

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
2-я КАФЕДРА ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ

ИММУНОГЛОБУЛИН А-ВАСКУЛИТ (ПУРПУРА ШЕНЛЕЙНА–ГЕНОХА)

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2018

УДК 616.13-002(075.8)
ББК 54.1я73
И53

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве учебно-методического пособия 20.09.2017 г., протокол № 1

Авторы: канд. мед. наук, доц. К. А. Чиж; канд. мед. наук, доц. С. В. Хидченко; канд. мед. наук, доц. В. Г. Апанасович; канд. мед. наук, доц. В. И. Курченкова; канд. мед. наук, доц. А. К. Тушина

Рецензенты: д-р мед. наук, проф. каф. клинической гематологии и трансфузиологии Белорусской медицинской академии последиplomного образования В. А. Змачинский; канд. мед. наук, доц. каф. медицинской реабилитации и физиотерапии Белорусского государственного медицинского университета Л. А. Малькевич

Иммуноглобулин А-васкулит (пурпура Шенлейна–Геноха) : учебно-методическое пособие / К. А. Чиж [и др.]. – Минск : БГМУ, 2018. – 22 с.

ISBN 978-985-567-999-9.

Изложены новые данные о патогенезе IgA-васкулита, его месте в новой классификации системных васкулитов, особенности клинических проявлений, диагностических подходов, тактики ведения, лечения и профилактики обострений заболевания. Показано, что эта форма системного васкулита часто встречается у взрослых пациентов, а не только в детском и подростковом возрасте. Рассматриваются прогноз и динамическое наблюдение пациентов, страдающих IgA-васкулитом.

Предназначено для субординаторов по терапии и общей врачебной практике лечебного факультета по дисциплине «Внутренние болезни», а также может быть использовано субординаторами по хирургии, анестезиологии и врачами-интернами.

УДК 616.13-002(075.8)
ББК 54.1я73

ISBN 978-985-567-999-9

© УО «Белорусский государственный медицинский университет», 2018

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АНЦА — антинейтрофильные цитоплазматические антитела

ГКС — глюкокортикостероиды

ПШГ — пурпура Шенлейна–Геноха

ХПН — хроническая почечная недостаточность

IgAV — IgA-вакулит

МОТИВАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕМЫ

Тема занятия: «Системные васкулиты: классификация, клинические проявления, диагностика, лечебная тактика».

Общее время занятия — 7 ч.

В практике врачей всех специальностей и прежде всего терапевта встречаются пациенты с различными проявлениями повышенной кровоточивости. В одних случаях это проявление заболеваний системы крови, в других — симптом различных патологических процессов (инфекции, опухоли, лекарственные осложнения и др.). Геморрагические диатезы различаются между собой по основным механизмам нарушения гемостаза, клиническим проявлениям, методам диагностики, прогнозу, способам лечения. Один из многочисленных геморрагических синдромов — геморрагический васкулит, или ПШГ.

ПШГ является идиопатическим системным иммунокомплексным заболеванием, нечасто встречающимся в детском возрасте и еще реже — у взрослых. В состав иммунных комплексов входят IgA. Самым характерным клиническим проявлением ПШГ, необходимым для ее диагностики, является сыпь. Обычно пальпируемая пурпура локализуется на нижних конечностях. Установление диагноза ПШГ, как правило, не вызывает затруднений при выявлении классической тетрады — боль в животе, артрит/артралгия, кожные высыпания в виде пурпуры (обычно ограничиваются областью ягодиц и нижних конечностей) и нефрит. Однако во многих случаях может не наблюдаться полный набор характерных признаков заболевания или отмечается стертость симптоматики, что может затруднять раннюю диагностику ПШГ. Иногда недооцениваются косвенные проявления болезни, например, развитие орхита, которое может осложнять течение заболевания у пациентов мужского пола. И, наоборот, возможны молниеносно развивающиеся и потенциально смертельные проявления, например, острый живот, васкулит с поражением ЦНС или легочное кровотечение. Необходимо проводить дифференци-

альный диагноз с другими видами васкулитов, например, с системной красной волчанкой, некротизирующим васкулитом, гиперчувствительным васкулитом и инфекциями, в особенности пневмококковыми. В сложных случаях верной диагностике может помочь биопсия поврежденных участков кожи, при которой выявляется лейкоцитокластическая реакция в стенках сосудов мелкого калибра с выявлением при иммунофлюоресцентном окрашивании отложений IgA. При вовлечении в патологический процесс почек наблюдается весь спектр клинических и лабораторных проявлений, характерных для IgA-нефропатии.

Несмотря на риск тяжелого поражения органов, для большинства пациентов с ПШГ характерным является относительно доброкачественное течение заболевания, особенно при отсутствии или минимальном поражении почек. Тем не менее, именно поражение почек является наиболее серьезным проявлением заболевания, вызывая озабоченность родителей пациентов детского возраста и врачей. За последние 20 лет в Северной Америке 1,4 % трансплантации почек у детей в связи с развитием терминальной стадии ХПН приходится на ПШГ. Аналогичные данные опубликованы и для Европы. У других педиатрических пациентов с ПШГ оставшийся хронический гломерулонефрит в основном идентичен IgA-нефропатии и, соответственно, судьба таких пациентов во взрослом возрасте остается неопределенной. Существует меньшая группа пациентов, у которых может развиваться быстропрогрессирующий гломерулонефрит, требующий госпитализации в отделение интенсивной терапии, или хронический рецидивирующий гломерулонефрит, который оставляет врача на распутье, поскольку отсутствуют необходимые протоколы, регламентирующие, когда и как лечить таких пациентов.

В последние годы заболевание все чаще проявляется у взрослых пациентов, у которых оно имеет более тяжелое течение и гораздо менее благоприятный прогноз, чем в детском возрасте. В этой связи стоит уделить более пристальное внимание данной проблеме внутренних болезней.

Цель занятия: изучить актуальность проблемы IgAV (ПШГ), получить современные знания по классификации, клиническим проявлениям, диагностике, дифференциальной диагностике и его лечению.

Задачи занятия:

1. Студент должен знать:
 - базовые понятия о системных васкулитах;
 - основные моменты патогенеза, общие клинические проявления системных васкулитов, особенности клиники IgAV;
 - принципы диагностики и дифференциальной диагностики IgAV;
 - методы лечения IgAV.

2. Студент должен уметь:
- собрать анамнез и провести объективное обследование пациента с подозрением на IgAB;
 - оценить результаты лабораторных и инструментальных исследований пациентов с подозрением на IgAB;
 - заподозрить IgAB на основании клинических симптомов заболевания;
 - обосновать и сформулировать диагноз у пациентов с IgAB;
 - провести дифференциальную диагностику с различными заболеваниями, проявляющимися сходной симптоматикой;
 - определить клинический вариант IgAB (поражение почек, суставной синдром, кожный синдром, абдоминальный синдром);
 - составить тактику ведения пациента с учетом клинического варианта IgAB.

Требования к исходному уровню знаний. Для освоения темы необходимо повторить: методику сбора анамнеза, жалоб и клинического обследования пациента, лабораторно-инструментальные обследования, проводимые в клинике внутренних болезней.

Контрольные вопросы из смежных дисциплин:

1. Патофизиология иммунного воспаления.
2. Пропедевтические навыки обследования пациента.
3. Современная классификация системных васкулитов.
4. Гистоморфологические признаки васкулита.
5. Фармакология ГКС и иммуносупрессивных лекарств.

Контрольные вопросы по теме занятия:

1. Дайте определение понятию «IgAB».
2. Опишите патогенетический механизм развития васкулитов с поражением мелких сосудов.
3. Перечислите клинические синдромы, наблюдающиеся при IgAB.
4. Каковы современные возможности диагностики IgAB?
5. Назовите основные осложнения IgAB.
6. Каковы принципы лекарственной терапии IgAB?

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОНЯТИЯ. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Согласно данным номенклатуры системных васкулитов, **IgAB** определяется как васкулит с поражением мелких сосудов (капилляров, венул или артериол) и отложением в их стенке иммунных комплексов, содержащих преимущественно IgA подкласса 1 (IgA1). В процесс вовлекаются кожа и желудочно-кишечный тракт, часто отмечается артрит. Может развиваться гломерулонефрит, клинически и морфологически не отличающийся от IgA-нефропатии.

Официально с 2012 г. термин IgAV заменил термин ПШГ. Это связано с результатами исследований за последние годы патогенеза этого заболевания. При этом в качестве определяющего патофизиологического фактора основная роль отводится отложению аномального IgA в сосудистой стенке.

У пациентов с системным IgAV в сыворотке крови и в тканевых отложениях отмечается нарушение гликозилирования шарнирной области тяжелых цепей молекулы IgA1. Считается, что у таких пациентов имеются циркулирующий в крови аномально гликозилированный IgA1 и вырабатываемые к нему гликанспецифические IgG-антитела, образующие иммунные комплексы анти-IgA1 (IgA1-IgG). IgG-антитела связываются с аномально гликозилированными молекулами IgA1 и локализуются в сосудистой стенке, вызывая воспалительную реакцию.

Распространенность, предрасполагающие факторы. Долгое время ПШГ, впервые описанная в первой половине XIX в. (Heberden, 1801 г., Schönlein, 1837 г.), считалась болезнью детского возраста. В последние десятилетия показано, что, несмотря на наибольшую частоту этого заболевания у детей, развитие болезни возможно в любом возрасте, в том числе у пожилых людей.

ПШГ является самой частой формой системного васкулита в детском возрасте и встречается почти в 20 раз чаще, чем у взрослых (22,1 и 1,3 случая на 100 000 населения соответственно), причем 90 % случаев приходится на возраст от 3 до 15 лет (главным образом младше 10 лет).

Лица мужского пола болеют почти в 2 раза чаще. Пациенты черной расы и индусы страдают IgAV реже по сравнению с белыми или азиатами. IgAV часто встречается в Европе, особенно во Франции, Италии, Испании, Великобритании и Финляндии, и в странах Азии (главным образом в Японии, Сингапуре и Китае). Значительно реже случаи заболевания выявляются в странах Северной Америки и Африки.

Пик заболеваемости IgAV приходится на осенне-зимне-весеннее время, что может объясняться ассоциацией заболевания с инфекциями (чаще верхних дыхательных путей и реже кишечными), которые являются триггерными факторами почти в $\frac{2}{3}$ случаев, особенно у детей.

Среди спорадически описанных провоцирующих факторов выделяют *Streptococcus* β , *Helicobacter pylori*, *Yersinia*, *Mycoplasma*, *Toxoplasma*, вирусы ветряной оспы, кори, краснухи, аденовирусы, ВИЧ и некоторые другие агенты, неимеющие, однако, доказательной базы о возможной причинной связи.

В некоторых случаях отмечена связь развития заболевания с сопутствующими аллергическими реакциями на вакцины (против оспы или гриппа), лекарственные средства (ципрофлоксацин, ванкомицин, миноциклин, карбамазепин и другие), укусы насекомых или другие аллергены.

В литературе описано несколько случаев семейного заболевания и даже ограниченных эпидемических очагов.

При проведении генетических исследований при IgAB установлена связь обнаружения HLA-B35 с повышенным риском развития гломерулонефрита. Предполагают также участие в формировании почечной патологии HLA-DRB1*01, HLA-DRB1*11 и HLA-DRB1*14.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

IgAB является иммуноопосредованным васкулитом, связанным с отложением в сосудистой стенке IgA. Хотя в развитии заболевания признается роль многочисленных инфекционных и химических триггеров, основная причина IgAB остается неизвестной. В патогенезе играют роль иммунологические, генетические и экологические факторы.

В норме в сыворотке человека циркулирует преимущественно мономерный IgA, полимерные же формы, секретируемые слизистыми оболочками, практически не попадают в циркуляцию.

Происходящие локальные изменения в сосудистом русле достаточно хорошо изучены на модели IgA-нефропатии, которую многие исследователи считают ограниченным вариантом IgAB. Установлено, что при IgA-нефропатии происходит увеличение концентрации иммунных комплексов, содержащих IgA, в результате как повышения продукции антител, так и нарушения их клиренса. Основная гипотеза патогенеза, распространенная в настоящее время, предполагает аномальное гликозилирование и полимеризацию IgA с отложением иммунных комплексов, содержащих аномальный IgA в клубочках, с активацией лейкоцитов и каскада воспаления.

В результате изменения структуры молекулы IgA происходит нарушение его клиренса клетками печени: на клетках печени экспрессируется асиалогликопротеиновый рецептор (ASGPR), распознающий конечные остатки галактозы и катаболизирующий IgA. Кроме того, «страдает» процесс образования комплекса антиген–антитело, в том числе за счет взаимодействия с Fc-рецептором. Дегликозилированный IgA полимеризуется и приобретает сродство с внеклеточными белками — фибронектином, ламинином, коллагеном IV типа. В результате изменения C3-связывающего сайта на молекуле IgA1 нарушается процесс активации системы комплемента. Недостаточно гликозилированный IgA начинает выступать как антиген, и против него увеличивается продукция IgA и IgG. Также такой IgA у пациентов с IgA-нефропатией значительно повышает апоптоз и синтез NO мезангиальными клетками в сравнении с IgA здоровых лиц. Связывание иммунных комплексов мезангиальными клет-

ками почечного клубочка с образованием депозитов IgA приводит к активации системы комплемента, запускает синтез различных цитокинов и факторов роста клетками почек и циркулирующими клетками, что вызывает характерные гистопатологические признаки.

Характерным признаком IgAV является лейкоцитокластический васкулит, сопровождающийся отложением иммунных комплексов, содержащих IgA, в пределах пораженных органов. При изучении биопсийного материала участков кожи, пораженных пурпурой, обнаруживается вовлечение в процесс мелких сосудов (в первую очередь посткапиллярных венул) в пределах сосочкового слоя дермы. Преобладающими типами клеток воспалительного инфильтрата являются нейтрофилы и моноциты. При этом в воспалительном инфильтрате обнаруживается лишь один из двух имеющихся подтипов IgA (IgA1, но не IgA2).

Иммунофлюоресцентное исследование выявляет в стенках пораженных сосудов IgA, компонент 3 комплемента и отложение фибрина. IgA, компонент 3 комплемента, фибрин, IgG и реже IgM осаждаются также в эндотелиальных и мезангиальных клетках почечных клубочков.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Симптоматика IgAV лучше описана у детей. Классической клинической тетрадой при этом заболевании являются:

- пальпируемая пурпура при отсутствии тромбоцитопении и коагулопатии;
- артрит/артралгия;
- боль в животе;
- патология почек.

Эти клинические проявления могут развиваться в различном порядке от нескольких дней до нескольких недель. Как правило (но не во всех случаях), отмечаются пурпура и боли в суставах. При отсутствии классических кожных высыпаний диагноз IgAV может не быть очевидным. У пациентов с выраженным суставным синдромом или сильными болями в животе можно заподозрить инфекционное заболевание или хирургическую патологию.

Пальпируемая пурпура развивается у всех пациентов. Ее появление может переоцениваться, поскольку этот клинический признак является обязательным для IgAV, однако может встречаться и при другой патологии. В дебюте заболевания почти у каждого четвертого ребенка классические кожные высыпания отсутствуют, создавая трудности в диагностике, когда кожному синдрому предшествуют артрит и/или боли в животе.

Сначала высыпания часто носят эритематозный, пятнистый характер или имеют вид крапивницы. Затем пятна сливаются и формируются

типичные экхимозы, петехии и пальпируемая пурпура. Сыпь, как правило, наблюдается на симметрично расположенных участках кожи и первично локализуется в местах, подвергающихся нагрузке или давлению, например, на нижних конечностях.

Часто может обнаруживаться локализованный отек подкожной клетчатки, например, в периорбитальной области, особенно у детей младше 3 лет. Однако это проявление IgAV наблюдается и у взрослых пациентов, в частности, на тыльной поверхности рук.

В большинстве случаев *артралгия/артрит* — это второе по встречаемости проявление IgAV, наблюдаемое у 50–75 % пациентов. Однако жалобы на боли в суставах в качестве единственного симптома заболевания являются редкими и встречаются примерно у 15 % пациентов.

Артрит, как правило, преходящий или носит мигрирующий характер, обычно это олигоартрит (поражаются от одного до четырех суставов), не оставляющий после себя деформаций. Чаще в процесс вовлекаются крупные суставы нижних конечностей (тазобедренные, коленные и голеностопные) или реже верхних конечностей (локтевые, лучезапястные и кисти рук). Часто имеется выраженный периартикулярный отек и болезненность, но обычно без внутрисуставного выпота, покраснения или повышения температуры кожи над областью пораженного сустава. Пациенты могут предъявлять жалобы на значительную боль и ограничение движения в пораженных суставах. Артрит не оставляет после себя хронических повреждений или осложнений. Он может предшествовать появлению пурпуры, хотя не более чем за один или два дня.

Боли в животе по типу колик отмечаются почти у половины пациентов, в 20–30 % случаев имеются признаки желудочно-кишечного кровотечения.

Симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта встречаются примерно у половины детей с IgAV и варьируют от легких (тошнота, рвота, боли в животе и преходящая кишечная непроходимость) до более значительных (желудочно-кишечные кровотечения, ишемия и некроз кишечника, кишечная непроходимость и перфорация кишечника). Также в кале выявляется скрытая кровь (до 56 % пациентов), однако массивные желудочно-кишечные кровотечения отмечаются редко.

Симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта обычно развиваются в течение 8 дней после появления сыпи, хотя описаны более длительные интервалы (от недель до месяцев). Эти симптомы могут предшествовать высыпаниям на коже в 15–35 % случаев. Установить диагноз IgAV в таких случаях значительно сложнее.

Боли в животе при IgAV обусловлены подслизистым кровоизлиянием и отеком. Геморрагические повреждения можно видеть при эндоскопическом исследовании, обычно в нисходящем отделе двенадцатиперстной

кишки, желудке и толстой кишке. Также может вовлекаться в патологический процесс терминальный отдел подвздошной кишки. В различных отделах тонкого кишечника (подвздошной и тощей кишке) можно обнаружить подслизистый отек, изъязвления и участки спазмирования.

Наиболее распространенным осложнением IgAB у детей является инвагинация кишечника. Реже встречаются такие проявления желудочно-кишечной патологии, как острый панкреатит, холецистит, перфорация толстого кишечника и (у детей) энтеропатия, сопровождающаяся потерей белка.

Признаки **поражения почек** отмечаются у 21–54 % детей, страдающих IgAB. В большей степени почечная патология касается детей старшего возраста и взрослых. Чаще всего выявляется гематурия изолированная или в сочетании с незначительной протеинурией. Протеинурия нефротического уровня, повышение креатинина сыворотки и/или развитие артериальной гипертензии отмечаются лишь в отдельных случаях. Их наличие, а также сочетание гематурии и протеинурии связаны с повышенным риском прогрессирования заболевания, которое чаще отмечается у взрослых. При проведении биопсии почек выявляют изменения, идентичные IgA-нефропатии.

В клиническом течении заболевания между взрослыми и детьми с IgAB имеются два основных различия:

- инвагинация кишечника редко развивается у взрослых;
- взрослые имеют более высокий риск развития почечной патологии, в том числе терминальной стадии ХПН.

Установлено, что повреждение почек является главным фактором, детерминирующим исход заболевания. Кроме того, у большинства детей с нефритом при ПШГ процесс заканчивается почти полным выздоровлением, в то время как у 40 % взрослых сохраняется персистирующая гематурия, а у 10 % — развивается ХПН. Развитие патологии почек в целом не связано с внепочечными проявлениями. Педиатры описывают системное заболевание с умеренным и транзиторным почечным поражением, в то время как нефрологи отмечают намного более тяжелое повреждение почек как у детей, так и у взрослых.

ЛАБОРАТОРНЫЕ ДАННЫЕ

У 50–70 % пациентов с IgAB описано повышение уровня сывороточного IgA. Установлено также, что его более высокие уровни связаны с поражением почек. Результаты рутинных анализов (развернутый общий анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи) являются неспецифическими. Однако в случаях, когда клинические признаки не позволяют убедительно отличить IgAB от других заболеваний, сопро-

возжающихся кожной пурпурой на фоне тромбоцитопении или коагулопатии, необходимы подтверждение нормального количества тромбоцитов и исследование коагулограммы (протромбинового времени).

У пациентов может встречаться нормохромная анемия, связанная со скрытым или явным желудочно-кишечным кровотечением. Маркеры воспаления обычно отражают триггерные состояния. При IgAV, возникшем после бактериальных инфекций, вероятны лейкоцитоз и повышенная СОЭ. После вирусных заболеваний возможна лейкопения. Гипокомplementемия (сниженные уровни компонентов комплемента 3 и/или 4) чаще отмечается у детей, особенно после недавно перенесенной стрептококковой инфекции. Уровни комплемента не коррелируют с тяжестью заболевания или наличием нефрита.

У всех пациентов с IgAV нужно исследовать анализы мочи для выявления признаков поражения почек. В общем анализе мочи оценивают количество лейкоцитов и эритроцитов, а также клеточных цилиндров и степень протеинурии. У взрослых, в связи с повышенным риском заболевания почек, необходимо исследовать уровень сывороточного креатинина с расчетом показателя скорости клубочковой фильтрации.

Для исключения осложнений применяются инструментальные методы обследования. Так, у пациентов с болями в животе обычная рентгенография брюшной полости может продемонстрировать расширенные петли кишечника со снижением моторики. Проведение УЗИ органов брюшной полости позволяет обнаружить утолщение стенок толстого кишечника, наличие гематом, свободной жидкости и инвагинацию.

ДИАГНОСТИКА

Диагноз IgAV, как правило, основан на клинических проявлениях заболевания. Он не вызывает особых затруднений при наличии у пациента классических признаков и симптомов заболевания, особенно пальпируемой пурпуры на нижних конечностях и ягодицах. У пациентов с неполной клинической симптоматикой или необычными проявлениями заболевания помогает подтвердить диагноз биопсия пораженного органа (например, кожи или почки), позволяющая выявить лейкоцитокластический васкулит с преобладающим отложением в сосудистой стенке или мезангии почечного клубочка IgA.

У детей биопсия проводится в случаях необычного клинического течения IgAV (например, при отсутствии кожных высыпаний или наличии атипичной сыпи) либо выраженной почечной патологии. Подтверждение диагноза с помощью биопсии является более важным у взрослых пациентов в связи с большей редкостью этого заболевания и сравнитель-

но высокой частотой других форм васкулита, клинически похожих на IgAB.

Для постановки диагноза IgAB, как правило, достаточно выполнения кожной биопсии с захватом сосудов мелкого калибра поверхностного слоя дермы. Исследование с помощью световой микроскопии (окраска гематоксилином и эозином) выявляет классический лейкоцитокластический васкулит в посткапиллярных венулах с отложением IgA, что является патогномоничным для IgAB. Иммунофлюоресцентная микроскопия, необходимая для подтверждения диагноза IgAB, обычно требует повторной биопсии с захватом другого участка кожи.

Нефробиопсия выполняется пациентам с неуточненным диагнозом и при клинических признаках тяжелого поражения почек. IgAB при иммунофлюоресцентной микроскопии характеризуется отложением IgA в мезангии почечных клубочков, что полностью соответствует картине IgA-нефропатии. При световой микроскопии отмечаются признаки мезангио-пролиферативного гломерулонефрита, в тяжелых случаях сопровождающиеся наличием клеточных/фиброзных полулуний в капсуле Боумена.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

У детей с классическими клиническими проявлениями в виде пальпируемой пурпуры в комбинации с болями в животе, артритом/артралгиями и/или поражением почек установление диагноза IgAB, как правило, не вызывает затруднений. Тем не менее, трудности возникают при отсутствии всех характерных клинических симптомов, особенно если в дебюте заболевания не выявляются кожные высыпания. В таких ситуациях необходимо исключать другие причины, сопровождающиеся пурпурой, артритом, абдоминальным синдромом и поражением почек.

Педиатры чаще проводят дифференциальную диагностику с септическими состояниями, идиопатической аутоиммунной тромбоцитопенией, гемолитико-уремическим синдромом, лейкозами, различными коагулопатиями (например, гемофилией), острым геморрагическим отеком кожи у грудных детей, заболеваниями почек, суставов, желудочно-кишечного тракта и т. д. Затруднения вызывает также проведение дифференциального диагноза у детей с гиперчувствительным васкулитом.

У взрослых пациентов чаще приходится дифференцировать IgAB с другими видами васкулитов — первичными системными АНЦА-ассоциированными васкулитами (микроскопический полиангиит, гранулематоз с полиангиитом, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом), васкулитами, ассоциированными с системными (например, при системной красной волчанке) или инфекционными заболеваниями (например, гепатитом

В или С). У лиц пожилого возраста появление геморрагических высыпаний на коже может быть проявлением паранеопластического синдрома и служить сигналом к проведению онкологического поиска.

В диагностике системных васкулитов и системных заболеваний соединительной ткани, помимо клинической картины, существенное значение имеют иммунологические исследования, в частности, определение в крови титра антинуклеарных антител, антител к двухцепочечной ДНК, АНЦА, ревматоидного фактора, комплемента и т. д.

ТЕЧЕНИЕ И ИСХОД ЗАБОЛЕВАНИЯ

IgAV является обычно самоизлечивающимся заболеванием, продолжающимся в среднем 4 недели. Лишь у небольшой части пациентов отмечаются рецидивы. Однако их частота обычно снижается после 6 месяцев от начала заболевания. Нефрит встречается у 40 % пациентов (в течение 1 месяца от начала заболевания в 85 % случаев и почти у всех в течение 6 месяцев). Стойкая пурпура, тяжелые абдоминальные симптомы и более старший возраст являются значительными факторами риска развития последующей нефропатии. В целом у пациентов с микрогематурией и небольшой протеинурией отмечается благоприятный прогноз. Напротив, наличие нефритического или нефротического синдрома имеет плохой прогноз с развитием у 20–40 % пациентов стойкого нарушения функции почек. Отмечается слабая корреляция между гистологическими проявлениями и исходами заболевания.

ЛЕЧЕНИЕ

У подавляющего большинства пациентов с IgAV отмечается спонтанное выздоровление, поэтому они могут получать лечение в амбулаторных условиях. Такое лечение является поддерживающим, требующим определенных диетических ограничений, поддержания нормального уровня гидратации организма, снижения физических нагрузок и облегчения симптомов боли. При постельном режиме уменьшаются отеки нижних конечностей, ягодиц и в области половых органов.

Как правило, для облегчения суставного синдрома используются ацетаминофен, нестероидные противовоспалительные препараты, при выраженных болях — глюкокортикостероидные препараты.

Показаниями для госпитализации являются:

- невозможность поддерживать адекватную гидратацию при приеме жидкости внутрь;
- сильные боли в животе;

- желудочно-кишечное кровотечение;
- изменение психического состояния;
- тяжелый суставной синдром с выраженным двигательным ограничением и/или невозможностью самообслуживания;
- почечная недостаточность (повышенный уровень креатинина крови), артериальная гипертензия и/или нефротический синдром.

К сожалению, на сегодня доказательная база выбора терапевтической стратегии при IgAV отсутствует. Ниже приводятся основные принципы ведения пациентов с системными васкулитами, в том числе и с IgAV.

Основная цель фармакотерапии системных васкулитов направлена на подавление иммунопатологических реакций, лежащих в основе заболевания. Патогенетическую терапию подразделяют на три этапа:

- индукция ремиссии;
- поддержание ремиссии;
- лечение рецидивов.

Патогенетической терапии сопутствуют мероприятия, направленные на снижение риска коморбидных заболеваний и лечение осложнений.

Общие рекомендации:

1. Ведение пациентов с системными васкулитами требует четкого взаимодействия между врачами различных специальностей на этапе как диагностики, так и лечения.

Лечение должно проводиться врачами-ревматологами, в случаях с доминирующим тяжелым поражением почек — нефрологами или ревматологами в сотрудничестве со специалистами отделения гемодиализа. Развитие абдоминального синдрома требует участия хирургов в связи с риском таких осложнений, как гангрена и перфорация кишечника. При необходимости привлекают других специалистов (отоларингологи, офтальмологи, кардиологи, гастроэнтерологи, невропатологи, психологи и др.). Лечение основывается на тесном взаимодействии врача и пациента.

2. Следует рекомендовать пациентам избегать физических и психоэмоциональных перегрузок, переохлаждения, стремиться к поддержанию нормальной массы тела, предостерегать их от самостоятельного приема лекарств, в том числе средств нетрадиционной медицины.

3. Все пациенты с впервые выявленными признаками системного васкулита подлежат госпитализации в специализированное отделение ревматологического профиля, при тяжелом поражении почек — в нефрологическое отделение или многопрофильный стационар, желательно, располагающий возможностями для проведения гемодиализа, в том числе в экстренном порядке.

Необходимость проведения программного гемодиализа не мешает активной патогенетической терапии. Более того, при успешном лечении впоследствии может исчезнуть потребность в гемодиализе.

Специальными показаниями к госпитализации пациентов, страдающих системными васкулитами, следует считать:

- опасность развития легочного кровотечения;
- быстро прогрессирующее ухудшение функции почек;
- протеинурия > 3 г/сут, формирование нефротического и остро-нефритического синдромов;
- рецидивирующие абдоминалгии;
- поражение органа зрения;
- признаки поражения ЦНС.

4. Стандартная индукционная схема лечения системного васкулита мелких и средних сосудов включает назначение высоких доз циклофосфамида и ГКС. Последующее поддерживающее лечение осуществляется низкими дозами ГК, как правило, в сочетании с азатиоприном.

Выделяют рефрактерный вариант течения системных васкулитов, при котором отсутствует обратное развитие клинических проявлений заболевания или отмечается увеличение клинической активности, несмотря на проводимую в течение 6 недель стандартную патогенетическую терапию.

Рекомендации по лечению пациентов с IgAV. Поскольку доказательная база выбора терапевтической стратегии при IgAV отсутствует до настоящего времени, лечение строится на принципах индивидуального подхода с применением комплексных методов (патогенетическая, симптоматическая терапия и лечение осложнений).

Двигательный режим должен быть ограничен при выраженных проявлениях кожной пурпуры, при абдоминальном и суставном синдромах. Следует исключать из диеты облигатные аллергены и продукты, на которые в анамнезе были отмечены аллергические реакции, избегать вакцинаций, проведения проб с бактериальными антигенами. Показана санация хронических очагов инфекции (носоглотка, полость рта, желчные пути, желудок и кишечник).

У пациентов с преимущественным поражением кожи эффективно применение сульфасалазина (500–1000 мг 2 раза/сут), колхицина (1–2 мг/сут). Как правило, эффективны ГКС, однако их длительное применение при отсутствии вовлечения внутренних органов нежелательно в связи с конкурирующей тяжестью побочных эффектов ГКС.

При поражении желудочно-кишечного тракта с интенсивным болевым синдромом, желудочно-кишечным кровотечением, обусловленным васкулитом, показано внутривенное капельное введение преднизолона № 3 в дозе 300–500 мг/сут с последующим его назначением внутрь в дозе 0,5 мг/кг/сут в течение 2–3 недель и быстрым снижением дозы (по 5 мг каждые 3-и сут) до полной отмены.

При тяжелом поражении почек оправданы применение высоких доз ГК, цитостатиков (циклофосфамид, азатиоприн, циклоспорин, мофетила

микофенолат) и/или сеансы плазмафереза, внутривенное введение нормального человеческого иммуноглобулина:

- преднизолон внутрь в дозе 1 мг/кг/сут в течение 4–6 недель с последующим снижением дозы по 2,5 мг/нед. до полной отмены или внутривенные пульсовые введения метилпреднизолона № 3 в дозе 15 мг/кг/сут ежедневно повторно каждые 3–4 недели (всего 6–20 курсов);

- циклофосфамид внутривенно в дозе 15 мг/кг 1 раз в 3–4 недели, № 6–20;

- плазмаферез, 10–14 сеансов;

- внутривенный нормальный человеческий иммуноглобулин в дозе 400–1000 мг/кг в течение 1–5 сут с повторными курсами 1 раз в месяц на протяжении 6 месяцев;

- имеются сообщения об эффективности при тяжелом поражении почек комбинации ГКС и азатиоприна, ГКС и циклофосфамида с антиагрегантами (дипиридамолом) и/или антикоагулянтами (гепарин, варфарин);

- при гломерулонефрите с умеренной протеинурией (0,5–1 г/сут) обосновано назначение лекарственных средств, влияющих на неиммунные механизмы прогрессирования поражения почек: иАПФ или антагонистов рецепторов ангиотензина II, статинов.

Лечением выбора у пациентов с терминальной стадией ХПН является трансплантация почки. Может развиваться IgA-нефропатия трансплантата с отложением IgA в мезангии пересаженной почки, особенно у пациентов, имевших агрессивное течение заболевания. Трансплантацию почки не следует выполнять ранее 12 месяцев с момента последнего обострения IgAB.

ПРОГНОЗ

У детей, страдающих IgAB, ближайший и отдаленный прогноз в основном благоприятный. При отсутствии значительного поражения почек первичный эпизод IgAB обычно проходит в течение месяца. В $\frac{2}{3}$ случаев повторных обострений не отмечается. У остальной трети пациентов встречаются обострения заболевания по крайней мере один раз в течение четырех месяцев. Каждое последующее обострение имеет сходные клинические проявления, но, как правило, менее выраженные и/или более короткие. Рецидивы чаще отмечаются у пациентов с нефритом, с признаками острого воспаления (например, повышенная СОЭ), а также у лиц, которые получали лечение ГКС, т. е. пациенты с более тяжелым течением IgAB имеют повышенный риск рецидива.

Хроническое течение IgAB чаще наблюдается у взрослых пациентов и связано с патологией почек. Тяжесть поражения почек коррелирует

с тяжестью начальных почечных проявлений и гистологических изменений, выявленных при проведении нефробиопсии. Хуже прогноз при наличии почечной патологии, если имеется протеинурия нефротического уровня, повышенные концентрации креатинина сыворотки, артериальная гипертензия и определенные гистологические изменения в почечной ткани (гломерулонефрит с полулуниями, тубулоинтерстициальный фиброз).

ДИНАМИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Поражение почек у детей в 90 % случаев развивается в первые два месяца от начала заболевания и в 97 % — в первые полгода. Соответственно, все пациенты с IgAV должны сдавать общий анализ мочи и контролировать АД каждую неделю или раз в две недели в течение первых двух месяцев болезни. При улучшении клинико-лабораторных показателей контролировать анализы мочи и уровень АД следует ежемесячно в течение года. Для выявления пациентов, у которых патология почек может развиваться позже, эти показатели (анализы мочи и АД) контролирует амбулаторно врач-педиатр или терапевт.

У любого пациента со стойкими изменениями в анализах мочи и повышением АД необходимо исследовать уровень сывороточного креатинина и рассчитывать показатель скорости клубочковой фильтрации.

Наблюдение и ведение лиц с постоянной протеинурией, артериальной гипертензией или почечной недостаточностью проводят совместно терапевт (педиатр), ревматолог и нефролог.

Женщины с IgAV в анамнезе во время беременности должны находиться под пристальным медицинским наблюдением даже при отсутствии признаков заболевания почек в момент постановки диагноза, поскольку они находятся в группе повышенного риска развития артериальной гипертензии и протеинурии.

САМОКОНТРОЛЬ УСВОЕНИЯ ТЕМЫ

1. Укажите основной механизм развития IgAV:

- а) иммунокомплексный;
- б) Т-клеточный;
- в) анафилактический;
- г) цитотоксический.

2. IgAV чаще встречается в возрасте:

- а) 4–6 лет;
- б) 12–15 лет;
- в) 20–30 лет;
- г) 40–60 лет;
- д) 60–80 лет.

3. Основным клиническим проявлением IgAB является:

- а) длительно текущий артрит;
- б) поражение легких;
- в) орхит, эпидидимит;
- г) геморрагические кожные высыпания;
- д) абдоминальный синдром.

4. Какие органы наиболее часто поражаются при IgAB:

- а) сердце;
- б) головной мозг;
- в) печень;
- г) суставы;
- д) яичник?

5. Выберите неверные утверждения относительно высыпаний при IgAB:

- а) выступают над кожей;
- б) исчезают при надавливании;
- в) никогда не оставляют пигментации;
- г) могут сливаться и некротизироваться;
- д) обычно симметричные.

6. Выберите тип кровоточивости, характерный для IgAB:

- а) гематомный;
- б) васкулитно-пурпурный;
- в) петехиально-пятнистый;
- г) петехиально-гематомный;
- д) ангиоматозный.

7. Выберите признаки, характерные для IgAB:

- а) симметричная сыпь на конечностях;
- б) симметричные гемартрозы крупных суставов;
- в) микрогематурия;
- г) отсутствие пигментации после сыпи;
- д) бурая пигментация после сыпи.

8. Для IgAB характерно поражение сосудов следующей локализации:

- а) кожи;
- б) почек;
- в) печени;
- г) селезенки;
- д) кишечника.

9. IgAB может проявляться:

- а) грубой деформацией суставов;
- б) развитием ХПН;
- в) рецидивирующими маточными кровотечениями;

- г) симптомами острого живота;
- д) спленомегалией.

10. Наиболее частым осложнением IgAV является:

- а) хроническая сердечная недостаточность;
- б) желудочно-кишечное кровотечение;
- в) ХПН;
- г) хроническая надпочечниковая недостаточность;
- д) пневмосклероз.

11. Морфологической формой поражения почек при IgAV является:

- а) фокально-сегментарный гломерулосклероз;
- б) мембранозная нефропатия;
- в) быстро прогрессирующий гломерулонефрит с полулуниями;
- г) IgA-нефропатия;
- д) болезнь минимальных изменений.

12. Выберите лекарственные препараты, применяемые для лечения IgAV:

- а) викасол (витамин К);
- б) гепарин;
- в) нестероидные противовоспалительные средства;
- г) ГКС;
- д) антикоагулянты непрямого действия.

13. Выберите неверные утверждения относительно IgAV:

- а) может быть проявлением различных инфекций;
- б) одним из клинических симптомов является гематурия;
- в) патоморфологическая основа — воспалительная реакция сосудистой стенки;
- г) заболевание часто встречается в детском возрасте;
- д) часто развивается ДВС-синдром.

14. Основные исходы IgAV в детском возрасте:

- а) полное выздоровление;
- б) летальный исход;
- в) ХПН у $\frac{1}{3}$ пациентов;
- г) резекция участка кишки в связи с рецидивирующими кровотечениями;
- д) хронический артрит.

Ответы: 1 — а; 2 — а; 3 — г; 4 — г; 5 — б, в; 6 — б; 7 — а, в, д; 8 — а, б, д; 9 — б, г; 10 — в; 11 — г; 12 — б, в, г; 13 — б; 14 — а.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Основная

1. *Насонов, Е. Л.* Ревматология : национальное руководство / Е. Л. Насонов, В. А. Насонова. Москва : ГОЭТАР-Медиа, 2008. 720 с.
2. *Нефрология* : национальное руководство / гл. ред. Н. А. Мухин. Москва : ГОЭТАР-Медиа, 2016. 608 с.

Дополнительная

3. *Кривошеев, О. Г.* К вопросу о патогенезе пурпуры Шенлейна–Геноха / О. Г. Кривошеев, С. В. Гуляев, А. Г. Семеновых // *Врач.* 2005. № 5. С. 17–19.
4. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides / J. C. Jennett [et al.] // *Arthritis Rheum.* 2013. Vol. 65, № 1. P. 1–11.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений.....	3
Мотивационная характеристика темы.....	3
Определение понятия. Эпидемиология.....	5
Этиология и патогенез	7
Клиническая картина.....	8
Лабораторные данные	10
Диагностика.....	11
Дифференциальная диагностика.....	12
Течение и исход заболевания	13
Лечение	13
Прогноз	16
Динамическое наблюдение.....	17
Самоконтроль усвоения темы	17
Список использованной литературы	20

Учебное издание

Чиж Константин Аркадьевич
Хидченко Светлана Викторовна
Апанасович Валерий Генрихович и др.

ИММУНОГЛОБУЛИН А-ВАСКУЛИТ (ПУРПУРА ШЕНЛЕЙНА–ГЕНОХА)

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск Н. Ф. Сорока
Корректор А. В. Лесив
Компьютерная вёрстка С. Г. Михейчик

Подписано в печать 05.04.18. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».
Ризография. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 1,39. Уч.-изд. л. 1,1. Тираж 50 экз. Заказ 235.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.