюте болезни. Доктор.Ру. 2022; 21(3): 28–33. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-3-28-33.
9. Le Joncour A., Desbois A.C., Leroyer A.S. et al. Mast cells drive pathologic vascular lesions in Takayasu arteritis. J Allergy Clin Immunol. 2021.
10. Mutoh T., Shirai T., Ishii T. et al. Identification of two major autoantigens negatively regulating endothelial activation in Takayasu arteritis. Nat Commun. 2020; 11: 1253.
11. Ozen S., Pistorio A., Iusan S.M. et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch–Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. Ann. Rheum. Dis. 2010; 69(5): 798–806. DOI: 10.1136/ard.2009.116657.

REFERENCES

1. Takayasu M. A case with peculiar changes of the retinal central vessels (in Japanese). Acta Soc Ophthal Jpn. 1908; 12: 554–5.
2. Nasu T. Pathology of pulseless disease. A systematic study and critical review of twenty-one autopsy cases reported in Japan. Angiology. 1963; 14: 225–42.
3. Klinicheskiye rekomendatsii. Nespetsificheskiy aortoarteriit. [Nonspecific aortoarteritis]. MZ RF; 2017. (in Russian).
4. Sarah L. Johnston, Mark Gompels R.J. Lock Takayasu arteritis: A review Journal of Clinical Pathology. 2002; 55(7): 481–6. DOI: 10.1136/jcp.55.7.481.
5. Rutter M., Bowley J., Lanyon P.C. et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Incidence Rate of Takayasu Arteritis. Rheumatology (Oxford*)*. 2021.
6. Danda D., Goel R., Joseph G. et al. Clinical course of 602 patients with Takayasu's arteritis: comparison between Childhood-onset versus adult-onset disease. Rheumatology. 2020.
7. Zhang Z., Wang W., Zhou M. et al. An Observational Study of Sex Differences in Takayasu Arteritis in China: Implications for Worldwide Regional Differences. Ann Vasc Surg. 2020; 66: 309–17.
8. Podzolkova V.A., Lyskina G.A., Shpitonkova O.V., Kostina Yu.O. Arteriit Takayasu u detey: osobennosti klinicheskogo techeniya v debyute bolezni. [Takayasu's arteritis in children: features of the clinical course at the onset of the disease]. Doktor.Ru. 2022; 21(3): 28–33. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-3-28-33. (in Russian).
9. Le Joncour A., Desbois A.C., Leroyer A.S. et al. Mast cells drive pathologic vascular lesions in Takayasu arteritis. J Allergy Clin Immunol. 2021.
10. Mutoh T., Shirai T., Ishii T. et al. Identification of two major autoantigens negatively regulating endothelial activation in Takayasu arteritis. Nat Commun. 2020; 11: 1253.
11. Ozen S., Pistorio A., Iusan S.M. et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch–Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. Ann. Rheum. Dis. 2010; 69(5): 798–806. DOI: 10.1136/ard.2009.116657.