

<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-2-89-101>



УДК 616.13/.14-002

© А.В. Бурлуцкая, В.Е. Триль, Н.В. Савельева, Д.В. Устюжанина, Ю.В. Писоцкая, С.М. Богачева

## УЗЕЛКОВЫЙ ПОЛИАРТЕРИИТ: КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ У МАЛЬЧИКОВ 12 И 9 ЛЕТ

*А.В. Бурлуцкая, В.Е. Триль, Н.В. Савельева, Д.В. Устюжанина, Ю.В. Писоцкая, С.М. Богачева*

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. им. Митрофана Седина, д. 4, Краснодар, 350063, Россия

### АННОТАЦИЯ

**Введение.** Узелковый полиартериит — острое, подострое или хроническое иммунокомплексное заболевание, в основе которого лежит поражение периферических и висцеральных артерий преимущественно мелкого и среднего калибра, развитие деструктивно-пролиферативного артериита и последующая периферическая и висцеральная ишемия. **Описание клинических случаев.** В статье описываются два клинических случая узелкового полиартериита у пациента Р., 12 лет, и пациента А., 9 лет, демонстрирующие трудности диагностики этого заболевания на ранних этапах. Пациент Р., 12 лет, поступил в ревматологическое отделение Детской краевой клинической больницы Краснодара с жалобами на красные пятнистые плотные высыпания в области ладоней, подошвенной поверхности стоп. Ребенок болен с сентября 2017 года, после перенесенного тонзиллита отмечалось появление лихорадки до 37 °С, боли в правой пяточной области, узелковые уплотнения на коже стоп, ливедо, отечность обеих кистей. Течение заболевания рецидивирующее. Мальчик получал терапию преднизолоном, микофенолата мофетиллом, гидроксихлорохином, проведено три курса ритуксимаба (апрель 2018 года, январь 2019 года, сентябрь 2020 года). Неоднократно проводились курсы иммуноглобулина нормального человеческого, сосудистой терапии алпростадиллом. На фоне лечения отмечена положительная динамика, купировалась лихорадка, улучшилось общее самочувствие, нормализовались островоспалительные маркеры крови. На коже сохранялось минимальное проявление ливедо, узеловатые уплотнения на стопах — без прогрессирования в динамике. Пациент А. в апреле 2022 года поступил в ревматологическое отделение Детской краевой клинической больницы города Краснодара с жалобами на слабость, миалгию в нижних конечностях, возникновение очага некроза в левой поясничной области. В анамнезе заболевания указано, что в марте 2022 г. у мальчика на фоне полного здоровья после тренировки появились синюшные болезненные высыпания в области голени. Изменения кожи и болезненность самостоятельно купировались без лечения. После проведенного обследования был установлен диагноз: узелковый ювенильный полиартериит, активность 3-й степени. **Заключение.** При диагностике узелкового полиартериита нередко могут возникать определенные трудности, так как это заболевание протекает без специфических симптомов и имеет полиморфизм клинических проявлений и отсутствие четких диагностических и лабораторных маркеров.

**Ключевые слова:** узелковый полиартериит, системный васкулит, ритуксимаб, узеловатая эритема, сетчатое ливедо, поверхностные некрозы, подростковый возраст, клинический случай, диагностика, лечение

**Для цитирования:** Бурлуцкая А. В., Триль В. Е., Савельева Н. В., Устюжанина Д. В., Писоцкая Ю. В., Богачева С. М. Узелковый полиартериит: клинические случаи у мальчиков 12 и 9 лет. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2023; 30 (2): 89–101. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-2-89-101>

**Конфликт интересов:** авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

**Источники финансирования:** авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

**Информированное согласие:** От законных представителей пациентов (родителей) получены письменные информированные добровольные согласия на публикацию описания клинических случаев и публикацию фотоматериалов в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания родителями пациента в клиническом случае № 1 — 27.06.2022 г., дата подписания родителями пациента в клиническом случае № 2 — 27.06.2022 г.).

**Вклад авторов:** Бурлуцкая А. В., Триль В. Е., Савельева Н. В., Устюжанина Д. В., Писоцкая Ю. В., Богачева С. М. — разработка концепции и дизайна исследования; Триль В. Е., Устюжанина Д. В., Писоцкая Ю. В., Богачева С. М. — сбор данных, ведение пациентов; Бурлуцкая А. В., Савельева Н. В. — анализ и интерпретация результатов; Бурлуцкая А. В., Устюжанина Д. В., Писоцкая Ю. В., Богачева С. М. — обзор литературы; Бурлуцкая А. В., Устюжанина Д. В. — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; Триль В. Е., Савельева Н. В., Писоцкая Ю. В., Богачева С. М. — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

✉ **Корреспондирующий автор:** Устюжанина Диана Всеволодовна; e-mail: lili.colin@mail.ru; ул. им. Митрофана Седина, д. 4, Краснодар, 350063, Россия

Получена: 06.10.2022/ Получена после доработки: 27.01.2023/ Принята к публикации: 15.03.2023

## POLYARTERITIS NODOSA: CLINICAL CASES IN BOYS 12 AND 9 YEARS OLD

*Alla V. Burlutskaya, Victoriya E. Tril, Natalia V. Saveleva, Diana V. Ustuzhanina, Juliya V. Pisotskaya, Sofiya M. Bogacheva*

Kuban State Medical University, Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

### ABSTRACT

**Background.** Polyarteritis nodosa is an acute, subacute or chronic immune complex disease associated with peripheral and visceral artery involvement, predominantly of middle and small sizes, development of destructive-proliferative arteritis and subsequent peripheral and visceral ischaemia. **Cases description.** The present paper describes two clinical cases of polyarteritis nodosa in patient R., aged 12, and patient A., aged 9, and demonstrates the difficulties of diagnosing the disease in its early stages. Patient R., aged 12, was admitted to the Rheumatology Unit of the Krasnodar Krai Children's Clinical Hospital with complaints of red, patchy, dense rash on the palms and plantar surface of the feet. The child has been ill since September 2017, and after a history of tonsillitis suffered a fever of 37 °C, pain in the right heel area, nodular thickening on the feet, livedo reticularis, swelling of both hands. The disease had a recurrent course. The boy was treated with prednisolone, mycophenolate mofetil, hydroxychloroquine and three courses of rituximab (April 2018, January 2019, September 2020). Repeated courses of human normal immunoglobulin and alprostadil therapy were carried out. The treatment showed positive dynamics, fever was eliminated, general well-being improved, and acute inflammatory markers in blood became normal. The skin retained minimal manifestation of livedo, nodularities on the feet did not progress in dynamics. Patient A. was admitted to the Rheumatology Unit of the Krasnodar Krai Children's Clinical Hospital in April 2022 with complaints of weakness, myalgia of the lower extremities and necrosis foci in the left lumbar region. The medical history indicates that in March 2022, the boy, being in good health before, developed a bluish, painful rash on his lower legs after a workout. Skin changes and soreness resolved on their own without treatment. After examination, a diagnosis was made as follows: juvenile polyarteritis nodosa, activity score — 3. **Conclusion.** The diagnosis of polyarteritis nodosa can be often problematic due to the very character of the disease featured by absence of specific symptoms, by polymorphism of clinical manifestations, and by lack of clear diagnostic and laboratory markers.

**Keywords:** polyarteritis nodosa, systemic vasculitis, rituximab, erythema nodosum, livedo reticularis, superficial necrosis, adolescent age, clinical case, diagnosis, treatment

**For citation:** Burlutskaya A.V., Tril V.E., Saveleva N.V., Ustuzhanina D.V., Pisotskaya Ju.V., Bogacheva S.M. Polyarteritis Nodosa: Clinical Cases in Boys 12 and 9 Years Old. *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2023; 30(2). 89–101 (In Russ.). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-2-89-101>

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

**Funding.** The authors declare that no sponsorship was received for this study.

**Informed consent.** Written informed voluntary consents were received from the legal representatives of patients (parents) for the publication of a description of clinical cases and the publication of photographic materials in a medical journal, including its electronic version (the date of signing by the patient's parents in clinical case No. 1 — 27.06.2022, the date of signing by the patient's parents in clinical case No. 2 — 27.06.2022).

**Author contributions:** Burlutskaya A.V., Tril V.E., Saveleva N.V., Ustuzhanina D.V., Pisotskaya J.V., Bogacheva S.M. — concept statement, contribution to the scientific layout; Tril V.E., Ustuzhanina D.V., Pisotskaya J.V., Bogacheva S.M. — data collection, management of patients; Burlutskaya A.V., Saveleva N.V. — analysis and interpretation of results; Burlutskaya A.V., Ustuzhanina D.V., Pisotskaya J.V., Bogacheva S.M. — literature review; Burlutskaya A.V., Ustuzhanina D.V. — drafting the manuscript and preparing its final version; Tril V.E., Saveleva N.V., Pisotskaya J.V., Bogacheva S.M. — critical review of the manuscript with introduction of valuable intellectual content. All authors approved the final version of the paper before publication and assume responsibility for all aspects of the work, which implies proper study and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of the work.

✉ **Corresponding author:** Diana V. Ustuzhanina; e-mail: lili.colin@mail.ru; Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

**Received:** 06.10.2022/ **Received after revision:** 27.01.2023/ **Accepted:** 15.03.2023

### ВВЕДЕНИЕ

Узелковый полиартериит (УП) — острое, подострое или хроническое иммунокомплексное заболевание, в основе которого лежит поражение периферических и висцеральных артерий преимущественно мелкого и среднего калибра, развитие деструктивно-пролиферативного артериита и последующая периферическая и висцеральная ишемия [1–3].

Ювенильный полиартериит — это разновидность узелкового полиартериита, который чаще всего развивается у детей [3–5]. Для него характерно развитие тромбангиита как гиперергического фактора, обширное повреждение периферических сосудов и кожи, некроз слизистых обо-

лочек. При ювенильном полиартериите патологический процесс обычно подвержен длительному хроническому рецидивирующему течению [3, 4].

Типичная форма узелкового полиартериита у детей представлена преимущественным развитием системных поражений внутренних органов, близким по течению к полиартерииту у взрослых [5]. Повышенное артериальное давление, абдоминальная ишемия, инсульты, ишемическая болезнь сердца, легочные васкулиты и др. характеризуются тяжелым течением вследствие поражения почек и имеют высокую летальность [5, 6].



Рис. 1. Диагностические критерии узелкового полиартериита у детей.

Примечание: схема составлена авторами на основе рекомендаций EULAR/PRINTO/PreS, 2010.

Fig. 1. Diagnostic criteria for polyarteritis nodosa in children.

Note: compiled by the authors according to EULAR/PRINTO/PreS recommendations, 2010.

В патогенезе узелкового полиартериита основную роль играет активация иммунного процесса и накопление лейкоцитов, связанных с иммунными комплексами. Иммунокомплексное воспаление развивается в стенках мелких и средних артерий. Результатом является деструктивно-пролиферативный васкулит, деформация сосудов, замедление кровотока, нарушения реологии и процессов гемокоагуляции, что приводит к ишемии тканей. Результатом этого процесса является фиброз стенок сосудов [7].

У детей частота возникновения УП неизвестна. В настоящее время УП диагностируется редко.

Диагноз узелкового полиартериита устанавливают на основании критериев Европейской лиги против ревматизма (EULAR), Международной педиатрической ревматологической организации по клиническим исследованиям (PRINTO) и Европейского общества детских ревматологов (PreS) 2010 г. [8, 9]. В клинических рекомендациях 2018 г. указано, что утвержденной классификации УП нет<sup>1</sup> [1]. Диагностические критерии (обязательные и дополнительные) у детей, определенные согласно клиническим рекомендациям, представлены на рисунке 1. Диагноз узелкового полиартериита устанавливается при наличии как минимум одного обязательного и одного дополнительного критериев.

Для установки диагноза «узелковый полиартериит» требуется провести дифференциальную диагностику с различными ревматическими, инфекционными и онкологическими заболеваниями [10].

Целью лечения узелкового полиартериита является подавление иммунных реакций воспаления и улучшение местного кровообращения в зоне поражения. Для терапии УП применяют глюкокортикостероиды (ГК) (преднизолон 1 мг/кг/сут). Также для лечения типичных вариантов УП назначают циклофосфан (ЦФ) в суточной дозе 2–3 мг/кг, а также в виде внутривенной пульс-терапии, либо сочетание ЦФ с коротким курсом преднизолона в дозах менее 0,5 мг/кг. С целью улучшения кровообращения применяют антикоагулянты, антиагреганты, ангиопротекторы. Анальгетики применяются для облегчения боли; антигипертензивные препараты при высоком артериальном давлении [11].

При тяжелом течении УП применяется комбинация препаратов глюкокортикоидов и циклофосфамидов, а также сочетание с сеансами плазмафереза [12]. Но важно отметить, что назначение комбинированных препаратов способно приводить к развитию нежелательных побочных эффектов, которые развиваются в первый год у 25% пациентов, а лечение пациентов иммуносупрессивными препаратами может оказывать токсическое действие и повышать риск инфекционных и онкологических заболеваний [13].

В настоящее время ведутся разработки препаратов для лечения тяжелых форм ювенильного полиартериита [14, 15]. Рассматривается возможность использования препарата ритуксимаб для лечения различных аутоиммунных заболеваний. Этот препарат является химерным моноклональным антителом против CD20 и содержит

<sup>1</sup> Союз педиатров России. Клинические рекомендации Узелковый полиартериит. Ювенильный полиартериит. 2018 г. Available: <https://aspirireussia.ru/upload/medialibrary/ef7/M30%20Узелковый%20полиартериит.%20Ювенильный%20полиартериит.pdf>

человеческий компонент IgG1k, способствующий уменьшению количества В-клеток, помогая предотвратить развитие аутоиммунных процессов [16]. Важно помнить, что В-лимфоциты участвуют в патогенезе аутоиммунных заболеваний, синтезируя аутоантитела, участвуя в презентации антигенов и увеличивая количество Т-лимфоцитов, способствуя образованию воспалительных цитокинов [17, 18].

**КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР № 1**

**Информация о пациенте**

Пациент Р., 12 лет, поступил 17.06.2022 г. в ревматологическое отделение государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детская краевая клиническая больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ ДККБ) с жалобами на красные пятнистые плотные высыпания в области ладоней (больше справа), подошвенной поверхности стоп, мышечную слабость, недомогание.

*Анамнез заболевания:* По данным истории болезни. В сентябре 2017 г. ребенок перенес острый тонзиллит, появилась фебрильная лихорадка до 38,5–39,5 °С, слабость, получал антибактериальную терапию с положительным эффектом.

С 05.10.17 появились боли в правой пяточной области, узелковые высыпания в области правого плеча, на туловище и конечностях, ливедо, подъем температуры тела

до 37,7 °С. Госпитализирован в государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детская городская клиническая больница города Краснодара» Министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ «ДГКБ г. Краснодара» МЗ КК) с диагнозом «Узловатая эритема». При обследовании в клиническом анализе крови обнаружены увеличение СОЭ, умеренный лейкоцитоз, повышение концентрации СРБ и фибриногена, с-ANCA сомнительный (табл.).

Получал лечение: цефотаксим 2 г/сут в течение 10 дней (с 16.10.17 г.), отмечалось улучшение лабораторных показателей (табл.). С 18.10.17 г. появилась фебрильная лихорадка. Проведена пункция костного мозга — патологических изменений не выявлено, посевы (кровь, моча) отрицательные, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости: патологии не выявлено. УЗИ почек — диффузные изменения паренхимы и двусторонняя пиелоэктазия. Компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК), органов брюшной полости (КТ ОБП) и забрюшинного пространства — без патологии. Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга — без патологии. Ультразвуковая доплерография сосудов (УЗДГ) сосудов почек и нижних конечностей — без патологии.

Неоднократно проводились телемедицинские консультации с ревматологами, нефрологами, гематологами, эндокринологами ГБУЗ ДККБ. На основании данных анам-

Таблица. Динамика лабораторных показателей по данным истории болезни пациента Р.  
Table. Patient R.: dynamics of laboratory parameters according to medical history

Показатели / Дата	Ед. изм.	05.10.2017 г.	16.10.2017 г.	17.11.2017 г.	13.12.2017 г.	29.12.2017 г.	30.01.2018 г.	15.05.2018 г.	28.12.2018 г.	Референсные значения
СОЭ	мм/ч	45	44	52		57	60			1–8
Лейкоциты	10 <sup>9</sup> /л	13,9	8,8		32,7		17,9			5–12
Тромбоциты	10 <sup>9</sup> /л				665		746		698	160–390
СРБ	мг/л	24	4	65	8	23	70	60	56,34	0–10
Нб	г/л				95		85			110–140
АСЛ-О	МЕ/мл	703	-		470					до 150
Фибриноген	г/л	5,46	-	6						2,7–4,7
с-ANCA	титр	сомнительный	-			обнаружено				<1:40
p-ANCA						не обнаружено				
Прокальцитонин	нг/мл	0,035	-							0–0,046
Маркеры гепатита В (HBsAg, HBeAg, anti-HBcIgM)	-	не обнаружено	-							не обнаружено

*Примечание: таблица составлена авторами. Сокращения: СОЭ — скорость оседания эритроцитов; СРБ — С-реактивный белок; Нб — гемоглобин; АСЛ-О — антистрептолизин О; ANCA — антитела к цитоплазме нейтрофилов.*

*Note: compiled by the authors. Abbreviations: СОЭ — erythrocyte sedimentation rate (ESR); СРБ — C-reactive protein; Нб — hemoglobin; ASL-O — antistreptolysin O; ANCA — antibodies to the cytoplasm of neutrophils.*

неза (острое начало, лихорадка, боли в мышцах), анализа клинической картины (узелковые высыпания в области правого плеча, на туловище и конечностях, ливедо, локальные отеки), лабораторных показателей установлен диагноз: узелковый полиартериит, ювенильный вариант, активная фаза 3 ст. Персистенция стрептококка». Получал антибактериальную, глюкокортикостероидную, иммунодепрессивную терапию (циклоспорин, циклофосфамид), препараты иммуноглобулинов человека. На фоне терапии отмечалось снижение клинико-гуморальной активности, улучшение состояния и лабораторных показателей — выписан под амбулаторное наблюдение.

С середины ноября 2017 г. — отрицательная клинико-лабораторная динамика (табл.): рецидивирование узелковых высыпаний, нарастание нарушений микроциркуляции, проявлений полинейропатий, ежедневный подъем температуры до фебрильных цифр. Для дальнейшего лечения 13.12.2017 г. госпитализирован в детское ревматологическое отделение Национального исследовательского центра Первой Московской государственной медицинской клиник И. М. Сеченова (МГМК им. Сеченова). Изменения в клиническом анализе крови представлены в таблице. Заключение: «Убедительных данных за наличие узелкового полиартериита в настоящее время нет, возможно, имеет место параспецифическая реакция на персистирующую стрептококковую инфекцию». Проводилась терапия: метипред перорально 20 мг/сут, панангин, препараты кальция, гепарин 6000 ЕД/сут. Кроме этого, применяли антикоагулянтную, антисекреторную, антибактериальную терапию, а также лечение нестероидными противовоспалительными препаратами. За период пребывания в отделении ежедневно отмечалась гипертермия до 38 °С, рецидивирование узелковых высыпаний на правой пяточной области, нарастание гуморальной активности, незначительный отек левого коленного сустава, затем 2 пальцев правой стопы. Учитывая сохранение гуморальной активности (табл.), интоксикационного, астенического синдрома, рецидивирование кожных проявлений, ребенок направлен в федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России).

Наблюдался в ревматологическом отделении ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с конца января 2018 г. При поступлении: жалобы на выраженную слабость, эмоциональную лабильность, мышечный тонус снижен, нарушение походки, кожные покровы — предпеченки на стопах, ладонях, ливедо на ладонях, узелковые уплотнения на голенях, боль в правой пяточной области, деформация коленных суставов.

По результатам лабораторных данных (табл.) в клиническом анализе крови выявлена анемия, лейкоцитоз, тромбоцитоз, повышение уровня СОЭ и СРБ. По результатам МРТ нижних конечностей выявлены изменения в бедренных костях — в костном канале с обеих сторон множественные мелкие участки измененного МР-сигнала

(гиперинтенсивные), сливного характера, без признаков ограничения диффузии.

С целью исключения злокачественного процесса проводилось снижение дозы гормонов. На фоне снижения гормонов проведена трепанобиопсия бедренной кости, подвздошных костей, а также пункция костного мозга — данных за течение гемобластоза не выявлено. По результатам МРТ в головном мозге, брюшной полости, малом тазу объемных образований не выявлено.

Было проведено молекулярно-генетическое исследование: с целью исключения синдрома дефицита аденозиндеаминызы 2 (аутовоспалительный синдром, включающий в себя системную воспалительную реакцию в виде приступов лихорадки, васкулопатию в виде сетчатого ливедо, узелкового полиартериита, ишемические и/или геморрагические инсульты, а также признаки иммунодефицита с гипогамма-глобулинемией и костномозговую недостаточность), так как терапия представленного синдрома имеет существенные различия и наибольшего эффекта удастся добиться с применением ингибиторов фактора некроза альфа (ФНО- $\alpha$ ), использование цитостатических и иммунодепрессивных препаратов часто бывает неэффективным, по данным литературы, применение ГИБП ритуксимаба может иметь неполный или переменный эффект, в отличие от терапии у УП без приведенного генетического нарушения. Таким образом, методом прямого автоматического секвенирования были исследованы кодирующие экзоны 02–10 гена ADA2 с прилегающими интронными областями — мутаций не выявлено.

У пациента выявлены генетические факторы, которые могут приводить к значительному снижению фибринолитической активности крови (маркеры, связанные с изменением свойств рецептора фибриногена и изменением агрегации тромбоцитов) (ITGB3 Субъединица 3 $\alpha$  интегрин тромбоцитов, b1b $\nu$ 3, Leu33Pro, Pro/Pro Гомозигота, PLANH1 Ингибитор активатора плазминогена типа 1, 5G (-675)4G, 4G/4G Гомозигота MTHFR, Редуктаза 5, 10-метилентетрагидрофолата C677 T C/T Гетерозигота, MTRR, Редуктаза синтеза метионина A66GG/G Гомозигота), что соответствует картине системного иммунокомплексного васкулита (УП) у этого ребенка.

На фоне попытки снижения дозы гормонов отмечено появление фебрильной лихорадки до 2 раз в сутки, узловатых уплотнений с гиперемией на стопах, ладонях.

С учетом исключения злокачественного процесса, наличия специфического поражения кожи (поверхностные предынфаркты кожи, наличие узловатых уплотнений на стопах, ладонях, специфические изменения по морфологической картине биоптата кожи), миалгий, мышечной слабости, повышения острофазовых показателей крови ребенку установлен диагноз: ювенильный полиартериит, подострое течение, активность 3-й степени.

С 16.03.18 г. ребенку проведена пульс-терапия глюкокортикостероидами до 20 мг/кг трехкратно, возвращена пероральная доза глюкокортикоидов 1 мг/кг, а также с целью пассивной иммунизации проведен курс внутривенного иммуноглобулина человека (ВВИГ) 1 г/кг/курс.

Учитывая аутоагрессивный характер заболевания, недостаточную эффективность ранее проводимой терапии (ГК, циклоспорин, циклофосфамид), инициирована терапия генно-инженерным препаратом ритуксимаб (курс терапии в дозе 375 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в неделю, 4 инъекции — 19.03.18, 26.03.18, 03.04.18, 10.04.18). С 26.03.18 г. в терапию подключены иммунодепрессивные препараты: микофенолата мофетил и гидроксихлорохин. В анализах крови сохранялась высокая островоспалительная активность, анемия, тромбоцитоз, лейкоцитоз с нейтрофилезом.

02.04.18 г. отмечалось появление новых гиперемированных узловатых элементов на коже, возобновление фебрильной лихорадки, отсутствие положительной динамики по лабораторным данным, к лечению ритуксимабом добавлена пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 20 мг/кг с последующим повышением дозы преднизолона *per os* до 1,4 мг/кг/сут. На фоне проводимой терапии отмечалось улучшение общего состояния ребенка, снижение уровня островоспалительных показателей крови, купирование кожных изменений.

Несмотря на ухудшение состояния, 3.04.18 и 10.04.18 продолжена терапия препаратом ритуксимаб.

С 11.04.18 для улучшения микроциркуляции назначена терапия алпростадиллом и вновь подключена терапия ВВИГ. По сравнению с предыдущим МРТ-исследованием бедренных областей от 06.02.18 ранее выявленные участки измененного МР-сигнала в нижних третях бедренных костей не визуализированы, отмечено уменьшение отека мышц бедра с двух сторон. В анализах крови нормализация уровня СОЭ, тромбоцитов, уровень СРБ сохранялся умеренно повышенным. Выписан домой с рекомендациями продолжить терапию гидроксихлорохином, микофенолата мофетиллом, преднизолоном без снижения дозы (1,4 мг/кг/сут).

В межгоспитальный период лихорадки не было, однако с середины мая 2018 года на коже ног вновь появились ливедо, узловатые уплотнения, повышение СРБ (табл.). В связи с чем в июне 2018 года в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России ребенку проведен курс терапии алпростадиллом, ВВИГ, пульс-терапия метилпреднизолоном. На фоне проводимой терапии состояние ребенка улучшилось.

В сентябре 2018 года в связи с ухудшением состояния (минимальные проявления ливедо, узловатые уплотнения на стопах, по задней поверхности бедер) пациент повторно госпитализирован в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. Ребенку проведен курс терапии алпростадиллом и иммуноглобулином нормальным человеческим, уменьшилась яркость ливедо и начато постепенное снижение преднизолона. На фоне проводимой терапии и снижения дозы глюкокортикоидов состояние ребенка не ухудшалось.

Сохраняющаяся положительная динамика позволила не проводить повторный курс ритуксимаба.

В конце декабря 2018 года на коже стоп и ладоней вновь появилось яркое ливедо. Выраженные боли в стопах при ходьбе по утрам. В анализах крови отмечен тромбо-

цитоз, повышение СРБ (табл.), на этот момент доза преднизолона была снижена с изначальной 50,5 до 22,5 мг.

Поэтому в январе 2019 года госпитализирован в «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. При осмотре отмечался тремор рук при напряжении, кожные покровы бледные, умеренной влажности, ярко выраженное ливедо, преднекрозы на стопах и ладонях, ливедо на ягодицах. Боль в стопах при ходьбе. Учитывая выраженные нарушения микроциркуляции, проведена терапия алпростадиллом, иммуноглобулином нормальным человеческим. В связи с продолжающимся прогрессированием васкулита назначен второй курс генно-инженерного биологического препарата (ГИБП) ритуксимаб: 18.01.19, 25.01.19, 01.02.19, 08.02.19. Наблюдалась нормализация лабораторных показателей и купирование кожного синдрома.

Продолжена терапия микофенолата мофетиллом, гидроксихлорохином. Доза преднизолона была снижена до 17,5 мг.

В июне 2019 года прогрессировал кожный синдром, проявившийся узловатым уплотнением с гиперемией на подошвенной части правой стопы. Пациент госпитализирован в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, где был подключен курс терапии иммуноглобулином нормальным человеческим. Необходимости в повторном курсе ритуксимаба не было. Продолжена терапия микофенолата мофетиллом, гидроксихлорохином, преднизолоном и дальнейшее снижение его дозы до 10 мг/сут.

При плановой госпитализации в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России в феврале 2020 года была продолжена терапия микофенолата мофетиллом, гидроксихлорохином и преднизолоном в той же дозе.

В августе 2020 года на фоне стресса произошло ухудшение состояния, пациент госпитализирован в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. Вновь наблюдалась отрицательная динамика островоспалительных показателей крови, на ладонях и стопах гиперемия с узловатыми уплотнениями, болезненная, за счет чего отмечено ухудшение походки. В связи с этим ребенку проведена пульс-терапия метилпреднизолоном и подключен препарат алпростадил, скорректирована доза микофенолата мофетила. Принято решение повторить курс (третий) терапии генно-инженерным биологическим препаратом ритуксимаб (01.09.2020, 08.09.2020, 15.09.2020, 22.09.2020).

При плановой госпитализации в октябре 2021 г. в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России обострение заболевания не отмечалось.

15.06.22 — у ребенка после физической нагрузки появились преднекрозы на правой стопе, умеренные в области ладоней. Пациент был госпитализирован в ревматологическое отделение ДККБ г. Краснодара.

*Анамнез жизни.* Ребенок от 1-й беременности, 1-х срочных родов. Рос и развивался по возрасту. Из перенесенных заболеваний после года: ветряная оспа, привит по возрасту. Состоит на диспансерном учете у ревматолога с диагнозом «Узелковый полиартериит». Перенесенные травмы и операции — не было.

*Аллергологический анамнез* (со слов мамы): не отягощен.

*Наследственный анамнез*: не отягощен (со слов родителей).

### Физикальная диагностика

Общее состояние ребенка средней тяжести за счет кожного синдрома. Самочувствие выражено не страдает. Правильного телосложения. Костно-суставная система без видимой деформации. Кожные покровы обычной окраски, влажные, в области правой подошвенной поверхности элементы красных плотных узлов (рис. 2), преднекрозы на ладонной поверхности кистей (рис. 3).

Подкожно-жировой слой развит избыточно, распределен равномерно. Тургор тканей сохранен. Дермографизм красный, стойкий. Грудная клетка цилиндрической формы, симметрично участвует в акте дыхания. Дыхание через нос свободное. Аускультативно над легкими — дыхание везикулярное, хрипов нет, частота дыхательных движений (ЧДД) 20/мин. Границы сердца не расширены. Тоны ясные, ритмичные. Артериальное давление (АД) 110/70 мм рт. ст. Язык влажный, чистый. Живот мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Стул регулярный, оформленный. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Периферических отеков нет. Диурез в норме.

*Неврологический статус*: в контакт вступает охотно, очаговой симптоматики нет, органы чувств без видимой патологии.

### Предварительный диагноз

На основании жалоб: выраженные изменения на коже стоп, ладоней, миалгии, мышечная слабость, болевой абдоминальный синдром, повышенное АД. Объективных данных: специфическое поражение кожи (наличие участков преднекрозов на коже подошвенной поверхности правой стопы, ладоней, сетчатое ливедо, наличие узловатых уплотнений на стопах, ладонях, наличие некротизирующего васкулита мелких и средних артерий, повышение АД, увеличение островоспалительных показателей крови, специфические изменения по морфологической картине биоптата кожи), ставится предварительный диагноз: узелковый ювенильный полиартериит, хроническое течение, активность 3-й степени.

### Временная шкала

Хронология развития болезни, ключевые события и прогноз для пациента представлены на рисунке 4.

### Диагностические процедуры

*Лабораторные исследования* (выполнены по прибытии пациента в ревматологическое отделение «ГБУЗ ДККБ» 17.06.2022 г.; референтные значения указаны в скобках)

*Общий анализ крови*: эритроциты —  $5,34 \times 10^{12}/л$  ( $3,7-4,7 \times 10^{12}/л$ ), гемоглобин — 128 г/л (110–152 г/л), лейкоциты —  $16,2 \times 10^9/л$  ( $(4-10) \times 10^9/л$ ), эозинофилы — 0,2% (0,5–7%), лимфоциты — 39,8% (20–40%), моноциты — 5,2% (1–6%), СОЭ — 5 мм/ч (1–8 мм/ч).

*Общий анализ мочи*: показатели в пределах референсных значений.



Рис. 2. Поражение кожи стоп по типу сетчатого ливедо и поверхностных некрозов (инфарктов) у пациента Р.

*Примечание: фотография выполнена авторами.*

Fig. 2. Patient R.: foot skin lesions in the form of livedo reticularis and superficial necrosis (infarctions).

*Note: photo taken by the authors.*



Рис. 3. Поражение дистальных отделов конечностей у пациента Р.

*Примечание: фотография выполнена авторами.*

Fig. 3. Patient R.: distal limb lesions.

*Note: photo taken by the authors.*

*Биохимический анализ крови*: билирубин — 4,1 мкмоль/л (<17,0 мкмоль/л) мочевина — 3,2 ммоль/л (4,3–10,0 ммоль/л), креатинин — 55 мкмоль/л (61,8–195,5 мкмоль/л), холестерин — 4,9 ммоль/л (2,0–5,9 ммоль/л), аспаратаминотрансфераза (АСТ) — 35 ед/л (12,0–40,0 ед/л), аланинаминотрансфераза (АЛТ) — 122 ед/л (<90 ед/л).

*Инструментальные исследования* (выполнены в течение 3-х первых суток пребывания от момента госпитализации и приведены в порядке их выполнения в стационаре)

*Компьютерная томография (КТ)*: на серии КТ-срезов получено изображение органов грудной, брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза от уровня



Рис. 4. Пациент Р. Хронология развития болезни, ключевые события и прогноз.

Примечание: блок-схема временной шкалы выполнена авторами (согласно рекомендациям CARE). Сокращения: ГБУЗ «ДГКБ г. Краснодара» МЗ КК — государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детская городская клиническая больница города Краснодара» Министерства здравоохранения Краснодарского края; ГБУЗ ДККБ — государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детская краевая клиническая больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края; МГМК им. Сеченова — национальный исследовательский центр Первой Московской государственной медицинской клиники имени И. М. Сеченова; ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России — федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации; D.S — диагноз.

Fig. 4. Patient R.: course of disease, key events and prognosis.

Note: schematic diagram was compiled by the authors (as recommended by CARE). Abbreviations: ГБУЗ «ДГКБ г. Краснодара» МЗ КК — Children’s City Clinical Hospital of the City of Krasnodar; ГБУЗ ДККБ — Children’s Regional Clinical Hospital; МГМК им. Сеченова — National Research Center of the Sechenov First Moscow State Medical Clinic; ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России — National Medical Research Center for Children’s Health; DS — diagnosis.

верхушек легких до уровня выхода из малого таза в нативном виде. Признаков остеолитического, пластического процессов на исследуемом уровне не выявлено. Легкие в полном объеме, очаговых и инфильтративных образований не содержат. Проходимость стволых бронхов не нарушена. Свободной жидкости в задних синусах не выявлено. Увеличенных лимфоузлов в средостении не выявлено. Печень имеет четкие ровные контуры, не увеличена, паренхима печени однородна, плотностные характеристики паренхимы в пределах нормы. Признаков портальной и билиарной гипертензии не выявлено. Желчный пузырь грушевидный, патологических образований не содержит. Селезенка, правая почка, поджелудочная железа визуализируются неизменными, в размерах не увеличены, лоханка левой почки — 12 мм.

**Дуплексное сканирование сосудов верхних конечностей:** эхографические признаки флеботромбоза латеральной подкожной вены правой верхней конечности (в анамнезе — стояние венозного катетера). Данных за нарушение кровотока по магистральным артериям, глубоким венам обеих верхних конечностей и подкожным венам левой верхней конечности не выявлено.

**Дуплексное сканирование сосудов нижних конечностей:** эхографических данных за нарушение кровотока по магистральным артериям, глубоким и подкожным венам нижних конечностей не выявлено.

**Консультации специалистов**

**Офтальмолог:** признаков увеита, катаракты нет.

**Психолог:** нестабильное эмоциональное состояние вследствие хронической стрессовой ситуации и тяжелого соматического заболевания у чувствительного подростка.

**Клинический диагноз**

Ювенильный узелковый полиартериит, хроническое течение, активность 3-й степени.

**Дифференциальная диагностика**

В круг дифференциального диагноза включены микроскопический полиангиит, в клинической картине которого доминируют некротизирующий нефрит и легочные капилляриты; гранулематоз Вегенера — характерны изменения слизистой оболочки полости рта и носа; аллергический гранулематозный ангиит (синдром Чарга — Стросса) — характерна эозинофилия и инфильтрация тканей. Также в крови не выявлены аутоантитела: сANCA (anti-PR3) и рANCA (anti-MPO), характерные для этих заболеваний. Болезнь Kawasaki (не отмечалась двусторонняя инъекция сосудов склер и конъюнктивы, не были выявлены изменения слизистых оболочек губ и полости рта, не наблюдались проявления полиморфной экзантемы, острой негнойной шейной лимфаденопатии, пластинчатого шелушения пальцев конечностей). Системные заболевания соединительной ткани (системная красная волчанка — не отмечена панцитопения, отсутствие LE-клеток, не обнаружены антитела к нативной ДНК, волчаночный антикоагулянт — отсутствует).



## Медицинские вмешательства

Проведено лечение: терапия генно-инженерным биологическим препаратом (ритуксимаб), иммунодепрессивная терапия (микофенолата мофетил, плаквенил), гормональная (преднизолон), антиагрегационная, препараты простагландина E<sup>1</sup> (алпростадил).

В ревматологическом отделении ГБУЗ «ДККБ» пациенту было назначено лечение (в соответствии с клиническими рекомендациями), включающее постельный режим, глюкокортикоиды: преднизолон перорально 1,0 мг/кг массы тела в сутки, ВВИГ 1,0 мг/кг массы тела в сутки, препараты простагландина E<sup>1</sup>: алпростадил 0,2 мл в/в капельно 1 раз в сутки, иммунодепрессивные препараты: микофенолата мофетил 750 мг 2 раза в день, плаквенил 200 мг в сут.

## Динамика и исходы

Ребенок болен с сентября 2017 года. Течение заболевания рецидивирующее, мальчику было проведено 11 госпитализаций. Пациент получает терапию преднизолоном, микофенолата мофетил, гидроксихлорохином, проведено три курса ритуксимаба (апрель 2018 года, январь 2019 года, сентябрь 2020 года). Неоднократно проводились курсы иммуноглобулина нормального человеческого и терапии алпростадилем. На фоне лечения отмечена положительная динамика, купировалась лихорадка, улучшилось общее самочувствие, нормализовались остро-воспалительные маркеры крови. На коже сохранялось минимальное проявление ливедо, узловатые уплотнения на стопах — без прогрессирования в динамике. Учитывая стабилизацию состояния ребенка на фоне проводимого лечения, проведено постепенное снижение дозы преднизолона *per os* до 10 мг. На фоне терапии отмечена положительная динамика, улучшение общего состояния пациента, нормализация лабораторных показателей.

## Прогноз

Прогноз при УП во многом определяется своевременностью постановки диагноза и проведения адекватной терапии. При естественном течении заболевания он рассматривается как неблагоприятный и характеризуется высокой летальностью. В свою очередь, решение начать терапию генно-инженерными химерными моноклональными антителами к CD20 на В- лимфоцитах было оправданным. Одним из самых значительных эффектов ритуксимаба стала возможность снижения дозы глюкокортикоидов для перорального приема. Минимальные нежелательные явления на введение препарата наблюдались лишь при первой инфузии. Последующие инфузии проведены без осложнений, что свидетельствует о высокой эффективности, достаточной безопасности химерных анти-CD20 моноклональных антител — ритуксимаба при лечении узелкового полиартериита. Препарат индуцировал развитие ремиссии у тяжелого больного узелковым полиартериитом, резистентного к терапии глюкокортикоидами и цитостатиками.

Таким образом, ритуксимаб может быть препаратом выбора у детей с узелковым полиартериитом в случае неэффективности стандартной терапии иммунодепрессантами и глюкокортикоидами.

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР № 2

### Информация о пациенте

Пациент А., 9 лет, в апреле 2022 года поступил в ревматологическое отделение ГБУЗ ДККБ с жалобами на слабость, миалгию, боли в нижних конечностях, появление очага некроза в левой поясничной области.

*Анамнез заболевания.* В марте со слов мамы у мальчика на фоне полного здоровья после тренировки появились синюшные болезненные высыпания в области голени, которые самостоятельно купировались без лечения. С 11.04.22 в очередной раз стали отмечаться боли в области голени, с 19.04.22 появились отеки, плотные и болезненные, в области голени, синюшность 1, 2, 3 пальцев левой стопы. Обратились самостоятельно в приемный покой ГБУЗ ДККБ. С целью исключения острой сосудистой патологии направлен к сосудистому хирургу в государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский институт — краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ «НИИ — ККБ № 1»). Проведена ультразвуковая доплерография артериальных сосудов голени, нижних конечностей — признаки проходимости магистральных артерий нижних конечностей; триплексное сканирование вен нижних конечностей — окклюзионный тромбоз большой подкожной вены левой голени. Получил рекомендации по лечению: Эноксапарин натрия 15 мг 2 р/сут п/к, контроль триплексного сканирования вен обеих конечностей. Вечером отек усилился, появились цианотичные обширные высыпания в области голени, болезненные, с нарастанием. 19.04.2022 повторно обратились в приемный покой ГБУЗ ДККБ. 20.04.22 госпитализирован в 1-е хирургическое отделение (ХО-1) ГБУЗ ДККБ, где с 20.04.22 по 21.04.22 находился с предварительным диагнозом «Окклюзивный тромбоз большой подкожной вены обеих голени неопределенного срока давности?» После обследования диагноз исключен. Проведена терапия: ампициллина сульбактам, гепарин 0,2 мл 4 р/сут (150 ед/кг/сут). 20.04.22 осмотрен ревматологом, установлен диагноз «Узелковый полиартериит». 21.04.22 переведен в ревматологическое отделение ДККБ для дальнейшего лечения и обследования.

*Анамнез жизни.* Мальчик от 1-й нормально протекавшей беременности, 1-х срочных родов. Масса тела при рождении 3250 г, рост 51 см. Закричал сразу, к груди приложен на 1-е сутки, на грудном вскармливании до 1 года. Рос и развивался соответственно возрасту. Из перенесенных заболеваний ветряная оспа. На диспансерном учете не состоит. Травмы, операции, гемотрансфузии отрицает. Профилактические прививки проведены в соответствии с Национальным календарем прививок.

*Аллергический анамнез:* неотягощен (со слов матери).

*Наследственный анамнез:* неотягощен (со слов матери).

### Физикальная диагностика

Состояние по заболеванию средней тяжести. Самочувствие ребенка страдает, на ноги не опирается ввиду болезненности, не может повернуться в постели.

Вынужденное положение на спине, ноги согнуты в коленных суставах. Правильного телосложения. Кожные покровы обычной окраски, бледно-розовые, сетчатое ливедо, очаги распространенного цианоза в области голеней, тыла левой стопы, в области правой половины поясничной области распространенный очаг цианоза 15×10 см с очагом некроза в центре до 3,0 см. Подкожно-жировой слой развит умеренно, распределен равномерно. Тургор тканей сохранен. Дермографизм красный, стойкий. Периферические лимфоузлы не увеличены. Пальпируются в 3-х группах (подмышечные, подчелюстные, паховые), подвижные, безболезненные, не спаяны с подлежащими тканями и подкожно-жировой клетчаткой, единичные, диаметром до 0,5 см. Кости не деформированы. Осанка не изменена. Суставы — крупные и мелкие не деформированы. Объем суставов не увеличен. Экссудативные проявления со стороны мелких суставов кистей и стоп отсутствуют. Движения в коленных суставах ограничены — разгибание, находятся в вынужденном положении, сгибание до 90°, резко болезненные. Дыхание через нос не затруднено, миндалины не увеличены, зев розовый. Визуально грудная клетка обычной формы, участвует в акте дыхания равномерно, ЧДД 18 в мин. Перкуторно — над всей поверхностью ясный легочный звук. Аускультативно — везикулярное дыхание, проводится над всей поверхностью легких, хрипов нет. Область сердца визуально не изменена. Систолическое дрожание пальпаторно не определяется. Состояние сосудов шеи — патологической пульсации нет. Аускультативно: тоны звучные, ритм не изменен, систолический шум на верхушке. Пульс на руках — симметричный, пальпируется, ЧСС 96 в мин. АД на руках 89/64 мм рт. ст. Язык влажный, обложен у корня. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не пальпируются. Стул регулярный, самостоятельный, оформлен. Органы мочеполовой системы оформлены соответственно возрасту, по мужскому типу. Почки не пальпируются. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание свободное, 4–5 раз в сутки. Дизурии нет. Жажда, полиурии нет. Щитовидная железа не увеличена, мягко эластичная, подвижная. Сознание ясное, в контакт вступает адекватно возрасту, реакция на окружающее адекватная. Сон спокойный. В неврологическом статусе очаговой симптоматики не выявляется. Патологии органов чувств при осмотре не выявляется.

### Предварительный диагноз

На основании жалоб: боли в коленных и голеностопных (больше правом) суставах, мышечные боли — не может повернуться в постели, вынужденное положение на спине, ноги согнуты в коленных суставах. На основании объективных данных: очаги распространенного цианоза в области голеней, сетчатое ливедо; в области правой половины поясничной области распространенный очаг цианоза 15×10 см, отек тыла левой стопы, наличие некротизирующего васкулита. Ставится предварительный диагноз: Системный васкулит. Ювенильный узелковый полиартериит, подострое течение, активность 3-й степени.

### Временная шкала

Хронология развития болезни, ключевые события и прогноз пациента А. представлены на рисунке 5.

### Диагностические процедуры

**Лабораторные исследования** (выполнены при поступлении в ГБУЗ ДККБ; референтные значения указаны в скобках)

**Общий анализ крови:** эритроциты  $3,83 \times 10^{12}/л$  ((3,5–4,7)×10<sup>12</sup>/л), гемоглобин 107 г/л (110–145 г/л), лимфоциты 17% (24–54%).

**Биохимический анализ крови:** билирубин общий 1,9 мкмоль/л (0–21 мкмоль/л), АСТ 29 Ед/л (0–40 Ед/л), АЛТ 69 Ед/л (0–40 Ед/л), глюкоза 3,6 ммоль/л (3,3–5,6 ммоль/л), лактатдегидрогеназа 271 Ед/л (0–450 Ед/л), креатинин 50 мкмоль/л (27–62 мкмоль/л), мочевины 6 ммоль/л (1,8–7,5 ммоль/л), амилаза 78 Ед/л (0–100 Ед/л), ревматоидный фактор 3 Ед/мл (0–15 Ед/мл), креатинфосфокиназа 76 Ед/л (38–174 Ед/л).

**Гемостаз:** активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) — 26,1 с (24–38 с), протромбиновое время — 11,4 с (9,4–12,5 с).

**Иммунограмма:** р-ANCA ++ положительно (норма «отрицательно»), с-ANCA отрицательно (норма «отрицательно»), криоглобулины 0,010 ед (норма до 0,060 ед), антитела к кардиолипину Ig 1,4 ед/мл (0–10 ед/мл), антитела к кардиолипину IgM 1,0 ед/мл (0–7,0 ед/мл).

**Маркеры гепатита В** (HBsAg, HBeAg, anti-HBcIgM) — не обнаружены.

**Определение ДНК вируса Эпштейна — Барр:** в биологическом материале не обнаружено.

**Инструментальные исследования** (выполнены в ГБУЗ в период госпитализации)

**Электрокардиография (ЭКГ):** PQ = 0,12», QT = 0,32», ЧСС = 70–88 в мин, ритм синусовый, умеренная дыхательная аритмия. Вертикальная ЭОС.

**Эхокардиография (Эхо-КГ):** Данных за увеличение полостей, клапанную патологию и дефекты перегородок не выявлено. Сократительная способность миокарда не изменена.

**Ультразвуковое исследование почек и мочевого пузыря** с цветовым доплеровским картированием. Заключение: Структурной патологии на момент осмотра не выявлено.

**Эзофагогастродуоденоскопия (ЭФГДС) органов брюшной полости:** Катаральный бульбит. Поверхностный гастрит. Дуоденогастральный рефлюкс. Нр — положительный.

**Консультации специалистов** (выполнены в ГБУЗ в период госпитализации)

**Гастроэнтеролог:** Поверхностный гастрит. Дуоденогастральный рефлюкс. Нр — положительный.

**Инфекционист:** ЦМВИ, латентная. Микоплазмоз. ВПГ-1, -2 инфекция, латентная. ВГ-6 — инфекция, персистенция. В специфическом лечении герпетических инфекций не нуждается в связи с отсутствием вирусемии.

**Хирург:** формирующийся некроз передней брюшной стенки, поясничной области.

### Клинический диагноз

**Основной:** Узелковый ювенильный полиартериит, подострое течение, активность 3-й степени.



Рис. 5. Пациент А. Хронология развития болезни, ключевые события и прогноз.

Примечание: блок-схема временной шкалы выполнена авторами (согласно рекомендациям CARE). Сокращения: ГБУЗ ДККБ — государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детская краевая клиническая больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края; ГБУЗ «НИИ — ККБ № 1» — государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский институт — краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края; ХО — хирургическое отделение; D.S — диагноз.

Fig. 5. Patient A.: course of disease, key events and prognosis.

Note: schematic diagram was compiled by the authors (according to CARE recommendations). Abbreviations: ГБУЗ ДККБ — Children's Regional Clinical Hospital; ГБУЗ «НИИ — ККБ № 1» — Research Institute — Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1; ХО — surgery department; DS — diagnosis.

**Сопутствующий:** Хронический гастродуоденит, поверхностный гастрит, катаральный бульбит, ассоциированный с НР, обострение. Дуоденогастральный рефлюкс. Носительство маркеров тромбофилии (полиморфизм гена, кодирующего фолатный цикл, гомозигота PQ 1–1).

### Дифференциальная диагностика

Была проведена дифференциальная диагностика с ревматоидным артритом (не отмечались артриты, лихорадка в течение минимум 2 недель, перемежающаяся, летучая, эритематозная сыпь, серозит, генерализованная лимфаденопатия, гепатомегалия и/или спленомегалия), системной красной волчанкой (не отмечена панцитопения, отсутствие LE-клеток, не обнаружены антитела к нативной ДНК, волчаночный антикоагулянт — отсутствует), болезнью Кавасаки (не отмечалась двусторонняя инъекция сосудов склер и конъюнктивы, не были выявлены изменения слизистых оболочек губ и полости рта, не наблюдались проявления полиморфной экзантемы, острой негнойной шейной лимфаденопатии, пластинчатого шелушения пальцев конечностей), аortoартериитом (аневризма/дилатация, стенозы, окклюзия или истончение стенки аорты, ее главных ветвей или легочных артерий, асимметрия пульса на конечностях, разница систолического АД на правой и левой конечности > 10 мм рт. ст., грубые шумы, определяемые при аускультации над сонными, подключичными, бедренными артериями, брюшной аортой, развитие стойкого повышения АД > 95-го перцентиля по росту), дерматомиозитом (гелиотропная сыпь, симптом Готтрона, древовидное ливедо, поверхностные эрозии, глубокие язвы кожи, атрофия, телеангиэктазии и склероз, изменения ногтевого ложа, кардинальный, миопатический синдромы, кальциноз мягких тканей, артралгии, положительные ан-

ти-Jo-1-антитела (гистидил-тРНК-синтетаза), повышение уровня КФК или альдолазы в сыворотке крови, морфологическое подтверждение мышечного воспаления). Также в круг дифференциальной диагностики был взят первичный антифосфолипидный синдром (не были выявлены антитела к кардиолипину IgG или IgM изотипов, антитела к  $\beta 2$ -гликопротеину I IgG и/или IgM изотип, волчаночный антикоагулянт в плазме крови).

### Медицинские вмешательства

В отделении было назначено лечение: антибактериальный препарат сульбактам 1,0 г 3 р/сут, антацидные препараты, пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 1000 мг в/в № 3 (через день) с последующим назначением метипреда *per os* 1 мг/кг/сут; циклофосфамид 500 мг в/в капельно 1 раз в 28 дней. Далее рекомендовано введение циклофосфамида в дозе 500 мг в/в капельно 1 раз в месяц и продолжить прием метипреда 1 мг/кг/сут до достижения ремиссии.

### Динамика и исходы

На фоне лечения отмечалась положительная динамика, общее состояние пациента улучшилось, нормализовались лабораторные показатели. Лечебные мероприятия проведены в срок в соответствии со стандартами и клиническими рекомендациями по лечению в полном объеме.

### Прогноз

При своевременном начале лечения возможно достижение стойкой и длительной ремиссии. Однако при неэффективности лечения могут развиваться тяжелые состояния, угрожающие жизни пациента, а также развитие инфекционного процесса на фоне лечения иммунодепрессантами.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Представленные клинические случаи демонстрируют трудности диагностики УП. Клиника УП была полиморфной и зависела прежде всего от преимущественного поражения периферических сосудов или висцеральных сосудов и течения процесса. В дебюте заболевания отмечались общие симптомы, а через несколько месяцев появлялись типичные его проявления без определенной последовательности с различными вариантами их сочетания. Клинический случай 1 характеризуется тяжелым рецидивирующим течением с проявлениями кожного синдрома, системных поражений: повышение АД, болевого абдоминального синдрома, неврологических нарушений, миалгии, мышечной слабости. Решение о применении ГИБП ритуксимаб позволило добиться перехода заболевания в ремиссию и снижения до минимальных поддерживающих доз гормональных препаратов.

Клинический случай 2 представляет интерес, так как была продемонстрирована ранняя диагностика заболевания и своевременно начатое лечение. Основное зна-

чение в диагностике узелкового полиартериита принадлежит детальному обследованию пациента с выявлением патогномоничных симптомов и тщательному дифференциальному диагнозу с микроскопическим полиангиитом, гранулематозом Вегенера, аллергическим гранулематозным ангиитом (синдром Чарга — Стросса), болезнью Кавасаки, системными заболеваниями соединительной ткани (системная красная волчанка, ревматоидный артрит), антифосфолипидным синдромом.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагностика узелкового полиартериита — это сложная задача, особенно у детей раннего возраста. При узелковом полиартериите инвазия воспалительных клеток гранулоцитами, лимфоцитами и плазматическими клетками происходит во все слои стенки сосуда, что приводит к фибриноидному некрозу и фиброзу стенки сосуда. На этом фоне возникают микроаневризмы и узелковидные образования, в сосудах среднего диаметра наблюдается некротическое воспаление, что является типичным гистологическим проявлением узелкового полиартериита.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- David J., Rücklova K., Urbanova V., Dolezalova P. Case Report: Unexpected Benefit of Echocardiography in Childhood Polyarteritis Nodosa. *Klin. Padiatr.* 2019; 231(2): 96–98. DOI: 10.1055/a-0802-8950
- Захарова Е.В., Макарова Т.А., Леонова Е.С., Столяревич Е.С., Воробьева О.А. Трудности диагностики системных васкулитов с вовлечением средних и крупных сосудов и поражением почек: обзор литературы и описание трех случаев. *Нефрология и диализ.* 2020; 22(1): 108–130. DOI: 10.28996/2618-9801-2020-1-108-130  
Zakharova E.V., Makarova T.A., Leonova E.S., Stolyarevich E.S., Vorobyova O.A. Diagnostics of kidney damage in the medium and large vessels vasculitis — review and presentation of three cases. *Nephrology and Dialysis.* 2020; 22(1): 108–130 (In Russ.). DOI: 10.28996/2618-9801-2020-1-108-130
- Brogan P.A., Arch B., Hickey H., Anton J., Iglesias E., Baildam E., Mahmood K., Cleary G., Moraitis E., Papadopoulou C., Beresford M.W., Riley P., Demir S., Ozen S., Culeddu G., Hughes D.A., Dolezalova P., Hampson L.V., Whitehead J., Jayne D., Ruperto N., Tudur-Smith C., Eleftheriou D. Mycophenolate Mofetil Versus Cyclophosphamide for Remission Induction in Childhood Polyarteritis Nodosa: An Open-Label, Randomized, Bayesian Noninferiority Trial. *Arthritis. Rheumatol.* 2021; 73(9): 1673–1682. DOI: 10.1002/art.41730
- Головач И.Ю., Егудина Е.Д. Гастроинтестинальные проявления системных васкулитов: спектр клинических симптомов, диагностика и лечение. *Гастроэнтерология.* 2019; 53(4): 291–304. DOI: 10.22141/2308-2097.53.4.2019.182405  
Golovach I.Yu., Yehudina Ye.D. Gastrointestinal manifestations of systemic vasculitis: a spectrum of clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Gastroenterologia.* 2019; 53(4): 291–304 (In Russ.). DOI: 10.22141/2308-2097.53.4.2019.182405
- Sönmez H.E., Armağan B., Ayan G., Barut K., Batu E.D., Erden A., Uğurlu S., Bilginer Y., Kasapçopur Ö., Karadağ Ö., Bilgen S.A., Özdoğan H., Ozen S. Polyarteritis nodosa: lessons from 25 years of experience. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2019; 37 Suppl 117(2): 52–56.
- Shumy F., Anam A.M., Chowdhury M.A.J. Spontaneous bilateral perirenal and splenic haematoma in childhood onset polyarteritis nodosa. *BMJ Case Rep.* 2018; 2018: bcr2018225762. DOI: 10.1136/bcr-2018-225762
- Синяченко О.В., Помазан Д.В., Ермолаева М.В., Верзилов С.Н. Поражение опорно-двигательного аппарата при узелковом полиартериите. *Trauma.* 2020; 21(1): 96–101. DOI: 10.22141/1608-1706.1.21.2020.197804  
Syniachenko O.V., Pomazan D.V., Yermolaieva M.V., Verzilov S.M. The lesion of the musculoskeletal system in polyarteritis nodosa. *Trauma.* 2021; 21(1): 96–101 (In Russ.). DOI: 10.22141/1608-1706.1.21.2020.197804
- Ruperto N., Ozen S., Pistorio A., Dolezalova P., Brogan P., Cabral D.A., Cuttica R., Khubchandani R., Lovell D.J., O’Neil K.M., Quartier P., Ravelli A., Iusan S.M., Filocamo G., Magalhães C.S., Unsal E., Oliveira S., Bracaglia C., Bagga A., Stanevicha V., Manzoni S.M., Pratsidou P., Lepore L., Espada G., Kone-Paut I., Zulian F., Barone P., Bircan Z., Maldonado Mdel R., Russo R., Vilca I., Tullus K., Cimaz R., Horneff G., Anton J., Garay S., Nielsen S., Barbano G., Martini A.; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part I: Overall methodology and clinical characterisation. *Ann. Rheum. Dis.* 2010; 69(5): 790–797. DOI: 10.1136/ard.2009.116624
- Ozen S., Pistorio A., Iusan S.M., Bakkaloglu A., Herlin T., Brik R., Buoncompagni A., Lazar C., Bilge I., Uziel Y., Rigante D., Cantarini L., Hilario M.O., Silva C.A., Alegria M., Norambuena X., Belot A., Berkun Y., Estrella A.I., Olivieri A.N., Alpigiani M.G., Rumba I., Sztajn bok F., Tambic-Bukovac L., Breda L., Al-Mayouf S., Mihaylova D., Chasnyk V., Sengler C., Klein-Gitelman M., Djeddi D., Nuno L., Pruunsild C., Brunner J., Kondi A., Pagava K., Pederzoli S., Martini A., Ruperto N.; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. *Ann. Rheum. Dis.* 2010; 69(5): 798–806. DOI: 10.1136/ard.2009.116657
- Ganhão S., Loureiro G.B., Oliveira D.R., Dos-Reis-Maia R., Aguiar F., Qunental R., Moura C., Barreira J.L., Rodrigues M., Brito I. Two cases of ADA2 deficiency presenting as childhood polyarteritis nodosa: novel ADA2 variant, atypical CNS manifestations, and literature review. *Clin. Rheumatol.* 2020; 39(12): 3853–3860. DOI: 10.1007/s10067-020-05210-4
- He Q., Shu J., Chen F., Zhen X.F. Analysis of the Clinical Characteristics and Follow-up Study of Children with Cutaneous Polyarteritis Nodosa. *Curr. Neurovasc. Res.* 2019; 16(3): 208–214. DOI: 10.2174/1567202616666190618112705
- Kasap Cuceoglu M., Sener S., Batu E.D., Kaya Akca U., Demir S., Sag E., Atalay E., Balık Z., Basaran O., Bilginer Y., Ozen S. Systematic review of childhood-onset polyarteritis nodosa and DADA2. *Semin. Arthritis. Rheum.* 2021; 51(3): 559–564. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2021.04.009
- Гусева, Г.П. Клинический случай нетипичного течения системного васкулита. *Справочник врача общей практики.* 2019; 10: 62–73. DOI: 10.33920/med-10-1910-08

- Guseva G. R. A clinical case of an atypical course of systemic vasculitis. *Spravochnik Vracha Obshchei Praktiki*. 2019; 10: 62–73 (In Russ.). DOI: 10.33920/med-10-1910-08
14. Lee J.S., Kim J.G., Lee S. Clinical presentations and long term prognosis of childhood onset polyarteritis nodosa in single centre of Korea. *Sci. Rep.* 2021; 11(1): 8393. DOI: 10.1038/s41598-021-87718-6
15. Tekgöz N., Aydın F., Kurt T., Sezer M., Tekin Z., Karagöl C., Çakar N., Acar B. Clinical features and outcomes of childhood polyarteritis nodosa: A single referral center experience. *Mod. Rheumatol.* 2021; 31(6): 1142–1147. DOI: 10.1080/14397595.2021.1886892
16. Bhattarai D., Banday A.Z., Nori H., Gupta A. Mycophenolate mofetil in the treatment of childhood systemic polyarteritis nodosa. *BMJ Case Rep.* 2022; 15(2): e248477. DOI: 10.1136/bcr-2021-248477
17. Huang Z., Li T., Nigrovic P.A., Lee P.Y. Polyarteritis nodosa and deficiency of adenosine deaminase 2 — Shared genealogy, generations apart. *Clin. Immunol.* 2020; 215: 108411. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108411
18. Муравьев Ю.В., Раденска-Лоповок С.Г., Лебедева В.В., Аламанина С.Ю. Узелковый полиартериит — непредвиденная пограничная парадоксальная неблагоприятная реакция у больной ревматоидным артритом, получавшей тофацитиниб. *Современная ревматология*. 2019; 13(3): 142–143. DOI: 10.14412/1996-7012-2019-3-142-143
- Muraviev Yu.V., Radenska-Lopovok S.G., Lebedeva V.V., Alamankina S.Yu. Polyarteritis nodosa is an unforeseen borderline paradoxical adverse reaction in a female patient with rheumatoid arthritis treated with tofacitinib. *Modern Rheumatology Journal*. 2019; 13(3): 142–143 (In Russ.). DOI: 10.14412/1996-7012-2019-3-142-143

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Бурлуцкая Алла Владимировна** — доктор медицинских наук, доцент; заведующая кафедрой педиатрии № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Alla V. Burlutskaya** — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head of Department of Pediatrics No. 2, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-9653-6365>

**Триль Виктория Евгеньевна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Victoriya E. Tril** — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Pediatrics №2, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-5711-5579>

**Савельева Наталья Владимировна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Natalia V. Saveleva** — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Pediatrics № 2, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-9091-8584>

**Устюжанина Диана Всеволодовна** — ординатор кафедры педиатрии № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Diana V. Ustuzhanina** — Clinical Resident, Department of Pediatrics No. 2, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-3580-5816>

**Писоцкая Юлия Васильевна** — ординатор кафедры педиатрии № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Juliya V. Pisotskaya** — Resident, Department of Pediatrics No. 2, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-0674-7194>

**Богачева Софья Максимовна** — ординатор кафедры педиатрии № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Sofiya M. Bogacheva** — Resident, Department of Pediatrics No. 2, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-1033-0519>