

К. А. Чиж<sup>1</sup>, Ю. Л. Журавков<sup>1</sup>, А. А. Королева<sup>2</sup>

## IGA-ВАСКУЛИТ: СТАРЫЙ ЗНАКОМЫЙ. Сообщение 2

УО «Белорусский государственный медицинский университет»<sup>1</sup>,  
ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»<sup>2</sup>

Согласно последней международной конференции по номенклатуре, диагностике и лечению васкулитов в Чепель Хилле в 2012 году, пурпура Шенлейн-Геноха получило новое название IgA-васкулит. В продолжение обзора этого заболевания рассматриваются современные подходы к его ведению, исходы и прогноз.

**Ключевые слова:** васкулит, иммунные комплексы, антитела, иммуноглобулин, нефропатия.

K. A. Chyzh, Y. L. Zhuravkov, A. A. Koroleva

## IGA-VASCULITIS: THE OLD ACQUAINTANCE. The report 2

According to a recent international conference on nomenclature, diagnosis and treatment of vasculitis in Chapel Hill in 2012, Henoch-Schönlein was renamed IgA-vasculitis. In the continuation of the review of the disease are considered modern approaches to its management, outcomes and prognosis.

**Key words:** vasculitis, immune complexes, antibody, immunoglobulin, nephropathy.

В этой части нашего сообщения рассмотрим некоторые вопросы лечения IgA-васкулитов. 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 сегодняшний день доказательная база выбора терапевтической стратегии при IgAV отсутствует. В Российской Федерации в 2012 году опубликованы адаптированные рекомендации экспертов EULAR по ведению системных васкулитов, в том числе с поражением сосудов малого калибра. Ниже приводятся основные принципы ведения таких пациентов, включая IgAV.

Итак, 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 представляет достаточно сложную задачу и требует четкого взаимодействия между врачами различных специальностей как на этапе 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 (отоларингологов, офтальмологов, кардиологов, гастроэнтерологов, невропатологов, психологов 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 приёма лекарств, в том числе средств нетрадиционной медицины.

3. Учитывая международный опыт и в соответствии с версией EULAR (март 2009 г) [7, 8], опира-

ющейся на современную классификацию системных васкулитов [8, 9], выделены рекомендации для пациентов с преимущественным поражением сосудов мелкого и среднего калибра и рекомендации для пациентов с васкулитами крупных сосудов. С позиции лечебной стратегии нозологические формы, объединенные в группу АНЦА-ассоциированных системных васкулитов, целесообразно рассматривать как единое состояние [7], а лечение дифференцировать, прежде всего, в зависимости от тяжести заболевания, с учетом рисков развития легочного кровотечения, прогрессирующей почечной недостаточности, тяжелого поражения органа зрения, ЦНС. 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.

4. 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, желательна, располагаясь возможностями для проведения гемодиализа (ГД), в том числе в экстренном порядке.

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

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

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

6. Стандартная индукционная схема лечения системного васкулита мелких и средних сосудов включает назначение высоких доз циклофосфида (ЦФ) и глюкокортикоидов (ГК) [10]. Последующее поддерживающее лечение осуществляется низкими дозами ГК, как правило, в сочетании с азатиоприном (АЗ) [11], что позволяет снизить риск рецидива до 17%. Согласно результатам длительных наблюдений, при использовании стандартной патогенетической терапии 5-летняя выживаемость АНЦА-СВ составляет 65% [12]. В то же время, длительное комбинированное лечение ЦФ и ГК сопряжено с развитием побочных эффектов и, в первую очередь, инфекционных осложнений: только за первый год стандартной терапии серьезные побочные явления развиваются у 25% пациентов АНЦА-СВ [13].

## Рекомендации по лечению пациентов с IgAV

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

2. 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) [24].

3. У пациентов с преимущественным поражением кожи эффективно применение сульфасалазина (500–1000 мг 2 раза в сутки), колхицина (1–2 мг/сутки) [14]. Как правило, эффективны ГК [15], однако их длительное применение при отсутствии вовлечения внутренних органов нежелательно в связи с конкурирующей тяжестью побочных эффектов ГК.

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

5. При тяжелом поражении почек оправдано применение высоких доз ГК [16–18], цитостатиков (ЦФ, АЗ, циклоспорина, мопетила микофенолата) [19–21] и/или сеансов плазмафереза [69], внутривенного нормального человеческого иммуноглобулина [23]:

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

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

- плазмаферез, 10–14 сеансов;

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

- имеются сообщения об эффективности при тяжёлом поражении почек комбинации ГК и АЗ, ГК и ЦФ с антиагрегантами (дипиридамолом) и/или антикоагулянтами (гепарин, варфарин);

- при гломерулонефрите с умеренной протеинурией (0,5–1 г/сутки) 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 развиться IgA-нефропатия трансплантата с отложением IgA в мезангии пересаженной почки, особенно у пациентов, имевших агрессивное течение заболевания. [26]. Трансплантацию почки не следует выполнять ранее 12 месяцев с момента последнего обострения IgAB [27].

### Прогноз

У детей, страдающих IgAB, ближайший и отдаленный прогноз, как правило, благоприятный. При отсутствии значительного поражения почек первичный эпизод IgAB обычно проходит в течение месяца. В двух третях случаев повторных обострений не отмечается [1, 2]. У остальной трети пациентов встречаются обострения заболевания, по крайней мере, один раз в течение четырех месяцев [1, 3, 4]. 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 глюкокортикоидами [3]. 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 [5]. 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 [6]. Соответственно, все пациенты с IgAB 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) контролируют 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 наличием IgAB 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 АГ и протеинурии [25].

### Литература

1. Deng, J., Ma-Krupa W., Gewirtz A. T., et al. Toll-like receptors 4 and 5 induce distinct types of vasculitis / *Circ Res* 2009; 104:488–495.
2. Yang, Y. H., Yu HH, Chiang BL. The diagnosis and classification of Henoch-Schönlein purpura: an updated review / *Autoimmun Rev* 2014; 13(4–5):355–358.
3. Trnka, P. Henoch-Schönlein purpura in children / *J Paediatr Child Health* 2013; 49(12):995–1003.
4. Yang, Y. H., Huang M. T., Lin S. C., et al. Increased transforming growth factor-beta (TGF-beta)-secreting T cells and IgA anti-cardiolipin antibody levels during acute stage of childhood Henoch-Schönlein purpura / *Clin Exp Immunol* 2000; 122(2):285–290.
5. Saulsbury, F. T., Alterations in the O-linked glycosylation of IgA1 in children with Henoch-Schönlein purpura / *J Rheumatol* 1997; 24:2246.
6. Saulsbury, F. T., Heavy and light chain composition of serum IgA and IgA rheumatoid factor in Henoch-Schönlein purpura / *Arthritis Rheum* 1992; 35(11):1377–1380.
7. Mukhtyar, C., Guillevin L., Cid M., et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis / *Ann Rheum Dis*, 2009; 68: 310- 317.
8. Mukhtyar, C., Guillevin L., Cid M., et al. EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis / *Ann Rheum Dis*, 2009; 68: 318- 323.
9. Jennette, J., Falk R., Andrassy K., et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference / *Arthritis Rheum* 1994, 37:187–192.
10. Guillevin, L., Cordier J., Lhote F., et al. A prospective, multicenter, randomized trial comparing steroids and pulse cyclophosphamide in the treatment of generalized Wegener's granulomatosis / *Arthr. Rheum.* 1997; 40:2187–2198.
11. Jayne, D., Rasmussen N., Andrassy K., Bacon P., et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies / *N Engl J Med* 2003; 349:36–44.
12. Lane, S., Watts R., Shepstone L., et al. Primary systemic vasculitis: clinical features and mortality / *QJM* 2005; 98:97–111.
13. Bosch, X., Guilabert A., Espinosa G., et al. Treatment of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis / *JAMA*, 2007; 298:655–669.
14. Saulsbury, F. Successful treatment of prolonged Henoch-Schönlein purpura with colchicine / *Clinical Pediatrics* 2009; 48:866–868.
15. Ronkainen, J., Koskimies O., Ala-Houhala M., et al. Early prednisone therapy in Henoch-Schönlein purpura: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / *Journal of Pediatrics* 2006; 149:241–247.

16. *Niaudet, P., Habib R.* Methylprednisolone pulse therapy in the treatment of severe forms of Schönlein-Henoch purpura nephritis / *Pediatr Nephrol* 1998; 12:238–243.

17. *Cheng, J., Zhang X., Zhang W., He Q., et al.* Efficacy and safety of glucocorticoids therapy for IgA nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials / *American Journal of Nephrology* 2009; 30:315–322.

18. *Ninchoji, T., Kaito, H., Nozu, K., Hashimura, Y., et al.* Treatment strategies for Henoch-Schonlein purpura nephritis by histological and clinical severity / *Pediatric Nephrology* 2011; 26:563–569.

19. *Tarshish, P., Bernstein J., Edelman C.* Henoch-Schonlein purpura nephritis: course of disease and efficacy of cyclophosphamide / *Pediatric Nephrology* 2004; 19:51–56.

20. *Singh, S., Devidayal Kumar L., Joshi K., Minz R., Datta U.* Severe Henoch-Schonlein nephritis: resolution with azathioprine and steroids / *Rheumatology International* 2002; 22:133–137.

21. *Shin, J., Park J., Shin Y., Kim J., et al.* Cyclosporin A therapy for severe Henoch-Schonlein nephritis with nephrotic syndrome / *Pediatric Nephrology* 2005; 20:1093–1097.

22. *Shenoy, M., Ognjanovic M., Coulthard M.* Treating severe Henoch-Schonlein and IgA nephritis with plasmapheresis alone / *Pediatric Nephrology* 2007; 22:1167–1171.

23. *Rostoker, G., Desvaux-Belghiti D., Pilatte Y., et al.* High-dose immunoglobulin therapy for severe IgA nephropathy and Henoch-Schonlein purpura / *Annals of Internal Medicine* 1994; 120:476–484.

24. *Kawasaki, Y., Suyama K., Matsumoto A., et al.* Efficacy of tonsillectomy plus methylprednisolone pulse therapy for a child with Henoch-Schonlein purpura nephritis / *Tohoku J Exp Med.* 2007; 211:291–295.

25. *Ronkainen, J., Nuutinen M., Koskimies O.* The adult kidney 24 years after childhood Henoch-Schonlein purpura: a retrospective cohort study / *Lancet.* 2002; 360(9334):666–70.

26. *Ponticelli, C., Glassock R. J.* Posttransplant recurrence of primary glomerulonephritis / *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 5(12):2363–72.

27. *Meulders, Q., Pirson Y., Cosyns J. P., et al.* Course of Henoch-Schonlein nephritis after renal transplantation. Report on ten patients and review of the literature / *Transplantation.* 1994; 58(11):1179–86.