

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-178-6-101-105

## Ретроспективный анализ патологии желудочно-кишечного тракта, ассоциированной с артериитом Такаюсу

Бородина И. Э.<sup>1,2</sup>, Спиринов А. В.<sup>1,3</sup>, Попов А. А.<sup>1</sup>, Осадчая Н. А.<sup>1,2</sup>, Козулин А. А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (Екатеринбург, Россия)

<sup>2</sup> ГБУЗ «Областная клиническая больница № 1» (Екатеринбург, Россия)

<sup>3</sup> МБУ «Центральная городская клиническая больница № 1 Октябрьского района» (Екатеринбург, Россия)

### Retrospective analysis of gastrointestinal pathology associated with Takayasu arteritis

I. E. Borodina<sup>1,2</sup>, A. V. Spirin<sup>1,3</sup>, A. A. Popov<sup>1</sup>, N. A. Osadchaya<sup>1,2</sup>, A. A. Kozulin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Urals State Medical University (Yekaterinburg, Russia)

<sup>2</sup> Sverdlovsk Regional Clinical Hospital 1 (Yekaterinburg, Russia)

<sup>3</sup> Central City Clinical Hospital № 1 of the Oktyabrsky District (Yekaterinburg, Russia)

**Для цитирования:** Бородина И. Э., Спиринов А. В., Попов А. А., Осадчая Н. А., Козулин А. А. Ретроспективный анализ патологии желудочно-кишечного тракта, ассоциированной с артериитом Такаюсу. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;178(6): 101–105. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-178-6-101-105

**For citation:** Borodina I. E., Spirin A. V., Popov A. A., Osadchaya N. A., Kozulin A. A. Retrospective analysis of gastrointestinal pathology associated with Takayasu arteritis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;178(6): 101–105. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-178-6-101-105

**Бородина Ирина Эдуардовна**, врач терапевт терапевтического отделения

**Попов Артём Анатольевич**, д.м.н., и.о. зав. кафедрой кафедры госпитальной терапии скорой медицинской помощи

**Спиринов Алексей Васильевич**, к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии и судебной медицины; заведующий патологоанатомическим отделением

**Козулин Андрей Александрович**, ассистент кафедры терапии ФПК и ПП

**Осадчая Надежда Аркадьевна**, к.м.н., доцент кафедры терапии ФПК и ПП

Irina E. Borodina, general practitioner; *ORCID orcid.org/0000-0002-5636-5928*

Artem A. Popov, M.D., Ph.D., Head, Hospital Therapy and Emergency Medicine Department; *ORCID:0000-0001-6216-2468*, *e-library SPIN: 5083-9389*, *Scopus Author ID: 24390984000*, *Researcher ID: P-5137-2015*

Alexei V. Spirin, Cand. of Med. Sci., Associate Professor of the department of pathological anatomy and forensic medicine; *ORCID: 0000-0001-5623-9027*

Andrey A. Kozulin, assistant of the department of postgraduated therapy

Nadegda A. Osadchaya, M.D., Ph.D., docent of the department of postgraduated therapy

✉ *Corresponding author:*

**Бородина Ирина Эдуардовна**  
*borodysik@mail.ru*

## Резюме

**Актуальность:** артериит Такаюсу (АТ) — системный васкулит, поражающий преимущественно крупные ветви аорты — считается редким заболеванием. Истинная частота АТ в общей популяции не оценена в силу ряда объективных и субъективных факторов. Патология желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у больных АТ изучена недостаточно и может являться как следствием основного патологического процесса, так и осложнением лекарственной терапии обсуждаемого заболевания. Необходимость анализа частоты и структуры ассоциированных с АТ поражений пищеварительной системы определяет актуальность настоящей работы.

**Цель:** дать характеристику частоты и структуры ассоциированной с АТ патологии ЖКТ по данным ретроспективного когортного исследования.

**Материалы и методы:** в ретроспективное когортное исследование включены 183 пациента с верифицированным АТ, наблюдавшиеся в Свердловской Областной Клинической больнице № 1 в период с 1979 по 2018 гг. и обследованные согласно действовавшим на период госпитализации клиническим рекомендациям, а также результаты 22 аутопсий летальных случаев из данной группы. Проведение исследования одобрено Этическим комитетом ГБУЗ ОКБ № 1

**Результаты:** прижизненно заболевания ЖКТ диагностированы у 70 (38%) из 183 участников когорты. Наиболее часто регистрировались хронический панкреатит — у 33 чел. (47%), хронический гастрит — 28 случаев (40%) и неалкогольная жировая болезнь печени — у 22 чел (31%). По данным аутопсий патология ЖКТ была подтверждена в 20 случаях (87%), при этом у 2 умерших опухоли желудка и печени впервые были диагностированы посмертно. Данные наблюдения подчеркивают важность более тщательного клинического и инструментального контроля состояния ЖКТ у больных АТ.

**Ключевые слова:** артериит Такаюсу, ЖКТ

## Summary

**Background:** Takayasu arteritis (TA) is a systemic vasculitis, affecting mainly large aortal branches. AT is considered to be a rare disease [1]. TA actual frequency in the general population is not estimated due to a number of objective and subjective factors [2]. Gastrointestinal (GI) diseases in TA patients are not sufficiently studied. GI involvement can be a consequence of the main pathological process as well as drug treatment complication. The need to analyze the frequency and structure associated with at lesions of the digestive system determines the relevance of this work.

**Objective:** in a retrospective cohort study to assess the frequency and structure of TA-associated GI pathology.

**Materials and methods:** a retrospective cohort study included 183 patients with verified TA. All had been hospitalized and observed in the Sverdlovsk regional Clinical Hospital 1 from 1979 to 2018, and were examined according to the clinical guidelines valid by the period of hospitalization. The results of 22 fatal cases autopsies were also analyzed. The study was approved by the local Ethical Committee, the Sverdlovsk Regional Clinical Hospital 1.

**Results:** GI diseases were registered in 70 (38%) of the cohort 183 participants. The most frequently registered GI disease was chronic gastritis (28 cases; 40%), nonalcoholic fatty liver disease (22 cases; 31%), chronic pancreatitis (33 cases; 47%). Meanwhile, GI lesion was confirmed in 20 cases of autopsy (87%). Moreover, 2 tumors of the stomach and hepar were revealed only postmortem.

**Conclusion:** the data obtained emphasize the importance of more thorough clinical and instrumental monitoring of the GI tract in TA patients.

**Keywords:** Takayasu arteritis (TA), GI diseases

Артериит Такаюсу (АТ) – системный васкулит, поражающий преимущественно крупные ветви аорты у пациентов моложе 50 лет – считается редким заболеванием [1]. Распространённость АТ варьирует от 0,8 до 2,6 случая на 1000 000 в зависимости от региона проживания и этнической структуры описываемой выборки, но истинная частота АТ в общей популяции не известна в силу ряда объективных и субъективных

факторов [2]. Патология желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у больных АТ изучена недостаточно и может являться как следствием основного патологического процесса, так и осложнением лекарственной терапии обсуждаемого заболевания. Необходимость анализа частоты и структуры, ассоциированных с АТ поражений пищеварительной системы определяет актуальность настоящей работы

## Материалы и методы

В ретроспективное когортное исследование включены 183 пациента с верифицированным АТ, наблюдавшиеся в Свердловской Областной Клинической больнице № 1 в период с 1979 по 2018 гг. и обследованные согласно действовавшим на период госпитализации клиническим рекомендациям, а также результаты 22 аутопсий летальных случаев из данной группы.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакетов STATISTICA 7.0 for Windows и Microsoft Excel., количественные данные представлены в виде медиан, 25% и 75%-тилей.

Проведение исследования одобрено Этическим комитетом ГБУЗ ОКБ № 1.

## Результаты

В обследованной когорте 183 пациентов возраст женщин на момент установления диагноза был 35 (24–44) лет, мужчин – 34 (26–42) лет. Срок от первых симптомов до момента установления диагноза у женщин составил 3 (1–7) года, у мужчин – 4 (1–8) года. Хирургические вмешательства по поводу осложнений АТ (операции на сосудах) были зарегистрированы у 66 пациентов когорты.

Среди 22 умерших пациентов с АТ были 12 мужчин и 10 женщин. Возраст женщин на момент верификации АТ составил 25 (16–35) лет, мужчин 38 (31–41) лет. На момент смерти возраст женщин составил 34 (31–40) года, мужчин 46 (36–56) лет. Средний срок от первых симптомов до установления диагноза составил 2 (1–4) года. Хирургические вмешательства при жизни перенесли 16 пациентов.

Следует отметить, что у 3 пациентов диагноз АТ впервые был поставлен посмертно – на основании результатов проведенного патолого-анатомического исследования. В первом случае пациент наблюдался с клиническим диагнозом «инфекционный эндокардит». При аутопсии был диагностирован АТ с формированием порока аортального клапана. У второго пациента с прижизненным диагнозом «фиброзно-мышечной дисплазии обеих почечных артерий» при гистологическом исследовании аутопсийного материала было выявлено специфическое для АТ поражение артерий. В третьем случае, при исходном подозрении на острый аппендицит, во время оперативного вмешательства был диагностирован острый артериальный мезентериальный тромбоз с некрозом кишечника и перитонитом при

наличии не измененного червеобразного отростка. При гистологическом исследовании аутопсийного материала также было выявлено специфическое для АТ поражение артерий.

Из 183 пациентов когорты заболевания желудочно-кишечного тракта выявлены в 70 (38%) случаях (см. табл. 1). Поражение брюшного отдела аорты зафиксировано у 52 (28,4%), брыжеечной артерии – у 45 (25%) и чревного ствола – у 42 (23%) пациентов. Анализ медицинской документации подтвердил наличие жалоб на боли в животе при первичном обращении у 16 (8%) пациентов.

Прижизненно наиболее часто у пациентов диагностировались неалкогольная жировая болезнь печени – 22 (31%), хронический гастрит – 28 (40%), хронический гастрит – 28 (40%) случаев.

По результатам аутопсий в 2 (9%) случаях выявлена подострая стадия артериита с морфологическими проявлениями в виде продуктивного воспаления с формированием гранулем из гигантских, плазматических клеток и макрофагов, в 21 (95%) наблюдении выявлены участки склероза и гиалиноза адвентиции артерий, деструкция эластического каркаса среднего слоя артерий и склероз стенок vasa vasorum, что соответствовало стадии склерозирования [5]. Диффузные клеточные инфильтраты с преобладанием лимфоидных и плазматических

клеток вокруг vasa vasorum отмечены во всех аутопсийных наблюдениях. Поражение брюшного отдела аорты в 6 случаях было обусловлено иммунным воспалением, а в 12 – атеросклерозом. Поражение брыжеечных артерий воспалительным процессом отмечено в 9 наблюдениях и атеросклеротическим процессом – в 4. Отходящие от чревного ствола артерии в 6 случаях имели признаки иммунного воспаления, в 2 – атеросклероза.

Вовлечение пищеварительной системы имело место в 20 из 22 аутопсийных случаев. Наиболее часто выявляли жировую дистрофию гепатоцитов – в 8 (каждый третий) случаях. В 5 наблюдениях (каждый четвертый случай) в печени отмечали морфологические изменения в виде очагового некроза гепатоцитов и лимфогистиоцитарных перипортальных инфильтратов, характерные для хронического гепатита, однако при этом инфицирование вирусом гепатита С было подтверждено только в 1 случае. Инфаркт кишечника выявлен у 3, ишемический инфаркт селезенки – у 1 умершего. У 3 умерших отмечены липоматоз и атрофия паренхимы поджелудочной железы. Кроме того, в одном случае первоначальной причиной смерти пациента стал не диагностированный при жизни низкодифференцированный блудцеобразный рак тела желудка с обширным метастазированием (см. табл. 2).

## Обсуждение

В обследованной когорте 183 пациентов у 70 (38%) были зафиксированы заболевания желудочно-кишечного тракта, что существенно превышает ранее опубликованные данные 128 пациентов с АТ, у которых вовлечение органов ЖКТ выявлено в 13%

случаев. В вышеуказанной выборке у 4 пациентов был обнаружен амилоидоз кишечника, у 3 болезнь Крона, что подтверждает возможность сочетания двух аутоиммунных заболеваний, имеющих сходные патогенетические механизмы, у одного пациента [6].

Заболевания	Случаи (n= 70, 38%)
Неалкогольная жировая болезнь печени	22 (31%)
Хронический гастрит	28 (40%)
Язвенная болезнь желудка	11 (39%)
Язвенная болезнь 12-перстной кишки	12 (17%)
Хронический панкреатит	33 (47%)
Ишемический колит	1 (1,4%)
Желчно -каменная болезнь	11 (39%)
Хронический холецистит	7 (10%)
Синдром раздраженного кишечника	5 (7%)
Хронический энтероколит	3 (4%)
Хронический гепатит неуточненного генеза	4 (5%)
Хронический вирусный гепатит В	2 (2%)
Хронический вирусный гепатит С	2 (2%)
Цирроз печени вирусного генеза (HBV+HDV)	1 (1,4%)
Цирроз печени вирусного генеза HCV	1 (1,4%)
Острый мезентериальный тромбоз	5 (7%)
Полип желчного пузыря	1 (1,4%)
Полип желудка	1 (1,4%)
Киста печени	1 (1,4%)
Гемангиома печени	1 (1,4%)
ГЭРБ	5 (7%)
Низкодифференцированный блудцеобразный рак задней стенки тела желудка с метастазами	1 (1,4%)
Опухоль печени (неуточненная)*	1 (1,4%)

Таблица 1.

Заболевания пищеварительной системы у больных артериитом Такаюсу

**Примечание:**

\* Информация о причине смерти получена от родственника.

Таблица 2

Поражение пищеварительной системы по данным аутопсий больных артериитом Такаэсу

Поражение ЖКТ	n= 20
Макроскопические данные	
Персистирующий гепатит	5 (25%)
Липоматоз и атрофия поджелудочной железы	4 (20%)
Перидуктальный склероз поджелудочной железы	2 (10%)
Острые эрозии желудка	1 (5%)
Хроническая язва	2 (10%)
Конкремент желчного пузыря	1 (5%)
Холестероз желчного пузыря	1 (5%)
Острая язва 12-перстной кишки	1 (5%)
Инфаркт кишечника	3 (15%)
Низкодифференцированный блюдцеобразный рак задней стенки тела желудка с метастазами.	1 (5%)
Микроскопическое исследование	
Жировая дистрофия гепатоцитов	8 (40%)
Гидропическая дистрофия гепатоцитов	1 (5%)
Зернистая дистрофия гепатоцитов	5 (25%)
Межуточное воспаление печени	1 (5%)
Липоматоз и атрофия поджелудочной железы	3 (15%)
Склероз поджелудочной железы	1 (5%)
Начало формирования ложных долек печени	1 (5%)
Перипортальный склероз печени	1 (5%)
Круглоклеточные инфильтраты портальных трактов	3 (15%)

В нашей когорте у 4 пациентов диагностирован хронический гепатит неуточненного генеза (см. табл. 1). К сожалению, несмотря на выявленную гипергаммаглобулинемию, не было проведено морфологического и лабораторного (ANA, ASMA, LKM, SPA/LP и др.) исследования для исключения или подтверждения аутоиммунного гепатита.

Выявленные при аутопсии признаки интерстициального воспаления в виде образования клеточного инфильтрата в строме печени могут быть следствием, как активности аутоиммунного воспаления, так и реакцией на проводимую терапию основного заболевания. Персистенция указанных изменений может приводить к развитию фиброза, а в дальнейшем – и цирроза печени, о чем свидетельствует начало формирования ложных долек печени и перипортальный фиброз, описанный в одном случае [7]. Жировая дистрофия гепатоцитов, характерная для неалкогольной жировой болезни печени выявлена в 8 случаях. В отличие от нее для вирусных гепатитов В и С характерна гидропическая дистрофия клеток печени вследствие изменения белково-синтетической функции гепатоцита, направленной преимущественно на репродукцию вируса [5]. В одном случае отмечена зернистая дистрофия гепатоцитов на фоне инфицирования вирусом гепатита С.

Склероз ткани поджелудочной железы у больных АТ может быть исходом перенесенного острого (в том числе – медикаментозного) панкреатита, ишемии органа вследствие поражения ветвей чревного ствола, а также проявлением инсулинорезистентности вследствие терапии глюкокортикоидами

[8, 9]. Липоматоз и атрофия паренхимы поджелудочной железы – наиболее частые патологические находки в поджелудочной железе выявляемые у взрослых – могут быть ассоциированы с инсулинорезистентностью [10, 11].

В то время как у 20 (90%) из 22 умерших выявлены заболевания желудочно-кишечного тракта, при жизни поражение пищеварительной системы регистрировалось только у каждого третьего пациента. Кроме того, в 2 случаях опухоли кишечника и желудка были впервые диагностированы посмертно.

В связи с АТ наиболее часто описывают развитие хронической мезентериальной ишемии, обусловленной поражением мезентериальных артерий и брюшной аорты [12]. Как отмечалось выше, описаны случаи коморбидности АТ с язвенным колитом, болезнью Крона [6, 13, 14], аутоиммунным и вирусным гепатитом и циррозом печени [15, 16].

В когорте больных АТ наиболее часто диагностировали хронический гастрит (48%), неалкогольную жировую болезнь печени (33%), хронический панкреатит (34%).

Полученные данные подчеркивают актуальность целостного подхода к ведению пациентов с АТ, мониторингования безопасности лекарственной терапии, своевременного обследования пациентов, имеющих «гастроэнтерологические» жалобы. Поскольку поражение желудочно-кишечного тракта достаточно часто встречается при артериите Такаэсу, необходим междисциплинарный подход к ведению пациентов, включающее взаимодействие ревматологов, кардиологов и гастроэнтерологов.

## Литература | References

1. Бокерия Л.А., Покровский А.В., Сокуренок Г.Ю. и др. Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий // Российский согласительный документ. – Москва, 2013. – 72 с.  
*Bokeria L. A., Pokrovsky A. V., Sokurenko G. Yu. et al.* National guidelines for the management of patients with diseases of the brachiocephalic arteries. Russian conciliation document. Moscow, 2013, 72 p.
2. Насонов Е.Л., Насонова В.А. «Ревматология. Национальное руководство». Москва. Издательство «Гэотар – Медиа». 2010. 539–567 с.  
*Nasonov E. L., Nasonova V. A.* Rheumatology. National Manual. Moscow. Publishing House “GEOTAR – Media”. 2010, PP. 539–567.
3. Бекетова Т.В., Насонов Е.Л. Инновационные методы лечения артериита Такаэсу: в фокусе ингибиторы интерлейкина 6. Собственный опыт применения тоцилизумаба, обзор литературы. Научно-практическая ревматология. 2017; 55 (5): 536–548.  
*Beketova T. V., Nasonov E. L.* Innovative Treatments For Takayasu’s Arteritis: A Focus On Interleukin-6 Inhibitors. The Authors’ Experience With Tocilizumab And A Review Of Literature. Rheumatology Science and Practice. 2017;55(5):536–548. (In Russ.)] <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2017-536-548>
4. Vargas-Alarcón G, Soto ME, Pérez-Hernández N, Cicero-Sabido R, Ramírez E, Alvarez-León E, Reyes PA. Comparative study of the residues 63 and 67 on the HLA-B molecule in patients with Takayasu’s arteritis and tuberculosis. // Cell Biochem Funct. 2008; 26(7): 820–823.
5. Лекции по общей патологической анатомии. Учебное пособие. / Под ред. академика РАН и РАМН, профессора М.А. Пальцева. – М., 2003–254 с.  
*Lectures on General pathological anatomy. Text-book. / Ed. by academician of RAS and RAMS, Professor M. A. Paltsev. M., 2003, 254 p. (in Rus.)*
6. Мухин НА, Смитиенко ИО, Новиков ПИ и др. Артериит Такаэсу: трудности диагностики, лечение и исходы в когортном исследовании у 128 больных. Клиническая фармакология и терапия. 2014;23(3):55–61  
*Mukhin NA, Smitienko IO, Novikov PI, et al.* Clinical manifestations and outcomes of Takayasu arteritis in the cohort study in 128 patients. Clinical Pharmacology and Therapy = Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya. 2014;23(3):55–61 (In Russ.)
7. Струков А.И., Серов В.В. Патологическая анатомия: учебник / А.И. Струков, В.В. Серов. – 5-съемд., стер. – М.: Литтерра, – 2010. – 880 с.  
*Strukov A. I., Serov V. V.* Pathological anatomy: text-book. – 5<sup>th</sup> ed., stereotyped. Moscow, Litterra, 2010, 880 p. (In Rus.)
8. Sarles H, Sarles J-C, Muratore R, Guien C. Chronic inflammatory sclerosis of the pancreas – An autonomous pancreatic disease? Am J Dig Dis. 1961; 6 (7): 688–698
9. Raffaele Pezzilli. Etiology of chronic pancreatitis: Has it changed in the last decade? World J Gastroenterol. 2009; 15(38): 4737–4740.
10. Kim HJ, Byun JH, Park SH, et al. Focal fatty replacement of the pancreas: usefulness of chemical shift MRI. AJR Am J Roentgenol. 2007;188:429–32. doi: 10.2214/AJR.05.1095.
11. Pezzilli R, Calculli L. Pancreatic steatosis: is it related to either obesity or diabetes mellitus? World J Diabetes. 2014;5:415–9. doi: 10.4239/wjd.v5.i4.415.
12. Morrissey S, Tan KT, Byrne JS. Takayasu arteritis with middle aortic syndrome and mesenteric ischemia treated by aortic stenting. J Vasc Surg Cases Innov Tech. 2017 23;3(3):168–170. doi: 10.1016/j.jvscit.2017.06.004.
13. Jung Yoon Pyo, Jin Su Park, Chang Ho Song, Sang Won Lee, Yong Beom Park, and Soo Kon Lee. Takayasu arteritis associated with ulcerative colitis and optic neuritis: first case in Korea. Korean J Intern Med. 2013 Jul; 28(4): 491–496.
14. You-shi Liu, You-hong Fang, Ling-xiang Ruan, You-ming Li, Lin Li, Ling-ling Jiang. Takayasu’s arteritis associated with Crohn’s disease. J Zhejiang Univ Sci B. 2009 Aug; 10(8): 631–634.
15. Isohisa I, Ishiai S, Oda H, Sasagawa Y, Numano F, Maezawa H. A case of Takayasu disease with autoimmune hepatitis. Nihon Naika Gakkai Zasshi. 1985;74(7):939–44.
16. Alokaily FI, Bzeizi K, Al-Nori R, Alqahtani S. Takayasu’s arteritis and liver transplantation: Association and implications. Saudi J Gastroenterol. 2015;21(5):337–40. doi: 10.4103/1319-3767.166201.