

IGA-ВАСКУЛИТ: СТАРЫЙ ЗНАКОМЫЙ. Сообщение 1

УО «Белорусский государственный медицинский университет»¹,

ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»²

Согласно последней международной конференции по номенклатуре, диагностике и лечению васкулитов в Чепель Хилле в 2012 году, пурпура Шенлейн-Геноха получила новое название IgA-васкулит. В статье с современных позиций рассматриваются вопросы патогенеза, клиники и диагностики этого заболевания.

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

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

IGA-VASCULITIS: THE OLD ACQUAINTANCE. The report 1

According to a recent international conference on nomenclature, diagnosis and treatment of vasculitis in Chapel Hill in 2012, Henoch-Schönlein was renamed IgA-vasculitis. The article dealt with the modern positions the pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis of this disease.

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

В широком смысле васкулит представляет собой воспалительную лейкоцитарную инфильтрацию в сосудистой стенке с реактивным повреждением пристеночных структур. Нарушение целостности стенки сосуда может приводить к кровоточивости, а сужение его просвета – к ишемии и некрозу подлежащих тканей. Клинические проявления васкулитов многообразны и зависят от размера, вида и локализации пораженных сосудов. Васкулит может являться самостоятельным (первичным) заболеванием или развиваться вторично на фоне другой патологии [1].

Точные механизмы, лежащие в основе этих нарушений, остаются неясными. Для объяснения феномена характерных клинических проявлений, связанного с поражением определенных сосудов, предложены три основные патогенетические модели заболевания [2].

- Определенная локализация антигенных структур в сосудистой стенке, характерных для конкретного васкулита, определяет тип сосуда, вовлеченного в патологический процесс.

- Некоторые эндотелиальные клетки способствуют привлечению и накоплению воспалительного инфильтрата, в том числе путем экспрессии молекул адгезии или других рецепторных молекул, секреции гормонов и пептидов, а также специфического взаимодействия с клетками воспаления. Таким образом, одни эндотелиальные клетки обладают способностью к привлечению воспалительных клеток, а другие нет.

- В регуляции воспалительного процесса участвуют другие (неэндотелиальные) структуры сосудистой стенки. В дополнение к эндотелиальным клеткам, которые обеспечивают костимулирующую функцию, другие клеточные компоненты служат ан-

тиген-презентирующими клетками и способствуют выработке провоспалительных медиаторов.

Вероятнее всего в развитие васкулита вносят свой вклад элементы каждой модели.

Васкулиты часто являются тяжёлыми заболеваниями, иногда со смертельным исходом, требующими скорейшего распознавания и лечения. Клинические проявления могут отражать изолированное поражение какого-либо органа или комбинацию нескольких. На основании поражения органов и систем можно предположить наличие определенного васкулита, однако в большинстве случаев наблюдается перекрест симптомов.

К счастью, сегодня существуют эффективные методы лечения, особенно в периоды обострения заболевания. Однако во время поддерживающей терапии глюкокортикостероидами и иммунодепрессантами все большее значение приобретают вторичные инфекционные осложнения. Изучение показателей смертности пациентов, страдающих системными васкулитами, показало, что ранняя летальность связана, как правило, с активностью заболевания, а поздняя – с осложнениями проводимой терапии [3].

В 2012 году на международной конференции в Чапел Хилле (Chapel Hill) с участием ведущих специалистов в области ревматологии, нефрологии, иммунологии и морфологии была принята новая пересмотренная номенклатура васкулитов, которая содержит ряд уточнений, по сравнению с предыдущей номенклатурой 1994 года, а также вводит новые группы (васкулиты с поражением сосудов различного калибра, васкулиты с поражением единственного органа, васкулиты, ассоциированные с системными заболеваниями и васкулиты с установленной этиологией) [4]. Новая номенклатура не устанавливает диагностических критериев для клинического применения, а лишь является основой для поиска и формулирования уточненных критериев для диагностики и классификации васкулитов.

Номенклатура васкулитов пересмотра 2012 года

Васкулиты с поражением крупных сосудов

- Артериит Такаясу
- Гигантоклеточный артериит

Васкулиты с поражением сосудов среднего калибра

- Узелковый полиартериит
- Болезнь Кавасаки

Васкулиты с поражением мелких сосудов

• Васкулиты, ассоциированные с наличием антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА-ассоциированные васкулиты)

- Микроскопический полиангиит
- Гранулематоз с полиангиитом (Вегенера)

○ Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (Чарга-Стросс)

• Иммунокомплексные васкулиты

○ Болезнь, вызванная антителами к гломерулярной базальной мембране (Анти-ГБМ васкулит)

○ Криоглобулинемический васкулит

○ IgA-васкулит (Шенлейн-Геноха)

○ Гипокомплементемический васкулит с крапивницей (анти-C1q-васкулит)

Васкулиты с поражением сосудов различного калибра

• Болезнь Бехчета

• Синдром Когана

Васкулиты с поражением единственного органа

• Кожный лейкоцитокластический васкулит

• Кожный артериит

• Первичный васкулит центральной нервной системы

• Изолированный аортит

• Прочие

Васкулиты, ассоциированные с системными заболеваниями

• Васкулиты при системной красной волчанке

• Васкулиты при ревматоидном артрите

• Васкулиты при саркоидозе

• Прочие

Васкулиты с установленной этиологией

• Криоглобулинемический васкулит, ассоциированный с гепатитом С

• Васкулит, ассоциированный с гепатитом В

• Сифилис-ассоциированный аортит

• Лекарственно-индуцированный иммунокомплексный васкулит

• Лекарственно-индуцированный АНЦА-васкулит

• Васкулит, ассоциированный со злокачественными новообразованиями

• Прочие

Среди большого разнообразия васкулитов, выделенных с учетом современных достижений медицинской науки на очередной согласительной конференции в Чапел Хилле, мы хотели бы подробнее остановиться на IgA-васкулите, относящимся к иммунокомплексным васкулитам с поражением мелких сосудов и называвшемся ранее пурпурой Шенлейн-Геноха (ПШГ). Согласно данным новой номенклатуры системных васкулитов, IgA-васкулит 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 наличие артрита. Может развиваться гломерулонефрит, клинически и морфологически не отличающийся от IgA-нефропатии [4].

С учетом компиляции литературных данных, в которых отмечается роль отложений аномального IgA в сосудистой стенке в качестве определяющего патофизиологического фактора, последний консенсус заменяет эпоним ПШГ на IgA- васкулит (IgAV). И у пациентов с системным IgAV, и при изолированном поражении почек (IgA-нефропатия) в сыворотке крови и в тканевых отложениях отмечается нарушение гликозилирования шарнирной области тяжелых цепей молекулы IgA1. Также существуют данные, предполагающие наличие у пациентов с IgAV и IgA-нефропатией циркулирующего в крови аномально гликозилированного IgA1, и, возможно, гликанспецифических IgG-антител, образующих иммунные комплексы анти-IgA1 (IgA1-IgG). Полагают, что IgG-антитела связываются с аномально гликозилированными молекулами IgA1 и локализуются в сосудистой стенке, вызывая воспалительную реакцию.

Как и другие васкулиты, IgAV может проявляться поражением одного органа. Изолированный кожный вариант IgAV аналогичен IgA-нефропатии без системных проявлений. У пациентов с изолированной IgA-нефропатией или кожным вариантом IgAV со временем может развиваться системный IgAV. IgAV может развиваться на фоне других заболеваний, таких как болезни печени, воспалительные заболевания кишечника и анкилозирующий спондилит.

Распространенность, предрасполагающие факторы

Долгое время пурпура Шенлейн-Геноха (ПШГ), впервые описанная у детей в первой половине 19 века (Heberden, 1801, Schönlein, 1837), считалась болезнью детского возраста. В работах Шенлейна изложено описание у больных детей сочетания кожных высыпаний и суставной патологии, а Генох установил связь заболевания с изменениями со стороны желудочно-кишечного тракта и почек. 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 у взрослых часто является рецидивирующим заболеванием с тяжелыми органными поражениями в виде гломерулонефрита, желудочно-кишечных кровотечений, иногда даже интраальвеолярных геморрагий, поражением кожи, нередко резистентным к лечению. Но обсуждается эта проблема нечасто, особенно в русскоязычной литературе, из-за относительно редкой встречаемости и недостатка данных. Термин «пурпура Шенлейн-Геноха» господствует за рубежом до настоящего времени. Синоним «геморрагический васкулит» используется только на постсоветском пространстве

и введен в 1959 году выдающимся ревматологом В. А. Насоновой.

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 на 100000 населения соответственно), причем 90% случаев приходится на возраст от 3 до 15 лет (главным образом младше 10 лет) [5].

В популяционном исследовании, проведенном в Великобритании, ежегодная заболеваемость составила около 20 на 100000 детей младше 17 лет, с пиком заболеваемости 70 на 100000 детей в возрасте от 4 до 6 лет [6]. В работах авторов из Тайваня и Чехии встречалось меньше случаев – 10 на 100000 детей в возрасте до 17 лет, с пиком заболеваемости в 5–7 лет [7, 8]. IgAV намного реже встречается у взрослых [9]. Так, например, ежегодная заболеваемость у взрослых в Словении составляет 5 случаев на 100000 [10]. В двух ретроспективных исследованиях, проведенных в Испании и Корее, взрослые пациенты с IgAV составили от 25 до 30%. В обеих группах у взрослых чаще имелось поражение почек, и отмечались худшие исходы, по сравнению с детьми [11,12].

Лица мужского пола болеют почти в 2 раза чаще. Соотношение мужского пола к женскому составляет 1,2:1–1,8:1 [13, 14]. Пациенты черной расы и индусы страдают IgAV реже по сравнению с белыми или азиатами [6]. 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 2/3 случаев, особенно у детей [13–15].

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

В некоторых случаях отмечена связь развития заболевания с сопутствующими аллергическими реакциями на вакцинации (против оспы или гриппа), прием лекарственных средств (ципрофлоксацин, ванкомицин, миноциклин, карбамазепин и другие), укусы насекомых или другие аллергены [16].

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

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, DRB1*11 и DRB1*14. Последние исследования делают акцент на изучении полиморфизма генов, кодирующих провоспалительные молекулы, молекулы адгезии, связанные с активацией эндотелиальных клеток, TNF- α , IL-1 β , IL-8, TGF- β , и VEGF [17]. Однако в большинстве случаев пока эти исследования ограничиваются сравнительно небольшими когортами.

Частота IgAB значительно выше (около 5%) у пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой, которая часто наблюдается в Израиле и Турции, и характеризуется активацией нейтрофилов с их миграцией на серозные поверхности [18, 31, 32].

Патогенез

IgAB является иммуноопосредованным васкулитом, связанным с отложением в сосудистой стенке иммуноглобулина А (IgA). Хотя признается роль в развитии заболевания многочисленных инфекционных и химических триггеров, основная причина IgAB остается неизвестной. Похоже, в патогенезе играют роль иммунологические, генетические и экологические факторы [19–21].

Характерным признаком IgAB является лейкоцитокластический васкулит, сопровождающийся отложением иммунных комплексов, содержащих IgA, в пределах пораженных органов. Кожные биопсии участков, пораженных пурпурой, продемонстрировали вовлечение в процесс мелких сосудов (в первую очередь посткапиллярных венул) в пределах сосочкового слоя дермы. Преобладающими типами клеток в пределах воспалительного инфильтрата являются нейтрофилы и моноциты.

Иммунофлуоресцентное исследование выявляет в стенках пораженных сосудов IgA, компонент 3 комплемента (C3) и отложение фибрина. IgA, C3, фибрин, иммуноглобулин G (IgG) и, реже, иммуноглобулин M (IgM) осаждаются также в эндотелиальных и мезангиальных клетках почечных клубочков.

Внимание в изучении патогенеза IgAB было сосредоточено на потенциальной роли повышенных сывороточных уровней IgA и иммунных комплексов, содержащих IgA. Кроме того, в ряде исследований сообщается об изменении в гликозилировании IgA, повышенных уровнях антикардиолипидных IgA-антител, трансформирующего фактора роста-бета у пациентов с IgAB [14, 22–26]. Остается непонятным тот факт, что при этом заболевании в воспалительном инфильтрате обнаруживается лишь один из двух подтипов IgA (IgA1, но не IgA2)

[27, 28]. Аналогичным образом остаются неясными в патогенезе IgAB точная роль IgA и специфическое участие IgA1. Ряд исследований предполагает участие в патологическом процессе антикардиолипидных IgA-антител [22, 29, 30]. Результаты одного из них демонстрируют, что бета-2-гликопротеин I типа является антигенной мишенью для IgA [30]. Однако, несмотря на повышенное присутствие этих антител, имеется лишь несколько сообщений о наличии тромботических осложнений.

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, как в результате повышения продукции антител, так и в результате 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 норме в сыворотке человека циркулирует преимущественно мономерный IgA, полимерные же формы, секретируемые слизистыми оболочками, практически не попадают в циркуляцию. Эта гипотеза подтверждается рядом исследований. В 2003 г. Haddad E. и соавт. показали снижение синтеза мономерного IgA в слизистых и увеличение продукции полимерного IgA в костном мозге при IgA-нефропатии [4]. На основании исследования Kar Neng Lai и соавт. предположено, что дефектный по галактозе и сиаловым кислотам IgA1 сыворотки, вероятно, продуцируется лимфоидными клетками слизистых [5], однако механизм переноса его в кровь остается неизвестным.

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 к внеклеточным белкам – фибронектину, ламинину, коллагену 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 было показано, что недостаточно гликозилированный IgA пациентов

с IgA-нефропатией значительно повышает апоптоз и синтез NO мезангиальными клетками в сравнении с IgA здоровых. Связывание иммунных комплексов мезангиальными клетками почечного клубочка с образованием депозитов IgA приводит к активации системы комплемента, запускает синтез различных цитокинов и факторов роста клетками почек и циркулирующими клетками, что приводит к характерным гистопатологическим признакам.

Классификационные критерии

Для использования в научно-исследовательских протоколах и учета результатов исследований для ПШГ были предложены разнообразные классификационные критерии, которые не годились для диагностики отдельных случаев заболевания.

В 1990 году комитетом Американского колледжа ревматологов (ACR) установлены критерии для классификации семи видов системных васкулитов, в том числе и для ПШГ [33,34]. К ним относились:

- пальпируемая пурпура
- начало заболевания в возрасте ≤ 20 лет
- острая боль в животе
- выявление при биопсии гранулоцитов в стенках мелких артериол и/или венул.

Эти критерии базировались на сравнении 85 пациентов с ПШГ и 722 взрослых пациентов с другими формами системных васкулитов. При разделении взрослых пациентов с ПШГ от других форм васкулита наличие двух и более критериев имело чувствительность и специфичность около 90%.

В 2005 году Европейской лигой борьбы с ревматическими заболеваниями (EULAR) и Европейским ревматологическим обществом педиатров (PRES) разработаны критерии заболевания для педиатрической практики [35], которые впоследствии были утверждены Международной организацией по проведению клинических испытаний в детской ревматологии (PRINTO) [36]. Эти критерии адаптированы для педиатрической практики, когда врач пытается провести дифференциальный диагноз ПШГ, например, с гастроэнтеритом или аппендицитом, а не с гранулематозом Вегенера. Обязательным критерием являются пурпура (обычно пальпируемая и сливная) или петехии, главным образом на нижних конечностях, при отсутствии тромбоцитопении или коагулопатии. Пациенты также должны иметь одно или несколько из следующих проявлений:

- Боль в животе (обычно острая, разлитая)
- Артрит или артралгия (острое начало)
- Поражение почек (протеинурия, гематурия)
- Лейкоцитокластический васкулит или пролиферативный гломерулонефрит с преобладающим отложением IgA.

Клинические проявления

Симптоматика IgAB (ПШГ) лучше описана у детей. Классической клинической тетрадой при этом заболевании остаются:

- Пальпируемая пурпура в отсутствие 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 IgAB 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. Её появление может переоцениваться, поскольку этот клинический признак является обязательным для IgAB, 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 IgAB наблюдается и у взрослых пациентов, в частности на тыльной поверхности рук.

Артралгия/артрит. В большинстве случаев это второе по встречаемости проявление IgAB, наблюдаемое у 50–75%, а по некоторым данным до 84% пациентов [13]. Однако жалобы на боли в суставах, в качестве единственного симптома заболевания, являются редкими и встречаются примерно у 15% пациентов.

Артрит, как правило, является проходящим или носит мигрирующий характер, обычно это олигоартрит (поражаются от одного до четырех суставов), не оставляющий после себя деформаций. Чаше в процесс вовлекаются крупные суставы нижних конечностей (тазобедренные, коленные и голеностопные), или, реже, верхних конечностей (локтевые, лучезапястные и кисти рук) [13,14,37]. Часто имеется выраженный периартикулярный отек и бо-

лезненность, но, как правило, 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, как правило, не более чем на 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 IgAB и варьируются 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). Скрытая кровь в кале выявляется до 56% пациентов, однако массивные желудочно-кишечные кровотечения отмечаются редко [39]. Частое присутствие в кале скрытой крови, увеличение в кале альфа-1-антитрипсина и наличие гипоальбуминемии при отсутствии протеинурии, даже у пациентов без клинической симптоматики со стороны желудочно-кишечного тракта, позволяет предположить имеющееся повреждение желудочно-кишечного тракта и слизистой оболочки кишечника чаще, чем демонстрирует клиническое течение заболевания [38].

Симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта обычно развиваются в течение восьми 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 IgAB в таких случаях значительно сложнее.

Боли в животе при IgAB 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 [39, 40–43].

Признаки поражения почек отмечаются у 21–54% детей, страдающих IgAB. В большей степени

почечная патология касается детей старшего возраста и взрослых [37]. 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 хронической почечной недостаточности (ХПН).

Установлено, что повреждение почек является главным фактором, детерминирующим исход заболевания [44]. 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 [45]. 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.

Ретроспективное исследование в Италии 95 взрослых и 57 детей за 5-летний срок выявило сохраняющиеся изменения в анализах мочи у 31% взрослых и 24% детей, а ХПН у взрослых развивалась в 2 раза чаще, чем у детей (15,8% и 7,0% соответственно) [46]. В исследовании 250 взрослых пациентов с нефритом при ПШГ, наблюдавшихся в течение 14,8 лет, *Pillebout u coasm.* показали, что при отсутствии протеинурии и гематурии функция почек восстановилась только у 20% пациентов. У 19 пациентов выявлялись признаки пролиферативного гломерулярного заболевания умеренной и тяжелой степени, из них у 32% отмечалась тяжелая почечная недостаточность. У 11% развилась терминальная стадия почечной недостаточности [47].

Лабораторные данные

У 50–70% пациентов с IgAB описано повышение уровня сывороточного IgA. Установлено также, что его более высокие уровни связаны с поражением почек [13, 23, 48].

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, сопровождающихся кожной пурпурой на фоне тромбоцитопении или коагулопатии, необходимо 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 IgAB, возникшем после бактериальных инфекций, вероятен лейкоцитоз и повышенная СОЭ. После вирусных заболеваний возможна лейкопения. Гипокомплементемия (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 IgAB следует 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 (СКФ).

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 [14, 43, 49].

Диагностика

Диагноз IgAB, как правило, основан на клинических проявлениях заболевания [50]. 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 иммуноглобулина А.

У детей биопсия проводится в случаях необычного клинического течения IgAB (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 сравнительно 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 [51]. Иммунофлюоресцентная микроскопия, необходимая для подтверждения диагноза IgAB, обычно требует проведения 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-нефropатии. При световой микроскопии отмечаются признаки мезангиопролиферативного гломерулонефрита, в тяжелых случаях сопровождающиеся наличием клеточных/фиброзных полулуний в капсуле Боумена.

Течение и исход заболевания

IgAB является обычно самоизлечивающимся заболеванием, продолжающимся в среднем 4 недели. Лишь у небольшой части пациентов отмечаются рецидивы. Однако частота рецидивов 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 нефropатии. 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. Описана слабая корреляция между гистологическими проявлениями и исходами заболевания [29].

Дифференциальная диагностика

У детей с классическими клиническими проявлениями в виде пальпируемой пурпуры в комбинации с болями в животе, артритом/артралгиями

и/или поражением почек диагноз IgAV, как правило, не вызывает затруднений [35]. 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 IgAV с другими видами васкулитов – первичными системными ANCA-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, антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА), ревматоидного фактора, комплемента и т.д.

Литература

1. Watts, R. A., Scott D. G. Recent developments in the classification and assessment of vasculitis / *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009; 23:429–443.
2. 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.
3. Phillip, R., Luqmani R. Mortality in systemic vasculitis: a systematic review / *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26: (Suppl. 51): S94-S104.
4. Jennett, J. C., Falk R. J., Bacon P. A., et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides / *Arthritis Rheum* 2013; 65(1):1–11.
5. Piram, M., Mahr A. Epidemiology of immunoglobulin A vasculitis (Henoch-Schönlein): current state of knowledge / *Curr Opin Rheumatol* 2013; 25(2):171–178.
6. Gardner-Medwin, J. M., Dolezalova P., Cummins C., Southwood T. R. Incidence of Henoch-Schönlein purpura, Kawasaki disease, and rare vasculitides in children of different ethnic origins / *Lancet* 2002; 360(9341):1197–1202.
7. Yang, Y. H., Hung C. F., Hsu C. R., et al. A nationwide survey on epidemiological characteristics of childhood Henoch-Schönlein purpura in Taiwan / *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44(5):618–622.
8. Dolezalová, P., Telekesová P., Nemcová D., Hoza J. Incidence of vasculitis in children in the Czech Republic: 2-year prospective epidemiology survey / *J Rheumatol* 2004; 31(11):2295–2299.
9. Blanco, R., Martínez-Taboada V. M., Rodríguez-Valverde V., et al. Henoch-Schönlein purpura in adulthood and childhood: two different expressions of the same syndrome / *Arthritis Rheum* 1997; 40(5):859–864.
10. Hočevár, A., Rotar Z., Ostrovšnik J., et al. Incidence of IgA vasculitis in the adult Slovenian population. *Br J Dermatol* / 2014; 171(3):524–527.
11. Calvo-Río, V., Loricera J., Mata C., et al. Henoch-Schönlein purpura in northern Spain: clinical spectrum of the disease in 417 patients from a single center / *Medicine (Baltimore)* 2014; 93(2):106–113.
12. Kang, Y, Park J. S., Ha Y. J., et al. Differences in clinical manifestations and outcomes between adult and child patients with Henoch-Schönlein purpura / *J Korean Med Sci* 2014; 29(2):198–203.
13. Trapani, S., Micheli A., Grisolia F., et al. Henoch Schonlein purpura in childhood: epidemiological and clinical analysis of 150 cases over a 5-year period and review of literature / *Semin Arthritis Rheum* 2005; 35(3):143–153.
14. Calviño, M. C., Llorca J., García-Porrúa C., et al. Henoch-Schönlein purpura in children from northwestern Spain: a 20-year epidemiologic and clinical study / *Medicine (Baltimore)* 2001; 80(5):279–290.
15. Atkinson, S. R., Barker D. J. Seasonal distribution of Henoch-Schönlein purpura / *Br J Prev Soc Med* 1976; 30(1):22–25.
16. Levy, M., Broyer M., Arsan A., et al. Anaphylactoid purpura nephritis in childhood: natural history and immunopathology / *Adv Nephrol Necker Hosp* 1976; 6:183–228.
17. Saulsbury, F. T. Henoch-Schonlein purpura / *Curr Opin Rheumatol*. 2010;22:598–602.
18. Ozdogan, H., Arisoy N., Kasapcapur O., et al. Vasculitis in familial Mediterranean fever / *J Rheumatol*. 1997; 24:323–327.
19. Rigante, D., Castellazzi L, Bosco A, Esposito S. Is there a crossroad between infections, genetics, and Henoch-Schönlein purpura? / *Autoimmun Rev* 2013; 12(10):1016–1021.
20. 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.
21. Trnka, P. Henoch-Schönlein purpura in children / *J Paediatr Child Health* 2013; 49(12):995–1003.
22. 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.
23. Trygstad, C. W., Stiehm E. R. Elevated serum IgA globulin in anaphylactoid purpura / *Pediatrics* 1971; 47(6):1023–1028.
24. Saulsbury, F. T., Alterations in the O-linked glycosylation of IgA1 in children with Henoch-Schönlein purpura / *J Rheumatol* 1997; 24:2246.
25. 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.
26. Lau, K. K., Wyatt R. J., Moldoveanu Z., et al. Serum levels of galactose-deficient IgA in children with IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura / *Pediatr Nephrol* 2007; 22(12):2067–2072.

27. *Saulsbury, F. T.* Henoch-Schönlein purpura in children. Report of 100 patients and review of the literature / *Medicine (Baltimore)* 1999; 78(6):395–409.

28. *Lau, K. K., Suzuki H., Novak J., Wyatt R. J.* Pathogenesis of Henoch-Schönlein purpura nephritis / *Pediatr Nephrol* 2010; 25(1):19–26.

29. *Kawakami, T., Watabe H., Mizoguchi M., Soma Y.* Elevated serum IgA anticardiolipin antibody levels in adult Henoch-Schönlein purpura / *Br J Dermatol* 2006; 155(5):983–987.

30. *Yang, Y. H., Chang C. J., Chuang Y. H., et al.* Identification and characterization of IgA antibodies against β -glycoprotein I in childhood Henoch-Schönlein purpura / *Br J Dermatol* 2012; 167(4):874–881.

31. *Bayram, C., Demircin G., Erdoğan O., et al.* Prevalence of MEFV gene mutations and their clinical correlations in Turkish children with Henoch-Schönlein purpura / *Acta Paediatr* 2011; 100(5):745–749.

32. *Dillon, M. J.* Henoch-Schönlein purpura: recent advances / *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25:S66–S68.

33. *Mills, J. A., Michel B. A., Bloch D. A., et al.* The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Henoch-Schönlein purpura / *Arthritis Rheum* 1990; 33(8):1114–1121.

34. *Calabrese, L. H., Michel B. A., Bloch D. A., et al.* The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of hypersensitivity vasculitis / *Arthritis Rheum* 1990; 33(8):1108–1113.

35. *Ozen, S., Ruperto N., Dillon M. J., et al.* EULAR/PRES endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides / *Ann Rheum Dis* 2006; 65(7):936–941.

36. *Ozen, S., Pistorio A., Iusan S. M., et al.* EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria / *Ann Rheum Dis* 2010; 69(5):798–806.

37. *Ghrahani, R., Ledika M. A., Sapartini G., Setiabudiana B.* Age of onset as a risk factor of renal involvement in Henoch-Schönlein purpura / *Asia Pac Allergy* 2014; 4(1):42–47.

38. *Jauhola, O., Ronkainen J., Koskimies O., et al.* Clinical course of extrarenal symptoms in Henoch-Schönlein purpura: a 6-month prospective study / *Arch Dis Child* 2010; 95(11):871–876.

39. *Chang, W. L., Yang Y. H., Lin Y. T., Chiang B. L.* Gastrointestinal manifestations in Henoch-Schönlein purpura: a review of 261 patients / *Acta Paediatr* 2004; 93(11): 1427–1431.

40. *Gunasekaran, T. S., Berman J., Gonzalez M.* Duodenitis: is it idiopathic or is it Henoch-Schönlein purpura without the purpura? / *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30(1):22–28.

41. *Cheung, K. M., Mok F., Lam P., Chan K. H.* Pancreatitis associated with Henoch-Schönlein purpura / *J Paediatr Child Health* 2001; 37(3):311–313.

42. *Kumon, Y., Hisatake K., Chikamori M., et al.* A case of vasculitic cholecystitis associated with Schönlein-Henoch purpura in an adult / *Gastroenterol Jpn* 1988; 23:68–72.

43. *Choong, C. K., Beasley S. W.* Intra-abdominal manifestations of Henoch-Schönlein purpura. / *J Paediatr Child Health* 1998; 34(5):405–409.

44. *Shrestha, S., Sumingan N., Tan J., et al.* Henoch-Schönlein purpura with nephritis in adults: adverse prognostic indicators in a UK population From the Departments of General and Renal Medicine and Pathology / *Q J Med* 2006; 99:253–265.

45. *Llan, Y., Naparstek Y.* Henoch-Schönlein purpura in children and adults: Is it one entity? / *Semin Arthritis Rheum* 2002; 32(3):139–140.

46. *Chaudharu, K., Ji-Young, S., Saab G., Luger A. M.* Successful treatment of Henoch-Schönlein purpura nephritis with plasma exchange in adult male / *NDT plus*. 2008;1(5): 303–306.

47. *Pillebout, E., Thervet E., Hill G., et al.* Henoch-Schönlein purpura in adults: outcome and prognostic factors / *J Am Soc Nephrol*. 2002; 13(5):1271–1278.

48. *Davin, J. C., Ten Berge I. J., Weening J. J.* What is the difference between IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura nephritis? / *Kidney Int* 2001; 59(3):823–834.

49. *Schwab, J., Benya E., Lin R., Majd K.* Contrast enema in children with Henoch-Schönlein purpura / *J Pediatr Surg* 2005; 40(8):1221–1223.

50. *McCarthy, H. J., Tizard E. J.* Clinical practice: Diagnosis and management of Henoch-Schönlein purpura / *Eur J Paediatr* 2010; 169(6):643–650.

51. *Jennette, J. C., Falk R. J.* Small-vessel vasculitis / *N Engl J Med* 1997; 337(21):1512–1523.