

# Трудности диагностики системных васкулитов с вовлечением средних и крупных сосудов и поражением почек: обзор литературы и описание трех случаев

Е.В. Захарова<sup>1,2,3</sup>, Т.А. Макарова<sup>1</sup>, Е.С. Леонова<sup>1</sup>, Е.С. Столяревич<sup>3</sup>, О.А. Воробьева<sup>4</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина» ДЗ г. Москвы, 125284, Российская Федерация, Москва, 2-й Боткинский пр., д. 5

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, 125993, Российская Федерация, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

<sup>3</sup> ГБОУ Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, 127473, Российская Федерация, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

<sup>4</sup> Национальный Центр Клинической Морфологической Диагностики, 192283, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Олеко Дундича, д. 8, корпус 2

## Diagnostics of kidney damage in the medium and large vessels vasculitis – review and presentation of three cases

E.V. Zakharova<sup>1,2,3</sup>, T.A. Makarova<sup>1</sup>, E.S. Leonova<sup>1</sup>, E.S. Stolyarevich<sup>3</sup>, O.A. Vorobyova<sup>4</sup>

<sup>1</sup> S.P. Botkin City Hospital, 5, 2<sup>nd</sup> Botkinsky dr., Moscow, 125284, Russian Federation

<sup>2</sup> Russian Medical Academy of Postgraduate Education, 2/1 Barrikadnaya str., bild. 1, Moscow, 125993, Russian Federation

<sup>3</sup> A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, 20 Delegatskaya str., p. 1, Moscow, 127473, Russian Federation

<sup>4</sup> National Centre for Clinical Morphological Diagnostics, 8 Oleko Dundich str., korp. 2, Saint-Petersburg, 192283, Russian Federation

**Ключевые слова:** узелковый полиартериит, артериит Такаясу, артериальная гипертензия, функция почек, аневризма почечной артерии, инфаркт почки, псевдотумор, гранулема, фокальный сегментарный гломерулосклероз, иммуносупрессивная терапия

### Резюме

Согласительная конференция по пересмотру номенклатуры васкулитов 2012 относит к группе васкулитов с вовлечением сосудов среднего калибра узелковый полиартериит и болезнь Кавасаки, а к группе васкулитов с вовлечением сосудов крупного калибра – артериит Такаясу и гигантоклеточный артериит.

Узелковый полиартериит представляет собой некротизирующий васкулит с поражением артерий мелкого и среднего калибра. Вовлечение почек при узелковом полиартериите отмечается в 50-60% случаев, характеризуется развитием множественных инфарктов почек и формированием аневризм внутрипочечных артерий, что ведет к ишемии коры почек и клинически проявляется преимущественно развитием артериальной гипертензии и нарушением почечной функции при относительно

Адрес для переписки: Елена Викторовна Захарова  
e-mail: helena.zakharova@gmail.com

Corresponding author: Elena V Zakharova  
e-mail: helena.zakharova@gmail.com

скудном мочевом синдроме. Внепочечная симптоматика узелкового полиартериита многообразна и включает поражения различные варианты кожи, мышц, суставов, нервной системы, желудочно-кишечного тракта и сердца.

Артериит Такаюсу представляет собой васкулит, часто гранулематозный, поражающий артерии крупного калибра – преимущественно аорту и ее крупные ветви. Более чем в половине случаев у пациентов с артериитом Такаюсу в результате сужения одной или обеих почечных артерий и/или аорты развивается артериальная гипертензия, в ряде случаев тяжелая. Помимо гипертензии, при артериите Такаюсу наблюдается также поражение мышц, суставов, кожи, сердца, желудочно-кишечного тракта, дыхательной и нервной системы, обусловленное ишемией.

Мы представляем обзор литературы по диагностике и лечению узелкового полиартериита и артериита Такаюсу, иллюстрированный описанием двух случаев узелкового полиартериита и одного случая артериита Такаюсу с необычными вариантами поражения почек – аневризма магистральной почечной артерии и псевдотуморы почек при узелковом полиартериите, и вторичный фокальный сегментарный гломерулосклероз при артериите Такаюсу, которые демонстрируют трудности диагностики и эффективность иммуносупрессивной терапии при этих редких заболеваниях. Во всех трех случаях наблюдалась артериальная гипертензия, умеренное обратимое нарушение функции почек и множественные системные проявления, которые мы подробно обсуждаем в комментариях.

### Abstract

2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides defines polyarteritis nodosa as a medium vessels vasculitis – a necrotizing arteritis of medium or small arteries, and Takayasu arteritis as large vessel vasculitis, often granulomatous, affecting aorta and its primary branches. Polyarteritis nodosa typically affects skin, joints, peripheral nervous system, digestive tract and kidneys. Kidney involvement, observed in up to 60% of cases, includes multiple infarctions, aneurisms formation and glomerular ischemia, clinically presenting mostly with arterial hypertension and decline of kidney function; proteinuria usually absent or mild, but if present – is a hallmark of worse outcome. Takayasu arteritis in more than 50% of cases presents with arterial hypertension due to the narrowing or occlusion of renal arteries and/or aorta, accompanied by the clinical features of skin, joints, muscles, heart, digestive tract and nervous system ischemic damage.

Here we present a literature review, including diagnostic criteria and other common features, differential diagnostics, and treatment of polyarteritis nodosa and Takayasu arteritis. We illustrate the review with three cases, two of polyarteritis nodosa and one of Takayasu arteritis with unusual and severe kidney damage – main renal artery aneurism and kidney pseudotumors in polyarteritis nodosa, and secondary focal segmental glomerulosclerosis in Takayasu arteritis, demonstrating diagnostic difficulties and efficacy of immunosuppressive treatment in these rare conditions. All three patients presented with arterial hypertension, reversible decline of kidney function, and multiple systemic signs and symptoms, which we discuss in details in our comments. We also discuss pathology findings; kidney histology study performed after nephrectomy in both cases of polyarteritis nodosa, in the case of Takayasu arteritis kidney biopsy was available.

**Key words:** *polyarteritis nodosa, Takayasu arteritis, arterial hypertension, kidney function, renal artery aneurism, kidney infarction, pseudotumor, granuloma, focal segmental glomerulosclerosis, immunosuppression*

## Список сокращений

АГ	Артериальная гипертензия
АК	Аортальный клапан
АКТГ	Адренокортикотропный гормон
АР	Аортальная регургитация
АТ	Артериит Такаюсу
АФП	Альфафетопротеин
АЦЦП	Антитела к циклическому цитруллиновому пептиду
БЦА	Брахиоцефальные артерии
ВСА	Внутренняя сонная артерия
ВТК	Ветвь тупого края
ВЭБ	Вирус Эпштейна-Барр

ГЛЖ	Гипертрофия левого желудочка
ДВИ	Диффузно-взвешенное исследование
ЗСЛЖ	Задняя стенка левого желудочка
ИКД	Измеряемый коэффициент диффузии
ИР	Индекс резистентности
КА	Коронарные артерии
КАГ	Коронароангиография
КИН	Контраст-индуцированная нефропатия
ЛГ	Лютеинизирующий гормон
ЛК	Клапан легочной артерии
ЛКА	Левая коронарная артерия

ЛП	Левая почка
ЛСК	Линейная скорость кровотока
МЖП	Межжелудочковая перегородка
МК	Митральный клапан
МР	Митральная регургитация
ОА	Огибающая артерия
ОБА	Общая бедренная артерия
ОБП	Органы брюшной полости
ОГК	Органы грудной клетки
ОСА	Общая сонная артерия
ПА	Почечная артерия
ПБА	Поверхностная бедренная артерия
ПВТ	Противовирусная терапия
ПКА	Правая коронарная артерия
ПКЛА	Подключичная артерия
ПМЖВ	Передняя межжелудочковая ветвь
ПП	Правая почка
СДЛА	Систолическое давление в легочной артерии
ТК	Трикуспидальный клапан
ТП	Толщина паренхимы почек
УП	Узелковый полиартериит

ФВ	Фракция выброса
ФК	Функциональный класс
ФСГ	Фолликулостимулирующий гормон
ХГЧ	Хорионический гонадотропин
ХМ-ЭКГ	Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру
ХС	Холестерин
ХСН	Хроническая сердечная недостаточность
ЭС	Экстрасистолия
ACR	Американская коллегия ревматологов
С1q	С1q компонент комплемента
С3	С3 компонент комплемента
С4	С4 компонент комплемента
СНСС	Согласительная конференция Чэпел-Хилл
FFS	Шкала пяти факторов
FITS	Флюоресцеинизотиоцианат
KDIGO	Инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек
PAS	Реактив Шиффа
T1	Время, за которое спины 63% протонов возвращаются к равновесному состоянию
T2	Время, за которое спины 63% протонов сдвигаются по фазе под действием соседних протонов

## Введение

Согласительная конференция (Chapel Hill Consensus Conference – СНСС) по пересмотру номенклатуры васкулитов 2012 года относит к группе васкулитов с вовлечением сосудов среднего калибра узелковый полиартериит (УП) и болезнь Кавасаки, а к группе васкулитов с вовлечением сосудов крупного калибра – артериит Такаясу (АТ) и гигантоклеточный артериит [1].

УП представляет собой некротизирующий артериит с поражением мелких и средних сосудов без признаков гломерулонефрита и васкулита артериол, капилляров и венул и не ассоциированный с наличием АНЦА [1]. Вовлечение почек при УП наблюдается в 50–60% случаев, характеризуется ишемией клубочков вследствие сужения внутрипочечных артерий, развитием множественных инфарктов почек и формированием аневризм внутрипочечных артерий и клинически проявляется преимущественно развитием артериальной гипертензии (АГ) и нарушением почечной функции при относительно скудном мочевом синдроме. Внепочечная симптоматика УП многообразна и включает поражения кожи, мышц, суставов, нервной системы, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и сердца [2–6].

Диагностические критерии УП, разработанные Американской коллегией ревматологов (American College of Rheumatology – ACR) в 1990 году, включают 10 признаков:

1. Потеря веса  $\geq 4$  кг
2. Сетчатое ливедо
3. Болезненность/уплотнение яичек

4. Миалгии/слабость в ногах
5. Моно- или полиневропатия
6. Повышение диастолического АД свыше 90 мм рт.ст.
7. Повышение уровня мочевины или креатинина крови, не обусловленное гипогидратацией или обструкцией мочевых путей
8. Наличие HBsAg или анти-HBV антител в сыворотке крови
9. Наличие аневризм или окклюзии висцеральных артерий при ангиографии
10. Наличие полиморфноядерных нейтрофилов в артериях среднего или мелкого калибра по данным гистологического исследования

Диагноз УП устанавливается при наличии как минимум трех критериев, при этом чувствительность составляет 82%, а специфичность – 87% [7].

По данным крупного ретроспективного исследования [6], в котором при включении пациентов использовались как критерии ACR, так и клинические признаки, изложенные в отчете СНСС 1994 года [8], у пациентов с УП наблюдалось более 25 симптомов, которые можно объединить в 12 групп:

1. Системные проявления
  - Лихорадка, общее недомогание, потеря веса
2. Невропатия
  - Множественные мононевриты, полиневропатия
3. Артралгии и/или миалгии крупных мышц
  - Боли в суставах и/или диффузные боли в конечностях
4. Кожные проявления
  - Сетчатое ливедо, пурпура, язвы кожи
5. Поражение почек
  - Повышение креатинина, гематурия, протеннурия

6. Артериальная гипертензия
    - Впервые возникшая АГ
  7. Поражение ЖКТ
    - Боли в животе, кишечные кровотечения
  8. Орхит
    - Боли в яичках, отек мошонки
  9. Поражение центральной нервной системы
    - Инсульты, заторможенность
  10. Поражение периферических сосудов
    - Перемежающаяся хромота, ишемия, некрозы
  11. Поражение сердца
    - Кардиомиопатия, перикардит
  12. Поражение органов дыхания
    - Инфильтраты, узелки, полости в легких
- Специфичных для УП лабораторных признаков нет, обычно выявляются ускорение СОЭ и повышение уровня С-реактивного белка (СРБ), а также изменения, характеризующие органное поражение [2-6, 8].
- Согласно прогностической шкале пяти факторов (Five Factor Score – FFS) для УП выделены наиболее значимые негативные факторы, причем поражение почек и ЖКТ являются самыми неблагоприятными, а наличие двух и более факторов ассоциировано с 46%-ной смертностью в течение 5 лет [9]:
1. Повышение креатинина крови >139,7 мкмоль/л
  2. Протеинурия
  3. Кардиомиопатия
  4. Поражение ЖКТ
  5. Поражение центральной нервной системы
- Заболеваемость УП колеблется в широких пределах: от 1,6-4,6 до 30-45 случаев на 1 млн населения в год, а распространенность – от 2 до 33 случаев на 1 млн населения [10, 11]. Соотношение мужчин и женщин оценивается как 1,6:1-2:1, возраст дебюта, как правило, 45-65 лет, хотя заболевание может поражать и пациентов других возрастных групп, в том числе подростков и детей [12, 13].
- АТ представляет собой артериит, часто гранулематозный, поражающий преимущественно аорту и/или ее крупные ветви [1]. При этом поражение аорты, как правило, носит неравномерный характер, однако возможно тотальное повреждение с развитием панаортита. Более чем в половине случаев у пациентов с АТ в результате сужения одной или обеих почечных артерий и/или аорты развивается АГ. Кроме того, наблюдаются разнообразные симптомы, характеризующие вовлечение кожи, мышц, суставов, сердца, ЖКТ, дыхательной и нервной системы [14-18].
- Диагностические критерии АТ, разработанные АСР в 1990 году, включают 6 признаков:
1. Возраст дебюта до 40 лет
  2. Слабость в конечностях
  3. Снижение пульсации на лучевых артериях
  4. Разница систолического АД между правой и левой рукой >10 мм рт.ст.
  5. Шум над подключичными артериями или над аортой

6. Признаки сужения или окклюзии аорты, ее легочных ветвей, крупных проксимальных артерий верхних или нижних конечностей при артериографии, не обусловленные атеросклерозом или фибромускулярной дисплазией
- Диагноз АТ устанавливается при наличии как минимум трех критериев, при этом чувствительность составляет 90,5%, а специфичность – 97,8% [19].
- Клинические проявления АТ, по данным наиболее крупных исследований [14-18], включают более 30 симптомов, которые можно объединить в 12 групп:
1. Системные проявления
    - Слабость, потеря веса, субфебрилитет
  2. Артралгии
    - Артралгии или миалгии
  3. Отсутствие или ослабление пульса на периферических артериях
    - Асимметричное ослабление пульса, преимущественно на лучевых артериях, ишемические язвы кожи конечностей, в редких случаях гангрена
  4. Слабость в конечностях
    - Подключичный синдром обкрадывания (steal-syndrome – стил-синдром), в том числе с синкопальными эпизодами, слабость и боли в верхних и нижних конечностях
  5. Шум над артериями
    - Шум над подключичными, лучевыми, сонными и абдоминальными артериями, шум над аортой
  6. Различия показателей АД между правой и левой рукой
    - Различия показателей АД между правой и левой рукой >10 мм рт.ст., снижение АД на обеих руках при повышенном АД на нижних конечностях
  7. Артериальная гипертензия
    - Впервые возникшая АГ
  8. Стенокардия
    - Стенокардия, инфаркты миокарда
  9. Поражение ЖКТ
    - Боли в животе, диарея, желудочно-кишечные кровотечения
  10. Поражение кожи
    - Узловатая эритема, язвенная пиодермия
  11. Поражение органов дыхания
    - Боли в грудной клетке, одышка, кровохарканье, легочная гипертензия
  12. Поражение нервной системы
    - Головокружения, обмороки, головные боли, ортостатизм, судороги, инсульты, нарушения зрения
- Лабораторные признаки АТ неспецифичны и включают ускорение СОЭ, повышение уровня СРБ, анемию, лейкоцитоз и тромбоцитоз [14, 18].
- Заболеваемость АТ колеблется в пределах 0,4 до 2,6 случаев на 1 млн населения в год, а распространенность – от 4 до 33 случаев на 1 млн населения и зависит от региона, наибольшая распространенность отмечается в Азиатских странах [20-23]. Жен-

пациенты составляют 80-90% пациентов с АТ, возраст дебюта колеблется от 10 до 40 лет [19, 24].

Мы приводим ниже три клинических наблюдения, иллюстрирующие трудности диагностики и особенности поражения почек при этих редких заболеваниях.

### Случай 1. Больной А., 1988 года рождения

**История настоящего заболевания:** в апреле 2016 г. появились болезненные узелки на коже конечностей и боли в левом яичке (здесь и далее основные клинические симптомы и лабораторные данные представлены в Таблице 1).

Спустя 5 месяцев присоединились боли в мышцах и суставах, высокий субфебрилитет, принимал НПВС с кратковременным эффектом.

Еще через 2 месяца выявлено повышение АД и ускорение СОЭ; при УЗИ почек патологии не найдено. Диагностирована узловая эритема, продолжал прием НПВС без эффекта.

Спустя еще 2 месяца выявлены протеинурия, микрогематурия, тромбоцитоз, повышение уровня СРБ и антитела класса IgG к вирусу Эпштейна-Барр (ВЭБ) и capsidному антигену ВЭБ при отсутствии репликации вируса; РФ, антитела к циклическому цетруллиновому пептиду (АЦЦП), антитела к ДНК, АНА, аФА и АНЦА – в норме, посевы крови стерильны. Диагностирована хроническая ВЭБ-инфекция, назначена противовирусная терапия (ПВТ) – без эффекта.

Через 4 месяца после начала ПВТ обнаружен лейкоцитоз, сохранялись тромбоцитоз и высокий уровень СРБ. При УЗИ и УЗДС выявлено уменьшение размеров левой

почки (ЛП) с обеднением внутривенного кровотока и изменения левого яичка. Заподозрено новообразование яичка, исследованы онкомаркеры и гормональный профиль: простат-специфический антиген, АГ, ФСТ, эстрадиол, прогестерон, пролактин, тестостерон, АКТГ, кортизол, альдостерон, АФП, и свободный бета-ХГЧ – в норме.

ПВТ прекращена, выполнены КТ органов брюшной полости (ОБП) и почек с контрастным усилением и КТ-ангиография, выявлены аневризма и проксимальная окклюзия левой почечной артерии (ПА), снижение экскреторной функции ЛП (Рис. 1). Отмечено повышение креатинина крови.

31 мая 2017 г. пациент был госпитализирован в отделение сосудистой хирургии ГKB им. С.П. Боткина.

**Жалобы при поступлении** на общую слабость, повышение температуры тела, боли в спине, боли в мышцах, потерю веса.

**Состояние при поступлении** средней тяжести. В ясном сознании, температура тела 37,8°C, ЧДД 19 в 1 мин, ЧСС 92 в 1 мин, АД 160/95 мм рт.ст. на правой и левой руке. Пониженного питания, кожа бледная, влажная, болезненные узелки на коже верхних конечностей. Отеков нет. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Суставы на вид не изменены, подвижность не ограничена. Дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца ясные, ритм правильный. Живот мягкий, чувствительный в левом верхнем квадранте, кишечные шумы выслушиваются, симптомов раздражения брюшины нет. Печень +2 см из-под реберной дуги, край закругленный, безболезненный, селезенка и почки не пальпируются. Мочеиспускание безболезненное, диурез 850 мл/сутки, моча обычного цвета. Стул в норме. Левое яичко уплотнено, болезненное при пальпации.

Таблица 1 | Table 1

Основные клинические и лабораторные данные пациента А.  
Main clinical and laboratory data of patient A.

	Узелки на коже, боли в яичке	Т тела °С	Динамика веса кг	АД мм рт.ст.	СОЭ мм/час	Нв г/л	Тр х10 <sup>9</sup> /л	Л х10 <sup>9</sup> /л	СРБ мг/л	Креатинин мкмоль/л	ПУ г/л	Эр в п/зр.
04.16	+											
09.16	+	до 38		140/90								
11.16	+	до 38	-2	180/100	44	137	388	8,9	125	0,1	4-7	
01.17	+	до 38	-3	170/100	32	136	448		77	96		
25.05.18												
27.05.17	+	до 38	-4	160/100	33	147	433	10,4	98	163	0,6	6-7
01.06.17	+	37,8	-5	160/95	52	71	612	14,5	165	150	1,0	4-5
14.06.17												
27.06.17	+	36,9	-6	120/80	73	99	467	8,7	99	126	нет	1-2
28.06.17												
10.07.17	-	36,7	+2	120/80	35	122	395	11,3	0,9	125	нет	0-1
19.07.17	-	36,5	+3	120/80	27	137	315	10,5	1,0	109	нет	0-1
20.07.17												
12.04.18	-	36,6	+4	130/80	19	143	151	8,5	7,1	121	0,13	3-5
15.04.18												
13.09.18	-	36,7	+5	130/80	13	135	321	7,0	3,6	116	нет	10-15

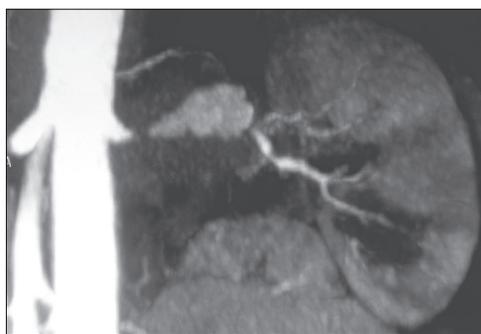


Рис. 1. Больной А. Компьютерная томография, КТ-ангиография. Аневризма левой почечной артерии с проксимальной окклюзией и обеднением внутрипочечного кровотока левой почки

Fig. 1. Case 1. CT scanning, CT-angiography. Left renal artery aneurysm with proximal occlusion and renal blood flow reduction

### Данные обследования

Сохранялись лейкоцитоз, тромбоцитоз, ускорение СОЭ, повышение уровня креатинина и СРБ, протеинурия, микрогематурия; впервые выявлены анемия и лейкоцитурия до 40 в п/зр., мочевины 13,1 ммоль/л, сывороточное железо 10,7 мкмоль/л; холестерин (ХС), мочевая кислота, общий белок, альбумин, электролиты, глюкоза, билирубин, трансаминазы – в пределах нормы. Скрининг на сифилис, сывороточные гепатиты, ВИЧ, туберкулез – отрицательный.

ЭКГ, рентгенография органов грудной клетки, Эхо-КТ – без патологии.

УЗИ органов брюшной полости и почек: незначительная гепатомегалия, поджелудочная железа и селезенка – без патологии; правая почка (ПП) 110×45 мм, паренхима ее не изменена, толщина паренхимы (ПП) 17 мм; ЛП 84×50 мм, паренхима гиперэхогенная, ТП до 14 мм; объемное образование в проекции основного ствола левой ПА – аневризма ПА с тромбозом полости аневризмы и паравазальной гематомой.

**Оперативное лечение:** 2 июня 2017 г. выполнена резекция аневризмы левой ПА с аллопротезированием. В послеоперационном периоде отмечена стойкая лихорадка, не уступавшая массивной антибактериальной терапии, нарастание лейкоцитоза, УЗДС выявило ухудшение внутрипочечного кровотока левой почки при сохранной проходимости протеза. На 11 сутки выполнена левосторонняя нефрэктомия. По данным гистологического исследования операционного материала диагностированы инфаркт почки и тромбоз почечной артерии.

**Консультация нефролога в отделении сосудистой хирургии:** наиболее вероятен диагноз узелкового полиартериита. Рекомендовано дополнительное гистологическое исследование операционного материала.

**Гистологическое исследование операционного материала.** Световая микроскопия выполнена на парафиновых срезах с использованием окрасок ге-



матоксилином-эозином, PAS-реакции и трихромом по Массону.

Почка (Рис. 2) с выраженным мультифокальным нарушением гистоархитектоники стенок артерий среднего калибра в виде отека, массивной трансмуральной и периваскулярной инфильтрации, представленной нейтрофильными лейкоцитами и гистиоцитами, грубоволокнистого

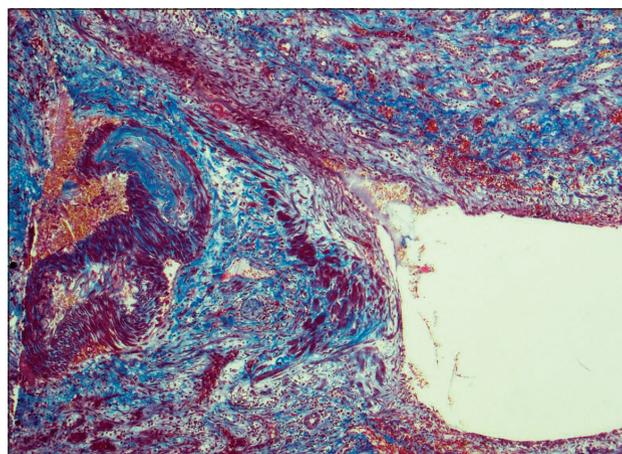
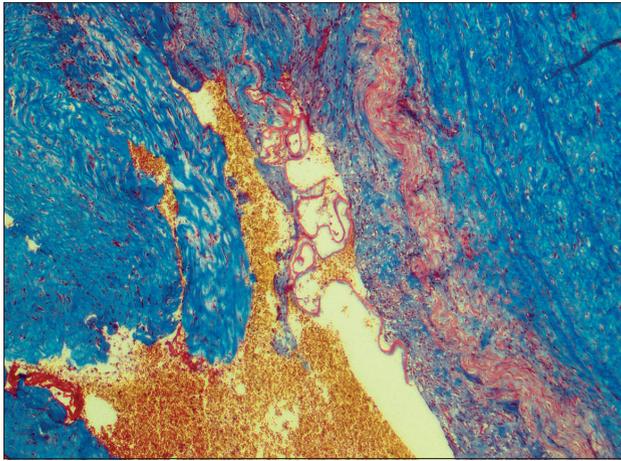


Рис. 2. Больной А. Операционный материал, почка. Артерия среднего калибра с резким утолщением стенки и нарушением гистоархитектоники слоев за счет отека, неравномерного грубоволокнистого фиброза и густой трансмуральной и периваскулярной инфильтрации, представленной нейтрофильными лейкоцитами и гистиоцитами; с формированием псевдоаневризматического расширения. Соседняя артерия среднего калибра с тотальной обтурацией просвета в результате очагового выраженного фиброза. Окраска трихромом по Массону; увеличение x40

Fig. 2. Case 1. Removed kidney. The wall of a middle size artery markedly thickened, forms pseudoaneurysmal widening, and shows histological architecture disturbance due to the edema, dense transmural and perivascular infiltration by polymorphonuclear leukocytes and histiocytes, and irregular coarse fibrosis. Nearby medium size artery with severe irregular focal fibrosis of the wall and total occlusion of the lumen. Masson's trichrome; x40

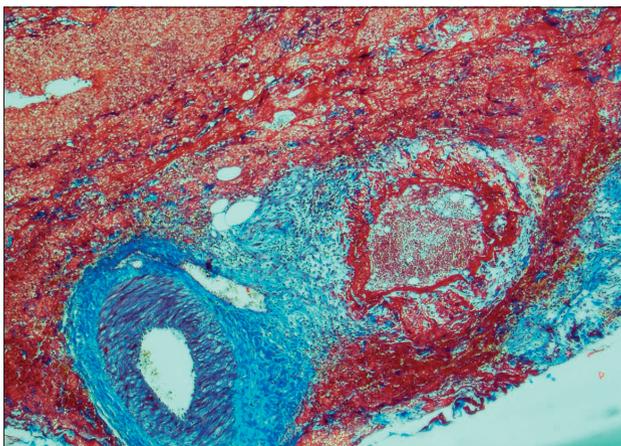


**Рис. 3.** Больной А. Операционный материал, почечная артерия. Стенка почечной артерии с сегментарно сохраненной внутренней эластической мембраной, выраженным субэндотелиальным фиброзом, неравномерным тяжелым склерозом и гиалинозом. Окраска трихромом по Массону; увеличение x40

**Fig. 3.** Case 1. Removed main renal artery. The renal artery wall with segmentally preserved internal elastic membrane, marked subendothelial fibrosis, and severe irregular sclerotic and hyalinosis. Masson's trichrome; x40

фиброза; с субтотальной обтурацией просветов сосудов; с многочисленными псевдоаневризмами в бифуркационных участках; с крупноочаговыми кортикальными ишемическими и геморрагическими некрозами и тотальным острым канальцевым некрозом; без патологических изменений со стороны клубочков, артериол и артерий малого калибра; без кортикального тубуло-интерстициального фиброза.

Почечная вена тотально обтурирована эритроцитарным тромбом.



**Рис. 4.** Больной А. Операционный материал, мочеточник. Артерия среднего калибра с резким утолщением стенки за счет периваскулярного фиброза; псевдоаневризматическое расширение стенки с тяжелым отеком и циркулярным фибриноидным некрозом. Окраска трихромом по Массону; увеличение x40

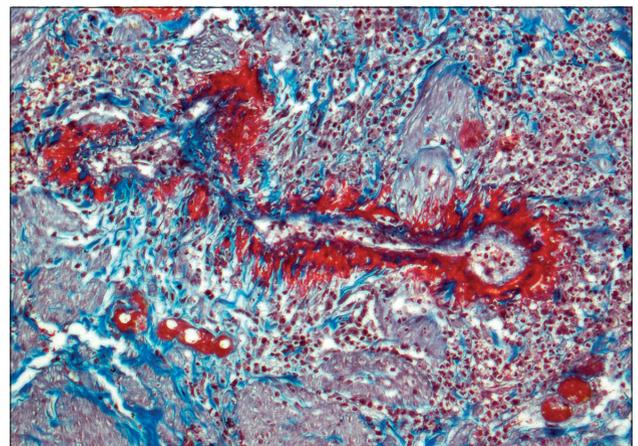
**Fig. 4.** Case 1. Removed ureter. The wall of a medium size artery sharply thickened due to perivascular fibrosis, forms pseudoaneurysmal widening with severe edema and overt circular fibrinoid necrosis. Masson's trichrome; x40

Почечная артерия (Рис. 3) с резким утолщением стенки, нарушением ее целостности и гистоархитектоники слоев за счет склероза и гиалиноза; с сегментарно сохраненной внутренней эластической мембраной, тяжелым субэндотелиальным фиброзом, очаговой лимфо-гистиоцитарной инфильтрацией и скоплениями гемосидерофагов. В просвете сосуда тромботические массы различной степени давности: с клеточной реакцией, признаками организации и реканализации; свежие тромботические массы без клеточной реакции.

Мочеточник (Рис. 4-5) с эрозивно-язвенным поражением слизистой оболочки; с резким утолщением стенки за счет выраженного отека и массивной лейкоцитарной инфильтрации всех слоев; с множественными интрамуральными некрозами и выраженным карioreксисом нейтрофильных лейкоцитов. Стенки артерий малого и среднего калибров диффузно резко утолщены за счет нейтрофильной лейкоцитарной инфильтрации, с циркулярным трансмуральным фибриноидным некрозом, с формированием псевдоаневризм. Выраженный фибринозный перигуретерит с массивными наложениями фибрина, лейкоцитарной инфильтрацией и выраженным карioreксисом.

Гистологическое заключение: узелковый полиартериит — диффузный сегментарный трансмуральный некротизирующий и склерозирующий васкулит с поражением почечной артерии и артерий среднего калибра ткани почки и стенки мочеточника, с формированием псевдоаневризм и тромбозом, крупноочаговые ишемические и геморрагические кортикальные некрозы ткани почки, тромбоз почечной вены. Флегмонозно-язвенный уретерит, фибринозный перигуретерит.

На 12 сутки после нефрэктомии пациент был переведен в нефрологическое отделение ГКБ им. С.П. Боткина.



**Рис. 5.** Больной А. Операционный материал, мочеточник. Артерия малого калибра с циркулярным нарушением гистоархитектоники слоев за счет отека, плотной нейтрофильной лейкоцитарной инфильтрации и массивного фибриноидного некроза. Окраска трихромом по Массону; увеличение x100

**Fig. 5.** Case 1. Removed ureter. The wall of a small size artery with histological architecture disturbance due to the edema, dense polymorphonuclear leukocytes infiltration and massive fibrinoid necrosis. Masson's trichrome; x100

**Установлен диагноз:**

**Основное заболевание:** узелковый полиартериит с поражением кожи, мышц, суставов, органов мошонки, почек: аневризма левой почечной артерии, множественные инфаркты левой почки; внутрикожные узелки; артралгии; миалгии; левосторонний орхит

**Осложнения:** Артериальная гипертензия 2 степени. Тромбоз полости аневризмы и разрыв аневризмы с образованием паравазальной гематомы; тромбоз левой почечной вены; флегмонозно-язвенный левосторонний уретерит; фибринозный левосторонний периуретерит. Состояние после левосторонней нефрэктомии от 14.06.2017. Анемия тяжелой степени, вторичный тромбоцитоз.

**Дальнейшее лечение и наблюдение:**

Проведен «пульс» метилпреднизолона (МП) 500 мг, назначен МП внутрь в дозе 24 мг/сутки. Через 2 недели после начала терапии температура стойко нормальная, АД 120/80 мм рт.ст., кожные узелки и орхит разрешились, прибавил в весе, СРБ, креатинин, показатели клинического анализа крови и общего анализа мочи – в норме.

Еще через 2 недели, после предварительной криоконсервации спермы, начата «пульс»-терапия циклофосфамидом (ЦФ) в дозе 1000 мг 1 раз в месяц, с постепенным снижением дозы МП.

Через 8 месяцев от начала терапии ЦФ достигнута суммарная доза 8000 мг, доза МП снижена до 4 мг/сутки. Температура тела стойко нормальная, кожа чистая, АД, СРБ и показатели клинического и биохимического анализа крови и общего анализа мочи в норме. УЗИ и УЗДС ПП без патологии. Терапия ЦФ завершена, назначен азатиоприн (АЗА) в дозе 150 мг/сутки, доза МП оставлена прежней – 4 мг/сутки.

Еще через 5 месяцев – состояние удовлетворительное, жалоб нет, АД, СРБ и показатели клинического и биохимического анализов крови и в норме. Протеинурия

отсутствует, небольшая микрогематурия. УЗИ ПП – без патологии. Рекомендовано продолжить поддерживающую терапию в прежнем объеме.

Общая длительность наблюдения составила 16 месяцев.

**Случай 2. Больная М., 1954 года рождения**

**Перенесенные заболевания:** длительное время избыточный вес, варикозное расширение вен и эпизодические отеки нижних конечностей.

**История настоящего заболевания:** в 2010 г. при случайном обследовании выявлены повышение АД и железодефицитная анемия (ЖДА) легкой степени (здесь и далее основные клинические симптомы и лабораторные данные представлены в Таблице 2), нерегулярно принимала препараты железа и иАПФ.

Через 4 года выявлено ускорение СОЭ, повышение уровня СРБ.

Спустя еще год перенесла пневмонию (разрешившуюся на фоне антибактериальной терапии), выявлено усугубление ЖДА, тромбоцитоз; креатинин крови в норме. КТ органов грудной клетки (ОГК), ЭХО-КТ, колоноскопия – значимой патологии не найдено.

На следующий год – повторная пневмония (антибактериальная терапия с эффектом), но сохранялись ЖДА, тромбоцитоз и ускорение СОЭ; креатинин крови и общий анализ мочи в норме. КТ ОГК, УЗИ ОБП, почек и малого таза, ЭГДС – значимой патологии не выявлено. Принимала препараты железа внутрь.

Еще через год появились слабость, одышка, субфебрилитет, усугубилась тяжесть ЖДА, выявлены выраженный тромбоцитоз, следовая протеинурия; креатинин крови в норме. При ЭГДС признаков желудочного кровотечения не найдено. УЗИ ОБП и почек: диффузные изменения пе-

Таблица 2 | Table 2

**Основные клинические и лабораторные данные пациентки М.****Main clinical and laboratory data of patient M.**

	Язвы кожи	Т тела °С	Динамика веса кг	АД мм рт.ст.	СОЭ мм/час	Нв г/л	Тр х10 <sup>9</sup> /л	Л х10 <sup>9</sup> /л	СРБ мг/л	Креатинин мкмоль/л	ПУ г/л	Эр в п/зр.
2010				150/90		99	309	8,6				
2015				150/90	Λ				Λ			
2016						71	526			61		
01.17		38,6		140/90	120	75	484			65	нет	0-1
02.17		37,0			45	82	536	10,7				
04.18					62	51	746			85	0,1	0-1
22.06.18				Левосторонняя нефрэктомия								
10.18	+	до 38										
20.12.18	+	37,6	- 5	180/100	120	104	402	10,6	91	120	0,18	10-11
29.12.18				Преднизолон								
02.01.19	+	36,8		140/90	67	117	451	12,6		108		
17.01.19	+	36,9	+ 2	160/100	101	117	275	18,2	37,8	92	0,17	1-2
05.03.19	+	36,7	+ 8	150/100	58	122	256	10,5		96	0,09	0-1
01.10.19	-	36,6	- 12	140/90	27	125	240	9,5	24	91	0,08	0-1
28.01.20	-	36,5	- 15	130/80	30	135	331	9,4	18	83	0	0

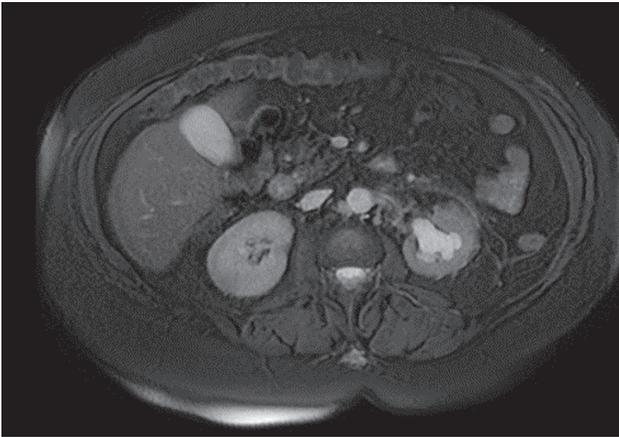


Рис. 6. Больная М. Магнитно-резонансная томография, объемное образование левой почки

Fig. 6. Case 2. MRI imaging. Left kidney mass

чени и поджелудочной железы, расширение чашечно-лоханочной системы (ЧЛС) АП, объемное образование АП. Получала препараты железа внутривенно без эффекта.

Спустя месяц выполнена МРТ почек с контрастированием, выявлено объемное образование АП (заподозрена уротелиальная опухоль), уменьшение размеров АП (Рис. 6), объемное образование средней трети ПП малых размеров.

**Оперативное лечение:** еще через месяц пациентка была госпитализирована урологическое отделение по месту жительства, 22.06.2018 выполнена левосторонняя нефрэктомия, по данным гистологического исследования операционного материала диагностирован ксантогранулематозный пиелонефрит.

После операции состояние несколько улучшилось, однако через 4 месяца возобновился высокий субфебрилитет, наросла слабость, преимущественно в ногах, появились язвочки на коже конечностей, отметила потерю веса.

**Консультация нефролога в ГКБ им. С.П. Боткина:** диагноз ксантогранулематозного пиелонефрита вызывает сомнения, дифференциальный диагноз между полиангиитом с гранулематозом и саркоидозом. Рекомендовано дополнительное гистологическое исследование операционного материала.

**Гистологическое исследование операционного материала.** Пересмотр готовых стеклопрепаратов (окраски гематоксилин-эозином и по Циллю-Нильсену) и дополнительное светооптическое исследование, выполненное на парафиновых срезах с использованием окрасок гематоксилином-эозином, PAS-реакции, трихромом по Массону, импрегнации солями серебра по Джонсу и по Гомори-Грокотт, по Циллю-Нильсену, орсеином.

**Почка (Рис. 7-9):** стенки артерий среднего калибра и отдельных артерий мелкого калибра с нарушением гистоархитектоники слоев, с тотальной и субтотальной обтурацией просветов за счет тяжелых изменений различной степени давности, а именно: деструкция медиального гладкомышечного слоя; нарушение целостности внутренней и наружной эластических пластинок; грубоволокнистый фиброз; трансмуральный фибриноидный

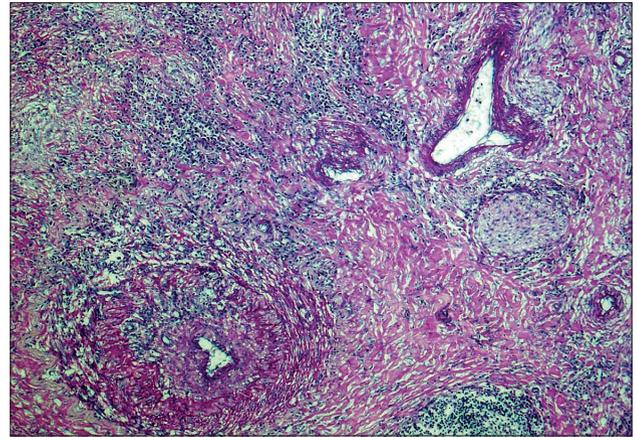


Рис. 7. Больная М. Операционный материал, почка. Артерия среднего калибра с нарушением гистоархитектоники слоев стенки за счет массивной трансмуральной и периваскулярной инфильтрации и грубоволокнистого фиброза; облитерирующий эндартериит с резкой обтурацией просвета сосуда.

Окраска PAS-реакция; увеличение x40

Fig. 7. Case 2. Removed kidney. Middle size artery with histological architecture disturbance due to the dense transmural and perivascular infiltration and coarse fibrosis; obliterating endarteritis with the lumen occlusion. PAS; x40

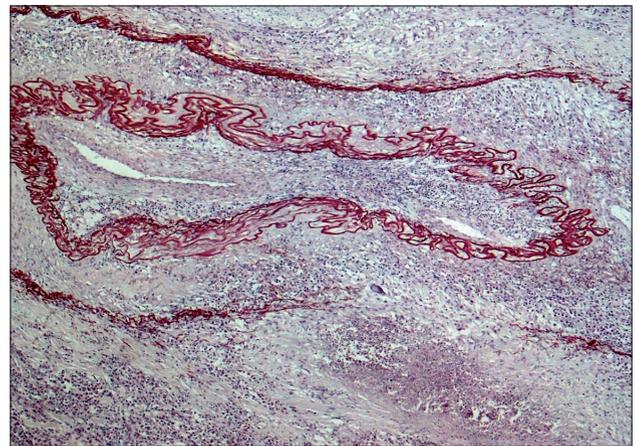
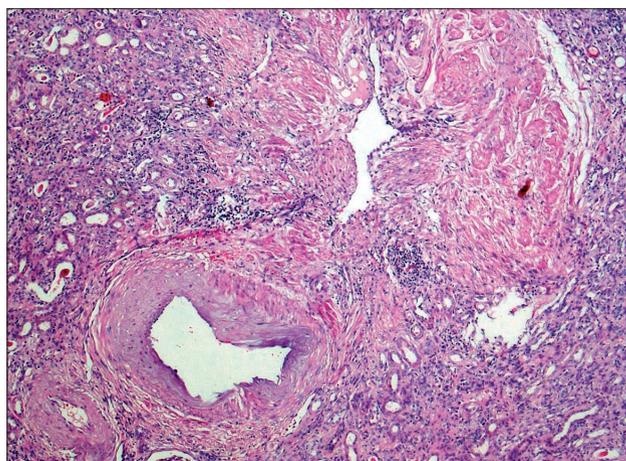


Рис. 8. Больная М. Операционный материал, почка. Артерия среднего калибра: облитерирующий эндартериит; массивная трансмуральная и периваскулярная инфильтрация, представленная нейтрофильными лейкоцитами с выраженным кариорексисом, лимфоцитами, плазматическими клетками и гистиоцитами, с формированием единичных гигантских многоядерных клеток, с нарушением целостности наружной эластической пластинки и деструкцией медиального гладкомышечного слоя.

Окраска орсеином; увеличение x40

Fig. 8. Case 2. Removed kidney. Middle size artery: obliterating endarteritis; massive transmural and perivascular infiltration by polymorphonuclear leukocytes with marked karyorhexis, lymphocytes, plasma cells and histiocytes, with occasional giant multinucleate cells; disrupted external elastic membrane and destruction of smooth muscle media. Orsein; x40

некроз с массивной инфильтрацией, представленной нейтрофильными лейкоцитами с выраженным кариорексисом, лимфоцитами, плазматическими клетками и гистиоцитами, с формированием многоядерных гигантских клеток; облитерация просветов сосудов воспалительной



**Рис. 9.** Больная М. Операционный материал, почка. Артерия среднего калибра с нарушением целостности гладкомышечного слоя и сформировавшейся «псевдоаневризмой». Окраска гематоксилином-эозином; увеличение  $\times 40$

**Fig. 9.** Case 2. Removed kidney. Middle size artery with destruction of smooth muscle layer and pseudoaneurysmal widening. H&E;  $\times 40$

клеточной инфильтрацией; тромбоз просветов сосудов и реканализация тромбов; сливающиеся фибриноидные некрозы с формированием гранулем; псевдоаневризмы артерий среднего калибра. Стенки артериол значительно утолщены за счет гипертрофии мышечного слоя. Вены и венулы без патологических изменений. Клубочки преимущественно сохранны; с микрогранулемой в зоне сосудистого полюса единственного клубочка; с полным и вторичным сегментарным гломерулосклерозом и мелко-сегментарными фиброзными полулуниями в единичных клубочках ( $<1\%$ ). Диффузное тяжелое хроническое тубуло-интерстициальное воспаление с преимущественным поражением мозгового слоя и юстамедуллярной зоны коркового слоя. Диффузный выраженный тубуло-интерстициальный фиброз (50-60%). Слизистая оболочка ЧАС без значимых диагностических особенностей. Признаков микобактериального и микотического поражений нет.

**Гистологическое заключение:** диффузный сегментарный, трансмуральный некротизирующий и склерозирующий артериит ткани почки с преимущественным поражением сосудов среднего калибра; с острым, подострым и хроническим облитерирующим эндартериитом, гранулематозным компонентом и формированием псевдоаневризм. Полный ( $<1\%$ ) и вторичный сегментарный ( $<1\%$ ) гломерулосклероз; сегментарные фиброзные полулуния ( $<1\%$ ). Выраженное вторичное, преимущественно юстамедуллярно-медуллярное, тубуло-интерстициальное воспаление с диффузной фолликулоподобной инфильтрацией. Диффузный выраженный тубуло-интерстициальный фиброз (50-60%).

**19 декабря 2018 г. пациентка была госпитализирована в нефрологическое отделение ГКБ им. С.П. Боткина**

**Жалобы:** слабость, повышение температуры тела, болезненные язвочки на коже конечностей, потеря веса на 5 кг.

**При поступлении:** состояние средней тяжести. В ясном сознании, температура тела  $37,6^{\circ}\text{C}$ , ЧДД 20 в 1 мин, ЧСС 78 в 1 мин, АД 180/100 мм рт.ст. на правой и левой руке. Повышенного питания, кожа бледная, сухая. На коже плечевой области слева и на правой голени язвенные дефекты, покрытые геморрагической корочкой (Рис. 10). Умеренные отеки и трофические изменения кожи нижних конечностей. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Суставы на вид не изменены, подвижность не ограничена. Дыхание, проводится во все отделы, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Язык влажный. Живот мягкий, безболезненный во всех отделах, печень, селезенка и почки пальпации не доступны. Мочепускание безболезненное, диурез 1500 мл/сутки, моча обычного цвета. Стул в норме.

#### **Данные обследования**

Легкая анемия, умеренный лейкоцитоз и тромбоцитоз, значительное ускорение СОЭ и повышение уровня СРБ, незначительная протеинурия и микрогематурия, впервые выявлено повышение креатинина крови; мочевины 12,6 ммоль/л, сывороточное железо 6,8 мкмоль/л; ХС, мочевая кислота, общий белок, альбумин, электролиты, глюкоза, билирубин, трансаминазы, РФ, антитела к ДНК, С3, С4, АНЦА – в пределах нормы. Скрининг на сифилис, сывороточные гепатиты, ВИЧ, туберкулез – отрицательный. ЭКГ, рентгенография ОГК – без значимой патологии.

УЗИ и УЗДС ПП: размеры 130x52 мм, контуры ровные, нижняя половина почки представлена опухолевидным гетерогенным несколько гипозоногенным аваскулярным образованием 75x67x70 мм с нечеткими неровными контурами, обгибаемым сосудами по периферии; оставшаяся паренхима нормальной эхогенности, однородная, до 20 мм; чашечно-лоханочная система не расширена; конкременты не выявлены; правая ПА имеет плавный S-образный изгиб, на всем протяжении линейная скорость кровотока (ЛСК) повышена до 180 сек, ЛСК по междольевым, дуговым и сегментарным артериям также не-



**Рис. 10.** Больная М. Язва кожи

**Fig. 10.** Case 2. Skin ulcer

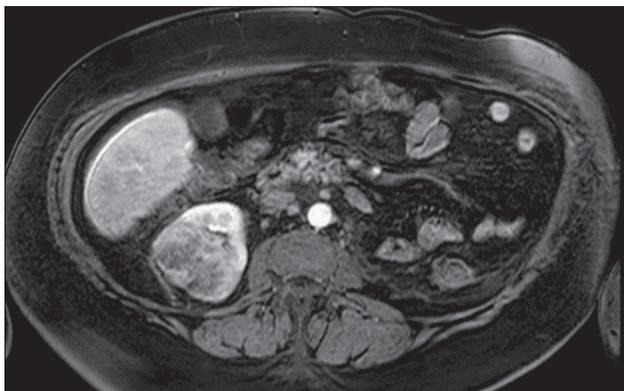


Рис. 11. Больная М. Магнитно-резонансная томография, объемное образование единственной правой почки

Fig. 11. Case 2. MRI imaging. Right kidney mass



Рис. 12. Больная М. УЗИ единственной правой почки, полный регресс опухолевидного объемного образования на фоне кортикостероидной терапии

Fig. 12. Case 2. Right kidney ultrasound, showing complete regress of the pseudotumor under the corticosteroid treatment

сколько повышены. Индекс резистентности (ИР) повышен на разных участках от 0,77- до 0,65.

МРТ ОБП и почек (Рис. 11): размеры ПП 115×70×82 мм; в нижнем полюсе определяется округлой формы солидное образование, деформирующее внешний контур почки, размерами 69×42×71 мм, (на МР-томограммах от 03.05.2018 размеры образования 15×15×15 мм), имеющее неоднородный гипоинтенсивный МР-сигнал при Т2-исследовании, ИКД, изоинтенсивный МР-сигнал при Т1-исследовании, неоднородно гиперинтенсивный МР-сигнал на ДВИ, коэффициент диффузии 0,75-1,76×10<sup>-13</sup> мм<sup>2</sup>/с. После внутривенного введения 20 мл контрастного вещества определяется его неравномерное накопление вышеописанным образованием, максимально выраженное в артериальную и венозную фазу, ослабевающее в паренхиматозную фазу. Почечная вена не утолщена, увеличенных лимфатических узлов в области ворот почки и параортально не выявлено. В области ложа удаленной почки патологических образований, накапливающих контрастное вещество, не выявлено. Печень, поджелудочная, селезенка, надпочечники — без патологии.

#### Установлен диагноз

**Основное заболевание:** узелковый полиартериит с поражением почек и кожи: некротизирующий и склерозирующий

артериит почечных сосудов преимущественно среднего калибра с гранулематозным компонентом и образованием псевдоаневризм; состояние после левосторонней нефрэктомии от 22.06.2018; язвы кожи.

**Осложнения:** анемия легкой степени, железодефицитная, вторичный тромбоцитоз. Артериальная гипертензия 2 степени.

**Сопутствующие заболевания:** Экзогенно-конституциональное ожирение 2 степени. Варикозная болезнь нижних конечностей, хроническая венозная недостаточность 1 степени.

#### Лечение и дальнейшее наблюдение

Начата терапия МП — «пульсы» в суммарной дозе 1000 мг, затем МП внутрь в дозе 16 мг/сутки, температура тела быстро нормализовалась, самочувствие улучшилось. В связи с фоновой артериальной гипертензией получала также и АПФ и бета-блокаторы.

Через 3 недели после начала терапии температура тела стойко нормальная, слабость уменьшилась, тромбоцитоз ликвидировался, нормализовался креатинин крови; вместе с тем сохранялась легкая анемия, ускорение СОЭ и повышение СРБ. По данным УЗИ и УЗДС ПП — положительная динамика в виде уменьшения в размерах опухолевидного образования правой почки; АСК и ИР в сосудах ПП в пределах возрастной нормы. Терапия МП продолжена в дозе 16 мг/сутки.

Через 2 месяца после начала терапии — анемия легкой степени, умеренное ускорение СОЭ, в остальном лабораторные показатели в норме. По данным УЗИ и УЗДС ПП — дальнейшая положительная динамика в виде уменьшения в размерах опухолевидного образования правой почки. С учетом значительной прибавки в весе и неудовлетворительной коррекции АД начато постепенное снижение дозы МП.

Через 13 месяцев после начала терапии — состояние удовлетворительное, жалоб нет, температура нормальная, язвочки на коже эпителизовались. Доза МП снижена до 4 мг/сутки, АД контролируется удовлетворительно, вес снизился. Показатели клинического анализа крови, креатинин и общий анализ мочи — в норме, умеренное повышение уровня СРБ. По данным УЗИ опухолевидное образование ПП полностью подверглось обратному развитию (Рис. 12). Рекомендовано продолжить поддерживающую терапию МП в дозе 4 мг/сутки.

Общая длительность наблюдения составила 14 месяцев.

#### Случай 3. Больной Ш., 1987 года рождения

**Семейный анамнез** отягощен — отец пациента умер в возрасте 40 лет от острой сердечной недостаточности.

**История настоящего заболевания:** в 2012 г. появились головные боли, выявлено повышение АД, назначены АПФ, препараты принимал нерегулярно (здесь и далее основные клинические симптомы и лабораторные данные представлены в Таблице 3).

Через 2 года усилились головные боли, выполнено УЗДС брахиоцефальных артерий (БЦА), выявлен сте-

Таблица 3 | Table 3

## Основные клинические и лабораторные данные пациента Ш.

## Main clinical and laboratory data of patient S.

	Сетчатое ливедо	Головные боли	Динамика веса кг	АД мм рт.ст.	СОЭ мм/час	Нв г/л	Тр $\times 10^9/\text{л}$	Л $\times 10^9/\text{л}$	СРБ мг/л	Креатинин мкмоль/л	ПУ г/л	Эр в п/зр.
2012		+		160/100								
2014		+										
10.17		+										
03.18		+		180/100						102	3,3	
10.18		+	- 8	200/100							4,3	
16.11.18	+	+	- 10	S 160/100 D 120/80	120	144	419	8,1	31	126	6,0	3-5
24.12.18	КТ-ангиография, коронароангиография											
21.12.18	+	+		150/100		146	265	6,7		167		
10.01.19	+	+		S 140/100 D 120/80	114	132	477	5,9	9,4	147	6,6	0-1
11.01.19	Преднизолон											
25.02.19	+	-	+ 2	S 120/100 D 120/90	47	97	657	8,2	131	119	1,7	0-1
07.05.19	-	-	+ 3	S 140/105 D 120/90	48	107	391	11,7	5,9	93	2,8	0-1
	Азатиоприн											
23.07.19	-	-		S 130/90 D 120/90	53	107	332	8,0	17,9	107	2,7	0-1

ноз правой подключичной артерии (ПКЛА) в 1 сегменте 80% с полным стил-синдромом и стенозы обеих общих сонных артерий (ОСА) 20-30% и обеих внутренних сонных артерий (ВСА) 25-30%. Принимал различные гипотензивные препараты без существенного эффекта.

Еще через 3 года после перенесенной пневмонии появились отеки нижних конечностей.

Спустя еще 5 месяцев появились перебои в работе сердца, на ЭКГ зарегистрирована желудочковая экстрасистолия (ЭС), выявлена протеинурия; общий белок крови 54 г/л, ХС в норме. УЗДС БЦА – полный стил-синдром справа. При Эхо-КГ выявлены сочетанный порок митрального клапана (МК) с преобладанием недостаточности, митральная регургитация (МР) 3 ст.; сочетанный порок аортального клапана (АК) с преобладанием недостаточности, аортальная регургитация (АР) 2 ст.; гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ); снижение фракции выброса (ФВ) до 44%; повышение систолического давления в легочной артерии (СЛА) до 30 мм рт.ст. УЗИ почек без патологии. Диагностирован артериит Такаясу, рекомендован прием амиодарона и блокаторов кальциевых каналов.

В течение последующих 7 месяцев ухудшилось зрение на правом глазу, отметил потерю веса, сохранялись отеки и повышение АД, выросла протеинурия. Выявлен положительный ВА – 58,1 сек (норма 30-38 сек) С3, С4, АНЦА и АНА в пределах нормы. Получал диуретики, отеки ликвидировались.

15 ноября 2018 г., пациент был госпитализирован в нефрологическое отделение ГКБ им. С.П. Боткина

**Жалобы:** слабость, головные боли, слабость в ногах.

**При поступлении:** состояние относительно удовлетворительное. В ясном сознании, температура тела 36,7°C, ЧДД 16 в 1 мин. Пульс 78 в 1 мин, асимметричный, D<S, АД 120/80 мм рт.ст. на правой руке, 160/100 мм рт.ст. на левой руке. Постоен, кожа умеренно бледная, пальмарная и плантарная эритема, сетчатое ливедо тыльных поверхностей кистей и стоп, формирующийся сухой некроз ногтевой фаланги указательного пальца правой руки (Рис. 13). Отеков нет. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Суставы на вид не изменены, подвижность их не ограничена. Дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца звучные, ритм правильный, выслушивается грубый систолический шум над всеми точками аускультации сердца, над сонными артериями и над правой подключичной артерией. Живот мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень у края реберной дуги, селезенка и почки не пальпируются. Мочевыделение безболезненное, диурез 1800 мл/сутки, моча обычного цвета. Стул в норме.

**Данные обследования**

Значительное ускорение СОЭ, умеренный тромбоцитоз, повышение уровня СРБ; анемии и лейкоцитоза нет, креатинин крови в норме, массивная протеинурия, незначительная микрогематурия; мочевая кислота 654 мкмоль/л, ХС 10,7 ммоль/л, ЛПВП 1,44 ммоль/л, ЛПНП 5,76 ммоль/л, КА 5,24, ТГ 5,35 ммоль/л; мочевины, сывороточное железо, общий белок, альбумин, электролиты, глюкоза, билирубин, трансаминазы, АДГ, иммуноглобулины, С3, С4, РФ, АНЦА – в пределах нормы. Скрининг на сифилис, сывороточные гепатиты, ВПЧ – отрицательный.



Рис. 13. Больной Ш. Пальмарная и плантарная эритема, сетчатое ливедо, формирующий некроз концевой фаланги указательного пальца правой руки

Fig. 13. Case 3. Palmar and plantar erythema, livedo reticularis, ischemic necrosis of the right forefinger phalangette.

Рентгенография ОГК без патологии. ЭГДС – аксиальная хиатальная грыжа 1-2 ст., эрозивный гастродуоденит.

ЭКГ – синусовая тахикардия, желудочковая ЭС, изменения миокарда с недостаточностью кровоснабжения нижнебоковой стенки левого желудочка. Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру (ХМ-ЭКГ) – признаков достоверной депрессии сегмента ST не выявлено.

УЗДС БЦА, аорты, артерий нижних конечностей, ПА – утолщение стенок ОСА, стеноз 1 сегмента правой ПКЛА 80-90%, полный стил-синдром; утолщение абдоминальной аорты без признаков стенозирования; кальцификация медики общих бедренных артерий (ОБА) и поверхностных бедренных артерий (ПБА) со стенозированиям просвета ОБА 25-30%, ПБА 55-60%; гемодинамически значимых стенозов ПА не выявлено.

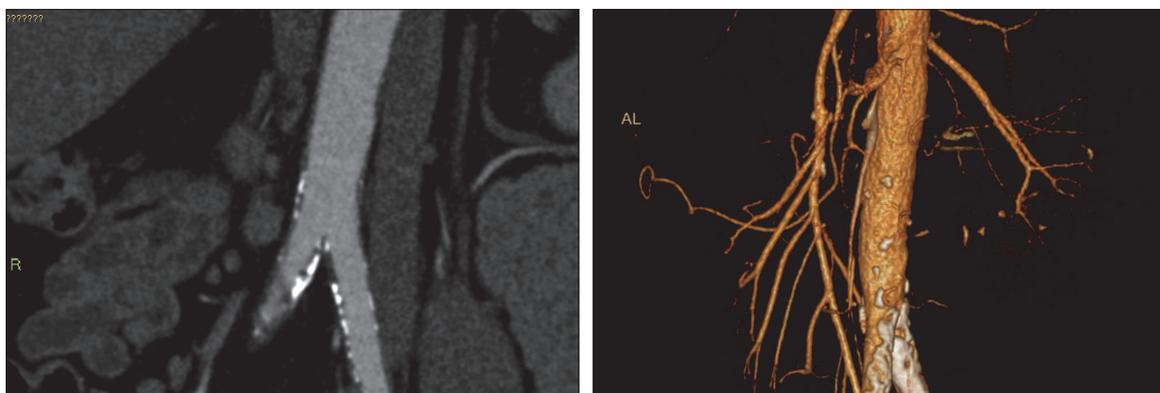


Рис. 14. Больной Ш. Компьютерная томография, КТ-ангиография. Стеноз левой наружной подвздошной артерии, признаки атеросклероза

Fig. 14. Case 3. CT scanning, CT-angiography. Left external iliac artery stenosis with the features of atherosclerosis

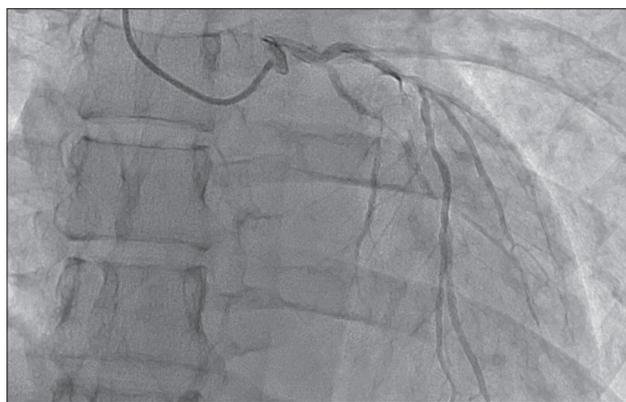


Рис. 15. Больной Ш. Коронароангиография.  
Стеноз коронарных артерий

Fig. 15. Case 3. Coronarography. Coronary artery stenosis

*Эхо-КГ: стенки аорты умеренно уплотнены, кальциноз створок АК с небольшим ограничением их открытия, незначительный аортальный стеноз, значительная хроническая компенсированная АР. Кальциноз створок МК с небольшим ограничением их открытия, незначительный митральный стеноз, значительная хроническая компенсированная МР. Умеренные изменения створок клапана легочной артерии (ЛК) и трикуспидального клапана (ТК). Концентрическая ГЛЖ – МЖП 16 мм, ЗСАЖ 18 мм. Незначительная дилатация левого предсердия. ФВ 53%, зоны акинезии не выявлены. Жидкости в перикарде, в плевральных полостях, и застойных явлений в печени нет.*

*КТ органов брюшной полости и почек с контрастным усилением и КТ-ангиография: стеноз подвздошно-бедренных сегментов с обеих сторон (Рис. 14).*

*Коронароангиография (КАГ): ствол АКА без стенозирования. ПМЖВ диффузно изменена, контуры неровные, стеноз 70%. ОВ диффузно изменена, стеноз 70%. ВТК диффузно изменена стеноз 70%. ПКА диффузно изменена с неровностью контуров, стеноз 70% (Рис. 15).*

*Глазное дно – окклюзия верхне-височной ветви центральной вены сетчатки правого глаза.*

**Выполнена пункционная биопсия почки. Гистологическое исследование биопсийного материала.**

*Световая микроскопия выполнена на парафиновых срезах с использованием окрасок гематоксилин-эозином, PAS, трихром по Массону, Конго красным. В препарате 11 клубочков, 2 из которых полностью склерозированы. Оставшиеся клубочки немного увеличены в размерах, в 3 из них определяются крупные участки склероза капиллярных петель с образованием сращений с капсулой Боумена (Рис. 16-17). Пролиферативных изменений нет, стенки капиллярных петель не утолщены, одноконтурные.*

*Диффузно-очаговый склероз интерстиция и атрофия канальцев, занимающие около 30-40% площади паренхимы. Неспецифическая лимфоцитарная инфильтрация интерстиция в зонах склероза. Выраженная очаговая дистрофия канальцевого эпителия.*

*Артерии – выраженный артериосклероз. Гипертрофия мышечного слоя.*

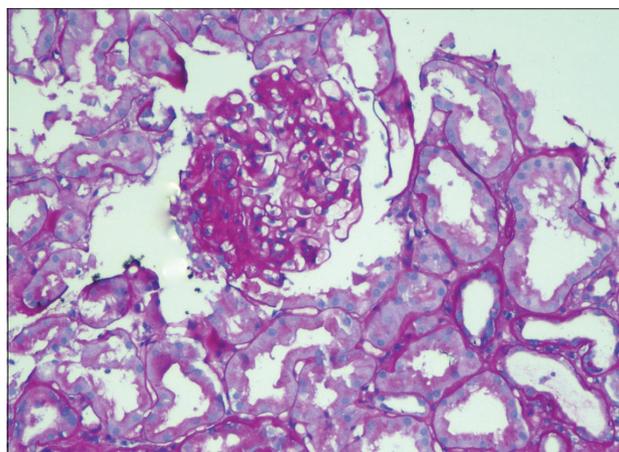


Рис. 16. Больной Ш. Биопсия почки. Клубочек без мезангиальной и эндокапиллярной гиперклеточности. Стенки капиллярных петель не утолщены, одноконтурные. Участок сегментарного склероза капиллярных петель с гипертрофией подоцитов в этой зоне и образованием синехии с капсулой Боумена.  
Окраска PAS-реакция; увеличение x100

Fig. 16. Case 3. Kidney biopsy. Glomerulus without mesangial or endocapillary proliferation. Capillary walls thin, without double-contours. Segmental sclerosis of the capillary loops with hypertrophy of podocytes and adhesion to the Bowman's capsule.

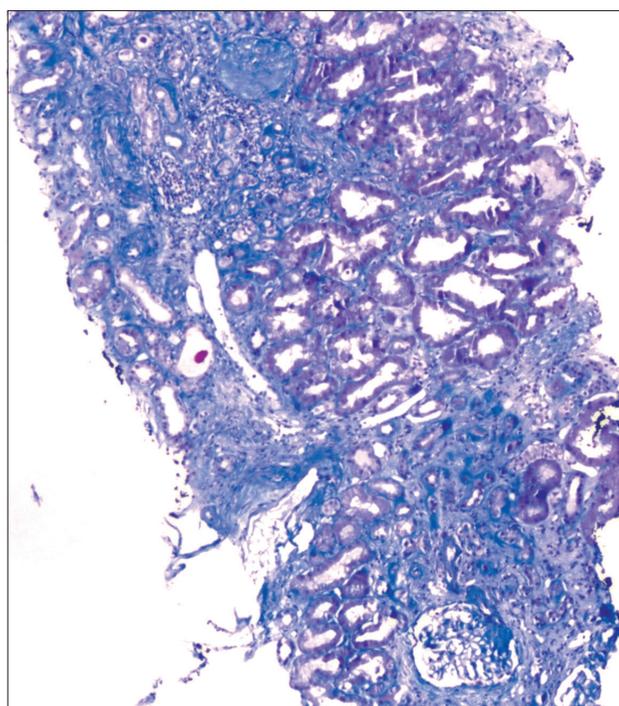


Рис. 17. Больной Ш. Биопсия почки. Два клубочка, один из них полностью склерозирован, в другом имеется участок сегментарного склероза капиллярных петель, расположенный в области сосудистого полюса. Диффузно-очаговый фиброз интерстиция и атрофия канальцев. Имеется одна артерия с выраженным артериосклерозом.  
Окраска трихромом по Массону; увеличение x40

Fig. 17. Case 3. Kidney biopsy. Two glomeruli, one of them completely sclerosed, another with segmental sclerosis of the capillary loops nearby the vascular pole. Diffuse-focal interstitial fibrosis and tubular atrophy. One artery with the features of prominent arteriosclerosis. Masson's trichrome; x40

Артериолы — имеются артериолы с выраженными инсудативными изменениями по типу субэндотелиального циркулярного артериологипертонии.

Окраска Конго красным — негативна.

Иммунофлуоресцентное исследование выполнено на замороженных срезах с использованием FITC-конъюгированных антител к человеческим IgA, IgG, IgM, C3, C1q, kappa, lambda, фибрину. Все окраски негативны за исключением депозитов IgM++ в участках склероза капиллярных петель.

**Заключение:** гипертонический нефроангиосклероз. Фокальный сегментарный гломерулосклероз.

#### **Установлен диагноз:**

**Основное заболевание:** артериит Такаясу с поражением аорты, правой подключичной артерии, брахиоцефальных артерий, артерий нижних конечностей, аортального и митрального клапанов и коронарных артерий.

**Осложнения:** артериальная гипертензия 3 ст. Гипертонический нефроангиосклероз, вторичный фокальный и сегментарный гломерулосклероз. Вторичная гиперурикемия. Окклюзия верхней височной ветви центральной вены сетчатки. Полный стил-синдром справа. Сочетанный комбинированный аортальный и митральный порок сердца с преобладанием аортальной и митральной недостаточности, ХСН 2А ст. Дислипидемия, распространенный атеросклероз

**Сопутствующие заболевания:** аксиальная хиатальная грыжа 1-2 степени. Эрозивный гастродуоденит.

#### **Лечение и дальнейшее наблюдение**

Через 2 недели после завершения обследования (и по достижении эпителизации эрозий желудка на фоне терапии ингибиторами протонной помпы) начата терапия МП в дозе 36 мг в сутки и аспирином в дозе 75 мг/сутки в сочетании со статинами. К этому времени креатинин крови, несколько повысившийся после выполнения КАГ и КТ-ангиографии, снизился, АД контролировалось применением блокаторов кальциевых каналов и препаратов центрального действия.

Через полтора месяца после начала терапии состояние улучшилось, прекратились головные боли, прибавил в весе, уменьшились явления сетчатого ливедо и эритемы ладоней и стоп, эпителизовался некроз в области ногтевой фаланги 2 пальца правой руки, нормализовались АД и уровень креатинина крови, снизилась протеинурия. Вместе с тем, отмечались повторные носовые кровотечения, выявлена ЖДА (при контрольной ЭГДС и колоноскопии источников кровотечения не обнаружено), усугубился тромбоцитоз, повысился уровень СРБ. Сохранялась гиперурикемия, диагностированы атрофический ринит и стероидный диабет. Назначен инсулин.

Через 4 месяца после начала терапии МП ухудшился контроль АД и уровня гликемии, периодически возникали боли за грудиной. Сохранялась легкая анемия, тромбоцитоз ликвидировался, уровень СРБ нормализовался, креатинин крови оставался нормальным, протеинурия — умеренной. ЭКГ — без динамики. При ХМ-ЭКГ зафиксирована постоянная косонисходящая депрессия сегмента ST, максимально до 2 мм. К терапии добавлены бета-

блокаторы, начато снижение дозы МП, назначен АЗА в дозе 100 мг/сутки

Через 3 месяца после начала цитостатической терапии доза МП снижена до 20 мг/сутки. АД контролировалось удовлетворительно, жалобы только на мышечную слабость в нижних конечностях, однако сохранялась легкая ЖДА при отсутствии тромбоцитоза, небольшое повышение уровня СРБ и ускорение СОЭ. ЭКГ — без динамики. Доза АЗА увеличена до 150 мг/сутки, рекомендовано продолжить снижение дозы МП.

Длительность наблюдения составила 8 месяцев.

## **Обсуждение**

Одним из наиболее частых симптомов как УП, так и АТ, является артериальная гипертензия, причем для УП она входит в диагностические критерии, а при АТ наблюдается более чем в половине случаев. Основным фактором формирования АГ в контексте васкулитов с вовлечением сосудов среднего и крупного калибра служит ишемия почечной ткани, стимулирующая активность РААС. Поражение сосудов среднего калибра, свойственное УП, приводит к сужению внутрипочечных артерий, развитию множественных инфарктов почек и формированию аневризм внутрипочечных артерий, в результате чего возникает ишемия коры почек. Для АТ характерно сужение одной или обеих почечных артерий, что закономерно приводит к развитию ишемической нефропатии [2-7, 14-15]. У всех наших пациентов наблюдалась АГ разной степени тяжести (Таблицы 1-3), причем если в первом и третьем случаях это была впервые возникшая в молодом возрасте АГ, то во втором случае имело место значительное усугубление АГ у пациентки пожилого возраста. Следует отметить, что именно сочетание многообразных системных проявлений с АГ послужило отправной точкой для диагностического процесса.

### **Комментарии к случаю 1**

У первого пациента отмечались потеря веса более 4 кг, болезненность яичка, боли в мышцах, повышение диастолического АД выше 90 мм рт.ст., повышение креатинина крови выше 139,7 мкмоль/л, окклюзия внутрипочечных артерий и гистологические признаки их поражения с нейтрофильной инфильтрацией. Таким образом, наличествовали 7 из 10 диагностических критериев АСР для УП [7], тогда как для установки диагноза достаточно всего 3 критериев.

Кроме того, длительный высокий субфебрилитет, поражение кожи, артралгии, ускорение СОЭ, тромбоцитоз, лейкоцитоз, повышение уровня СРБ, протеинурия и микрогематурия, не относящиеся к диагностическим критериями, но часто наблюдающиеся у пациентов с УП, а также принадлежность к мужскому полу, подкрепляли диагностическую

концепцию. Молодой возраст пациента не противоречил диагнозу, поскольку УП наблюдается не только у пациентов среднего и пожилого возраста, но и у подростков и детей [2-6, 12, 13]. Отсутствие гепатита В (входящего в диагностические критерии УП) также не исключало диагноз, так как гепатит В ассоциирован с УП в 30% случаев, а по некоторым данным лишь в 7-10% случаев [10, 25].

Следует отметить, что поражение кожи в данном случае проявлялось не в виде сетчатого ливедо, пурпуры или язв кожи, наиболее характерных для УП, а в виде болезненных узелков, которые хотя и гораздо реже, но все же наблюдаются при этой патологии [26]. Именно эти узелки в начале заболевания были ошибочно расценены как узловатая эритема. Также небезынтересно, что носительство антител к ВЭБ, расцененное как хроническая ВЭБ-инфекция и послужившее основанием проведения ПВТ, хотя и увело на начальных этапах от правильного диагноза, но, возможно, имеет некоторое значение в развитии заболевания у нашего пациента – нам удалось найти единичное описание случая ассоциации УП с острой ВЭБ-инфекцией [27].

При гистологическом исследовании почечной ткани был выявлен диффузный сегментарный трансмуральный некротизирующий васкулит с поражением артерий среднего калибра, с формированием псевдоаневризм и тромбозом без признаков гломерулонефрита. Эти гистологические находки согласуются с данными литературы – сегментарное трансмуральное воспаление артерий мышечного типа с фибриноидным некрозом и инфильтрацией полиморфноядерными лейкоцитами и мононуклеарами считается характерным признаком УП, причем разрывы внутреннего и внешнего эластических слоев могут вносить вклад в формирование микроаневризм [2, 28-30]. Отсутствие гломерулярного поражения, наряду с отрицательными результатами исследования крови на АНЦА, также соответствует международной дефиниции УП [1].

Вместе с тем, у нашего пациента сформировалась аневризма магистральной почечной артерии и произошел ее спонтанный разрыв с образованием паравазальной гематомы. Данные литературы свидетельствуют о том, что спонтанный разрыв аневризм почечных артерий с образованием подкапсульных или паранефральных гематом является одним из наиболее грозных осложнений УП и в ряде случаев требует выполнения нефрэктомии. Однако описанные в литературе случаи касаются аневризм внутрипочечных, преимущественно дуговых артерий [31-33]. Можно было бы прийти к выводу, что формирование аневризмы магистральной почечной артерии противоречит диагнозу УП, поскольку согласно номенклатуре СНСС, УП характеризуется поражением средних и мелких сосудов, но не крупных, тем более магистральных сосудов. Но данные гистологического исследования почечной артерии

удаленной почки свидетельствуют скорее в пользу ее вторичного поражения вследствие васкулита *vasa vasorum*, тем более что в литературе имеются единичные описания аневризматического расширения магистральных почечных артерий при УП [34].

Еще одной находкой был тромбоз почечной вены. Считается, что в отличие от других системных васкулитов, УП вены, тем более крупные, не поражает, однако в литературе имеются описания случаев УП с тромбозом почечных вен [35, 36]. Возможным объяснением служит опять-таки поражение средних и мелких артерий стенки почечной вены с ее последующим повреждением, послужившим причиной тромбоза.

И, наконец, у нашего пациента был выявлен некротизирующий васкулит сосудов мочеточника с эрозивно-язвенным поражением его слизистой оболочки и явлениями флегмонозно-гнойного уретерита и фибринозного периуретерита. Среди урологических осложнений УП стриктуры мочеточника неоднократно описаны наряду с орхитом, хотя встречаются значительно реже последнего [33, 37-45], так что обнаруженное при гистологическом исследовании поражение мочеточника является редким, но известным проявлением заболевания.

### *Комментарии к случаю 2*

У второй пациентки отмечались потеря веса более 4 кг, слабость в ногах, повышение диастолического АД более 90 мм рт.ст. повышение креатинина крови и гистологические признаки поражения сосудов среднего калибра с нейтрофильной инфильтрацией. Таким образом, наличествовали 5 из 10 диагностических критериев АСР для УП [7], тогда как для установки диагноза достаточно всего 3 критериев.

Кроме того, повторные эпизоды длительного высокого субфебрилитета, поражение кожи, ускорение СОЭ, хроническая анемия, тромбоцитоз и повышение уровня СРБ, не относящиеся к диагностическим критериям, но часто наблюдающиеся у пациентов с УП [2-6], подкрепляли диагностическую концепцию. Возраст дебюта заболевания в этом случае вполне характерен для УП, а женский пол диагнозу не противоречил, поскольку женщины заболевают всего в 1,5-2 раза реже мужчин [12-13]. При этом поражение кожи носило язвенный характер, что достаточно типично для УП [14-18, 26]. Так же, как и в первом случае, отсутствие гепатита В не исключало диагноза УП [10, 25].

При гистологическом исследовании почечной ткани был выявлен диффузный сегментарный, трансмуральный некротизирующий и склерозирующий артериит ткани почки, с преимущественным поражением сосудов среднего калибра; с острым, подострым и хроническим облитерирующим эндартериитом, гранулематозным компонентом и фор-

мированием псевдоаневризм. Все эти находки, за исключением гранулематозного компонента, соответствовали диагнозу УП. Наличие гранулем в сочетании с повторными пневмониями не позволяло исключить перекрестный синдром: УП в сочетании с АНЦА-ассоциированным васкулитом, тем более что такие случаи описаны в литературе [46-48]. Однако, хотя образование гранулем и не характерно для УП, но единичные описания гранулематозного васкулита у пациентов с УП все же имеются [49, 50]. Кроме того, АНЦА у нашей пациентки обнаружены не были, два эпизода пневмонии по анамнезу уступали стандартной антибактериальной пневмонии, выполненная дважды КТ ОГК патологии не выявила, а все остальные клинико-лабораторные данные свидетельствовали в пользу УП, поэтому в конечном итоге диагнозы АНЦА-ассоциированного васкулита и перекрестного синдрома были отвергнуты. Наличие вторичного глобального и сегментарного гломерулосклероза в 1% клубочков и единичных (также в 1% клубочков) микрополунций не является диагностически значимым.

Необходимо также отметить, что диагностированный при первоначальном гистологическом исследовании ксантогранулематозный пиелонефрит клинически был крайне сомнителен. По данным литературы для этой патологии характерно наличие хронической инфекции мочевых путей и увеличение размеров пораженной почки по данным КТ [51, 52]. У нашей пациентки анамнез инфекции мочевых путей отсутствовал, а размеры пораженной почки по данным УЗИ и МРТ были уменьшены, а не увеличены. Дополнительное гистологическое позволило полностью опровергнуть диагноз ксантогранулематозного пиелонефрита.

И, наконец, заслуживает обсуждения диагноз опухоли левой почки, установленный при первоначальном урологическом обследовании на основании данных МРТ. Следует подчеркнуть, что при дальнейшем обследовании по данным УЗИ также выявлялось опухолевидное образование правой почки. Поскольку при гистологическом исследовании образования левой почки данных за опухоль почки не получено, можно расценивать эти образования как псевдотуморы. Воспалительный псевдотумор почек – крайне редкое явление, генез их не ясен, описания очень немногочисленны [53-55]. Но кроме того, имеются описания псевдотуморов мочеточника, яичек, мочевого пузыря, поджелудочной железы и молочной железы у пациентов с УП [42, 56, 57]. Нам удалось также найти единственное описание объемного образования почки при УП, клинические проявлявшееся в виде почечной колики, макрогематурии и отсутствия функции почки при экскреторной урографии [58], так что псевдотуморозный характер поражения почек у нашей пациентки является очень редким, но не исключающим диагноз УП вариантом.

### Комментарии к случаю 3

У третьего пациента заболевание дебютировало в возрасте 24 лет, имелись слабость в ногах, снижение пульсации на правой лучевой артерии, разница систолического АД на правой и левой руке 40 мм рт. ст., шум над правой подключичной артерией и множественные стенозы крупных артерий по данным ангиографии. Таким образом, наличествовали 6 из 6 диагностических критериев АСР для АТ [19], тогда как для установки диагноза достаточно всего 3 критериев.

Кроме того, отмечались тяжелая АГ, головные боли, нарушения зрения, потеря веса, признаки ишемии конечностей с некрозом кожи ногтевой фаланги 2 пальца правой руки, тромбоцитоз, ускорение СОЭ и повышение СРБ, хотя и не относящиеся к диагностическим критериями, но часто наблюдающиеся у пациентов с АТ [14-18], что в совокупности с критериями признаками не оставляло сомнений в диагнозе. Мужской пол и принадлежность к европеоидной расе, не характерные для АТ, диагноз не исключали, т.к. не менее 10% пациентов с АТ – мужчины, а распространенность АТ, несомненно более высокая среди населения стран Азии, этим регионом не ограничивается [19, 20, 23, 24].

Поражение коронарных артерий (КА), наряду с ПА, типично для АТ [59]. Вместе с тем, поражение не только КА, но и клапанного аппарата сердца в сочетании с выраженной дислипидемией и отягощенным по сердечно-сосудистой патологии семейным анамнезом, требовали исключения раннего наследственного атеросклероза, тем более, что это оговорено в диагностических критериях АТ [19]. Сочетание АТ и атеросклероза неоднократно описано в литературе и объясняется, в частности, за счет длительного хронического воспаления, вызывающего акселерацию атеросклероза [60-62]. У нашего пациента в течение первых 5 лет болезни холестерин повышен не был и лишь на 6-7 году выявлена выраженная дислипидемия, что опровергает первичный атеросклеротический характер поражения сосудов и подтверждает широко обсуждаемую в литературе концепцию роли хронического воспаления в развитии и прогрессировании атеросклероза при АТ.

Поражение клапанов сердца при АТ также достаточно известно, чаще всего описывают повреждение АК и ЛК, существенно реже – МК и ТК. Причиной развития клапанной недостаточности считают АГ и аутоиммунное воспаление с вторичным фиброзом [59, 63-65]. По данным наиболее крупного ретроспективного исследования у 38,8% из 1069 пациентов выявлено тяжелое поражение АК, у 23,3% – вовлечение восходящего отдела аорты, у 39,1% – легкое поражение МК, у 34,6% – ТК, и у 11,8% – ЛК. При этом в подавляющем большинстве случаев выявлялась недостаточность клапанов, развитие стенозов было крайне редким [66]. У нашего пациента на 6-м году

заболевания выявлено поражение АК и МК с преобладанием недостаточности, однако в этот период дислипидемия отсутствовала, поэтому мы рассматривали вовлечение клапанов сердца в рамках АТ, тем более что это согласуется с данными литературы [63-67].

Несмотря на то, что диагноз АТ сомнений не вызывал, наличие массивной протеинурии, не характерной для этой патологии, требовало дальнейшего уточнения. Обсуждался диагноз АА амилоидоза, осложнившего длительный хронический воспалительный процесс в рамках АТ – единичные подобные случаи описаны в литературе [68, 69]. Но рассматривались и другие причины протеинурии, поскольку в одной из публикаций признаки гломерулопатии выявлялись у 6 из 160 пациентов с АТ, а по данным биопсии почки были обнаружены следующие варианты: IgA-нефропатия, минимальные изменения, мембранопролиферативный и фибриллярный гломерулонефрит [70]. Еще в одной недавней публикации у пациента с АТ, тяжелой АГ и протеинурией нефротического уровня при биопсии почки выявлен фокальный сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) [71]. Кроме того, признаки гломерулярного поражения в сочетании с сетчатым ливедо, некрозом кожи, окклюзией центральной вены сетчатки и положительным ВА не позволяли исключить вторичный антифосфолипидный синдром (АФС). Ассоциация АТ и АФС также описана в литературе, хотя причинно-следственная связь остается не ясной [72-74].

По данным биопсии почки у нашего пациента признаков амилоидоза и АФС-ассоциированной нефропатии не найдено, выявлен гипертонический нефроангиосклероз (ГНАС) и ФСГС (с учетом отсутствия нефротического синдрома по всей видимости вторичный по отношению к ГНАС), что не противоречит клиническому течению, не исключает диагноз АТ и согласуется с единичным описанным в литературе аналогичным наблюдением [71]. Тем не менее, вопрос о возможной ассоциации АТ и АФС у нашего пациента до конца не разрешен, поскольку повторное исследование маркеров АФС, к сожалению, осуществить не удалось. Нельзя полностью исключить вероятный АФС, «ответственный» за окклюзию центральной вены сетчатки, сетчатое ливедо, некроз кожи концевой фаланги и, возможно, вторичный ФСГС и ранний атеросклероз.

*Общие комментарии,  
касающиеся длительности течения  
и оценки почечной функции*

Длительность течения заболевания к моменту установки диагноза составила в первом случае 13 месяцев, во втором случае – 8 лет, и в третьем случае – 6 лет после появления первых симптомов. На момент установки диагноза у первого и второго пациентов уже была выполнена нефрэктомия

(в обоих случаях левосторонняя), и креатинин крови был в обоих случаях умеренно повышен. С учетом длительности течения можно было полагать, особенно во втором случае, что повышение креатинина отражает необратимое нарушение функции единственной почки и диагностировать хроническую болезнь почек (ХБП) 3а стадии. Однако на момент установки диагноза от стадирования ХБП мы воздержались, отложив это до момента оценки результатов иммуносупрессивной терапии.

У первого пациента креатинин крови, повышенный до 163-150 мкмоль/л (верхняя граница нормы для мужчин 127 мкмоль/л), нормализовался после выполнения нефрэктомии и оставался нормальным в течение последующего года. Очевидно, что левая почка к моменту оперативного вмешательства не функционировала, а кратковременное нарушение функции единственной правой почки следует расценивать как проявление контраст-индуцированной нефропатии (КИН) с эпизодом острого почечного повреждения (ОПП) на фоне ХБП 2 стадии, поскольку исследование с применением йод-содержащего контрастного вещества выполнялось непосредственно перед впервые выявленным повышением креатинина.

Во втором случае креатинин крови повысился до 120 мкмоль/л (верхняя граница нормы для женщин 97 мкмоль/л) после нефрэктомии на фоне быстрого роста образования единственной правой почки и быстро нормализовался по мере уменьшения размеров образования под влиянием кортикостероидной терапии, что отражает, по-видимому, эпизод ОПП на фоне ХБП 2 стадии.

Особенностью обоих представленных случаев с длительными течением УП является преимущественное поражение поначалу одной почки, что дало возможность уже после выполнения нефрэктомии и ретроспективной установки диагноза провести адекватную иммуносупрессивную терапию с хорошим эффектом и сохранить функцию единственной оставшейся почки.

Что касается третьего пациента, то, несмотря на большую длительность заболевания, протекавшего с тяжелой АГ, и морфологические признаки гипертонического нефроангиосклероза и ФСГС, креатинин крови на момент установки диагноза был нормальным и кратковременно повышался лишь после выполнения двух исследований с применением йод-содержащего контрастного вещества. Соответственно, и в этом случае нарушение функции почек рассматривалось как проявление КИН с эпизодом ОПП на фоне ХБП 2 стадии.

Во всех трех случаях, оценивая динамику функции почек мы пользовались рекомендациями KDIGO 2012 по ОПП, но избегали применения понятия острой болезни почек, поскольку дефиниция этого состояния пока остается недостаточно разработанной [75].

### Комментарии к лечению

Оптимальное лечение УП не разработано, в ряде исследований у пациентов с легкими формами УП показана эффективность КС, а у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением (с наличием  $\geq 1$  неблагоприятного фактора по FFS) – комбинации КС с ЦФ. При резистентности к КС у пациентов с легкими формами УП возможно применение АЗА, метотрексата и микофенолатов – эти же препараты используются для поддержания ремиссии после завершения курса ЦФ. При более тяжелых формах в случаях резистентности к КС в отдельных случаях применялся ритуксимаб и другие биологические препараты. К сожалению, большинство из этих исследований были наблюдательными и включали не только пациентов с УП, но и с другими васкулитами [76-87]. В Европейских рекомендациях по ведению первичных васкулитов с поражением сосудов мелкого и среднего калибра от 2009 года УП рассматривается совместно с АНЦА-ассоциированными васкулитами, и рекомендации ограничиваются применением кортикостероидов и циклофосфамида [88].

У обоих наших пациентов с УП имелось поражение почек, что является неблагоприятным прогностическим фактором. При этом у первого пациента течение заболевания было расценено как тяжелое, на момент установки диагноза и начала терапии имелось 2 балла по шкале FFS (протеинурия и повышение креатинина  $>139,7$  мкмоль/л), в связи с чем проводилась терапия КС и ЦФ, а после завершения курса ЦФ – поддерживающая терапия малыми дозами КС в сочетании с АЗА. У второй пациентки по шкале FFS имелся 1 балл (протеинурия, уровень креатинина повышен, но  $<139,7$  мкмоль), течение заболевания было расценено как среднетяжелое, проводилась терапия КС, вопрос о присоединении цитостатиков обсуждался, однако в связи с быстрым положительным ответом на КС лечение было продолжено в виде монотерапии МП в редуцированных в связи с побочными эффектами дозировках.

В основе лечения АТ лежит КС-терапия, в связи с необходимостью длительного лечения с учетом склонности заболевания к рецидивам, в качестве стероид-сберегающих препаратов используются АЗА и метотрексат, а также микофенолаты и лефлуномид. ЦФ, как правило, назначается в наиболее тяжелых случаях; имеются единичные работы, касающиеся применения ритуксимаба и других биологических препаратов; в качестве дезагрегантной терапии эмпирически назначают аспирин в небольших дозах [69, 89-98]. У нашего пациента с АТ длительное применение КС лимитировалось побочными эффектами, с учетом удовлетворительного ответа на применение ПЗ, в качестве стероид-сберегающего препарата был назначен АЗА, аспирин был присоединен в связи с появлением ангинозных приступов, обусловленных поражением коронарных артерий.

### Заключение

Узелковый полиартериит и артериит Такаюсу являются редкими заболеваниями, распространенность их составляет от 2-4 до 33 случаев на 1 млн. населения. Как УП, так и АТ характеризуются множественными системными проявлениями с различными вариантами поражения кожи, мышц, суставов, нервной системы, ЖКТ, сердца и легких и конституциональными симптомами. Поражение почек с развитием артериальной гипертензии наблюдается более чем у половины пациентов. Для УП свойственно вовлечение внутрипочечных сосудов с формированием микроаневризм и инфарктов почек, тогда как АТ характеризуется развитием стенозов магистральных почечных артерий. Диагноз базируется преимущественно на клинических критериях, дополняемых характерными морфологическими признаками для УП и ангиографическими – для АТ (критерии ACR 1990), лабораторные данные отражают хронический воспалительный процесс и неспецифичны. Поздняя диагностика обусловлена редкостью данной патологии и недостаточным знакомством практикующих врачей различных специальностей с диагностическими критериями, что, как в представленных нами случаях, ведет к тяжелому повреждению почек. Особенностью представленных случаев УП является преимущественное вовлечение одной почки с редкими вариантами поражения – аневризмой магистральной почечной артерии, тромбозом почечной вены и флегмонозно-язвенным уретеритом в одном случае и псевдотумором – в другом, а особенностью случая АТ – развитие массивной протеинурии вследствие вторичного фокального сегментарного гломерулосклероза. Несмотря на большую длительность течения заболевания и тяжесть поражения почек, адекватная иммуносупрессивная терапия позволила во всех трех случаях добиться ремиссии системных проявлений и сохранить почечную функцию.

#### Благодарности

Авторы благодарят А.А. Шубина, И.В. Лукьянова, Н.А. Иванову, Т.А. Шевякову, Н.А. Зорину, Ан.В. Араблинского, Ал.В. Араблинского и А.В. Шпектора за помощь в обследовании пациентов

*Авторы не имеют конфликта интересов*

*The authors declare no conflict of interest*

#### ORCID

Е.В. Захарова <https://orcid.org/0000-0003-0178-7549>

#### Список литературы

1. Jennette J.C., Falk R.J., Bacon P.A. Basu N., Cid M.C., Ferrario F., Flores-Suarez L.F., Gross W.L., Guillevin L., Hagen

- E.C., Hoffman G.S., Jayne D.R., Kallenberg C.G., Lamprecht P., Langford C.A., Luqmani R.A., Mahr A.D., Matteson E.L., Merkel P.A., Ozen S., Pusey C.D., Rasmussen N., Rees A.J., Scott D.G., Specks U., Stone J.H., Takahashi K., Watts R.A. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013; 65 (1): 1-11. DOI: 10.1002/art.37715
2. Sato O., Cohn D.L. Polyarteritis and microscopic polyangiitis. In: *Rheumatology*, Klippel J.H., Dieppe P.A. (Eds), Mosby, St Louis 2003.
  3. Stockigt J.R., Topliss D.J., Hewett M.J. High-renin hypertension in necrotizing vasculitis. *N Engl J Med.* 1979; 300: 1218.
  4. Stone J.H. Polyarteritis nodosa. *JAMA.* 2002; 288(13): 1632-1639. DOI: 10.1001/jama.288.13.1632
  5. Forbess L., Bannykh S. Polyarteritis nodosa. *Rheum Dis Clin North Am.* 2015; 41 (1): 33-46. DOI: 10.1016/j.rdc.2014.09.005
  6. Pagnoux C., Seror R., Henegar C., Mahr A., Cohen P., Le Guern V., Bienvenu B., Mouthon L., Guillevin L. for the French Vasculitis Study Group. Clinical features and outcomes in 348 patients with polyarteritis nodosa. A Systematic Retrospective Study of Patients Diagnosed Between 1963 and 2005 and Entered Into the French Vasculitis Study Group Database *Arthritis Rheum.* 2010; 62(2): 616-626. DOI: 10.1002/art.27240
  7. Lightfoot R.W. Jr, Michel B.A., Bloch D.A., Hunder G.G., Zvaifler N.J., McShane D.J., Arend W.P., Calabrese L.H., Leavitt R.Y., Lie J.T. et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum.* 1990; 33(8): 1088-1093. DOI: 10.1002/art.1780330805
  8. Jennette J.C., Falk R.J., Andrassy K., Bacon P.A., Churg J., Gross W.L., Hagen E.C., Hoffman G.S., Hunder G.G., Kallenberg C.G.M., McCluskey R.T., Sinico R.A., Rees A.J., Van Es L.A., Waldherr R., Wüick A. Nomenclature of systemic vasculitides: proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum.* 1994; 37 (2): 187-192.
  9. Guillevin L., Lhote F., Gayraud M., Cohen P., Jarrousse B., Lortholary O., Thibault N., Casassus P. Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients. *Medicine (Baltimore).* 1996; 75(1): 17-28. DOI: 10.1097/00005792-199601000-00003
  10. Mahr A., Guillevin L., Poissonnet M., Aymé S. Prevalences of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis, and Churg-Strauss syndrome in a French urban multiethnic population in 2000: a capture-recapture estimate. *Arthritis Rheum.* 2004; 51(1): 92-99. DOI: 10.1002/art.20077
  11. Selga D, Mohammad A, Sturfelt G, Segelmark M. Polyarteritis nodosa when applying the Chapel Hill nomenclature – a descriptive study on ten patients. *Rheumatology (Oxford).* 2006; 45(10): 1276-1281. DOI: 10.1093/rheumatology/kei091
  12. Colmegna I., Maldonado-Cocco J.A. Polyarteritis nodosa revisited. *Curr Rheumatol Rep.* 2005; 7(4): 288-296. DOI: 10.1007/s11926-005-0039-2
  13. Eleftheriou D., Dillon M.J., Tullus F., Marks S.D., Pilkington C.A., Roebuck D.J., Klein N.J., Brogan P.A. Systemic Polyarteritis Nodosa in the Young. A Single-Center Experience Over Thirty-Two Years. *Arthritis Rheum.* 2013; 65 (9): 2476-2485. DOI: 10.1002/art.38024
  14. Mason J.C. Takayasu arteritis--advances in diagnosis and management. *Nat Rev Rheumatol.* 2010; 6(7): 406-415. DOI: 10.1038/nrrheum.2010.82.
  15. Serra R., Butrico L., Fugetto F., Chibireva M.D., Mahv A., De Caridi G., Massara M., Barbetta A., Cannistrà M., de Francis S. Updates in Pathophysiology, Diagnosis and Management of Takayasu Arteritis. *Ann Vasc Surg.* 2016; 35:210-215. DOI: 10.1016/j.avsg.2016.02.011
  16. Rodríguez-Pla A., de Miguel G., López-Contreras J., de Llobet J.M., Llauger J., Díaz C. Bilateral blindness in Takayasu's disease. *Scand J Rheumatol.* 1996; 25(6): 394-395. DOI: 10.3109/03009749609065653
  17. Nakabayashi K., Kurata N., Nangi N., Miyake H., Nagasawa T. Pulmonary artery involvement as first manifestation in three cases of Takayasu arteritis. *Int J Cardiol.* 1996; 54 (Suppl 2): 177-183. DOI: 10.1016/S0167-5273(96)88787-0
  18. Kerr G.S., Hallaban C.W., Giordano J., Leavitt R.Y., Fauci A.S., Rottem M., Hoffman G.S. Takayasu arteritis. *Ann Intern Med.* 1994; 120(11): 919-929. DOI: 10.7326/0003-4819-120-11-199406010-00004
  19. Arend W.P., Michel B.A., Bloch D.A., Hunder G.G., Calabrese L.H., Edworthy S.M., Fauci A.S., Leavitt R.Y., Lie J.T., Lightfoot R.W. Jr, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum.* 1990; 33(8): 1129-1134. DOI: 10.1002/art.1780330811
  20. Dabague J., Reyes P.A. Takayasu arteritis in Mexico: a 38-year clinical perspective through literature review. *Int J Cardiol.* 1996; 54 (Suppl): 103-109. DOI: 10.1016/s0167-5273(96)88779-1
  21. Hall S., Barr W., Lie J.T., Stanson A.W., Kazmier F.J., Hunder G.G. Takayasu arteritis. A study of 32 North American patients. *Medicine (Baltimore)* 1985; 64(2): 89-99.
  22. Isbikawa K. Natural history and classification of occlusive thromboaropathy (Takayasu's disease). *Circulation.* 1978; 57(1): 27-35. DOI: 10.1161/01.cir.57.1.27
  23. Koide K. Takayasu arteritis in Japan. *Heart Vessels Suppl.* 1992; 7: 48-54. DOI: 10.1007/bf01744544
  24. Lupi-Herrera E., Sánchez-Torres G., Marcushamer J., Mispireta J., Horwitz S., Vela J.E. Takayasu's arteritis. Clinical study of 107 cases. *Am Heart J.* 1977; 93(1): 94-103. DOI: 10.1016/s0002-8703(77)80178-6
  25. Guillevin L., Lhote F., Cohen P., Sauvaet F., Jarrousse B., Lortholary O., Noël L.H., Trépo C. Polyarteritis nodosa related to hepatitis B virus a prospective study with long-term observation of 41 patients. *Medicine.* 1995; 74(5): 238-253. DOI: 10.1097/00005792-199509000-00002
  26. Stone J.H. Polyarteritis nodosa. *JAMA* 2002; 288(13): 1632-1639. DOI: 10.1001/jama.288.13.1632
  27. Caldeira T., Meireles C., Cunha F., Valbuena C., Aparício J., Ribeiro A. Systemic polyarteritis nodosa associated with acute Epstein-Barr virus infection. *Clin Rheumatol.* 2007; 26: 1733-1735. DOI: 10.1007/s10067-006-0486-9
  28. Albert D.A., Rimon D., Silverstein M.D. The diagnosis of polyarteritis nodosa. A literature-based decision analysis approach. *Arthritis Rheum.* 1988; 31(9): 1117-1127. DOI: 10.1002/art.1780310906
  29. Gheita T.A., Khairy N.A., Nasrallah M.M., Hussein H. Subclinical renal involvement in essential cryoglobulinemic vasculitis and classic polyarteritis nodosa. *Joint Bone Spine* 2012; 79(3): 274-280. DOI: 10.1016/j.jbspin.2011.06.009

30. *Azevedo L.M.O., Hernández S.B., Alcobendas J.V.* Acute kidney failure due to polyarteritis nodosa. *Medicina Clínica* 2017; 148(2): 97-99. DOI: 10.1016/j.medcli.2016.10.010
31. *Agarwal A., Bansal M., Pandey R., Swaminathan S.* Bilateral subcapsular and perinephric hemorrhage as the initial presentation of polyarteritis nodosa. *Intern Med.* 2012; 51(9): 1073-1076. DOI: 10.2169/internalmedicine.51.7037
32. *Zhang J.Q., Fielding J.R., Zou K.H.* Etiology of spontaneous perirenal hemorrhage: a meta-analysis. *J Urol.* 2002; 167: 1593-1596. DOI: 10.1097/00005392-200204000-00006
33. *Peracha J., Morgan M.D.* Urological manifestations and treatment of the primary systemic vasculitides. *World J Clin Urol.* 2015; 4(1): 5-20. DOI: 10.5410/wjcu.v4.i1.5
34. *Stanson A.W., Friese J.L., Jobson C.M., McKusick M.A., Breen J.F., Sabater E.A., Andrews J.C.* Polyarteritis Nodosa: Spectrum of Angiographic Findings. *Radio Graphics.* 2001; 21: 151-159. DOI: 10.1148/radiographics.21.1.g01ja16151
35. *Beard M.E.J., Taylor D.J.E.* Renal vein thrombosis in cases of polyarteritis nodosa and of the Henoch-Schoenlein syndrome. *J Clin Path.* 1969; 22:395-400. DOI: 10.1136/jcp.22.4.396
36. *Laville M., Aguilera D., Maillet P.J. et al* The Prognosis of Renal Vein Thrombosis: A Re-evaluation of 27 Cases. *Nephrol Dial Transplant.* 1988; 3(3): 247-256.
37. *Samellas W., Bellonias E., Papacharalampous N.* Polyarteritis nodosa: ureteral involvement. *J Urol.* 1971; 105: 186-187.
38. *Ekeland A., Sander S.* Stenosis of the ureter caused by periarteritis. *J Oslo City Hosp.* 1974; 24: 78-82.
39. *Glanç I., Grünebaum M.* Ureteral changes in polyarteritis nodosa as seen during excretory urography. *J Urol.* 1976; 116: 731-733. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)58988-0
40. *Abós Fanlo P., Vilardell Tarrés M., Pastor Mouron J., Solé-Balcells F., Tornos Solano J.* Secondary hydronephrosis to polyarteritis nodosa. *Eur Urol.* 1979; 5: 211-213. DOI: 10.1159/000473109
41. *Melin J.P., Lemaire P., Birembaut P., Cohen J., Lardennois B., Chanard J.* Polyarteritis nodosa with bilateral ureteric involvement. *Nephron* 1982; 32(1): 87-89. DOI: 10.1159/000182812
42. *Duclos J.M., Bensadoun H., Herreman G., Baviera E.* Pseudotumor of the ureter manifesting periarteritis nodosa. *Ann Urol. (Paris)* 1984; 18(6): 418-419.
43. *Hefly T.R., Bonafede P., Stenzel P.* Bilateral ureteral stricture from polyarteritis nodosa. *J Urol.* 1989; 141(3): 600-601. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)40907-4
44. *Kaskarelis I.S., Zarifi M., Dantis P., Vrachliotis G.* Bilateral ureteral involvement in polyarteritis nodosa. *Scand J Urol Nephrol.* 1995; 29: 323-326. DOI: 10.3109/00365599509180583
45. *Bulbuloglu E., Kantarceken B., Yuksel M., Ciralik H., Sahinkanat T., Kale I.T.* An unusual presentation of polyarteritis nodosa: A case report. *West Indian Med J.* 2006; 55(1): 56-59.
46. *Guillemin L., Visser H., Noel L.H., Pourrat J., Vernier I., Gayraud M., Oksman F., Lesavre P.* Antineutrophil cytoplasm antibodies in systemic polyarteritis nodosa with and without hepatitis B virus infection and Churg–Strauss syndrome – 62 patients. *J Rheumatol.* 1993; 20(8): 1345-1349.
47. *Sano K., Sakaguchi N., Ito M., Koyama M., Kobayashi M., Hotchi M.* Histological diversity of vasculitic lesions in MPO ANCA-positive autopsy cases. *Pathol Int.* 2001; 51:460-466. DOI: 10.1046/j.1440-1827.2001.01225.x
48. *Sugimoto T., Kanasaki K., Koyama T., Yokomaku Y., Yasuda H., Kashiwagi A., Koya D.* A case of myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody positive-polyarteritis nodosa complicated by interstitial pneumonia and rapidly progressive renal failure. *Clin Rheumatol.* 2007; 26: 429-432. DOI: 10.1007/s10067-005-0142-9
49. *Turki S., Guillemin L., Dallot A., Jarrousse B, Vernier I, Laroche L, Pourrat J, Amouroux J.* Nodular and granulomatous form of periarteritis nodosa caused by the hepatitis B virus. *Ann Dermatol Venerol.* 1994; 121(4): 325-327.
50. *Pagnoux C., Bienvenue B., Guillemin L.* The spectrum of granulomatous vasculitides. *Future Rheumatol.* 2006; 1(6): 729-750. DOI: 10.2217/17460816.1.6.729
51. *Chuang C.K., Lai M.K., Chang P.L., Huang M.H., Chu S.H., Wu C.J., Wu H.R.* Xanthogranulomatous pyelonephritis: experience in 36 cases. *J Urol.* 1992; 147(2): 333-336. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)37229-4
52. *Wu S.T.* Bear paw sign: classic presentation of xanthogranulomatous pyelonephritis. *QJM* 2019; 112(6): 461. DOI: 10.1093/qjmed/hcy300
53. *Patnana M., Sevruckov A.B., Elsayes K.M., Viswanathan C., Lubner M., Menias C.O.* Inflammatory pseudotumor: The great mimicker. *AJR Am J Roent.* 2012; 198(3), 12-15. DOI: 10.2214/AJR.11.7288
54. *Park S.B., Cho K.S., Kim J.K., Lee J.H., Jeong A.K., Kwon W.J., Kim H.H.* Inflammatory pseudotumor (myoblastic tumor) of the genitourinary tract. *AJR* 2008; 191(4): 1255-1262. DOI: 10.2214/AJR.07.3663
55. *Tarhan F., Gul A.E., Karadayi N., Kuyumcuoglu U.* Inflammatory pseudotumor of the kidney: a case report. *Int Urol Nephrol.* 2004; 36:137-140
56. *Yokoi Y., Nakamura I., Kaneko T., Sawayanagi T., Watabiki Y., Kuroda M.* Pancreatic mass as an initial manifestation of polyarteritis nodosa: A case report and review of the literature. *World J Gastroenterol.* 2015; 21(3): 1014-1019. DOI: 10.3748/wjg.v21.i3.1014
57. *Kariv R., Sidi Y., Gur H.* Systemic vasculitis presenting as a tumorlike lesion. Four case reports and an analysis of 79 reported cases. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79(6): 349-359. DOI: 10.1097/00005792-200011000-00001
58. *Menzies D.G., Fidas A., Campbell I.W., Macfarlane J.R.* Polyarteritis nodosa presenting as a ruptured renal mass. *Br J Urol.* 1988; 62(3): 276-277. DOI: 10.1111/j.1464-410x.1988.tb04339.x
59. *Rangel-Abundis A., Fraga A., Badui E., Guijosa N., Navarro J.* Takayasu arteritis associated with heart valve diseases (pulmonary and aortic) and arteritis (coronary and renal). *Arch Inst Cardiol Mex.* 1992; 62(1): 33-43.
60. *Okada H., Suzuki H., Murakami M., Ogata Y., Takenaka T., Sakaguchi H., Hosoda Y., Saruta T.* Takayasu's arteritis with heart failure due to atherosclerosis. *Jpn J Med.* 1990; 29(3): 309-312. DOI: 10.2169/internalmedicine1962.29.309
61. *Seyahi E., Ugurlu S., Cumali R., Balci H., Seyahi N., Yurdakul S., Yazici H.* Atherosclerosis in Takayasu arteritis. *Ann Rheum Dis.* 2006; 65: 1202-1207. DOI: 10.1136/ard.2005.047498
62. *Umekita K., Hashiba Y., Kariya-Kaneko Y., Matsuda M., Okayama A.* Arteriosclerosis of Whole Aorta in Takayasu Arteritis. *J Rheumatol.* 2012; 39(6): 1291. DOI: 10.3899/jrheum.120183
63. *Lee G.Y., Jang S.Y., Ko S.M., Kim E.K., Lee S.H., Han*

- H., Choi S.H., Kim Y-W., Choe Y.H., Kim D-K. Cardiovascular manifestations of Takayasu arteritis and their relationship to the disease activity: Analysis of 204 Korean patients at a single center. *International Journal of Cardiology*. 2012; 159 (1): 14-20. DOI: 10.1016/j.ijcard.2011.01.094
64. de Silva N.L., Withana M., Weeratunga P., Priyadbarshana P., Atukorala I. Evolution into Takayasu arteritis in a patient presenting with acute pulmonary oedema due to severe aortic regurgitation; a case report. *BMC Rheumatol*. 2018; 2: 20-26. DOI: doi:10.1186/s41927-018-0028-5
65. Davarpassand T., Hosseinsabet A., Anvary M.S. Mitral-Aortic Intervalvular Fibrosa Involvement by Takayasu' Arteritis. *Int Cardiovasc Res J*. 2014; 8(4):181-183.
66. Datta G., Majumder B., Mukherjee D. Takayasu's Arteritis and Mitral Stenosis. *Eur J Gen Med*. 2013; 10 (Suppl 1): 44-46.
67. Ying Zhang Y., Yang K., Meng X., Tian T., Fan P., Zhang H., Ma W., Song L., Wu H., Cai J., Luo F., Zhou X., Zheng D., Liu L. Cardiac Valve Involvement in Takayasu Arteritis Is Common: A Retrospective Study of 1,069 Patients Over 25 Years. *AJMS* 2018; 356(4): 357-364. DOI: 10.1016/j.amjms.2018.06.021
68. Sousa A.E., Lucas M., Tavora I., Victorino R.M. Takayasu's disease presenting as a nephrotic syndrome due to amyloidosis. *Postgrad Med J*. 1993; 69(812): 488-489. DOI: 10.1136/pgmj.69.812.488
69. Nakamura S., Morishita M., Yang CL, et al. An elderly female who survived more than 30 years following a diagnosis of Takayasu's arteritis, complicated by fatal intestinal amyloidosis. *Clin Rheumatol*. 2006; 25:907.
70. Li X-M., Ye W-L., Wen Y-B., Li H., Chen L-M., Liu D-Y., Zeng X-J., Li X-W. Glomerular Disease Associated with Takayasu Arteritis: 6 Cases Analysis and Review of the Literature. *Chinese Med Sci J*. 2009; 24(2): 69-75. DOI: 10.1016/S1001-9294(09)60063-8
71. Tsubida T., Yano H., Raita Y., Kinjo M. Nephrotic range proteinuria and metabolic alkalosis in Takayasu arteritis. *BMJ Case Reports* 2019; 12(4). DOI: 10.1136/bcr-2018-228637.
72. Santiago M.B., Paç O. Rare association of antiphospholipid syndrome and Takayasu arteritis. *Clin Rheumatol*. 2007; 26(5): 821-822. DOI: 10.1007/s10067-006-0277-3
73. Lee H-J., Hwang J.P., Kim H.S. Takayasu arteritis and antiphospholipid antibody syndrome in an elderly woman. *Korean J Intern Med*. 2015; 30(6): 934-937. DOI: 10.3904/kjim.2015.30.6.934
74. Fukui S., Hirota S., Iwamoto N., Karata H., MD, Kawakami A. Takayasu Arteritis With Antiphosphatidylserine/Prothrombin Antibody-Positive Antiphospholipid Syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94(51): 2345-2350.
75. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int*. 2012; 2: 1-138.
76. Frohnert P.P., Sheps S.G. Long-term follow-up study of periarteritis nodosa. *Am J Med* 1967; 43(1): 8-14. DOI: 10.1016/0002-9343(67)90144-1
77. Leib E.S., Restivo C., Paulus H.E. Immunosuppressive and corticosteroid therapy of polyarteritis nodosa. *Am J Med* 1979; 67(6): 941-947. DOI: 10.1016/0002-9343(79)90634-X
78. Fauci A.S., Katz P., Haynes B.F., Wolff S.M. Cyclophosphamide therapy of severe systemic necrotizing vasculitis. *N Engl J Med* 1979; 301(5): 235-238. DOI: 10.1056/NEJM197908023010503
79. Balow J.E. Renal vasculitis. *Kidney Int*. 1985; 27(6): 954-964. DOI: 10.1038/ki.1985.104
80. Gayraud M., Guillevin L., le Toumelin P., Coben P., Lhote F., Casassus P., Jarrousse B.; French Vasculitis Study Group. Long-term followup of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome: analysis of four prospective trials including 278 patients. *Arthritis Rheum* 2001; 44(3): 666-675. DOI: 10.1002/1529-0131(200103)44:3<666::AID-ANR116>3.0.CO;2-A
81. Guillevin L., Coben P., Mahr A., Arène J.P., Mouthon L., Puéchal X., Pertuiset E., Gilson B., Hamidou M., Lanoux P., Bruet A., Rivard M., Vanhille P., Cordier J.F. Treatment of polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis with poor prognosis factors: a prospective trial comparing glucocorticoids and six or twelve cyclophosphamide pulses in sixty-five patients. *Arthritis Rheum*. 2003; 49(1): 93-100. DOI: 10.1002/art.10922
82. Bourgarit A., Le Toumelin P., Pagnoux C., Coben P., Mahr A., Le Guern V., Mouthon L., Guillevin L.; French Vasculitis Study Group. Deaths occurring during the first year after treatment onset for polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome: a retrospective analysis of causes and factors predictive of mortality based on 595 patients. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84(5): 323-330. DOI: 10.1097/01.md.0000180793.80212.17
83. Ribi C., Coben P., Pagnoux C., Mahr A., Arène J.P., Puéchal X., Carli P., Kyndt X., Le Hello C., Letellier P., Cordier J.F., Guillevin L.; French Vasculitis Study Group. Treatment of polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis without poor-prognosis factors: A prospective randomized study of one hundred twenty-four patients. *Arthritis Rheum*. 2010; 62(4): 1186-1197. DOI: 10.1002/art.27340
84. Pagnoux C., Seror R., Henegar C., Mahr A., Coben P., Le Guern V., Biemvenu B., Mouthon L., Guillevin L.; French Vasculitis Study Group. Clinical features and outcomes in 348 patients with polyarteritis nodosa: a systematic retrospective study of patients diagnosed between 1963 and 2005 and entered into the French Vasculitis Study Group Database. *Arthritis Rheum*. 2010; 62(2): 616-626. DOI: 10.1002/art.27240
85. Guillevin L., Pagnoux C., Seror R., Mahr A., Mouthon L., Le Toumelin P.; French Vasculitis Study Group (FVSG). The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort. *Medicine (Baltimore)* 2011; 90(1): 19-27. DOI: 10.1097/MD.0b013e318205a4c6.
86. Seri Y., Shoda H., Hanata N., Nagafuchi Y., Sumitomo S., Fujio K., Yamamoto K. A case of refractory polyarteritis nodosa successfully treated with rituximab. *Mod Rheumatol*. 2017; 27(4): 696-698. DOI: 10.3109/14397595.2015.1014153
87. Stratta P., Marcuccio C., Campo A., Sandri L., Messerotti A., Colla L., Rosso S., Mazzucco G., Mariani L., Ciccone G. Improvement in Relative Survival of Patients with Vasculitis: Study of 101 Cases Compared to the General Population. *Int J of Immunopathology and Pharmacology* 2008; 21(3): 631-642. DOI: 10.1177/039463200802100317
88. Mukhtyar C., Guillevin L., Cid M.C., Dasgupta B., de Groot K., Gross W., Hauser T., Hellmich B., Jayne D., Kallenberg

C.G.M., Merkel P.A., Raspe H., Salvarani C., Scott D.J.I., Stegeman C., Watts R., Westman K., Witter J., Yazici H., Luqmani R. for the European Vasculitis Study Group. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 310-317. doi:10.1136/ard.2008.088096

89. Shelhamer J.H., Volkman D.J., Parrillo J.E., Lawley T.J., Johnston M.R., Fauci A.S. Takayasu's arteritis and its therapy. *Ann Intern Med.* 1985; 103(1): 121-126. DOI: 10.7326/0003-4819-103-1-121

90. Edwards K.K., Lindsley H.B., Lai C.W., Van Veldhuizen P.J. Takayasu arteritis presenting as retinal and vertebrobasilar ischemia. *J Rheumatol.* 1989; 16(7): 1000-1002.

91. Mevorach D., Leibovitz G., Brezis M., Raz E. Induction of remission in a patient with Takayasu's arteritis by low dose pulses of methotrexate. *Ann Rheum Dis.* 1992; 51(7): 904-905. DOI: 10.1136/ard.51.7.904

92. Kerr G.S., Hallaban C.W., Giordano J., Leavitt R.Y., Fauci A.S., Rottem M., Hoffman G.S. Takayasu arteritis. *Ann Intern Med.* 1994; 120(11): 919-929. DOI: 10.7326/0003-4819-120-11-199406010-00004

93. Hoffman G.S., Leavitt R.Y., Kerr G.S., Rottem M., Sneller M.C., Fauci A.S. Treatment of glucocorticoid-resistant or relapsing Takayasu arteritis with methotrexate. *Arthritis Rheum.* 1994; 37(4): 578-582. DOI: 10.1002/art.1780370420

94. Kerr G.S. Takayasu's arteritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 1995; 21(4): 1041-1058.

95. Shetty A.K., Stopa A.R., Gedalia A. Low-dose methotrexate as a steroid-sparing agent in a child with Takayasu's arteritis. *Clin Exp Rheumatol.* 1998; 16: 335-336.

96. Valsakumar A.K., Valappil U.C., Jorapur V., Garg N., Nityanand S., Sinha N. Role of immunosuppressive therapy on clinical, immunological, and angiographic outcome in active Takayasu's arteritis. *J Rheumatol.* 2003; 30(8): 1793-1798.

97. Rodríguez-Hurtado F.J., Sabio J.M., Lucena J., Jiménez-Alonso J. Ocular involvement in Takayasu's arteritis: response to cyclophosphamide therapy. *Eur J Med Res.* 2002; 28(7): 128-130.

98. Pazgola G., Muratore F., Pipitone N., Crescentini F., Cacoub P., Boiardi L., Spaggiari L., Comarmond C., Croci S., Saadoun D., Salvarani C. Rituximab therapy for Takayasu arteritis: a seven patient experience and a review of the literature. *Rheumatology (Oxford)* 2017; 57(7): 1151-1155. DOI: 10.1093/rheumatology/kex249

Дата получения статьи: 10.01.2020

Дата принятия к печати: 08.02.2020

Submitted: 10.01.2020

Accepted: 08.02.2020