

Классический узелковый полиартериит: клиническое наблюдение у ребенка раннего возраста

И.Л. Алимova, Н.Б. Пашинская, О.П. Никонова, А.Н. Евдокимов

Смоленская государственная медицинская академия; Смоленская областная детская клиническая больница; Смоленский областной институт патологии

Classical polyarteritis nodosa in an infant

I.L. Alimova, N.B. Pashinskaya, O.P. Nikonova, A.N. Evdokimov

Smolensk State Medical Academy; Smolensk Regional Children's Clinical Hospital; Smolensk Regional Institute of Pathology

Освещены современные подходы к диагностике и лечению узелкового полиартериита у детей. Клиническое наблюдение демонстрирует трудности диагностики, связанные с неспецифичностью начальных симптомов заболевания, полиморфизмом клинических проявлений, отсутствием специфических морфологических и аортографических маркеров. Диагноз устанавливался методом исключения различных ревматических, инфекционных и онкологических заболеваний. Особенностью данного клинического случая явилось тяжелое течение классического узелкового полиартериита, протекавшего с церебральными сосудистыми кризами у ребенка раннего возраста с отягощенной наследственностью.

Ключевые слова: дети, узелковый полиартериит, диагностика, лечение.

The article presents current approaches to diagnosing and treating polyarteritis nodosa in children. This clinical case demonstrates diagnostic difficulties associated with the nonspecificity of initial symptoms of the disease, with the polymorphism of its clinical manifestations, and with the absence of specific morphological and aortographic markers. The diagnosis was made by excluding various rheumatic, infectious, and neoplastic diseases. The peculiarity of this clinical case was the severe course of classical polyarteritis nodosa accompanied by cerebral vascular crises in an infant with a compromised family history.

Keywords: children, polyarteritis nodosa, diagnosis, treatment.

Узелковый полиартериит (син.: болезнь Куссмауля—Мейера) — острое, подострое или хроническое заболевание, в основе которого лежит поражение периферических и висцеральных артерий преимущественно мелкого и среднего калибра, развитие деструктивно-пролиферативного васкулита и последующей периферической и висцеральной ишемии [1]. В современной номенклатуре системных васкулитов (СНСС, 2012) узелковый полиартериит относится к некротизирующим васкулитам средних или мелких артерий без гломерулонефрита или поражения артериол, капилляров, венул, не ассоциированным с антителами к цитоплазме нейтрофилов [2]. Как и большинство системных васкулитов, узелковый полиартериит входит в группу системных пора-

жений соединительной ткани и имеет код по МКБ-10 М30.0.

В детском возрасте выделяют два варианта заболевания: классический узелковый полиартериит с преимущественным поражением периферических сосудов и ювенильный полиартериит с преимущественным поражением периферических сосудов, гиперергическим компонентом, возможным формированием очагов некрозов кожи и слизистых оболочек, а также гангрены дистальных отделов конечностей [3]. У детей распространенность узелкового полиартериита неизвестна, однако в последние годы отмечена тенденция к увеличению заболеваемости, как и в целом при заболеваниях из группы системных васкулитов [4]. Узелковый полиартериит развивается в любом возрасте, факторами риска тяжелого течения и неблагоприятного прогноза являются ранний возраст и мужской пол пациента [1, 3].

Этиология заболевания до конца неизвестна, предполагается, что практически любые инфекционные агенты (вирусы гепатита В и С, краснухи, цитомегаловирус, герпесвирус, парвовирус, ВИЧ) могут вызывать развитие заболевания. При классическом узелковом полиартериите в 80% случаев наблюдается ассоциация с вирусом гепатита В. Триггерными факторами могут быть также вакцины, лекарственные препараты [1, 5]. Обсуждается роль наследственной предрасположенности, имеются данные о гомозигот-

© Коллектив авторов, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 6:98–102

Адрес для корреспонденции: Алимova Ирина Леонидовна — д.м.н., проф., зав. каф. госпитальной педиатрии с курсом неонатологии Смоленской государственной медицинской академии

Пашинская Наталья Борисовна — к.м.н., доц. той же каф.

Никонова Ольга Петровна — врач — детский кардиолог отделения № 3 Смоленской областной детской клинической больницы

214019 Смоленск, пр. М. Конева, д. 30В

Евдокимов Анатолий Николаевич — врач-патологоанатом отделения клинической патологии детского возраста Смоленского областного института патологии

214001 Смоленск, ул. Фрунзе, д.40.

ной мутации p.Gly47Arg гена CECR1 (ADA2) у пациентов с узелковым полиартериитом и ранним дебютом заболевания [6].

В основе патогенеза узелкового полиартериита лежат иммунокомплексные механизмы, активация комплемента, повреждение эндотелия с последующим высвобождением цитокинов и медиаторов воспаления. Иммунокомплексное воспаление развивается в стенке мелких и средних артерий, сопровождается деструктивно-пролиферативным васкулитом, деформацией сосудистого русла, замедлением кровотока, реологическими и гемокоагуляционными нарушениями, тромбозом просвета сосудов, тканевой ишемией [1, 3].

С учетом существующих рекомендаций диагноз узелкового полиартериита устанавливается при наличии не менее двух основных или одного основного и трех вспомогательных критериев [7]. Основные критерии диагностики: множественный асимметричный мононеврит или полиневрит (сочетанное или последовательное поражение лучевого, локтевого, срединного, малоберцового и других нервов), ишемическое поражение кишечника (инфаркт, некроз стенки кишки), синдром артериальной гипертензии (стойкое увеличение диастолического артериального давления с мочевым синдромом), ангиографические изменения (аневризмы мелких и средних внутриорганных артерий в сочетании с очаговой сосудистой деформацией), некротизирующий васкулит (деструктивно-пролиферативный васкулит мелких и средних артерий мышечного типа по данным биопсии).

Вспомогательные критерии диагностики: похудание (снижение массы тела более 15% от исходной за короткий период), боли в суставах и/или мышцах (поражаются крупные суставы и мышцы дистальных отделов конечностей), лихорадка (выше 38°C на протяжении более 2 нед), лейкоцитоз более $20,0 \cdot 10^9/\text{л}$ (в трех анализах периферической крови).

Классическая форма узелкового полиартериита отличается особыми трудностями диагностики, связанными с неспецифичностью начальных симптомов, полиморфизмом клинических проявлений, отсутствием специфических лабораторных маркеров. Диагноз узелкового полиартериита приходится устанавливать нередко методом исключения, последовательно отвергая предположение о различных ревматических, инфекционных и онкологических заболеваниях.

Основными причинами смерти больных являются осложнения злокачественной артериальной гипертензии, острые нарушения мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, острая левожелудочковая недостаточность, прогрессирующая почечная недостаточность, хирургические осложнения ишемического энтерита и колита [8].

Лечение узелкового полиартериита включает па-

тогенетическую и симптоматическую терапию, выбор средств которой определяется индивидуально и зависит от клинических проявлений и степени активности заболевания. В связи с высокой частотой прогрессирования заболевания, сложностью проведения противовоспалительной терапии в условиях высокой артериальной гипертензии и возможного наличия инфицированности вирусом гепатита В, монотерапия глюкокортикостероидами не используется. При классическом узелковом полиартериите (особенно при наличии злокачественной артериальной гипертензии) назначают циклофосфан в суточной дозе 2–3 мг/кг ежедневно или в виде внутривенной пульс-терапии (10–15 мг/кг раз в мес), возможна комбинация циклофосфана с коротким курсом преднизолона в низких дозах (менее 0,5 мг/кг). В случае тяжелого кризового течения дополнительно проводят плазмаферез (синхронно с пульс-терапией). Лечение циклофосфаном продолжают на протяжении 1–2 лет. Для улучшения кровообращения применяют антикоагулянты (гепарин), антиагреганты (трентал, курантил). При артериальной гипертензии назначают гипотензивную терапию, при наличии маркеров репликации вируса гепатита В терапию дополняют препаратами интерферона-α [4].

При рефрактерном течении заболевания и неэффективности стандартной терапии применяют генно-инженерные биологические препараты. Имеются сообщения об их эффективности и безопасности у детей с системными васкулитами, что выражалось в снижении активности процесса по шкале BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score) с 8,5 (5–32) до 4 (0–19) и уменьшении суточной дозы преднизолона с 1,0 (0,2–2,0) до 0,25 (0,2–2,0) мг/кг [9]. В отечественной педиатрической ревматологии описан положительный опыт применения ритуксимаба (химерное моноклональное антитело к CD20 на В-лимфоцитах) у больного 12 лет с тяжелым рецидивирующим течением ювенильного полиартериита, резистентного к терапии глюкокортикоидами и циклофосфамидом [10].

В настоящем сообщении мы приводим собственное клиническое наблюдение тяжелого течения классического узелкового полиартериита, протекавшего с церебральными сосудистыми кризами у ребенка раннего возраста сотягощенной наследственностью.

Больной А., 2007 года рождения, поступил впервые в Смоленскую областную детскую клиническую больницу в возрасте 1 года 3 мес. Из анамнеза жизни известно, что ребенок от пятой беременности, протекавшей на фоне истмико-цервикальной недостаточности. Роды третьи в срок 35 нед, стремительные с обвитием пуповины вокруг шеи. К груди приложен сразу. На грудном вскармливании находился до 3 нед жизни. В возрасте 8 мес перенес правостороннюю бронхопневмонию. Прививки на первом году жизни

проводились согласно календарю, реакций не отмечалось. В физическом и нервно-психическом развитии не отставал.

Анамнез заболевания. В возрасте 1 года 12 дней ребенок заболел остро, повысилась температура тела до 39,5°C, появились частый, малопродуктивный кашель, серозно-гнойное отделяемое из носа и глаз. Проводимая симптоматическая терапия амбулаторно эффекта не принесла. С данными жалобами ребенок был госпитализирован в инфекционное отделение, где были выявлены анемия (гемоглобин 100 г/л), лейкоцитоз ($24,0 \cdot 10^9/\text{л}$), повышенная СОЭ (19 мм/ч) и диагностирована микстинфекция — аденовирусная и Эпштейна—Барр вирусная инфекция, иерсиниоз. На фоне антибактериальной и противовирусной терапии наблюдалась положительная динамика состояния ребенка, купировались симптомы интоксикации и воспалительные изменения в общем анализе крови. При этом в активном периоде заболевания были отмечены отеки на кистях, стопах, в области голеностопных и лучезапястных суставов, кожная сыпь в виде разлитых эритематозных пятен, которые были расценены как проявления лекарственной аллергии.

После выписки из инфекционного стационара обращали на себя внимание постоянная субфебрильная температура тела с периодическим повышением до 38—39°C, мелкопапулезная сыпь на туловище, слабость, сонливость, анемия (гемоглобин 102 г/л) на фоне приема актиферрина. С данными жалобами ребенок поступил в Смоленскую областную детскую клиническую больницу через 2,5 мес от начала заболевания, где была впервые выявлена артериальная гипертензия. Артериальное давление повышалось до 125/80 мм рт.ст. (высокое нормальное давление 105/60 мм рт.ст. для данного возраста, длины тела и пола), периодически снижаясь до нормальных цифр без медикаментозной коррекции. Через месяц госпитализации регистрировалось повышение артериального давления уже до 130/80—170/90 мм рт.ст., на фоне которого температура тела достигала фебрильных цифр, периодически появлялись гиперемия лица, выраженная мраморность кожных покровов, тахикардия, рвота. По результатам лабораторного обследования отмечались гипохромная анемия легкой степени (эр. $4,6\text{—}3,8 \cdot 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин 112—91 г/л), тромбоцитоз ($751 \cdot 10^9/\text{л}$), периодически лейкоцитоз ($25 \cdot 10^9/\text{л}$) с относительным нейтрофилезом (62%), увеличение СОЭ (34 мм/ч). При биохимическом исследовании крови были умеренно повышены трансаминазы (аланинаминотрансфераза 64 Е/л, аспартатаминотрансфераза 78 Е/л), лактатдегидрогеназа (681 Е/л), С-реактивный белок (24 мг/л). В коагулограмме отмечалась тенденция к гиперкоагуляции (активированное частичное тромбопластиновое время — АЧТВ 24 с), фибриноген 5,3 г/л. Результаты серологического обследования и ПЦР-

диагностики на инфекционные заболевания отрицательные, неоднократные исследования на маркеры вирусного гепатита не дали положительных результатов. Антитела к нативной и денатурированной ДНК отрицательные, LE-клетки не найдены, циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) 13,2 г/л. Миелограмма — костный мозг представлен всеми ростками кроветворения, бластных клеток не обнаружено. Кате-холамины в суточном анализе мочи в пределах нормы. В общем анализе мочи — протеинурия 114 мг/л.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости, надпочечников, щитовидной железы, ЦНС: — выявлено только диффузное увеличение печени. Допплерография сосудов почек, микционная цистиграфия — без патологии. Эхокардиография: изменений со стороны коронарных артерий не выявлено. Электрокардиография: ритм синусовый, число сердечных сокращений 109—120 в минуту, повышение электрической активности левого желудочка, снижение процессов восстановления в миокарде. Люмбальная пункция: без патологии. Осмотр невролога: гипертензионно-гидроцефальный синдром. Проводился дифференциальный диагноз с опухолевым процессом (нейробластома, опухоль Вильмса, феохромоцитом), острым лейкозом, аллергосепсисом Висслера—Фанкони, не исключался вторичный васкулит, ассоциированный с инфекцией, и синдром Кавасаки [11, 12]. Однако на основании совокупности полученных данных был выставлен рабочий диагноз: вторичная артериальная гипертензия (вазореальная?).

Была начата гипотензивная терапия нифедипином, затем подключен эналаприл. В связи с отсутствием эффекта назначена комбинированная терапия (эналаприл, амлодипин, гидрохлоротиазид) в максимально возможных возрастных дозировках. Однако сохранялись гипертензия до 140/95 мм рт.ст., субфебрильная температура тела с периодическим повышением до фебрильных цифр, слабость, снижение аппетита.

Состояние ребенка оставалось диагностически не ясным, что явилось поводом для направления в Республиканскую детскую клиническую больницу (через 6 мес от начала заболевания), где на 10-й день пребывания был зарегистрирован тяжелый церебральный сосудистый криз (температура тела 40°C, гипертензия 190/100 мм рт.ст.). Снизить температуру тела и артериальное давление удалось только введением аминазина. Были проведены брюшная аортография, селективная почечная ангиография, компьютерная томография грудной и брюшной полости, магнитно-резонансная томография головного мозга: без патологических изменений. Анализ крови на ренин и ангиотензин: показатели в пределах нормы. Планируемая ангиография сосудов головного мозга не была выполнена из-за тяжелого состояния ребен-

ка. В итоге проведенное обследование не выявило какой-либо причины, объясняющей артериальную гипертензию и длительную лихорадку. Был подтвержден диагноз направительного учреждения: злокачественная симптоматическая артериальная гипертензия, кризовое течение.

В последующие 3 мес после выписки из больницы, несмотря на получаемые гипотензивные средства, состояние ухудшалось, сохранялась гипертензия до 180/110 мм рт.ст. Зарегистрированы три кризовых повышения артериального давления до 210—240—260/110 мм рт.ст., сопровождавшиеся повышением температуры тела до 39—40°C, судорожным синдромом, субконъюнктивальным кровоизлиянием. Лабораторные показатели СОЭ, С-реактивного белка в этот период были в пределах нормы, сохранялась анемия (гемоглобин 100 г/л).

В возрасте 2 года 8 мес регистрируется очередное ухудшение состояния: стойкая гипертензия (170—190/110 мм рт.ст.), гипертермия (38,5°—39,5°C), периодические боли в животе, потеря массы тела (1200 г за неделю), артралгии и миалгии, лейкоцитоз ($28,0 \cdot 10^9/\text{л}$), ускорение СОЭ (25 мм/ч), анемия (гемоглобин 95 г/л), повышение уровня С-реактивного белка (32 мг/л) и ЦИК (17 г/л), гиперкоагуляция (АЧТВ 18 с).

Учитывая представленную динамику патологического процесса, превалирование в клинической картине длительной и стойкой злокачественной артериальной гипертензии (один основной диагностический критерий), наличие фебрильной температуры, артралгий, миалгий, потери массы тела, высокой лабораторной активности (четыре вспомогательных диагностических критерия), был поставлен диагноз: узелковый полиартериит, классическая (висцеральная) форма. Начата иммуносупрессивная терапия циклофосфаном 12 мг/кг внутривенно 1 раз в мес. В динамике наблюдения через 6 мес лечения состояние стабилизировалось, кризы не регистрировались, артериальное давление в среднем 105/60 мм рт.ст. с максимальным повышением периодически до 150/90 мм рт.ст. В течение 1,5 лет ребенок получал циклофосфан в режиме дозирования внутривенно 1 раз в мес, далее в течение 1 года 1 раз в 2—3 мес. Общий курс иммуносупрессивной терапии составил 2,5 года. К 4-летнему возрасту артериальное давление стойко нормализовалось, гипотензивная терапия была отменена. Последний осмотр в возрасте 6 лет констатировал удовлетворительное состояние пациента, отсутствие жалоб и клинико-лабораторных признаков активности основного заболевания.

Важным представляется тот факт, что на четвертом году наблюдения за ребенком у его матери (31 год) на фоне HCV-инфекции развился тяжелый геморрагический васкулит с летальным исходом. Ретроспективно анализируя течение патологического процесса у матери по данным медицинской докумен-

тации, обращала на себя внимание общность с ребенком отдельных клинических проявлений заболевания: системность поражения, высокая лихорадка, сопровождающаяся ознобом, судорогами, кожная полиморфная сыпь с зудом и геморрагическими элементами, потеря массы тела, миалгии, артралгии, острая абдоминальная боль, анемия, лейкоцитоз, повышенная СОЭ. Артериальное давление у матери было в пределах нормы. При первоначальной оценке клинической ситуации высказывалась мысль о системном васкулите, связанном с вирусом гепатита С. Полученные при доступном лабораторно-инструментальном обследовании больной результаты не позволили однозначно трактовать их нозологическую принадлежность, но по большинству имеющихся признаков был поставлен диагноз — геморрагический (аллергический) васкулит. Неблагоприятным, разрешающим фактором в течении заболевания явилось кровоизлияние в область синусового узла (рис.1), приведшее к нарушению сердечного ритма и разви-

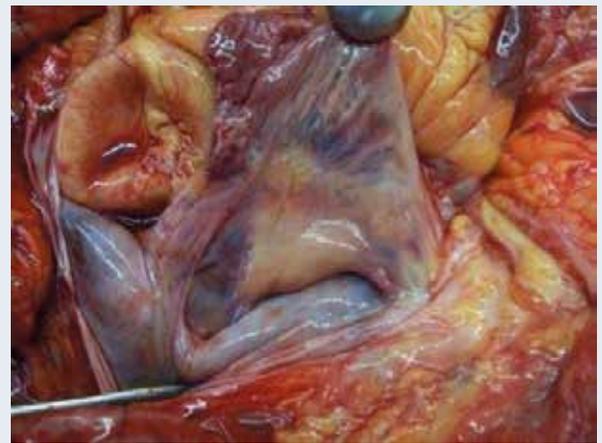


Рис. 1. Макропрепарат (область расположения синусового узла сердца) — неравномерная гиперемия, кровоизлияния.

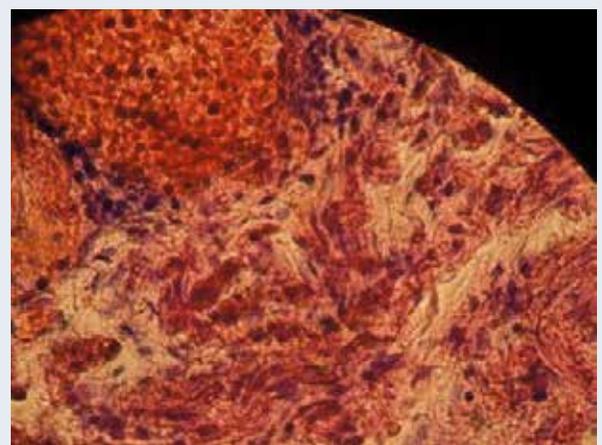


Рис. 2. Микропрепарат (область расположения синусового узла сердца) — сладжи эритроцитов в просветах кровеносных сосудов, нерезкая смешанно-клеточная воспалительная инфильтрация в их стенках и вокруг.

тию острой левожелудочковой недостаточности с летальным исходом. При гистологическом исследовании были обнаружены распространенные васкулиты, резкое полнокровие всех видов кровеносных сосудов, смешанная воспалительная инфильтрация в их стенках и за пределами, небольшие внесосудистые скопления эритроцитов (рис.2).

В заключение следует отметить, что диагностика узелкового полиартериита, особенно у детей раннего возраста, представляет собой достаточно трудную задачу. Приведенное наблюдение свидетельствует о необходимости тщательного синтеза имеющихся клинических данных и результатов до-

полнительных методов исследования для правильной постановки диагноза. Своевременная диагностика узелкового полиартериита дает основание для раннего назначения активной терапии, которая снижает риск жизнеугрожающих осложнений и приводит к увеличению частоты выживаемости до 80% в течение 5 лет [13].

Дальнейшее развитие патологического процесса у ребенка в данном случае однозначно предположить невозможно. Прогноз при современной комплексной терапии улучшается, является более оптимистичным по сравнению со взрослыми пациентами, но всегда остается серьезным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лыскина Г.А. Детская ревматология. Руководство для врачей. Под ред. А.А. Баранова, Л.К. Баженовой. М: Медицина 2002; 221—270. (Lyskina G.A. Children Rheumatology. A.A. Baranov, L.K. Bazhenova (eds). M: Medicina 2002; 221—270.)
2. Новиков П.И., Семенова Е.Н., Моисеев С.В. Современная номенклатура системных васкулитов. Клин фармакол тер 2013; 1: 70—74. (Novikov P.I., Semenova E.N., Moiseev S.V. Modern nomenclature of systemic vasculitides. Clin Pharmacol Ther 2013; 1: 70—74.)
3. Макарова Т.П., Сенек С.А., Осипова Н.В. и др. Системные васкулиты у детей. Практич мед 2010; 45: 6: 29—33. (Makarova T.P., Senek S.A., Osipova N.V. et al. Systemic vasculitis in children. Praktich med 2010; 45: 6: 29—33.)
4. Баранов А.А. Рекомендации по ведению больных васкулитами. Соврем ревматол 2009; 2: 5—9. (Baranov A.A. Recommendations for management of patients with vasculitis. Sovrem revmatol 2009; 2: 5—9.)
5. Лыскина Г.А., Римарчук Г.В., Склянская О.А. и др. Течение узелкового полиартериита, ассоциированного с вирусом гепатита В у девочки 8 лет. Педиатрия 2007; 6: 133—137. (Lyskina G.A., Rimarchuk G.V., Skljanskaja O.A. et al. Clinical course of polyarteritis nodosa associated with Hepatitis B virus in a 8 year-old girl. Pediatrija 2007; 6: 133—137.)
6. Zhou Q., Yang D., Ombrello A.K. et al. Early-onset stroke and vasculopathy associated with mutations in ADA2. N Engl J Med 2014; 370: 10: 911—920.
7. Педиатрия: национальное руководство. М: ГЭОТАР-Медиа 2009; 1: 1024. (Pediatrics: National Guide. M: GEOTAR-Media 2009; 1: 1024.)
8. Eleftheriou D., Brogan P.A. Vasculitis in children. Best Pract Res Clin Rheumatol 2009; 23: 3: 309—323.
9. Eleftheriou D., Melo M., Marks S.D. et al. Biologic therapy in primary systemic vasculitis of the young. Rheumatology 2009; 48: 8: 978—986.
10. Алексеева Е.И., Слепцова Т.В., Валиева С.И. и др. Опыт применения ритуксимаба у больного ювенильным полиартериитом. Вopr соврем педиат 2011; 2: 193—200. (Alekseyeva Ye.I., Sleptsova T.V., Valiyeva S.I. et al. Experience of treatment with rituximab in a patient with juvenile polyarteritis. Vopr sovrem pediat 2011; 2: 193—200.)
11. Скрипченко Н.В., Трофимова Т.Н., Егорова Е.С. Инфекционные васкулиты: их роль в органной патологии. Журн инфектол 2010; 1: 7—17. (Skripchenko N.V., Trofimova T.N., Egorova E.S. Infection vasculitis and their role in the organ pathology. Zhurn infektol 2010; 1: 7—17.)
12. Лыскина Г.А., Ширинская О.Г. Клиническая картина, диагностика и лечение синдрома Кавасаки: известные факты и нерешенные проблемы. Вopr соврем педиат 2013; 1: 63—73. (Lyskina G.A., Shirinskaja O.G. Clinical findings, diagnosis and treatment of Kawasaki Syndrome: known facts and unsolved problems. Vopr sovrem pediat 2013; 1: 63—73.)
13. Eleftheriou D., Dillon M.J., Tullus K. et al. Systemic polyarteritis nodosa in the young: a single-center experience over thirty-two years. Arthritis Rheum 2013; 65: 9: 2476—2485.

Поступила 24.09.14