

Муркамилов И.Т.^{1,2}, Айтбаев К.А.³, Фомин В.В.⁴, Юсупова Т.Ф.⁵, Юсупова З.Ф.⁵,
Юсупов Ф.А.⁵, Ибрагимова Т.М.¹

СИСТЕМНЫЕ ВАСКУЛИТЫ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

¹Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева, Бишкек, Кыргызстан

²ГОО ВПО «Кыргызско-Российский славянский университет имени первого президента Российской Федерации Б.Н. Ельцина», Бишкек, Кыргызстан

³Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и медицины, Бишкек, Кыргызстан

⁴ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Москва, Россия

⁵Ошский государственный университет, Ош, Кыргызстан

Целью работы явилось обобщение данных литературы по отдельным типам системных васкулитов, их механизмам развития и возможностям диагностики, а также описание клинического случая. Системные васкулиты — это группа заболеваний гетерогенной этиологии, которые протекают с поражением сосудов разного калибра, преимущественно мелкого и/или среднего, проявляются полиорганной дисфункцией, трудно поддаются терапии и имеют плохой прогноз. В настоящее время различают васкулит крупных сосудов; васкулит средних сосудов; васкулит мелких сосудов; переменный васкулит; васкулит единственного органа; васкулит, ассоциированный с системными заболеваниями; васкулит, ассоциированный с определенной этиологией. В клинике внутренних болезней наиболее часто встречается поражение почек (гломеруло- и тубулопатии, почечная недостаточность), кожи (язвенно-некротические и трофические изменения), легких (интерстициальное поражение, дыхательная недостаточность, рецидивирующие пневмонии) и центральной нервной системы (острые ишемические события, тромбозы, полинейропатии, когнитивные расстройства, нарушение походки), сердца (миокардиты с явлением сердечной недостаточности). Системные васкулиты чаще всего манифестируют в зимний и весенний периоды. Геморрагический васкулит и болезнь Кавасаки наиболее часто регистрируются среди детей и юношеского возраста. В эпоху постковидного синдрома системные васкулиты стали выявляться чаще. В представленной работе приведены результаты собственного наблюдения за пациентом, страдающим системным васкулитом инфекционно-токсической природы.

Ключевые слова: системные васкулиты; криоглобулин; криоглобулинемический васкулит; ливедоидная васкулопатия; циркулирующие иммунные комплексы; почечная недостаточность; гемодиализ; прогноз; здравоохранение.

Для цитирования: Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А., Фомин В.В., Юсупова Т.Ф., Юсупова З.Ф., Юсупов Ф.А., Ибрагимова Т.М.

Системные васкулиты: современный взгляд на проблему. *Клиническая медицина*. 2024;102(3):230–240.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-3-230-240>

Для корреспонденции: Муркамилов Илхом Торобекович — e-mail: murkamilov.i@mail.ru

Ilkhom T. Murkamilov^{1,2}, Kubanych A. Aitbaev³, Victor V. Fomin⁴, Tursunoy F. Yusupova⁵,
Zulhumor F. Yusupova⁵, Furkat A. Yusupov⁵, Tamara M. Ibragimova¹

SYSTEMIC VASCULITIS: A MODERN VIEW ON THE PROBLEM

¹Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev, Bishkek, Kyrgyzstan

²Kyrgyz-Russian Slavic University named after the First President of the Russian Federation B.N. Yeltsin, Bishkek, Kyrgyzstan

³Scientific and Research Institute of Molecular Biology and Medicine, Bishkek, Kyrgyzstan

⁴I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

⁵Osh State University, Osh, Kyrgyzstan

The aim of the study was to summarize the literature data on various types of systemic vasculitis, their mechanisms of development, diagnostic possibilities, and to describe a clinical case. Systemic vasculitis is a group of diseases with heterogeneous etiology, which involve vessels of different calibers, predominantly small and/or medium, manifesting as multi-organ dysfunction, difficult to treat, and with a poor prognosis. Currently, the following types are distinguished: large vessel vasculitis; medium vessel vasculitis; small vessel vasculitis; variable vessel vasculitis; single-organ vasculitis; vasculitis associated with systemic diseases; vasculitis associated with specific etiology. In the clinic of internal medicine, kidney involvement (glomerulo- and tubulopathies, renal insufficiency), skin (ulcerative-necrotic and trophic changes), lungs (interstitial involvement, respiratory insufficiency, recurrent pneumonias), and central nervous system (acute ischemic events, thromboses, polyneuropathies, cognitive disorders, gait disturbances), heart (myocarditis with heart failure) are most commonly encountered. Systemic vasculitis most often manifests in winter and spring periods. Hemorrhagic vasculitis and Kawasaki disease are most commonly seen among children and young adults. In the post-COVID era, systemic vasculitis has been detected more frequently. The study presents the results of personal observation of a patient suffering from infectious-toxic systemic vasculitis.

Keywords: systemic vasculitis; cryoglobulin; cryoglobulinemic vasculitis; livedoid vasculopathy; circulating immune complexes; renal failure; hemodialysis; prognosis; healthcare.

For citation: Murkamilov I.T., Aitbaev K.A., Fomin V.V., Yusupova T.F., Yusupova Z.F., Yusupov F.A., Ibragimova T.M. Systemic vasculitis: a modern view on the problem. *Klinicheskaya meditsina*. 2024;102(3):230–240.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-3-230-240>

For correspondence: Ilhom T. Murkamilov — e-mail: murkamilov.i@mail.ru

В числе относительно редких заболеваний значатся системные васкулиты (СВ), при которых ишемия и некроз тканей развиваются в результате воспалительных изменений кровеносных сосудов. У пациентов с СВ отмечается большая гетерогенная группа клинических и лабораторных синдромов. Клинико-функциональные проявления СВ зависят от типа, размера, локализации пораженных сосудов и активности воспалительного процесса [1, 2]. Нужно помнить, что при СВ возможно поражение одного органа, например почки, легких, кожи либо одно-

временно в патологический процесс вовлекаются несколько систем и органов [3, 4]. По накопленным литературным и клиническим данным [5, 6], СВ чаще страдают лица мужского пола вне зависимости от возраста. СВ чаще всего выявляются в зимний и весенний периоды. Геморрагический васкулит и болезнь Кавасаки чаще регистрируются среди детей и юношеского возраста. По данным [7], распространенность СВ колеблется от 0,4 до 14 и более случаев на 100 тыс. населения. В клинической практике используется классификация СВ по Chapel Hill (табл. 1).

Классификация системных васкулитов по Chapel Hill (адаптировано Т.В. Бекетова., 2014)

Classification of systemic vasculitis according to Chapel Hill (adapted from T.V. Beketova, 2014)

Калибр сосуда/Vessel caliber	Нозологическая единица/Nosological unit
Васкулит крупных сосудов Large vessel vasculitis	Артериит Такаясу/Takayasu arteritis
	Гигантоклеточный артериит/Giant cell arteritis
Васкулит мелких сосудов Small vessel vasculitis	Микроскопический полиангиит/Microscopic polyangiitis
Васкулит средних сосудов Medium vessel vasculitis	Узелковый полиартериит/Polyarteritis nodosa
	Болезнь Кавасаки/Kawasaki disease
Васкулиты, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА-СВ) Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis (ANCA-SV)	Гранулематоз с полиангиитом (Вегенера) Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's)
	Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (Черджа–Стросс) Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churgia–Strauss)
Иммунокомплексные васкулиты мелких сосудов Immune complex vasculitides of small vessels	Заболевания, ассоциированные с антителами к базальной мембране клубочков (анти-БМК) Diseases associated with antibodies to the glomerular basement membrane (anti-BMK)
	Криоглобулинемический васкулит/Cryoglobulinemic vasculitis
	Иммуноглобулин А-васкулит (Шенлейна–Геноха) Immunoglobulin A-vasculitis (Schönlein–Henoch)
	Гипокомплементемический уртикарный васкулит (антиС1q-васкулит) Hypocomplementemic urticarial vasculitis (antiC1q vasculitis)
Вариабельный васкулит Variable vasculitis	Болезнь Бехчета/Behçet's disease
	Синдром Корана/Cogan syndrome
Васкулит единственного органа Single organ vasculitis	Кожный лейкоцитокластический ангиит/Cutaneous leukocytoclastic angiitis
	Кожный артериит/Cutaneous arteritis
	Первичный васкулит центральной нервной системы Primary vasculitis of the central nervous system
	Изолированный аортит/Isolated aortitis
	Другие типы/Other types
Васкулит, ассоциированный с системными заболеваниями Vasculitis associated with system diseases	Волчаночный васкулит/Lupus vasculitis
	Ревматоидный васкулит/Rheumatoid vasculitis
	Васкулит, ассоциированный с саркоидозом/Vasculitis associated with sarcoidosis
Васкулит, ассоциированный с определенной этиологией Vasculitis associated with a specific etiology	Другие типы/Other types
	Криоглобулинемический васкулит, ассоциированный с вирусом гепатита С Cryoglobulinemic vasculitis associated with hepatitis C virus
	Васкулит, ассоциированный с вирусом гепатита В Hepatitis B virus-associated vasculitis
	Аортит, ассоциированный с сифилисом/Aortitis associated with syphilis
	Лекарственный иммунокомплексный васкулит/ Drug-induced immune complex vasculitis
	Лекарственный АНЦА-ассоциированный васкулит Drug-induced ANCA-associated vasculitis
	Паранеопластический васкулит/Paraneoplastic vasculitis
	Другие типы/Other types

Подробное описание СВ изложено в серии работ Т.В. Бекетовой и соавт. [1, 5]. В представленном обзорном исследовании мы попытались обсудить отдельные клинические типы СВ. В частности, криоглобулинемический васкулит и ливедоидную васкулопатию.

Криоглобулинемический васкулит

В соответствии с классификацией Chapel Hill [6] в структуре СВ важная роль отводится криоглобулинемическому васкулиту, при котором иммунные депозиты в сочетании с сывороточным криоглобулином поражают мелкие сосуды, преимущественно кожи и почек. Считается, что при выявлении этиологического фактора, в частности вируса гепатита С или В, предложено относить заболевание к категории «васкулит с определенной этиологией». Распространенность криоглобулинемического васкулита составляет 5 случаев на 10 000 человек. Как сообщают исследователи, распространенность криоглобулинемического васкулита в несколько раз больше в странах Средиземноморского бассейна [8]. Данные об эпидемиологии поражения почек при криоглобулинемическом васкулите ограничены. По данным литературы, криоглобулины являются разновидностью иммуноглобулинов, которые осаждаются при температуре ниже 4 °С и растворяются после повторного нагревания при 37 °С [9]. В физиологических условиях у некоторых лиц можно обнаружить криоглобулины в количестве не более 80 мкг/мл сыворотки как показатель ускоренного катаболизма иммуноглобулинов [10, 11]. В целом,

содержание криоглобулинов в сыворотке крови > 50 мг/л является диагностически значимым критерием для установления криоглобулинемии. Следует подчеркнуть, что при наличии суставного, тромбгеморрагического синдромов, хронических вирусных гепатитов, лимфаденопатий, интерстициальных изменений в легких, тиреоидитов показано исследование сыворотки крови на предмет обнаружения криоглобулинемии [12]. В клинической практике принято различать «моноклональную криоглобулинемию» и «смешанную криоглобулинемию» [13]. Моноклональная криоглобулинемия характеризуется наличием в сыворотке крови одного из подклассов иммуноглобулинов. А существование нескольких подклассов иммуноглобулинов лежит в основе смешанной криоглобулинемии. Как сказано, подклассы иммуноглобулинов преципитируют при температуре < 37 °С и растворяются при нагревании. На протяжении более 50 лет широко используется классификация клинического применения криоглобулинов (рис. 1, 2).

Патологическая продукция аутоантител В-лимфоцитами и пролиферация В-лимфоцитов лежат в основе появления криоглобулинов [14]. Образовавшиеся иммунные депозиты криоглобулинов фиксируются на стенках сосудов преимущественно мелкого калибра. Под влиянием пусковых факторов, таких как вирусы, бактерии, паразитарные инфекции, лекарственные препараты, запускается преципитация циркулирующих иммунных комплексов, которые могут вызывать активацию системы комплемента и лейкоцитов, что сопровождается по-

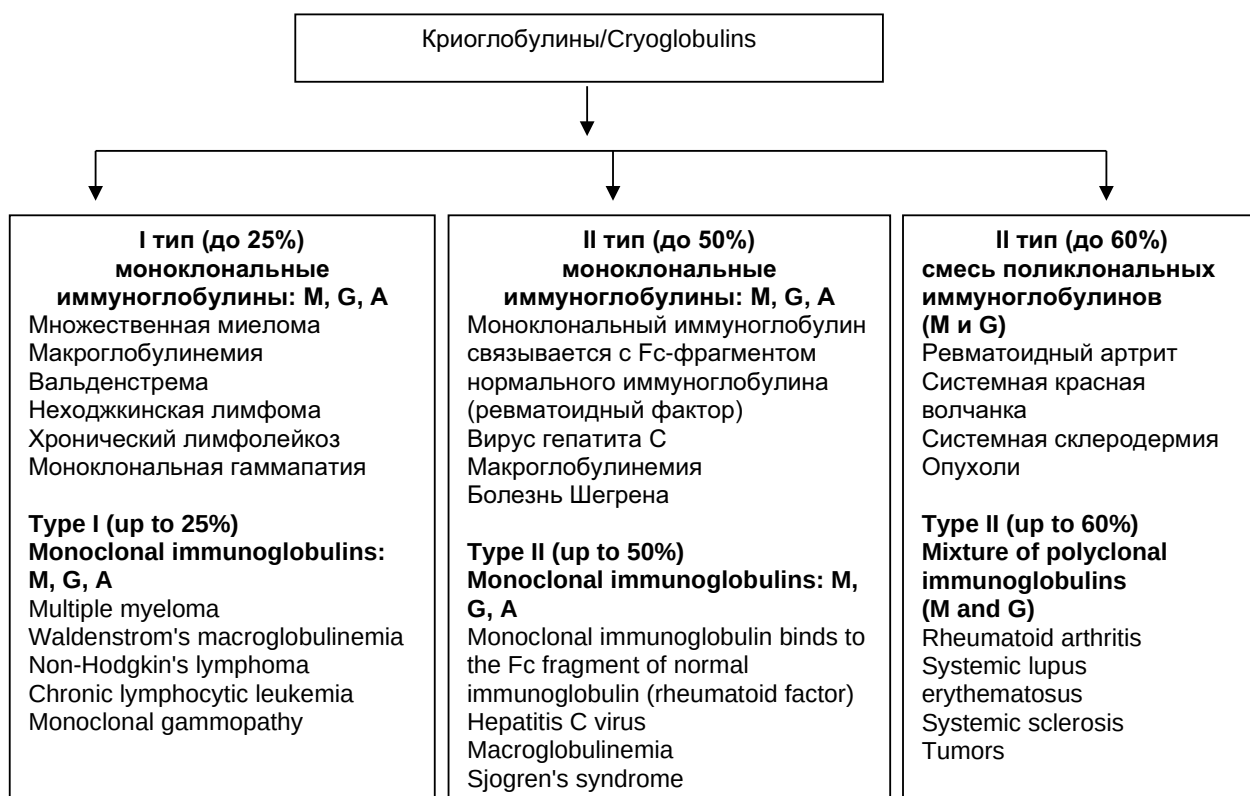


Рис. 1. Клинико-биохимическая характеристика криоглобулинов

Fig. 1. Clinical-biochemical characteristics of cryoglobulins

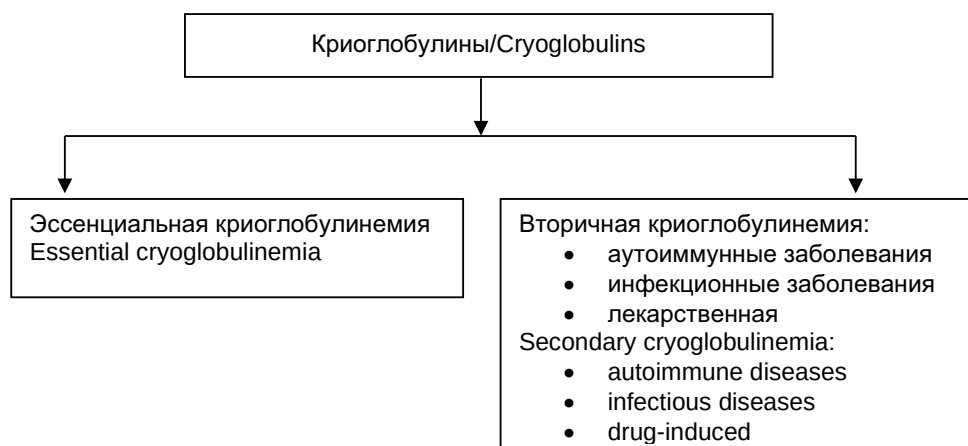


Рис. 2. Классификация криоглобулинов в клинической практике
Fig. 2. Classification of cryoglobulins in clinical practice

вреждением эндотелиальных клеток и развитием васкулита [15]. Клиническое проявление и течение васкулита зависит прежде всего от количественного и качественного иммунологического ответа макроорганизма. Здесь уместно будет отметить, что само по себе образование циркулирующих иммунных комплексов далеко не всегда приводит к возникновению васкулита. Важную роль в патогенезе криоглобулинемического васкулита и СВ в том числе играют медиаторы воспаления, продуцируемые нейтрофилами, лимфоцитами, моноцитами, макрофагами и эндотелиальными клетками [9, 11, 12]. Гиперпродукция воспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6, фактор некроза опухоли альфа, способствуют формированию «цитокинового хаба».

Отложение криоглобулинов проявляется генерализованным васкулитом с поражением как периферической, так и центральной нервной системы, а также почек. По данным отдельных исследователей [16], при смешанной криоглобулинемии часто наблюдается тяжелое поражение кожи, почек, легких, нервной системы и развитие лимфопролиферативных заболеваний. По отчетам зарубежных исследований [17], моноклональный иммуноглобулин М обладает высоким сродством к структурам клубочкового матрикса и паренхимы почек. Подтверждением тому служит тот факт, что при СВ, обусловленных криоглобулином, наблюдается инфильтрация фагоцитарных клеток к клубочкам почек. Объясняется это тем, что фагоциты начинают усиленно элиминировать криоглобулины, осажденные в ткани почек. Однако фагоцитарные клетки не способны расщеплять криоглобулины, в результате чего происходит неэффективный клиренс криоглобулинов [18]. Образовавшиеся в дальнейшем циркулирующие иммунные комплексы стимулируют инфильтрацию лейкоцитов и моноцитов в почечной паренхиме [11, 12].

При СВ, сопровождающихся криоглобулинемией, регистрируются низкие сывороточные уровни С4-компонента комплемента, так как активация системы комплемента и повреждение сосудов мелкого калибра сопровождаются связыванием С4-компонента комплемента с иммунными комплексами [19]. Одновременно

под влиянием активации прокатепсина D62 и воспалительных цитокинов происходит пролиферация мезангиального матрикса и клеток клубочков. Патогенетические аспекты поражения внутренних органов при криоглобулинемии детально изложены в публикациях [14, 20].

Прогноз при смешанной криоглобулинемии является плохим как для жизни, так и выздоровления пациента, поскольку отсутствует эффект от проводимой терапии [1, 2–4]. Поражение кожи у больных с криоглобулинемическим васкулитом проявляется рецидивирующей пурпурой, которая локализуется на нижних конечностях [21]. Возможно распространение пурпуры на другие участки кожи. Пурпура при криоглобулинемическом васкулите состоит из петехиальных элементов, везикулезных, язвенно-некротических, уртикарных и эритематозных высыпаний, а также подкожных узелков [22]. Следует подчеркнуть, что сыпь проходит в среднем через 3–10 дней, оставляя после себя гиперпигментированные участки кожи. Что касается других изменений кожи, то следует отметить, что язвенно-некротические поражения на конечностях сохраняются длительно и часто инфицируются [23]. Как утверждают исследователи [22, 23], гистологическим паттерном криоглобулинемического васкулита служат воспалительный инфильтрат, фибриноидный некроз сосудистой стенки, а также внутрисосудистые тромбы. При СВ повышение коагулирующих свойств крови обусловлено также появлением антител к эндотелиальным белкам, таким как белки S и C, а также тромбомодулин [24]. Секретируемые сосудистым эндотелием и тромбоцитами, воспалительные цитокины способствуют усилению иммуновоспалительного процесса в сосудистой стенке с последующим прилипанием к нему лимфоцитов и нейтрофилов [25].

Важно отметить, что в постковидном периоде у лиц с высоким уровнем D-димера крови чаще стали выявляться те или иные лабораторные признаки СВ. По-видимому, Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2 (SARS-CoV-2) повышает риск развития иммунокомплексного васкулита вследствие тропности вируса к эндотелию микрососудов.

Ливедоидная васкулопатия

По данным литературы, данное заболевание считается редким и характеризуется поражением кожи дистальных отделов нижних конечностей в виде ливедо и рецидивирующих язв [26]. Ишемические и некротические изменения кожи конечностей при ливедоидной васкулопатии обусловлены гиалинизирующим процессом в микроциркуляторном русле с формированием микротромбоза [27]. Ливедоидная васкулопатия трудно поддается лечению, часто она резистентна к антикоагулянтам, цитостатикам и глюкокортикоидам. Распространенность ливедоидной васкулопатии составляет приблизительно 1:100 000, при этом болеют ею преимущественно женщины [28, 29]. По отчетам НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой, при ливедоидной васкулопатии отсутствует связь с криоглобулинемическим васкулитом, эозинофильным васкулитом, системной красной волчанкой, системной склеродермией, узелковым полиартериитом, антифосфолипидным синдромом, болезнью Бюргера, а также гематологическими и хроническими венозными заболеваниями [27]. У пациентов с ливедоидной васкулопатией нередко выявляются мутации протромбина G20210A, увеличение сывороточного уровня гомоцистеина, снижение активности протеина С и другие виды нарушений свертываемости крови [30, 31].

В реальной клинической практике диагностика ливедоидной васкулопатии весьма сложна, так как патогномоничные признаки и/или симптомы отсутствуют. Поэтому каждый случай данного заболевания нуждается в тщательном обследовании с целью исключения других типов СВ, протекающих с изъязвлениями кожи и ливедо. Тем не менее для ливедоидной васкулопатии характерно наличие следующих клинических признаков:

- сетчатое ливедо;
- язвы в коже дистальных отделов нижних конечностей (на тыльной поверхности стоп, в области лодыжек, реже нижней трети голеней);
- атрофические рубцы на коже дистальных отделов нижних конечностей (на тыльной поверхности стоп, в области лодыжек, реже нижней трети голеней).

В литературе описана ассоциация ливедоидной васкулопатии с лихорадкой и множественным мононуклеозом [32, 33].

Традиционно СВ также подразделяются на первичные и вторичные. Необходимо отметить, что в клинической практике первичный васкулит достаточно часто диагностируется в различных возрастных группах [34, 35]. В то же время вторичные СВ встречаются заметно чаще первичного и не всегда своевременно диагностируются ввиду полиморфности клинических проявлений, особенно когда у пациента имеются коморбидные патологии.

Инфекционно-токсический васкулит

В настоящее время получены убедительные данные о роли инфекции, преимущественно бактериальной, в развитии СВ и его обострений. Есть основания полагать, что заболеваемость инфекционно-токсическим ва-

скулитом увеличивается в зимний и весенний периоды, когда наблюдается пик острых респираторных заболеваний, особенно у пожилых пациентов с коморбидными патологиями. Рядом исследований отмечено, что имеется определенная тропность различных инфекционных агентов к разным участкам сосудистой системы [36]. Под влиянием вирусов и/или бактерий происходит образование антител к эндотелию сосудов и цитоплазме нейтрофилов [37]. Возможно появление антител к фосфолипидам и изотипам ревматоидного фактора. Как и при других типах СВ, у лиц с инфекционно-токсическим васкулитом наблюдается увеличение сывороточного уровня неоптерина, который отражает активацию и участие В-клеточного иммунитета в его патогенезе [38]. Как правило, при инфекционно-токсическом васкулите в патологический процесс вовлекаются сосуды мелкого и среднего диаметра с развитием полиорганного поражения. Прилипание лейкоцитов к сосудистой стенке приводит к их активации с последующей продукцией протеолитических ферментов, свободных радикалов и воспалительных цитокинов, способствующих отложению фибрина и повреждению тканей [39]. Ряд бактериальных токсинов способны разрушать лимфоциты, моноциты, эндотелиальные клетки, эритроциты, тромбоциты. В сообщении [40] отмечено, что отдельные бактериальные токсины могут поражать Т-лимфоциты и антигенпрезентирующие клетки иммунной системы (пирогенные токсины-суперантигены (PTSAg)). В числе таких токсинов значатся стафилококковые энтеротоксины, пирогенные экзотоксины стрептококков группы А, а также стафилококковый TSST-1. Как утверждают исследователи, иммуностимулирующий потенциал бактериальных токсинов заключается в том, что они способны связываться с различными участками белков главного комплекса гистосовместимости II типа, экспрессированных на поверхности антигенпрезентирующих клеток [38, 39]. Следует отметить, что стафилококковый TSST-1 (В-домен) связывает альфа-цепь антигена DR1 лейкоцита [41]. Тогда как стафилококковый TSST-1 (А-домен) специфически связывается с $V_{\beta 2}$ элементами Т-клеточного рецептора [42]. В результате специфического взаимодействия TSST-1 с $V_{\beta 2}$ формируется массивная пролиферация циркулирующих Т-лимфоцитов (Т-клеточная экспансия) [43]. Все это приводит к воспалительным сдвигам в сосудистой стенке преимущественно мелкого и/или среднего калибра. Происходит усиленная секреция интерлейкина-6, гамма-интерферона, факторов некроза опухолей (альфа и бета). Генерализованная микрососудистая дисфункция (почек, кожи, головного мозга, легких) провоцирует артериальную гипотензию, гипертермию, диффузные эритематозные высыпания и снижение фильтрационной функции почек [44, 45]. Безусловно, клинический полиморфизм значительно затрудняет диагностику вторичного инфекционно-токсического васкулита.

Клиническое наблюдение

Пациент К., 71 год, наблюдался на кафедре факультетской терапии КГМА им. И.К. Ахунбаева г. Бишкек

с 28.02.2023 по 02.06.2023. Из анамнеза известно, что до болезни пациент вел обычную повседневную жизнь, артериальной гипертензией, сахарным диабетом, хронической сердечной недостаточностью не страдал. Вредных привычек не имел, физическая активность была достаточно хорошей, работал в банковской системе. В конце ноября 2022 г. заболел острой респираторной вирусной инфекцией: боли в горле, редкий кашель, без температуры. На 2–3-и сутки заболевания кашель и боль в горле усилились, по поводу чего принимал чай Инсти, полоскал горло ромашкой, шалфеем и содой/солью. Особого эффекта от принимаемых мер не было, напротив, начала подниматься температура тела до субфебрильных значений, в связи с чем принимал антигриппин и парацетамол (таблетированные формы). Нужно отметить, что пациент антигриппин принимал около 2 нед., а парацетамол — около 1,5 нед. Кашель прекратился, но появились утомляемость, общая слабость, боли в мышцах, а также наблюдалось отсутствие аппетита. При рентгенологическом обследовании органов грудной клетки и ультразвуковом исследовании органов брюшной полости каких-либо патологических изменений выявлено не было. В связи с болью в мышцах с 24 ноября по 6 декабря 2022 г. по месту жительства получал иглотерапию, вакуумтерапию, лечебный массаж и комплекс витаминов В с положительным эффектом. В середине декабря 2022 г. аппетит практически исчез, появились быстрая утомляемость, снижение массы тела, мышечная слабость, особенно выраженная на ногах симметричного характера, ограничение двигательной активности. Получал антиневритные витамины с временным эффектом. В начале января 2023 г. у пациента сильно изменилась походка, стал медленнее ходить (со слов дочери — раньше пациент никогда не любил ходить медленно, всегда двигался активно и быстро). Все это время пациент продолжал ходить на работу. В середине января 2023 г. после работы пришел домой и упал, не смог самостоятельно встать, из-за чего пациент был доставлен в стационар по месту жительства. С 21 января по 7 февраля 2023 г. проходил обследование и лечение в условиях стационара. В клиническом анализе крови обнаружены анемия (гемоглобин 103 г/л, гематокрит 28,8%, эритроциты $3,68 \times 10^{12}/л$), тромбоцитопения (тромбоциты $109 \times 10^9/л$) и лейкоцитоз (лейкоциты $13,14 \times 10^9/л$). Скорость оседания эритроцитов составила 15 мм/ч. В клиническом анализе мочи: гематурия (эритроциты в большом количестве в поле зрения), лейкоцитурия (лейкоциты 30–35–40 в поле зрения) и протеинурия. В биохимическом анализе крови наблюдались следующие изменения: азотемия (креатинин 682,0 мкмоль/л, расчетная скорость клубочковой фильтрации 6 мл/мин, цистатин С 4,27 мг/л (норма до 0,99), бета-2-микроглобулин 29,86 мг/л (норма до 2,64)); гипокальциемия (общий кальций 1,98 ммоль/л); гипопроteinемия (общий белок 55,6 г/л); гипоальбуминемия (альбумин 29,6 г/л); концентрация калия, натрия и гамма-глутамилтрансферазы сыворотки крови были в пределах референсных значений. Уровень щелочной фосфатазы оказался повышенным (201,46 ЕД/л), показатель про-

тромбинового индекса равнялся 80%, международное нормализованное отношение 1,31 ЕД, железо сыворотки крови 8,08 мкмоль/л, глюкоза 4,89 ммоль/л, гликолизированный гемоглобин 4,6%, иммуноглобулин Е 142 МЕ/мл (норма до 130), фибриноген 2,3 г/л, общий холестерин 2,30 ммоль/л, неорганический фосфор 1,08 ммоль/л, паратгормон 34,64 пг/мл, С-реактивный белок 47,8 мг/л, витамин D 16,69 нг/мл (норма 30–100). Пациенту также было проведено микробиологическое исследование кала на дисбактериоз: общее количество кишечной палочки составило 1×10^7 , бифидумбактерии $10^7/+$. Лактозонегативная кишечная палочка 0 мкт/г, гемолитическая кишечная палочка 0 мкт/г, золотистый стафилококк 0 мкт/г, микробы рода протей 0 мкт/г, грибы рода кандиды 0 г, патогенная кишечная группа не обнаружена. Прочие условно патогенные энтеробактерии *Enterobacter acrogenes* 5×10^5 . Дисбактериоз.

С целью исключения паранеопластических заболеваний проведено дополнительное обследование. Так, показатели содержания простатического специфического антигена, альфа-фетопroteина, ракового эмбрионального антигена не превышали пороговых значений. Стоит отметить, что концентрация CYFRA 21-1 (Cytokeratin Fragment 21-1) превышала референсные значения (4,26 нг/мл, при норме до 3,3 нг/мл). Реакция Вассермана и антитела к вирусу иммунодефицита человека были отрицательными. Маркеры вирусных гепатитов В, С, D обнаружены не были. Учитывая нарастающую мышечную слабость и нарушение ходьбы, были исследованы маркеры миопатии, где содержание креатинкиназы составило 14 ЕД/л (норма 30–200), лактатдегидрогеназы 233 МЕ/л (норма 125–220), антител к цитруллин содержащему пептиду < 0,5 ЕД/мл (норма до 5), ревматоидного фактора < 20 МЕ/мл (норма до 30). С учетом гематурии, а также принимая во внимание носоглоточную инфекцию, исследовали концентрацию иммуноглобулина А в сыворотке крови, где ее уровень составил 3,16 г/л (норма 1,01–6,45). Генотипирование HLA (Human Leukocyte Antigens) B27 дало отрицательный результат. Антитела к PLA2R (рецептор фосфолипазы А2), миелопероксидазе и протеиназе обнаружены не были. Активность белка протеина С составила 96% (норма 70–140). Необходимо отметить, что у нашего пациента титр АНЦА (антинейтрофильные цитоплазматические антитела) был слабо положительным. Здесь уместно будет подчеркнуть, что указанные биохимические анализы были проведены на фоне терапии программным гемодиализом.

По результатам инструментального обследования (электрокардиография и рентгенография органов грудной клетки) каких-либо патологических изменений выявлено не было. На эхокардиографии (ЭхоКГ): аорта — стенки уплотнены, размер у корня 3,4 см. Створки аортального клапана уплотнены, визуализируются кальцинаты, раскрытие створок аортального клапана полное, градиент систолического давления в аорте 10 мм рт. ст., наблюдалась минимальная аортальная регургитация. Митральные клапаны уплотнены, у основания задней створки митрального клапана фиксируется очаг каль-

ция. Площадь отверстия митрального клапана 5,0 см². Градиент систолического давления на уровне митрального клапана составил 3,0 мм рт. ст., степень митральной регургитации минимальная. Трикуспидальный клапан не изменен, в противофазе. Легочная артерия не расширена, диаметр ствола легочной артерии 2,4 см. Систолическое легочное давление 34 мм рт. ст., левое предсердие (ЛП) 4,2 см, индекс объема ЛП 30 мл/м². Правое предсердие не расширено. Конечный систолический размер (КСР) левого желудочка (ЛЖ) 3,4 см, конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ 5,5 см, толщина межжелудочковой перегородки 0,9 см, толщина задней стенки ЛЖ 0,9 см, фракция выброса ЛЖ по Симпсону 68%. Продольный размер правого желудочка (ПЖ) 2,5 см, толщина передней стенки ПЖ (ТПСПЖ) 0,4 см, межпредсердная перегородка — без сбросов крови. Межжелудочковая перегородка — без сбросов крови. Выявлено нарушение диастолической функции ЛЖ (Е/А, максимальная скорость наполнения ЛЖ в систолу предсердия = 0,8; DT (deceleration time) = 250 м/с). Зон гипо- и акинеза стенок ЛЖ не выявлено.

Учитывая признаки терминальной почечной недостаточности, пациенту был рекомендован программный гемодиализ, который пациент получал 3 раза в неделю с относительным улучшением общего состояния. Однако в начале февраля у пациента возникли сильные боли в нижних конечностях симметричного характера, затем присоединились язвенные трофические изменения кожи (рис. 3–7, см. 2-ю стр. обложки). В этой связи пациенту было рекомендовано ультразвуковое доплерографическое исследование сосудов нижних конечностей, результаты которого показали, что артериальный кровоток сохранен, венозный отток не нарушен. Пациент осмотрен сосудистым хирургом, назначены местные противовоспалительные средства и антибактериальные препараты. Нужно сказать, что от проводимой терапии видимого эффекта отмечено не было, пациент продолжал получать программный гемодиализ, а язвенно-трофические изменения на нижних конечностях прогрессировали (снизилась сила мышц и стали беспокоить сильные боли).

Учитывая концентрацию CYFRA 21-1, сохраняющуюся одышку и возраст пациента, проведена компьютерная томография органов грудной клетки, где со стороны легких выявлены интерстициальные изменения (воспалительный процесс в межалвеолярном легочном интерстиции). На повторной ЭхоКГ (22.05.2023) были выявлены следующие изменения: размер аорты у корня 3,6 см, диаметр ствола легочной артерии 3,1 см, систолическое легочное давление 48 мм рт. ст., правое предсердие расширено, ЛП 4,4 см, КСР ЛЖ 3,9 см, КДР ЛЖ 6,0 см, толщина межжелудочковой перегородки 0,9 см, толщина задней стенки ЛЖ 0,9 см, фракция выброса ЛЖ по Симпсону 44%. Продольный размер ПЖ 2,5 см, ТПСПЖ 0,3 см, межпредсердная перегородка — без сбросов крови. Межжелудочковая перегородка — без сбросов крови, нарушение диастолической функции ЛЖ (Е/А, максимальная скорость наполнения ЛЖ в систолу предсердия 1,13; DT, deceleration time 217 м/с). Диффузный гипокинез

стенок ЛЖ, в околосердечной сумке визуализируется эхонегативное пространство: за задней стенкой ЛЖ до 1,0 см, за правым предсердием до 1,4 см. Пациенту дополнительно проведено ультразвуковое исследование плевральных полостей, где обнаружено эхонегативное пространство: справа объемом около 1300–1500 мл, слева около 600 мл. Триплексное сканирование сосудов: комплекс интима-медиа сонных артерий до 0,12 мм, в области каротидной бифуркации общей сонной артерии с переходом во внутреннюю сонную артерию лоцируется атеросклеротическая бляшка с ровными контурами со стенозированием просвета сосуда до 22%, скорость кровотока в общей сонной артерии не изменена, позвоночные артерии не изменены. На ультразвуковой доплерографии сосудов нижних конечностей: артериальный кровоток не изменен, проходимость глубоких и подкожных вен с обеих сторон сохранена.

На основании анамнестических, клинических, лабораторных и инструментальных данных нашему пациенту был выставлен клинический диагноз: инфекционно-токсический (вторичный) системный васкулит с поражением почек (терминальная почечная недостаточность), кожи (линео, пурпура, двусторонние язвы, рубцы), легких (интерстициальная пневмония с явлением дыхательной недостаточности), сердца (диффузный миокардит, сердечная недостаточность, функциональный класс III по New York Heart Association), периферической нервной системы (полинейропатия с преимущественным поражением нижних конечностей). Проведена терапия с включением глюкокортикостероидов, ингибиторов протонной помпы, антикоагулянтов, антиагрегантов, вазопрокторов, корректоров метаболизма, антибактериальных препаратов, диуретиков и хронического программного гемодиализа. На фоне программного гемодиализа и проводимой терапии общее состояние заметно улучшилось: появился аппетит, слабость, боли на нижних конечностях и одышка в покое исчезли, возросла физическая активность и увеличился объем диуреза. На нижних конечностях существенно уменьшилось количество элементов пурпуры и двусторонних язв. Однако к концу мая (см. табл. 2), у пациента произошло снижение числа тромбоцитов в периферической крови и вновь появилась одышка. В этой связи пациент в начале июня был госпитализирован в блок интенсивной терапии с клиникой дыхательной недостаточности. При обследовании выявилось повышение содержания общего билирубина за счет прямой фракции. Была начата неотложная терапия по устранению дыхательной недостаточности, тромбоцитопении и гипонатриемии (см табл. 2). На электрокардиографии фиксировалась картина синусовой тахикардии. В 19:00 02.06.2023 у пациента (во время врачебного консилиума у постели пациента) в блоке интенсивной терапии произошла остановка дыхания и кровообращения. Проведенные комплексные реанимационные мероприятия не дали результатов. Зафиксирована биологическая смерть.

Танатогенез у нашего пациента имеет весьма сложную природу. Тем не менее в первую очередь следует

Таблица 2. Показатели клинико-биохимического исследования пациента К., 71 год, в динамике
Table 2. Indicators of clinical and biochemical examination of patient K., 71 years old, over time

Показатель/Indicators	Дата сдачи анализов/Date of tests					
	22.02.2023	02.03.2023	04.04.2023	15.05.2023	30.05.2023	02.06.2023
Гемоглобин, г/л/Hemoglobin, g/L	69	86	66	91	105	104
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$ Absolute RBC count $\times 10^{12}/L$	2,9	2,92	2,28	2,65	3,21	3,06
Тромбоциты, $\times 10^9/л$ Absolute PLT count, $\times 10^9/L$	64	116	144	222,1	86	53
Лейкоциты, $\times 10^9/л$ Absolute WBC count, $\times 10^9/L$	8,0	27,6	28,0	11,6	11,8	14,4
Лимфоциты, % Absolute lymphocyte count, %	8,1	7,0	9,7	27,2	11,2	17,5
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч ESR, mm/h	3	15	30	10	15	3
Альбумин, г/л/Albumin, g/L	15		12	23		19,2
Фибриноген, г/л/Fibrinogen, g/L	2,3		3,21			
Ферритин, нг/мл/Ferritin, ng/ml	923,8		1582	2594,3	2487,3	
Железо, мкмоль/л/Iron, $\mu\text{mol}/L$	3,9		8,6			18,4
Сахар, ммоль/л/Saccharum, mmol/L		5,1	4,7	4,9	3,40	7,5*
С-реактивный белок, мг/л C-reactive protein, mg/L	47,8		38,3	26,85	44,07	20,73
Калий, ммоль/л/Potassium, mmol/L	4,1		3,5	3,85	4,1	4,35
Кальций, ммоль/л/Calcium, mmol/L	1,87		1,83		1,95	2,04
Натрий, ммоль/л/Sodium, mmol/L					131	125
Хлор, ммоль/л/Chlorine, mmol/L						102,4
Иммуноглобулин E/Immunoglobulin E			85,1			
Общий холестерин, ммоль/л Total cholesterol, mmol/L						
Холестерин ЛПВП, ммоль/л HDL cholesterol, mmol/L						0,99
Холестерин ЛПНП, ммоль/л LDL cholesterol, mmol/L						2,52
Общий билирубин, мкмоль/л Total bilirubin, $\mu\text{mol}/L$						92,68
Прямой билирубин, мкмоль/л Conjugated bilirubin, $\mu\text{mol}/L$						61,05
Тропонин, нг/мл/Troponin, ng/ml		0,282				0,12
Креатинин, мкмоль/л/Creatinine, $\mu\text{mol}/L$	501,2		377,3	458,8	442,2	465,8
Цистатин С, мг/л/Cystatin C, mg/L			3,77	3,67		
Мочевая кислота, мкмоль/л/Uric acid, $\mu\text{mol}/L$						315,9
РН венозной крови/Venous blood pH						7,04 ↓
$p\text{CO}_2$ венозной крови, мм рт. ст. $p\text{CO}_2$ of venous blood, mm Hg						46,2
$p\text{O}_2$ венозной крови, мм рт. ст. $p\text{O}_2$ of venous blood, mm Hg						58,0 ↑
HCO_3 венозной крови, ммоль/л HCO_3 of venous blood, mmol/L						12,7 ↓
TCO_3 венозной крови/ TCO_3 of venous blood						14,1 ↓
Лактат, ммоль/л/Lactate, mmol/L						6,3 ↑
Скорость КФ, мл/мин по CKD-EPI GFR, ml/min according to CKD-EPI	9					

Примечание: ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; КФ — клубочковая фильтрация; CKD-EPI — Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; * — после еды.

Note: HDL — high density lipoproteins; LDL — low density lipoproteins; GFR — glomerular filtration rate; CKD-EPI — Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; * — after meal.

Таблица 3. Биохимические маркеры воспаления у пациента К., 71 год
Table 3. Biochemical markers of inflammation in patient K., 71 years old

Показатель Indicator	Дата сдачи анализов Date of tests		
	Март March	Апрель April	Май May
Интерлейкин-6, пг/мл (норма до 10)/Interleukine-6, pg/ml (normal is up to 10)	275,1	140,9	158,0
ФНО-альфа, пг/мл (норма до 6)/TNF-α, pg/ml (normal is up to 6)	15,404	1,013	1,646
Интерлейкин-10, пг/мл (норма до 31)/Interleukine-10, pg/ml (normal is up to 31)	55,254	2,105	20,714
VEGF, пг/мл (норма 10–700)/VEGF, pg/ml (normal is 10–700)	983,95	190,34	67,34
D-димер, мг FEU/л (норма 0–0,55)/D-dimer, mg FEU/L (normal is 0–0.55)	2,707	1,681	1,728
Прокальцитонин, нг/мл (норма 0–0,1)/Procalcitonin, ng/ml (normal is 0–0.1)	–	3,449	6,185

Примечание: ФНО-альфа — фактор некроза опухоли; VEGF — фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor).
Note: TNF-α — tumor necrosis factor; VEGF — vascular endothelial growth factor.

думать о существовании тромботической микроангиопатии как осложнении инфекционно-токсического васкулита. Кроме того, пожилой возраст, короткий анамнез болезни, быстрое ухудшение выделительной функции почек, присоединение язвенно-некротического поражения кожи конечностей и полинейропатии — все это ассоциировалось у нашего пациента с повышением сывороточных маркеров воспаления (см. табл. 3). Возможно, что определенную лепту в быстрое прогрессирование васкулита у нашего больного могли внести также возраст-ассоциированные изменения в сердечно-сосудистой и почечной системах [46]. Безусловно, наш пациент был консультирован онкологами, сосудистыми хирургами и гематологами. Отдельно стоит отметить, что у нашего пациента были исключены паранеопластические синдромы. К сожалению, определить уровень криоглобулинов в крови не удалось по техническим причинам.

Заключение

Системные васкулиты как гетерогенная группа заболеваний со схожим патогенетическим звеном сложны для диагностики, особенно на фоне коморбидной патологии, поскольку признаки и/или симптомы могут быть малоспецифичными. Возрастающая частота вторичных системных васкулитов, особенно в периоды роста инфекционно-аллергических заболеваний, диктует необходимость углубления представлений о механизмах, клинических проявлениях, диагностике и методах лечения СВ на фоне коморбидной патологии. Постановка диагноза инфекционно-токсического васкулита требует прежде всего исключения первичного (аутоиммунного) характера поражения сосудов головного мозга. А в ряде клинических случаев возможны ситуации с возникновением необходимости пересмотра ранее выставленного диагноза. Описанный нами клинический пример дает основу для проведения дальнейших исследований по диагностике и лечению других типов системных васкулитов, в частности инфекционно-токсического васкулита.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Бекетова Т.В., Насонов Е.Л. Современные представления о классификации и лечении системных васкулитов, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами: итоги 2011 г. *Терапевтический архив*. 2012;84:5:68–74. [Beketova T.V., Nasonov E.L. Current trends in classification and treatment of systemic vasculitis associated with anti-neutrophilic cytoplasmic antibodies: results of 2011. *Terapevticheskii arkhiv*. 2012;84:5:68–74. (In Russian)].
- Мухин Н.А., Новиков П.И., Моисеев С.В., Семенова Е.Н., Козловская Л.В., Фомин В.В., Лопатина И.А. Эффективность и безопасность генно-инженерных биологических препаратов у пациентов с ревматоидным артритом и другими ревматическими заболеваниями (проспективное неконтролируемое исследование). *Клиническая фармакология и терапия*. 2012;21(5):25–32. [Mukhin N.A., Novikov P.I., Moiseev S.V., Semenova E.N., Kozlovskaya L.V., Fomin V.V., Lopatina I.A. Effektivnost' i bezopasnost' genno-inzhenernykh biologicheskikh preparatov u patients s revmatoidnym artritom i drugimi revmaticheskimi zabolevaniyami (prospektivnoe nekontroliruemoe issledovanie). *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2012;21(5):25–32. (In Russian)].
- Гусева Н.Г., Насонова В.А., Иванова М.М. Академик Евгений Михайлович Тареев и значение его идей в современной ревматологии. *Научно-практическая ревматология*. 2008;46(6):86–91. [Guseva N.G., Nasonova V.A., Ivanova M.M. Academician Eugeny Mihailovich Tareev and significance of his ideas in modern rheumatology. *Rheumatology Science and Practice*. 2008;46(6):86–91. (In Russian)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2008-496
- Чучалин А.Г. Первичные системные и легочные васкулиты. *РМЖ*. 2001;21:912. [Chuchalin A.G. Primary systemic and pulmonary vasculitis. *RMJ*. 2001;21:912. (In Russian)].
- Бекетова Т.В., Головина О.А., Авдеева А.С. Клинико-иммунологические варианты АНЦА-ассоциированного системного васкулита: в фокусе интерстициальный фиброз легких при микроскопическом полиангиите с гиперпродукцией антител к миелопероксидазе и ревматоидного фактора. Собственное наблюдение и обзор литературы. *Научно-практическая ревматология*. 2023; 61(1):62–69. [Beketova T.V., Golovina O.A., Avdeeva A.S. Clinical and immunological variants of ANCA-associated systemic vasculitis: a look at the pulmonary fibrosis in microscopic polyangiitis with anti-myeloperoxidase antibodies and rheumatoid factor. Literature review and own observation. *Rheumatology Science and Practice*. 2023; 61(1):62–69. (In Russian)]. DOI: 10.47360/1995-4484-2023-62-69
- La Rocca G., Del Frate G., Delvino P., Di Cianni F., Moretti M., Italiano N. et al. Systemic vasculitis: one year in review 2022. *Clin. Exp. Rheumatol*. 2022;40(4):673–687. DOI: 10.55563/clinexp Rheumatol/ozhc85
- Баранов А.А. Системные васкулиты: современные стандарты диагностики и лечения. *РМЖ*. 2005;24:1577. [Baranov A.A.

- Systemic vasculitis: modern standards of diagnosis and treatment. *RMJ*. 2005;24:1577. (In Russian)].
8. Monti G., Saccardo F., Castelnovo L., Novati P., Sollima S., Riva A. et al. Prevalence of mixed cryoglobulinaemia syndrome and circulating cryoglobulins in a population-based survey: the Origgio study. *Autoimmun. Rev.* 2014;13(6):609–14. DOI: 10.1016/j.autrev.2013.11.005
 9. Игнатова Т.М., Козловская Л.В., Гордовская Н.Б., Чернова О.А., Милованова С.Ю., Новиков П.И. и др. Криоглобулинемический васкулит, ассоциированный с вирусом гепатита С: 20-летний опыт лечения. *Терапевтический архив*. 2017;89:5:46–52. [Ignatova T.M., Kozlovskaya L.V., Gordovskaya N.B., Chernova O.A., Milovanova S.Y., Novikov P.I. et al. Hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis: A 20-year experience with treatment. *Terapevticheskii arkhiv*. 2017;89:5:46–52. (In Russian)]. DOI: 10.17116/terarkh201789546-52
 10. Desbois A.C., Cacoub P., Saadoun D. Cryoglobulinemia: An update in 2019. *Joint Bone Spine*. 2019;86(6):707–713. DOI: 10.1016/j.jbspin.2019.01.016
 11. Kolopp-Sarda M.N., Miossec P. Cryoglobulinemic vasculitis: pathophysiological mechanisms and diagnosis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2021;33(1):1–7. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000757
 12. Мухин Н.А., Козловская Л.В., Милованова Л.Ю., Тэгай С.В., Гордовская Н.Б., Игнатова Т.М., Кудлинский И.С. HCV-ассоциированный криоглобулинемический васкулит с тяжелым поражением почек и развитием В-клеточной лимфомы. Современные возможности изменения прогноза с помощью моноклональных антител к CD20 и противовирусной терапии. *Клиническая нефрология*. 2011;2:61–69. [Muhin N.A., Kozlovskaya L.V., Milovanova L.Yu., Tegai S.V., Gordovskaya N.B., Ignatova T.M., Kudlinskii I.S. HCV-associated cryoglobulinemic vasculitis with severe kidney damage and the development of B-cell lymphoma. Modern possibilities of changing the prognosis using monoclonal antibodies to CD20 and antiviral therapy. *Klinicheskaya nefrologiya*. 2011;2:61–69. (In Russian)].
 13. Retamozo S., Quartuccio L., Ramos-Casals M. Cryoglobulinemia. *Med. Clin. (Barc)*. 2022;158(10):478–487. English, Spanish. DOI: 10.1016/j.medcli.2021.11.017
 14. Головач И.Ю., Егудина Е.Д. Криоглобулинемия и криоглобулинемический васкулит: этиологические аспекты и патофизиологические ассоциации. *Современная ревматология*. 2020;14(1):78–84. [Golovach I.Yu., Yegudina Y.D. Cryoglobulinemia and cryoglobulinemic vasculitis: etiological aspects and pathophysiological associations. *Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(1):78–84. (In Russian)]. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-1-78-84
 15. Захарова Е.В. ANCA-ассоциированные и криоглобулинемические васкулиты: диагностика и лечение (обзор литературы). *Нефрология и диализ*. 2005;7(1):6–25. [Zakharova E.V. ANCA-associated and cryoglobulinemic vasculitis: diagnosis and treatment (Literature review). *Nephrology and dialysis*. 2005;7(1):6–25. (In Russian)].
 16. Пальшина С.Г., Васильев В.И. Криоглобулинемический васкулит. *Научно-практическая ревматология*. 2010;48(4):59–66. [Palshina S.G., Vasil'ev V.I. Krioglobulinemicheskii vaskulit. *Rheumatology Science and Practice*. 2010;48(4):59–66. (In Russian)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2010-1167
 17. Roccatello D., Saadoun D., Ramos-Casals M., Tzioufas A.G., Fervenza F.C., Cacoub P., Zignego A.L., Ferri C. Cryoglobulinaemia. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2018;4(1):11. DOI: 10.1038/s41572-018-0009-4
 18. Guo S., Wietecha T.A., Hudkins K.L., Kida Y., Spencer M.W., Pichaiwong W., Kojima I., Duffield J.S., Alpers C.E. Macrophages are essential contributors to kidney injury in murine cryoglobulinemic membranoproliferative glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2011;80(9):946–958. DOI: 10.1038/ki.2011.249
 19. Menegatti E., Messina M., Oddone V., Rubini E., Sciascia S., Naretto C., Baldovino S., Roccatello D. Immunogenetics of complement in mixed cryoglobulinaemia. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2016;34(3–97):S12–S15.
 20. Милованова С.Ю., Лысенко (Козловская) Л.В., Милованова Л.Ю., Абдурахманов Д.Т., Таранова М.В., Волков А.В. Криоглобулинемический васкулит, ассоциированный с HCV-инфекцией: по-прежнему актуальная проблема? *Нефрология*. 2022;26(3):30–39. [Milovanova S.Yu., Lysenko (Kozlovskaya) L.V., Milovanova L.Yu., Abdurakhmanov D.T., Taranova M.V., Volkov A.V. Cryoglobulinemic vasculitis associated with HCV infection: still a problem? *Nephrology* (Saint Petersburg). 2022;26(3):30–39. (In Russian)]. DOI: 10.36485/1561-6274-2022-26-3-30-39
 21. Elbendary A., Abdel-Halim M.R.E., Ragab G. Updates in cutaneous manifestations of systemic vasculitis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2022;34(1):25–32. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000847
 22. DeHoratius D.M. Cutaneous small vessel vasculitis. *Postgrad. Med.* 2023;135(1):44–51. DOI: 10.1080/00325481.2022.2159207
 23. Andreo Galera M., Lidón Pérez F., Falcón Vega S., Gutiérrez Rodero F. Cutaneous Vasculitis. *Med. Clin. (Barc)*. 2023;160(7):326. English, Spanish. DOI: 10.1016/j.medcli.2022.11.002
 24. Misra D.P., Thomas K.N., Gasparyan A.Y., Zimba O. Mechanisms of thrombosis in ANCA-associated vasculitis. *Clin. Rheumatol.* 2021;40(12):4807–4815. DOI: 10.1007/s10067-021-05790-9
 25. Springer J., Villa-Forte A. Thrombosis in vasculitis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2013;25(1):19–25. DOI: 10.1097/BOR.0b013e32835ad3ca
 26. Подчерняева Н.С., Костина Ю.О., Касанаве Е.В., Шпитонкова О.В., Короткова Е.А. Ливедоидная васкулопатия у подростков. *Педиатрия*. 2017;96(3):210–213. [Podchernyayeva N.S., Kostina Y.O., Kasanave E.V., Shpitonkova O.V., Korotkova E.A. Livedoid vasculopathy in adolescents. *Pediatrics*. 2017; 96 (3): 210–213. (In Russian)]. DOI: 10.24110/0031-403X-2017-96-3-210-213
 27. Бекетова Т.В., Соловьев С.К., Раденска-Лоповок С.Г., Насонов Е.Л. Ливедоидная васкулопатия. Опыт применения ритуксимаба. *Научно-практическая ревматология*. 2011;4:78–81. [Beketova T.V., Solov'yev S.K., Radenska-Lopovok S.G., Nasonov E.L. Livedoid vasculopathy: experience in using rituximab. *Rheumatology Science and Practice*. 2011;49(4):78–81. (In Russian)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2011-66
 28. Soulaes A., Maisonneuve T., Auzou P., Petit A., Allenbach Y., Barèze S. et al. Peripheral neuropathy and livedoid vasculopathy. *J. Neurol.* 2022;269(7):3779–3788. DOI: 10.1007/s00415-022-11007-z
 29. Song X., Tu P. Treatment of livedoid vasculopathy with baricitinib. *JAMA Dermatol.* 2022;158(5):587–589. DOI: 10.1001/jamadermatol.2022.0241
 30. Gao Y., Jin H. Livedoid vasculopathy and peripheral neuropathy: A retrospective cohort study of 55 Chinese patients and literature review. *Int. Wound J.* 2023;20(5):1498–1505. DOI: 10.1111/iwj.14004
 31. Khenifer S., Thomas L., Balme B., Dalle S. Livedoid vasculopathy: thrombotic or inflammatory disease? *Clin. Exp. Dermatol.* 2010;35(7):693–8. DOI: 10.1111/j.1365-2230.2009.03732.x
 32. Marzano A.V., Vanotti M., Alessi E. Widespread livedoid vasculopathy. *Acta Derm. Venereol.* 2003;83(6):457–60. DOI: 10.1080/00015550310015455
 33. Toth C., Trotter M., Clark A., Zochodne D. Mononeuropathy multiplex in association with livedoid vasculitis. *Muscle Nerve*. 2003 Nov;28(5):634–9. DOI: 10.1002/mus.10450
 34. Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А., Фомин В.В., Кудайбергенова И.О., Юсупов Ф.А., Муркамилова Ж.А., Бекетова Т.В. Микроскопический полиангиит: современные представления и возможности терапии. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(5):608–614. [Murkamilov I.T., Aitbaev K.A., Fomin V.V., Kudaibergenova I.O., Yusupov F.A., Murkamilova Z.A., Beketova T.V. Microscopic polyangiitis: Modern concepts and treatment options. *Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(5):608–614. (In Russian)]. DOI: 10.47360/1995-4484-2021-608-614
 35. Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А., Фомин В.В., Юсупов Ф.А., Муркамилова Ж.А. Узелковый полиартериит: распространенность, факторы риска и возможности терапии (обзор литературы и клиническое наблюдение). *The scientific heritage*. 2020;47–2(47):31–39. [Murkamilov I., Aitbaev K., Fomin V., Yusupov F., Murkamilova Zh. Polyarteritis nodosa: prevalence, risk factors, and treatment options (literature review and clinical observation). *The scientific heritage*. 2020;47–2(47):31–39. (In Russian)].
 36. Hoffman G.S., Calabrese L.H. Vasculitis: determinants of disease patterns. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2014;10:454–462. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2014.89>
 37. Suffredini D.A., Cui X., Xu W., Li Y., Eichacker P.Q. The potential pathogenic contributions of endothelial barrier and arterial contractile dysfunction to shock due to b. anthracis lethal and edema toxins. *Toxins (Basel)*. 2017 6;9(12):394. DOI: 10.3390/toxins9120394
 38. Negrey J.D., Behringer V., Langergraber K.E., Deschner T. Urinary neopterin of wild chimpanzees indicates that cell-mediated immune activity varies by age, sex, and female reproductive status. *Sci. Rep.* 2021;11(1):9298. DOI: 10.1038/s41598-021-88401-6
 39. Lubkin A., Torres V.J. Bacteria and endothelial cells: a toxic relationship. *Curr. Opin. Microbiol.* 2017;35:58–63. DOI: 10.1016/j.mib.2016.11.008
 40. Супотницкий М.В. Бактериальные токсины. Их природа, механизмы действия, возможности конструирования гибридных

- и модифицированных токсинов. *Биопрепараты*. 2011;1:6–15. [Souptnitsky M.V. Bacterial toxins. Their nature, modes of action, opportunities of creating hybrid and modified toxins. *Biopreparats (Biopharmaceuticals)*. 2011;1:6–15. (In Russian)].
41. Peng L., Jiang J., Chen T., Xu D., Hou F., Huang Q. et al. Toxic shock syndrome toxin 1 induces immune response via the activation of NLRP3 inflammasome. *Toxins (Basel)*. 2021;13(1):68. DOI: 10.3390/toxins13010068
 42. Cullen C.M., Bonventre P.F., Heeg H., Bluethmann H., Mountz J.D., Edwards C.K. 3rd. A fas antigen receptor mutation allows development of toxic shock syndrome toxin-1-induced lethal shock in V beta 8.2 T-cell receptor transgenic mice. *Pathobiology*. 1995;63(6):293–304. DOI: 10.1159/000163965
 43. Cameron S.B., Nawijn M.C., Kum W.W., Savelkoul H.F., Chow A.W. Regulation of helper T cell responses to staphylococcal superantigens. *Eur. Cytokine Netw.* 2001;12(2):210–22.
 44. 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. [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 Russian)]. DOI: 10.28996/2618-9801-2020-1-108-130
 45. Гордовская Н.Б., Козловская Л.В., Милованова С.Ю. Криоглобулинемический васкулит с поражением почек: исторический аспект проблемы. *Терапевтический архив*. 2015;87(6):112–117. [Gordovskaia N.B., Kozlovskaja L.V., Milovanova S.Yu. Cryoglobulinemic vasculitis with renal involvement: A historic aspect of the problem. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2015;87(6):112–117. (In Russian)]. DOI: 10.17116/terarkh2015876112-117
 46. Стрижаков Л.А., Моисеев С.В., Семенова Е.Н., Кузнецова Е.И. Сердечно-сосудистые осложнения и дисфункция эндотелия при системных васкулитах. *Терапевтический архив*. 2012;84:5:31–35. [Strizhakov L.A., Moiseev S.V., Semenova E.N., Kuznetsova E.I. Cardiovascular complications and endothelial dysfunction in primary vasculitis. *Terapevticheskii arkhiv*. 2012;84:5:31–35. (In Russian)].

Поступила 21.07.2023

Принята в печать 26.09.2023

Информация об авторах

Муркамилов Илхом Торобекович — д-р мед. наук, доцент кафедры факультетской терапии Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева; профессор кафедры терапии медицинского факультета ГОУ ВПО «Кыргызско-Российский славянский университет», нефролог, председатель правления Общества специалистов по хронической болезни почек Кыргызстана, <https://orcid.org/0000-0001-8513-9279>

Айтбаев Кубаныч Авеночевич — д-р мед. наук, профессор, руководитель лаборатории патологической физиологии НИИ молекулярной биологии и медицины, член правления Общества специалистов по хронической болезни почек Кыргызстана, <https://orcid.org/0000-0003-4973-039X>

Фомин Виктор Викторович — д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, проректор по инновационной и клинической деятельности, ПМГМУ им. И.М. Сеченова, <https://orcid.org/0000-0002-2682-4417>

Юсупова Турсуной Фуркатовна — студентка 6-го курса медицинского факультета Ошского государственного университета, <https://orcid.org/0000-0002-8502-2203>

Юсупова Зулхумор Фуркатовна — студентка 3-го курса медицинского факультета Ошского государственного университета, <https://orcid.org/0000-0001-7621-1128>

Юсупов Фуркат Абдулахатович — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой неврологии, нейрохирургии и психиатрии медицинского факультета Ошского государственного университета, член правления Общества специалистов по хронической болезни почек Кыргызстана, главный невролог Южного региона Кыргызстана, <https://orcid.org/0000-0003-0632-6653>

Ибрагимова Тамара Михайловна — канд. мед. наук, доцент, завуч кафедры факультетской терапии Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева, <https://orcid.org/0000-0002-5491-011X>

Information about the authors

Ilkhom T. Murkamilov — Dr of Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Faculty Therapy, Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaeva; Professor of the Department of Therapy, Faculty of Medicine, State Educational Institution of Higher Professional Education “Kyrgyz-Russian Slavic University”, nephrologist, Chairman of the Board of the Society of Specialists in Chronic Kidney Disease of Kyrgyzstan, <https://orcid.org/0000-0001-8513-9279>

Kubanych A. Aitbaev — Dr of Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Pathological Physiology, Research Institute of Molecular Biology and Medicine, Member of the Board of the Society of Specialists in Chronic Kidney Disease of Kyrgyzstan, <https://orcid.org/0000-0003-4973-039X>

Viktor V. Fomin — Dr of Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of RAS, Head of the Department of Faculty Therapy No. 1 of the Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, Vice-Rector for Innovation and Clinical Activities, First State Medical University named after I.M. Sechenov, <https://orcid.org/0000-0002-2682-4417>

Tursunoy F. Yusupova — 6th year student of the Faculty of Medicine of Osh State University, <https://orcid.org/0000-0002-8502-2203>

Zulhumor F. Yusupova — 3rd year student of the Faculty of Medicine of Osh State University, <https://orcid.org/0000-0001-7621-1128>

Furkat A. Yusupov — Dr of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, Faculty of Medicine, Osh State University, Member of the Board of the Society of Specialists in Chronic Kidney Disease of Kyrgyzstan, Chief Neurologist of the Southern Region of Kyrgyzstan, <https://orcid.org/0000-0003-0632-6653>

Tamara M. Ibragimova — Dr of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Faculty Therapy, Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaeva, <https://orcid.org/0000-0002-5491-011X>