

А.И. Дядык, д.м.н., профессор, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Геморрагический васкулит (пурпура Шенлейна-Геноха)

Определение

Геморрагический васкулит (ГВ), или пурпура Шенлейна-Геноха, относящийся к первичным системным васкулитам, согласно определению СНСС (Chapel Hill Consensus Conference) является васкулитом с поражением мелких сосудов (капилляров, венул или артериол), преимущественно IgA-иммунными депозитами. В типичных случаях в патологический процесс вовлекаются кожа, кишечник, гломерулярный аппарат и суставы.

Эпидемиология

Геморрагический васкулит – один из наиболее распространенных системных васкулитов; может возникать в любом возрасте, но преимущественно у детей до 16 лет.

Частота ГВ существенно варьирует в различных географических зонах. Так, у детей младше 17 лет ГВ наблюдается в 6,2-70,3 случая в год на 100 тыс. населения с некоторым преобладанием лиц мужского пола (в 1,2-2 раза). Пик заболеваемости у детей приходится на возраст 4-6 лет (более 90% случаев заболевания наблюдается в возрасте до 10 лет). У взрослых (лица старше 16 лет) частота ГВ существенно меньше и составляет 0,8-1,3 случая в год на 100 тыс. населения.

Этиология и патогенез

Этиология ГВ остается неизвестной. Пик заболеваемости приходится на весеннее и осеннее время года. Часто развитию ГВ (30-50% случаев) предшествуют (за несколько дней или недель) инфекции верхних дыхательных путей (фарингиты, ринофарингиты, тонзиллиты, трахеобронхиты). При этом наиболее часто представлены β-гемолитические стрептококки, золотистый стафилококк, Escherichia coli, иерсинии, микобактерии туберкулеза, вирусы Эпштейна-Барр, гепатита В, кори, аденовирус, цитомегаловирус и др. Сообщается о развитии ГВ после вакцинации, применения различных лекарственных препаратов (пенициллины, эритромицин, нестероидные противовоспалительные препараты – НПВП и др.) и укусов насекомых.

В таблице 1 приведены ассоциации различных факторов с ГВ.

В то же время во многих случаях развитию ГВ не предшествуют какие-либо преципитирующие факторы.

Патогенез ГВ окончательно не установлен и требует дальнейшего изучения. Представлены довольно убедительные доказательства того, что в развитии заболевания важную роль играют иммунокомплексные механизмы. Эта точка зрения аргументируется повышенными циркулирующими уровнями IgA и наличием гранулярных электронно-плотных депозитов в мезангиуме, в которых, по данным иммунофлуоресцентной микроскопии, выявляются иммунные комплексы (ИК), содержащие полимерные IgA 1 подкласса и компоненты

комплемента. Формирование IgA-ИК связывают с увеличением синтеза IgA и снижением их клиренса. Наличие в ИК полимерного IgA, депозитация IgA в почечные структуры, кожу,

в интерстициальные пространства, результатом чего являются отек и геморрагии.

На рисунке схематично представлена патология ГВ.

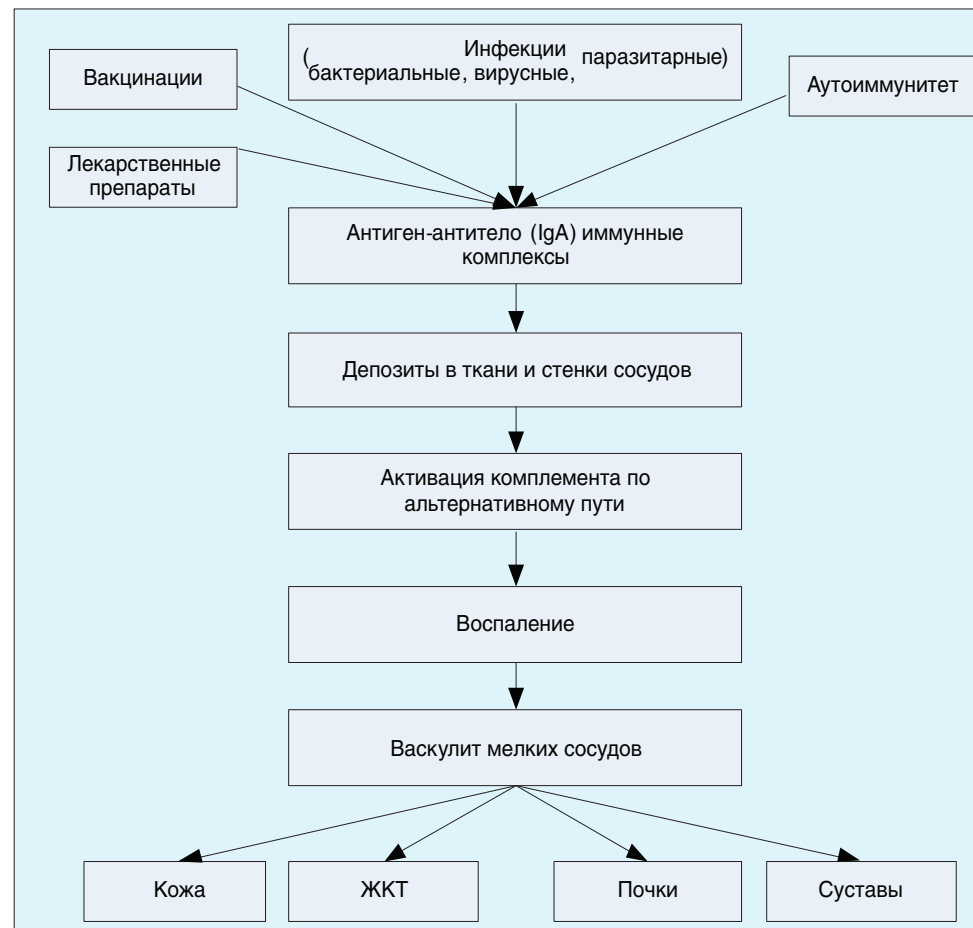


Рис. Патологические механизмы ГВ

тонкий кишечник и другие органы свидетельствуют о системной природе заболевания. В развитии ГВ определенное место отводится активации комплемента по альтернативному пути и тромбоцитов, вазоактивным простаноидам, цитокинам и факторам роста. Активация комплемента приводит к формированию хемотаксических факторов, таких как C5a, которые, в свою очередь, рекрутируют полиморфноядерные лейкоциты (ПМЯЛ) в участках депозитации циркулирующих ИК. Освобождение лизосомальных энзимов, обусловленное поглощением ИК ПМЯЛ, вызывает повреждение сосудов. В разгар заболевания у многих больных наблюдаются повышенные уровни мембраноатакующего комплекса C5b9, участвующего в повреждении эндотелия. Наряду с IgA и C3 в стенках сосудов кожи и гломерулярных капилляров выявляется мембраноатакующий комплекс. Воспалению сосудов не присуща гранулематозная реакция. Воспалительные процессы в сосудах ведут к экстравазации крови и ее компонентов

Критерии классификации ГВ

В 1990 году эксперты Американской коллегии ревматологов (АКР) предложили классификационные критерии ГВ, которые представлены в таблице 2.

Таблица 2. Критерии Американской коллегии ревматологов классификации ГВ

Критерии	Определение
Пальпируемая пурпура	Несколько возвышающиеся пальпируемые геморрагические кожные высыпания, не связанные с тромбоцитопенией
Возраст начала заболевания ≤20 лет	Больные в возрасте 20 лет и младше с первыми проявлениями заболевания
Ишемия кишечника (bowel angina)	Диффузная абдоминальная боль, усиливающаяся после еды, обычно сочетающаяся с кровавой диареей
Наличие в биоптатах сосудов гранулоцитов	Гистологические изменения, характеризующиеся наличием гранулоцитов в стенке артериол и венул

Примечание. Наличие двух и более критериев характеризуется относительно низкой чувствительностью (87,1%) и специфичностью (87,7%).

В 2006 году критерии АКР 1990 года были пересмотрены (для детей) экспертами EULAR (European League Against Rheumatism) и Европейской педиатрической ревматологической ассоциацией (European Pediatric Rheumatology Society) – EULAR/PRES.

Классификационные критерии EULAR/PRES для детей с ГВ

Наличие пальпируемой пурпуры (обязательный критерий) при наличии, по меньшей мере, одного из следующих критериев:

- диффузная абдоминальная боль;
- наличие в биоптатах сосудов депозитов IgA;
- артриты/артралгии любой локализации;
- поражение почек – гломерулонефрит с обязательным наличием протеинурии и/или гематурии.

Морфологическая картина

В биоптатах кожи наблюдается лейкоцитокластический васкулит мелких сосудов (артериолы, капилляры, венулы) с периваскулярной инфильтрацией ПМЯЛ и мононуклеарными клетками; также могут быть представлены



А.И. Дядык

эозинофилы. Обычно выявляется некроз мелких сосудов и тромбоцитарные тромбы в капиллярах и венулах. Для пораженных участков кожи характерно наличие IgA, C3 и фибриновых депозитов в стенке сосудов, а также в соединительной ткани.

В капиллярах слизистой оболочки желудка, двенадцатиперстной кишки, тонкого и толстого кишечника могут выявляться неспецифические воспалительные инфильтраты, содержащие IgA и лимфоциты.

На аутопсийном материале легких у части больных ГВ выявляются депозиты IgA вдоль альвеолярных стенок.

Морфологическая картина геноховского гломерулонефрита (ГН) напоминает таковую при IgA-нефропатии. Типичные гломерулярные изменения представляют картину мезангиопролиферативного ГН с различной интенсивностью формирования полулуний. Мезангиальные изменения включают гиперклеточность и экспансию мезангиального матрикса. В тяжелых случаях ПМЯЛ мононуклеарные клетки могут инфильтрировать гломерулярный аппарат, а также развиваются некротизирующие процессы в капиллярах клубочков. Частота и интенсивность формирования полулуний существенно варьируют. На начальных этапах они носят клеточный характер, а при прогрессировании ГН – фибротический. Распространенность и тяжесть тубулоинтерстициальных изменений ассоциируются с выраженностью гломерулярных, а также с персистенцией ГН.

При иммунофлуоресцентной микроскопии в мезангиуме доминируют IgA и в меньшей мере представлены IgG, IgM, C3 и пропердин.

Электронно-микроскопически преимущественно в мезангиальных зонах выявляются электронно-плотные депозиты и увеличение мезангиального матрикса. В просвете капилляров могут обнаруживаться фибриновые и тромбоцитарные тромбы.

Характер почечного поражения определяет симптоматику, особенности, течение и прогноз ГН. По данным прижизненного морфологического исследования почек (ПМИП), существует тесная положительная корреляция особенностей гистологических изменений с клинической картиной и характером течения заболевания. У пациентов с положительной клинической динамикой наблюдается исчезновение мезангиальной пролиферации, уменьшение количества вовлеченных в патологический процесс гломерул, трансформация полулуний в мелкие фиброзные адгезии, а также существенное уменьшение (а в ряде случаев – и исчезновение) депозитов IgA. Напротив, у больных с прогрессирующим ГН отмечается персистенция мезангиальной пролиферации, трансформация клеточных полулуний в фиброзные, прогрессирование

Таблица 1. Этиологические ассоциации с ГВ	
Бактерии	Вирусы
β-Гемолитический стрептококк группы А	Гепатита А
Staphylococcus aureus	Гепатита В
Helicobacter pylori	Гепатита Е
Микоплазма	Herpes simplex
Вакцинации	Человеческий парвовирус В19
Паротит, корь, краснуха	Varicella
Пневмококковые	Аденовирус
Гриппозные	Цитомегаловирус
Менингококковые	Вирус иммунодефицита человека
Гепатита В	Опухолевые процессы
Лекарственные препараты	Рак легкого
Хинолоны	Рак простаты
Кларитромицин	Лимфома
Парацетамол	Миеломная болезнь
Пенициллины	
Генетические факторы	
Дефицит б1-антитрипсина	HLA-DRB
Семейная средиземноморская лихорадка	HLA-B-35

гломерулярних склеротических изменений и интерстициального фиброза.

Клиника

Ведущие клинические проявления ГВ включают эритематозную и папулезную сыпь в 100% случаев, артриты/артралгии – в 82%, абдоминальный болевой синдром – в 63% и гломерулонефрит – в 40%. Наличие и тяжесть гломерулонефрита, обозначаемого в литературе как ГН, в большинстве случаев определяют прогноз заболевания. Рецидивы ГВ чаще всего наблюдаются в первые 3 мес после ремиссии и реже – в более поздние сроки.

В большинстве случаев ГВ (при отсутствии ГН) характеризуется спонтанным выздоровлением.

Поражения кожи развиваются у всех пациентов на различных стадиях ГВ, однако кожные проявления в ряде случаев могут отсутствовать в дебюте заболевания. Клинические признаки кожного синдрома включают симметричную петехиальную сыпь и/или пурпуру (пальпируемая тромбоцитарная пурпура), иногда в комбинации с эритематозными пятнами, папулами, пузырьками, сопровождающимися зудом. На начальных этапах поражения кожи высыпания возникают на коже дистальных отделов нижних конечностей, затем распространяются на бедра и ягодицы. Реже кожные проявления наблюдаются на туловище и руках. Обычно через несколько дней пурпура бледнеет, приобретает бурую окраску и постепенно исчезает. В ряде случаев длительно сохраняются участки гиперпигментации кожи.

Частота поражения почек (развитие ГН) у взрослых больных с ГВ в различных сообщениях варьирует от 40 до 85%. Клинические признаки ГН обычно отмечаются в течение первого месяца от начала ГВ на фоне различных экстраренальных проявлений заболевания. Реже клинические симптомы ГН наблюдаются в более поздние сроки, а иногда – после исчезновения экстраренальных признаков ГВ. Нередко отмечаются рецидивы ГН. Корреляция между тяжестью экстраренальных проявлений ГВ и тяжестью ГН отсутствует.

Клиническая картина ГН характеризуется широкой вариабельностью – от изолированного мочевого синдрома до быстро прогрессирующего течения с развитием почечной недостаточности, которая при отсутствии адекватной терапии быстро переходит в терминальную стадию.

Клинические проявления ГН могут включать:

- микроскопическую гематурию – преходящую или прогрессирующую;
- макроскопическую гематурию – первоначальную или рецидивирующую;
- персистирующую минимальную или умеренную протеинурию (обычно в комбинации с микрогематурией и реже – с макрогематурией);
- нефритический синдром (относительно редко);
- большую протеинурию (суточные потери белка более 3–3,5 г) с развитием нефротического синдрома (относительно редко).

Симптоматика ГН определяется особенностями морфологической картины, в связи с чем в клинической практике применяются различные классификации, отражающие характер морфологических изменений. Одна из них, используемая в ведущих нефрологических и ревматологических центрах, представлена ниже:

- I степень – минимальные гломерулярные изменения;
- II степень – чистая мезангиальная пролиферация;
- III степень – очаговая или диффузная мезангиальная пролиферация с полулуниями и сегментарными поражениями (склероз, адгезия, тромбоз, некроз менее чем в 50% клубочков);
- IV степень – то же, что и при III степени, но полулуния и/или сегментарные изменения отмечаются в 50–75% гломерул;
- V степень – то же, что и при III степени, но полулуния и/или сегментарные изменения наблюдаются в более 75% гломерул;
- VI степень – псевдомезангиокапиллярный гломерулонефрит, то есть морфологическая картина напоминает таковую при первичном мезангиокапиллярном гломерулонефрите.

Важное место в выборе лечебной тактики и оценке прогноза при ГН отводится сопоставлению клинических и морфологических параметров ГН (табл. 3).

Наиболее частым проявлением поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при ГВ является абдоминальная боль (чаще в виде колик), усиливающаяся после еды. Другие симптомы включают тошноту, рвоту, иногда с примесью крови, мелену и кровавый стул. Эти клинические проявления ГВ обусловлены васкулитом мезентериальной локализации. Редко наблюдается развитие кишечной непроходимости, ишемического некроза стенок тонкого или толстого кишечника с возможной перфорацией, геморрагического асцита, панкреатита. Чаще описанным желудочно-кишечным симптомам предшествуют кожные высыпания; в 1/4 случаев кожные высыпания выявляются после желудочно-кишечных симптомов. При эндоскопическом исследовании в ЖКТ отмечаются эритема, отек, петехии, язвы, узелковые изменения, гематомоподобные протрузии, язвы небольших размеров (менее 1 см²) – поверхностные и множественные. При колоноскопии язвы могут достигать 2 см² и локализоваться преимущественно в подвздошной и прямой кишке.

Поражение суставов наблюдается у 2/3 больных с ГВ. Приблизительно в 25% случаев суставной синдром является первоначальным признаком заболевания. В типичных случаях наблюдаются симметричные немигрирующие, неструктурные полиартриты/полимиалгии, преимущественно коленных и голеностопных суставов. У взрослых вовлечение суставов в патологический процесс отмечается чаще, чем у детей.

Наряду с описанными выше симптомами при ГВ в редких случаях возможно поражение:

- Мочеполовой системы:
- орхиты;
- геморрагии мочевого пузыря.

– Центральной и периферической нервной системы:

- головная боль;
 - энцефалопатия;
 - эпилептические припадки;
 - субдуральные гематомы;
 - интракраниальные геморрагии;
 - периферические нейропатии (моно-, полинейропатии).
- Респираторной системы:
- легочные геморрагии.

Лечебная тактика

В большинстве случаев ГВ (без наличия тяжелых поражений почек и ЖКТ) характеризуется благоприятным течением и спонтанным выздоровлением.

Следует отметить неоднозначность точек зрения на эффективность медикаментозной терапии (глюкокортикоиды, препараты цитотоксического действия – ПЦТД), аминохинолиновые препараты, НПВП, а также аферзные процедуры.

Так, одни авторы считают необходимым назначение глюкокортикоидов всем больным с ГВ, другие – только с тяжелыми желудочно-кишечными и кожными проявлениями. При отсутствии абдоминального синдрома и поражений почек, по мнению многих специалистов, достаточно использования НПВП, оказывающих в первую очередь благоприятный эффект на суставной синдром. Другие специалисты не рекомендуют применение НПВП в связи с риском развития абдоминального синдрома или его усугубления. Однозначно считается, что глюкокортикоидная терапия не способна предотвращать развитие ГН или рецидивы ГВ, проявляющиеся кожным и абдоминальным синдромами.

Отдельного обсуждения требуют точки зрения относительно возможностей различных лечебных подходов у больных ГВ с ГН, учитывая ведущую роль наличия ГН и его тяжести в прогнозировании ГВ.

В связи с отсутствием достаточной доказательной базы в настоящее время довольно противоречивы взгляды в отношении необходимости применения глюкокортикоидов и/или ПЦТД (циклофосфамид, хлорамбутил, азатиоприн, мофетил микофенолат, метотрексат, циклоспорин) и их эффективности при ГН.

Превалирует точка зрения об отсутствии положительного эффекта самостоятельной глюкокортикоидной терапии, применяемой перорально или в виде пульс-терапии.

При отсутствии тяжелых гломерулярных поражений (I и II морфологическая степень ГН) и клиническом течении, характеризующемся минимальной протеинурией и/или гематурией различной выраженности, большинство авторов не рекомендуют проведение иммуносупрессивной терапии.

В то же время считается обоснованным назначение агрессивной индукционной иммуносупрессивной терапии, включающей комбинацию глюкокортикоидов с ПЦТД (прежде всего циклофосфамидом или хлорамбутилом), с последующим (при достижении благоприятного эффекта от индукционной терапии) поддерживающим лечением, включающим азатиоприн или мофетил микофенолат

в комбинации с минимальными или умеренными дозами глюкокортикоидов при наличии тяжелых гломерулярных поражений (III–IV морфологическая степень), нефритического или нефротического синдрома в связи с неблагоприятным прогнозом.

В таблице 4 представлены стратегические лечебные подходы при различных клинических вариантах ГВ, базирующиеся на анализе проспективных и ретроспективных клинических исследований.

Частота поражения почек у взрослых больных с ГВ в различных сообщениях варьирует от 45 до 85%.

Прогноз

Риск развития и прогрессирования почечной недостаточности у детей с ГВ колеблется от 5 до 15% и значимо выше у взрослых – в среднем в 30% случаев (от 10 до 50%). Такие различия обусловлены рядом факторов, включающих применение разных методик, оценивающих функцию почек, неоднородными контингентами больных, различными лечебными режимами и сроками наблюдения.

Отсутствуют убедительные доказательства эффективности каких-либо лечебных подходов в предотвращении прогрессирования почечной недостаточности как у детей, так и у взрослых с ГН.

Как отмечалось выше, у подавляющего большинства больных ГВ прогноз определяется наличием ГН и его тяжестью. К сожалению, только единичные исследования посвящены изучению прогноза у взрослых пациентов с ГН и факторам, на него влияющим. В связи с этим представляются заслуживающими обсуждения результаты представленного французскими специалистами крупного ретроспективного исследования, посвященного изучению исхода и прогностическим факторам у 250 больных с ГН, подтвержденным ПМИП, со средними сроками наблюдения 14,8 года. У подавляющего большинства пациентов доминировали депозиты IgA в мезангиуме. Поражение почек ассоциировалось с различными экстраренальными проявлениями ГВ, включающими кожную пальпируемую пурпуру, ишемию тонкого кишечника и/или абдоминальный болевой синдром, и/или артриты/артралгии. При первоначальном обследовании пальпируемая пурпура отмечалась в 96% случаев; артриты/артралгии – в 61%; гастроинтестинальные симптомы – в 48%.

У 32% больных при первоначальном обследовании имела место почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации менее 50 мл/мин), ассоциируемая с протеинурией (99% случаев) и/или гематурией (93% случаев). К концу исследования выживаемость больных составила 74%. Основной причиной летальных исходов были карциномы (преимущественно респираторной системы и ЖКТ).

У 11% больных развилась терминальная стадия почечной недостаточности. Клиническая ремиссия, устанавливаемая при отсутствии протеинурии, гематурии и сохранении нормальной функции почек, наблюдалась только в 20% случаев.

Мультивариантный анализ продемонстрировал ассоциацию неблагоприятного почечного прогноза с наличием на начальных стадиях ГВ протеинурии и снижения функции почек, а также, по результатам ПМИП, – выраженного интерстициального фиброза, большого количества склерозированных гломерул и фибриноидного некроза в гломерулах.

Результаты исследований E. Pillebont et al. свидетельствуют о высокой частоте выявления тяжелых почечных поражений у больных ГВ при первоначальном обследовании.

В крупном (219 больных с установленным морфологически ГН, среди них 83 детей и 136 взрослых; средние сроки наблюдения 4,5 года) исследовании итальянских авторов, посвященном изучению различных факторов, влияющих на прогноз ГН, показано, что риск прогрессирования почечного поражения ассоциировался с персистенцией умеренной или большой протеинурии, снижением почечной функции, артериальной гипертензией, наличием полулуний (>50% клубочков) в дебюте заболевания. Более неблагоприятный прогноз отмечался у взрослых, преимущественно у женщин.

Согласно данным японских нефрологов неблагоприятное течение ГН ассоциируется с персистирующей подоцитурией.

Таблица 3. Сопоставление клинико-морфологических параметров ГН

Клинические проявления	Степень морфологических изменений	Риск развития почечной недостаточности
Микро- или макрогематурия при отсутствии или наличии минимальной протеинурии	I, II, редко III	<5%
Микро- или макрогематурия при наличии персистирующей умеренной протеинурии	I-IV	≈15%
Острый нефритический синдром	II-IV	≈15%
Нефротический синдром	II-V, редко I или VI	≈40%

Таблица 4. Лечебная тактика при различных клинических вариантах ГВ

Лечебный режим	Показания	Комментарий
Парацетамол, НПВП	Легкая кожная сыпь, артриты/артралгии	
Пероральные глюкокортикоиды (1–2 мг/кг массы тела)	Тяжелая кожная сыпь, отек кожи, абдоминальный синдром, поражение яичек, мошонки	Эти подходы позволяют эффективно устранить данную симптоматику, уменьшить продолжительность симптомов, но не предотвращают развитие системных поражений (почки, легкие, центральная нервная система)
Пульс-терапия глюкокортикоидами в комбинации с ПЦТД (прежде всего циклофосфамидом)	III, IV морфологические степени ГН, наличие нефритического или нефротического синдромов, легочные геморрагии или геморрагии головного мозга	Эффективность продемонстрирована в клинических проспективных и ретроспективных исследованиях
Плазмаферез и/или внутривенное введение иммуноглобулинов	В случаях, рефрактерных к комбинированной терапии глюкокортикоидами и ПЦТД, при массивных желудочно-кишечных геморрагиях или геморрагиях в другие органы	Эффективность показана в проспективных и ретроспективных клинических исследованиях

Частота поражения почек у взрослых больных с ГВ в различных сообщениях варьирует от 45 до 85%.