

© В.А.Добронравов, М.С.Храброва, В.Г.Сиповский, М.А.Шабунин, А.В.Смирнов, 2011
УДК 616.13-002:577.112]:616.61

*В.А. Добронравов^{1,2}, М.С. Храброва¹, В.Г. Сиповский², М.А. Шабунин¹,
А.В. Смирнов^{1,2}*

ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ ГИПОКОМПЛЕМЕНТЕМИЧЕСКОМ УРТИКАРНОМ ВАСКУЛИТЕ (КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ)

V.A. Dobronravov, M.S. Khrabrova, V.G. Sipovsky, M.A. Shabunin, A.V. Smirnov
KIDNEY INJURIES IN HYPOCOMPLEMENTEMIC URTICARIAL VASCULITIS
(CLINICAL CASES)

¹Кафедра пропедевтики внутренних болезней, ²Научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

Впервые в отечественной нефрологической периодике в статье детально описаны клинические наблюдения поражения почек при гипокомплементемическом уртикарном васкулите. Также обсуждены практические подходы к диагностике.

Ключевые слова: гипокомплементемический уртикарный васкулит, кожный лейкоцитокластический васкулит, анти-С1q, поражения почек, гломерулонефрит.

ABSTRACT

Clinical cases of hypocomplementemic urticarial vasculitis with kidney injury are presented in this article for the first time in russian nephrological literature. Practical aspects of diagnostics are discussed as well.

Key words: hypocomplementemic urticarial vasculitis, cutaneous leukocytoclastic vasculitis, antiC1q, kidney injuries, glomerulonephritis.

Гипокомплементемический уртикарный васкулит (ГУВ) относится к довольно редко выявляемым заболеваниям, отчасти вследствие недостаточной настороженности практикующих врачей – дерматологов, ревматологов, нефрологов. ГУВ относится к васкулитам мелких сосудов с закономерным вовлечением почек в патологический процесс. Вместе с тем, публикаций с подобной тематикой в отечественных периодических изданиях, касающихся вопросов нефрологии, мы не обнаружили и сочли необходимым подготовить описание нескольких случаев этого заболевания в дополнение к обзору литературы В.А. Добронравова, опубликованному в этом номере журнала.

Случай 1. Пациентка К., 57 лет

История заболевания. В 2003 г. в возрасте 50 лет впервые отметила появление уртикарной сыпи на коже лица, волосистой части головы, шеи, зоны декольте с выраженным зудом, безболезненной, сохраняющейся в течение 2–3 дней, оставляющей после себя очаги гиперпигментации. Суставной синдром отсутствовал, повы-

шения температуры тела, эритемы по типу «бабочки» не было. Обследована дерматологом. При иммунологическом обследовании выявлен нормальный уровень ревматоидного фактора (РФ), повышение антинуклеарного фактора (АНФ) – 1: 2560. Биопсию кожного лоскута не выполняли. В общем анализе мочи – без патологии. Диагностирована диссеминированная красная волчанка. Обсуждался диагноз СКВ. Назначена терапия плаквенилом в течение года без эффекта. В 2004 году обследуется у ревматолога с тем же диагнозом. К терапии присоединен преднизолон в дозе 30 мг, на фоне чего отмечен незамедлительный регресс высыпаний, доза преднизолона быстро снижена до полной отмены. Высыпания не рецидивировали. Анализы мочи пациентки не контролировались.

Через 5 лет от первого появления уртикарий, в 2008 г., рецидив зудящих высыпаний на голове, шее, появились и нарастают отеки нижних конечностей, слабость, снижение массы тела, тошнота. При обследовании в начале 2009 г. впервые зарегистрированы в общем анализе мочи протеинурия до 3 г/л, эритроцитурия 12–15 в поле зрения, в биохимическом анализе крови умеренная азотемия – креатинин сыворотки – 0,129 ммоль/л, анемия – гемоглобин 92 г/л.

В мае 2009 г. пациентка поступила в клинику нефрологии с жалобами на длительные, до нескольких дней, уртикарные высыпания на коже лица, волосистой части головы, шеи, зоны декольте, сопровождающиеся выра-

Добронравов В.А. 197022, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, 17. Кафедра пропедевтики внутренних болезней Научно-исследовательского института нефрологии Санкт-Петербургского медицинского университета им.акад.И.П.Павлова, Россия.

женным зудом, безболезненные, оставляющие после очаги гиперпигментации; отеки нижних конечностей максимально до колена; повышение АД до 180/110 мм рт.ст.; одышку при умеренной физической нагрузке; общую слабость; тошноту; снижение массы тела. Изменений объема, цвета мочи пациентка не отмечала. Каких-либо жалоб со стороны суставов, органов ЖКТ, легких, органов зрения и слуха не предъявляла.

Объективные данные: рост 164 см, масса тела 70 кг, индекс массы тела (ИМТ) 26 кг/м²; кожные покровы бледные, уртикарные высыпания на лице, шеи, волосистой части головы, зоне декольте, очаги гиперпигментации на тех же участках кожи; симметричные отеки нижних конечностей до колена. АД 160/100 мм рт.ст. В остальном без значительных отклонений.

Лабораторные исследования: гемоглобин – 93 г/л, лейкоциты – $3,8 \times 10^9$ /л, эозинофилы – $0,015 \times 10^9$ /л, тромбоциты – 145×10^9 /л, СОЭ – 8 мм/ч; билирубин, печеночные трансаминазы, щелочная фосфатаза, фибриноген, С-реактивный белок, калий, натрий сыворотки в пределах нормальных значений. Лабораторно подтвержден нефротический синдром: общий белок – 41 г/л, альбумин – 23 г/л, холестерин – 7,7 ммоль/л, суточная потеря белка (СПБ) – 7 г/сут. В биохимическом анализе крови: креатинин – 0,3 ммоль/л, мочевины – 18 ммоль/л. СКФ (MDRD) – 13,7 мл/мин.

В общем анализе мочи протеинурия 5,4 г/л, эритроциты 8–10 частично измененные в поле зрения, гиалиновые цилиндры 3–5 в поле зрения.

Иммунологические исследования выявили гипокомплементию: С3 – 0,446 г/л (норма от 0,790 до 1,520 г/л), С4 – 0,119 г/л (норма от 0,160 до 0,380 г/л). Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК), антитела (АТ) к двуспиральной ДНК, АТ классов IgG, IgM к кардиолипину, АТ к цитоплазме нейтрофилов (ANCA), АНФ в пределах нормы. РФ 1:40, антитела к С1q фракции комплемента (Анти-С1q) – 2,4 U/ml.

При **биопсии кожи** (рис. 1) выявлены периваскулярные лейкоцитарные инфильтраты, в составе которых сегментоядерные нейтрофилы, макрофаги, лимфоциты, плазмциты; признаки лейкоцитоклазии и отека соединительной ткани; участки фибриноидного набухания. Иммуногистохимически отложения IgM (3+), С3 (2+), IgG (2+) в микрососудах.

Биопсия почки. При светооптическом исследовании почечного биоптата: из 36 клубочков 21 клубочек полностью склерозирован, сегментарный склероз в 8 клубочках, 2 клубочка с фиброзно-клеточными полулуниями (рис. 2А); умеренная мезангиальная пролиферация, незначительная эндокапиллярная пролиферация, умеренное расширение мезангиального матрикса, сегментарное утолщение базальных мембран, линейные фуксинофильные отложения по базальной мембране. В отдельных клубочках отмечается лобулярный рисунок. Со стороны канальцев незначительная зернистая, умеренная гиалиновокапельная дистрофия канальцев, незначительное пенистое перерождение, умеренная атрофия канальцев. В интерстиции значительный диффузный фиброз, умеренные отек и клеточная (лимфоцитарная, сегментоядерная, макрофагальная) инфильтрация интерстиция. В сосудах умеренный эластофиброз, периваскулярный склероз, незначительное количество лейкоцитов в просвете

микрососудов, с признаками адгезии и пенетрации стенки микрососудов. Выявлены депозиты IgM (1+), С3 (2+), ламбда (2+) в мезангии; IgA (3+), IgM (2+), IgG (1+), С3 (1+), ламбда (2+), С1q (1+) в эпителии канальцев. Таким образом, имеют место признаки мембранозно-пролиферативного гломерулонефрита (МПГН) с выраженным глобальным и сегментарным склерозом, фиброзно-клеточными полулуниями и диффузным интерстициальным фиброзом.

Терапия и проспективное наблюдение. Учитывая клинические и морфологические признаки активности васкулита, проведена терапия глюкокортикостероидами (метилпреднизолон 1000 мг трижды внутривенно, затем преднизолон *per os* 1 мг/кг в течение 2 мес со снижением до поддерживающей дозы 7,5 мг/сут в сочетании с циклофосфамидом 800 мг внутривенно 1 раз в месяц, суммарно 3,2 г), на фоне чего отмечен регресс уртикарных высыпаний, через полгода регресс нефротического синдрома (СПБ – 3,2 г/сут, альбумин сыворотки – 33 г/л). На фоне частичной клинической ремиссии в течение двух лет наблюдения функция почек остается на уровне ХБП V стадии (СКФ 14 мл/мин – 2011 г.), в связи с чем планируется начало заместительной почечной терапии.

Случай 2. Пациентка Р., 60 лет

История заболевания. В 2001 г., в возрасте 50 лет, впервые появление уртикарных высыпаний на различных участках кожи, сопровождающихся зудом, болезненностью, продолжительностью более 24 ч, впервые повышение АД до 220/120 мм рт.ст. при обычных цифрах АД 140/80 мм рт.ст., артралгии в тазобедренных и коленных суставах без признаков артрита, субфебрилитет, отеки голеней и лица, изменение цвета мочи – «мясные помои». При обращении к врачу состояние расценено как аллергическая реакция на неизвестный пищевой аллерген, хотя до 50 лет о наличии аллергии на что-либо пациентка не знала. Проводилась терапия антигистаминными препаратами без эффекта, затем ГКС внутривенно с эффектом в виде регресса высыпаний. Общий анализ мочи на тот момент не выполняли. В дальнейшем пациентка неоднократно была осмотрена дерматологами в связи с постоянно рецидивирующими высыпаниями, которые были расценены как проявления поливалентной аллергии, хотя тесты со всеми возможными аллергенами были проведены и оказались отрицательными.

После ОРВИ в 2002 г. пациентка поступает в нефрологическое отделение с рецидивом болезненных, зудящих, не проходящих в течение суток уртикарных высыпаний на коже лица, зоне декольте; отеками голеней. Субфебрилитета, суставного синдрома, симптомов поражения со стороны других органов и систем на тот момент не было.

Лабораторно. Поражение почек было представлено картиной выраженной протеинурии (9 г/сут), макрогематурией, артериальной гипертензией, нефротическим синдромом. Креатинин сыворотки составлял в это время 0,2 ммоль/л [СКФ (MDRD) – 28 мл/мин]. В клиническом анализе крови гемоглобин 101 г/л, эритроциты $3,38 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты – $7,9 \times 10^9$ /л, эозинофилы $2,4 \times 10^9$ /л, СОЭ – 5 мм/ч.

Иммунологические исследования: АНФ, АТ к двуспиральной ДНК, РФ, ЦИК, IgE – в пределах нормы. Ла-

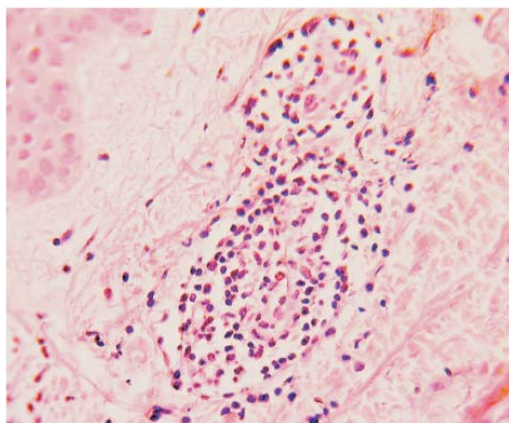


Рис. 1. Лейкоцитокластический васкулит кожи (случай 1, пациентка К.). Микрофотограмма микрососудов папиллярного слоя собственно дермы. В стенках артерий мелкого калибра выявляются нарушение структуры сосудистой стенки, пенетрация, формирование периваскулярных лейкоцитарных инфильтратов (сегментоядерные нейтрофилы, макрофаги, плазмциты) с признаками лейкоцитоклазии. Периваскулярный отек соединительной ткани с участками фибриноидного набухания. Окраска гематоксилином-эозином, ув. $\times 150$.

бораторно выявлено снижение С3 и С4 фракций комплемента: С3 – 0,379 г/л, С4 – 0,036 г/л; а также повышение анти-С1q до 15,3 U/ml.

При **биопсии кожи** в исследованном фрагменте признаки васкулита мелких артерий в фазе экссудативного воспаления, в некоторых артериях мелкого калибра периваскулярный отек со скоплением лейкоцитов, включая макрофаги и сегментоядерные нейтрофилы. При иммунофлюоресценции: в микрососудах кожи гранулярные отложения IgM (1+), IgG (2+), IgA (2+), C1q (2+).

Выполнена **биопсия почки** (рис. 2Б). По данным светоптического исследования: из 16 выявленных клубочков 3 склерозированы полностью, в 7 выраженный сегментарный склероз с грубыми сращениями зон склероза с капсулой, в 5 клубочках формирующиеся фиброзные полулуния. В сохранившихся клубочках гиперцеллюлярность, утолщение и местами удвоение мембран. Фуксинофильные отложения четко не определяются. Со стороны канальцев их деформация, суб- и атрофия, выраженная зернистая и гиалиново-капельная дистрофия сохранившихся. В просвете перитубулярных капилляров – лейкоциты, в том числе сегментоядерные, с признаками адгезии к стенке сосудов. Выраженный склероз стро-

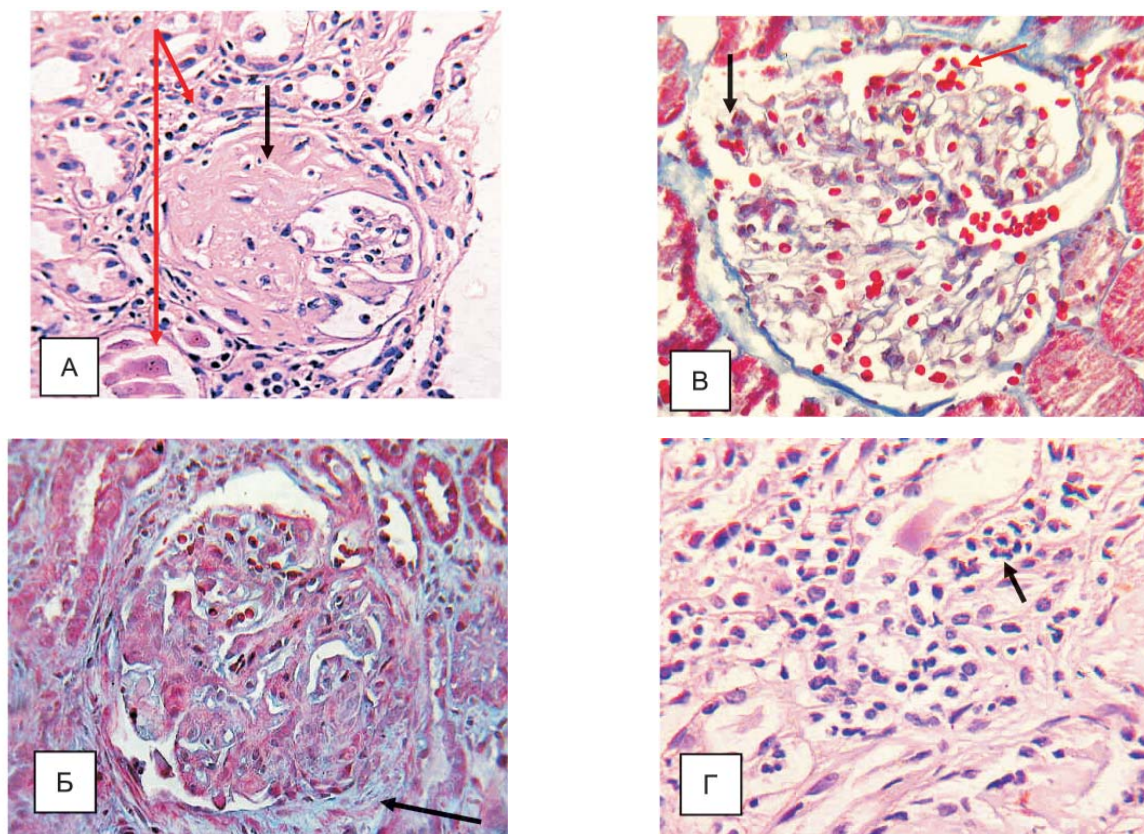


Рис. 2. Морфологические варианты поражения почек при ГУВ. **А.** Случай 1. МПГН с полулуниями. Фиброзное полулуние со сдавлением капиллярных петель (черная стрелка). Гиалиновые цилиндры в просвете канальцев, умеренная атрофия эпителия канальцев и склероз интерстиция (красная стрелка). **Б.** Случай 2. МПГН с полулуниями. В клубочке умеренная гиперцеллюлярность мезангиального матрикса, утолщение и местами удвоение базальных мембран. Фуксинофильные отложения в мезангии и базальных мембранах. Формирующийся лобулярный рисунок. Капсула утолщена в зоне сращения с капиллярными петлями за счет фиброзных изменений и реакции мезенхимальных клеток (черная стрелка), сужение просвета капилляров. **В.** Случай 3. Фокально-сегментарный мезангиально-пролиферативный гломерулонефрит. Сегментарное расширение мезангиального матрикса с незначительной гиперклеточностью (черная стрелка). Увеличение размеров клубочка и диапедез эритроцитов в просвет капсулы Боумена (красная стрелка). **Г.** Случай 4. Признаки очагового васкулита микрососудов интерстиция. Перитубулярные сосуды с признаками адгезии и диапедеза лейкоцитов (черная стрелка), отек перитубулярной стромы, атрофия и субатрофия канальцев с увеличением и уменьшением в размерах их просвета.

Окраска: а, в, г – гематоксилином-эозином; б – трихромальная окраска по Массону. Ув.: а–в – 200; г – 150.

мы. Иммуноморфологически субэпителиальные крупногранулярные депозиты IgG (2+), C3(2+), IgM (1+), C1q (1+). В интерстициальной ткани почки крупногранулярные отложения IgG (2+), IgM (2+), IgA (1+), C3 (1+).

Верифицирован МПГН с глобальным и сегментарным склерозом клубочков, выраженными экстракапиллярными изменениями, тубулоинтерстициальным склерозом.

Терапия и проспективное наблюдение. После получения данных нефробиопсии (2002 г.) терапия ГКС 45 мг/сут в течение 9 мес с постепенным снижением дозы. На этом фоне снижение протеинурии до 6 г/сут, полный регресс высыпаний. Однако усугубилось течение артериальной гипертензии; эпизод обострения Herpes Zoster, что явилось причиной постепенной отмены ГКС.

За период с 2002 по 2005 г. пациентка наблюдалась в клинике. Сохранялись протеинурия нефротического уровня, микрогематурия, рецидивировали уртикарные высыпания, постепенно нарастала азотемия. В мае 2005 г. протеинурия до 5 г/сут, азотемия с прогрессией до креатинемии 0,456 ммоль/л, СКФ (MDRD) – 9 мл/мин. В октябре 2005 г. начал хронический гемодиализ (ГД). За время ГД периодически рецидивы уртикарных высыпаний, купирующихся короткими курсами ГКС.

Случай 3. Пациентка Ф., 62 года

История заболевания. С 1990 г. (41 год) отмечает отеки на ногах, на лице, появление гиперемии, отека локтевых суставов, скованности мелких суставов кистей продолжительностью до 3 ч, однако, за медицинской помощью не обращалась. При амбулаторном обследовании в 1993 г. в общем анализе мочи протеинурия 0,05 г/л, микрогематурия. Обследуется в клинике нефрологии. Подтверждено наличие протеинурии до 0,18 г/л в разовом анализе мочи, микрогематурии до 70 в поле зрения. Функция почек на тот момент: креатинин сыворотки 0,09 ммоль/л; клиренс креатинина 50 мл/мин, СКФ (MDRD) – 62 мл/мин. В клиническом анализе крови без особенностей (гемоглобин – 142 г/л, эритроциты – $4,5 \times 10^{12}/л$, тромбоциты – $288 \times 10^9/л$, лейкоциты – $6,1 \times 10^9/л$, СОЭ – 5 мм/ч). Дифференциальная диагностика суставного синдрома не была проведена. Далее в период с 1993 по 1999 г. у нефролога пациентка не наблюдалась. Однако известно, что в 1995 г. дебют уртикарных высыпаний на коже лица, верхних конечностей, сопровождающихся зудом, болезненностью, проходящих в течение 24 ч, оставляющих очаги гиперпигментации. По поводу высыпаний не обследовалась. Также сохраняется суставной синдром в виде гиперемии и отека локтевых, лучезапястных суставов, скованности мелких суставов кистей; артериальная гипертензия без адекватной коррекции, осложнившаяся в 1995 г. развитием острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу в вертебробазилярном бассейне с развитием левостороннего гемипареза с последующим восстановлением.

В 2000 г. после перенесенной острой респираторной вирусной инфекции микрогематурия до 30 в поле зрения, протеинурия в разовом анализе мочи максимально до 6,5 г/л, эритроцитурия до 20 в поле зрения. По данным УЗИ почки, нормальных размеров, паренхима не изменена. Креатинин – 0,11 ммоль/л, клиренс креатинина 28 мл/мин, СКФ (MDRD) – 48 мл/мин. В клиническом ана-

лизе крови НВ – 137 г/л, эритроциты – $4,2 \times 10^{12}/л$, тромбоциты – $210 \times 10^9/л$, СОЭ – 6 мм/ч. Назначенную нефропротективную терапию пациентка на тот момент самостоятельно отменила. За период 2000–2009 г. обследуется у ревматолога на предмет суставного синдрома в связи с усилением болей в суставах. Проводится иммунологическое обследование в 2008 г.: повышение РФ до 296 МЕ/мл, АНФ, АТ к двуспиральной ДНК, антитела к циклическому цитрулиновому пептиду, АТ IgG, IgM к кардиолипину отрицательные. Рентгенологически данных за ревматоидный артрит не получено. Суставной синдром рассматривался в рамках «полиостеоартроза». По поводу высыпаний неоднократно обращалась к дерматологу. Были установлены различные диагнозы, в том числе застойная эритема, вульгарный псориаз, дерматит, назначаемая терапия без эффекта.

Сопутствующая патология представлена ИБС, стенокардией напряжения II функционального класса, осложнившихся развитием острого инфаркта миокарда в области заднебоковой стенки неизвестной давности, а также сахарным диабетом 2-го типа, компенсированным диетой. С 2007 г. постоянная гипотензивная терапия с эффектом.

В октябре 2009 г. пациентка вновь поступает в клинику с жалобами на боли, отечность в коленных суставах с усилением болей при нагрузке, также боли, отечность, скованность до 3 ч в мелких суставах кистей, субфебрилитет, уртикарные высыпания на коже конечностей, волосистой части головы, сопровождающиеся зудом, проходящие достаточно быстро (в течение 24 ч), оставляющие очаги гиперпигментации. Жалоб со стороны других органов и систем пациентка не предъявляла.

Лабораторно. В общем анализе мочи протеинурия 2,4 г/л, микрогематурия до 20 в поле зрения, в остальном без изменений. В клиническом анализе крови гемоглобин 134 г/л, эритроциты – $4,1 \times 10^{12}/л$, тромбоциты – $205 \times 10^9/л$, лейкоциты – $5,5 \times 10^9/л$, СОЭ – 6 мм/ч. По данным КФО креатинин – 0,094 ммоль/л, клиренс креатинина – 37 мл/мин, СКФ (MDRD) – 57 мл/мин. Суточная протеинурия – 2,67 г/сут. В биохимическом анализе крови холестерин – 6,78 ммоль/л, общий белок – 76 г/л, альбумин – 41 г/л, в остальном без существенных отклонений. Маркеры вирусных гепатитов отрицательные. УЗИ показало почки обычных размеров, паренхима не изменена. Рентгенологически признаки деформирующего артроза мелких суставов кистей.

Иммунологическое обследование: РФ 1:80; АНФ 1:80; анти-C1q – 16,8 u/ml; ANCA – отрицательные. Фракции комплемента в пределах нормы, C3 – 1,09 г/л, C4 – 0,269 г/л.

Выполнена **биопсия кожи**, по данным светооптического исследования которой выявлен периваскулярный отек в артериях мелкого калибра со скоплением лейкоцитов, включая макрофаги и лимфоциты (продуктивный тип воспалительной реакции).

По данным нефробиопсии (рис. 2В) при светооптическом исследовании 13 клубочков, из которых 1 полностью склерозирован, умеренные фокально-сегментарная мезангиальная пролиферация и расширение мезангиальной матрикса. В канальцах незначительная зернистая, умеренная гиалиновокапельная дистрофия. При иммунофлюоресцентной микроскопии отложения IgM (1+),

СЗ (2+), фибриногена (2+) по стенкам сосудов. Таким образом, почечная патология представлена фокально-сегментарным мезангиопролиферативным гломерулонефритом в сочетании с сосудистой депозицией иммунных комплексов.

Терапия и проспективное наблюдение. С 2009 г. до осени 2010 г. пациентка получала нефропротективную терапию. Осенью рецидив уртикарных высыпаний на коже лица, верхних конечностей. При обследовании сохранялась микрогематурия до 100 в поле зрения, СПБ – 0,9 г/сут, СКФ (MDRD) – 66 мл/мин, креатинин – 0,08 ммоль/л. В клиническом анализе крови без патологических изменений. Иммунологические показатели на прежнем уровне. В связи с активностью васкулита проведен короткий курс терапии ГКС 0,5 мг/кг/сут со снижением в течение 2 нед до поддерживающей дозы 5 мг/сут. Через 4 нед после достижения поддерживающей дозы преднизолона СПБ – 5 г/сут, СКФ на прежнем уровне, отмечаются эпизоды микрогематурии. ХБП на уровне IIIa стадии.

Случай 4. Пациентка П., 46 лет

История заболевания. Пациентка наблюдается в клинике с 1992 г. с диагнозом хронический гломерулонефрит, когда впервые выявлены изменения в общем анализе мочи: протеинурия до 1 г/л, микрогематурия, а также повышение цифр АД до 140/90 мм рт.ст. Функция почек на тот момент сохранна: СКФ (MDRD) – 83 мл/мин. В клиническом анализе крови без существенных отклонений. В 1994 г. осложнение аборта, выполненного на ранних сроках по социальным показаниям, в виде инфицирования остатков плодного яйца и развития сепсиса, анемии (гемоглобин 90 г/л), ухудшения функции почек (нарастание креатинина до 0,22 ммоль/л), нарастания протеинурии до 1,8 г/сут, артериальной гипертензии (АД 160/100 мм рт.ст.). Также в 1994 г. впервые появление кожных высыпаний бледно-розового цвета круглой формы, не зудящих, на коже голени, которые были расценены на тот момент как анулярная эритема. Терапия сепсиса включала антибиотики широкого спектра действия, сеансы гемосорбции, на фоне чего нормализация функции почек, уровня гемоглобина, нормализация АД, регресс высыпаний. В 2006 г. при очередном обследовании зарегистрирована азотемия: креатинин – 0,186 ммоль/л. СКФ (MDRD) – 25,4 мл/мин. При УЗИ регистрируются незначительные уменьшение размеров почек и повышение эхогенности паренхимы до I степени. Нефробиопсию не выполняли. Назначена нефропротективная терапия. В 2007 г. на фоне приема пероральных контрацептивов развитие ОНМК по ишемическому типу в бассейне левой средней мозговой артерии, затем спустя 1 мес ОНМК по ишемическому типу в вертебробазилярном бассейне. Тогда же появление сопровождающихся зудом болезненных уртикарных высыпаний на коже голени, бедер, поясницы. При иммунологическом обследовании РФ, АНФ, АТ к двуспиральной ДНК отрицательные. Зарегистрировано повышение АТ к кардиолипину IgG до 66,3 U/ml, АТ к кардиолипину IgM в пределах нормы (2,34 U/ml). Диагностирован антифосфолипидный синдром. Отменены контрацептивы, назначен варфарин под контролем МНО. В феврале 2008 г. установлен аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз, корригируемый в последующем тироксином.

В июле 2008 г. пациентка обследуется в нефрологическом отделении с жалобами на уртикарную сыпь, от-

мечаемую на предплечьях, в области шеи, поясницы, сопровождающуюся зудом, умеренно болезненную и медленно разрешающуюся, оставляющую очаги гиперпигментации, расцененную дерматологом как бляшечная экзема; появление болей в мелких суставах рук без их отека, скованности и гиперемии; артериальную гипертензию до 160/100 мм рт.ст. Жалоб со стороны дыхательной системы, ЖКТ, органов зрения и слуха не было. При физикальном обследовании, за исключением уртикарных высыпаний, без каких-либо особенностей. ИМТ 24,5 кг/м².

Лабораторно. При обследовании гемоглобин – 95 г/л, эритроциты – $3,9 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты – 249×10^9 /л, лейкоциты – $8,6 \times 10^9$ /л; креатинин – 0,187 ммоль/л; СКФ (MDRD) – 40 мл/мин; суточная протеинурия – 0,34 г/сут; общий белок – 70 г/л. В остальном без существенных отклонений.

Иммунологическое обследование: ANCA, АТ к двуспиральной ДНК, АТ к кардиолипину IgG, IgM в пределах нормы; АТ к β_2 -гликопротеину – 101,7 U/ml (N <10 U/ml), АНФ 1:640 (при норме <1:40). Выявлена гипокомплементемия: С3 – 0,673 г/л; С4 – 0,113 г/л анти-С1q 6,4 U/ml.

По данным **биопсии кожи** в сосудах мелкого калибра, преимущественно в венах, отмечаются периваскулярный отек и дезорганизация соединительной ткани, лейкоцитарная инфильтрация, формирующая периваскулярные муфты. В состав лейкоцитарных инфильтратов входят макрофаги, лимфоциты, эозинофилы, плазмочиты. Иммунофлюоресцентное исследование: в капиллярах собственной пластики и собственно кожи IgG (2+) и лямбда цепей (1+), в подлежащей соединительной ткани вокруг сосудов мелкого калибра отмечается отложение IgA (2+), IgM (1+), фибриногена (1+), IgG (3+), C1q (2+), C3 (2+).

Биопсия почки (рис. 2Г). В срезах получен только мозговой слой. По данным световой микроскопии, отмечается выраженный заместительный диффузно-очаговый склероз: разрастание грубой и тонко волокнистой соединительной ткани, склерозирование тубулярного компонента с участками атрофии и субатрофии канальцев. В интерстиции отмечается умеренно выраженная лимфогистиоцитарная инфильтрация. В то же время имеют место признаки васкулита: в просвете микрососудов тубулоинтерстиция, преимущественно в венах, отмечаются очаговые скопления лейкоцитов с признаками лейкодиapedеза и адгезии к эндотелию.

Регистрируемые уртикарные высыпания на коже, артралгии с преимущественным вовлечением мелких суставов рук, хронический нефритический синдром, иммунологические сдвиги (гипокомплементемия, повышенный титр антител к β_2 -гликопротеину), признаки воспаления микрососудов по данным биопсий кожи и почки позволили диагностировать гипокомплементемический васкулит в сочетании с вторичным АФС (см. обсуждение).

Терапия и проспективное наблюдение. В 2009 г. проведена пульс-терапия ГКС 500 мг №3 внутривенно с последующим переходом на пероральный прием с постепенным снижением дозы до поддерживающей. На фоне терапии уртикарные высыпания регрессировали. В течение года продолжено наблюдение за функцией почек, которая остается на уровне ХБП IV стадии.

ОБСУЖДЕНИЕ

В каждом из вышеописанных случаев диагноз ГУВ установлен на основании клинических крите-

риев, впервые предложенных H.R. Schwartz et al. [1] в 1982 г. (табл. 1). У всех были типичные кожные изменения, анти-C1q и гломерулярное поражение почек (табл. 3). Следует обратить внимание на то, что ни в одном из случаев не был своевременно заподозрен иммунокомплексный механизм развития уртикарий, которые неправильно распознавались консультирующими врачами (включая дерматологов) чаще как кожные аллергические реакции I типа, даже несмотря на нормальный уровень IgE крови (как в случае 2), а также как «анулярная эритема», «дерматит», «псориаз» и пр. Вместе с тем, правильная клиническая дифференциальная диагностика кожных изменений при ГУВ не представляет существенных сложностей и позволяет быстро установить диагноз кожного васкулита (табл. 2). Во всех случаях была проведена биопсия элементов кожной сыпи, и при морфологическом исследовании выявлены типичные проявления сосудистого воспаления с лейкоцитоклазией и явными депозитами иммунных комплексов при иммунофлуоресценции (см. рис. 1). Такой метод быстрый, не требующий существенных затрат и выполнимый в амбулаторных условиях, следует считать оптимальным для первичной диагностики и дифференциальной диагностики ГУВ.

К основным клиническим диагностическим критериям относят подтверждение низкого уровня комплемента в циркуляции, что также частично отражает и суть заболевания – активацию классического пути, как один из ведущих механизмов иммунокомплексного воспаления [2, 3]. В данной серии в 3 случаях из 4 выявлено существенное снижение C3-, C4-фракций комплемента. В одном из случаев (случай 3) в период установления диагноза уровень C3–C4 был нормальным, несмотря на отчетливые клинические симптомы ГУВ, включая дополнительные системные проявления в виде полиартрита и ангиоедемы. При этом известно, что активность комплемента в ходе течения ГУВ может существенно варьировать с тенденцией к нормализации при спонтанном или индуцированном лечением регрессе симптоматики (уртикарий). В случае 3 в момент диагностики кожные проявления были в состоянии субремиссии.

Известны клинические наблюдения о том, что больные с кожным уртикарным васкулитом могут быть подразделены на две группы по статусу сывороточного комплемента – с нормальным его уровнем и снижением [4]. Неудивительно, что, в целом, течение заболевания более тяжелое при снижении комплемента, поскольку активация его классического пути подразумевает большую выраженность иммунокомплексного повреждения

сосудов [2, 3]. С другой стороны следует понимать, что первичная сущность заболевания заключается в снижении клиренса клеток, подвергающихся апоптозу, с нарушением толерантности и образованием аутоантител к C1q-компоненту комплемента, связанному с его клеточным рецептором [цит. по 5]. Эти патологические процессы происходят на уровне ткани и могут вызывать локальную альтерацию (в том числе иммунокомплексную) вне зависимости от системного состояния комплемента. Наблюдая именно такую ситуацию в случае 3, авторы предполагают, что можно выделить субтип или стадию ГУВ с нормокомплементемией, несмотря на наличие анти-C1q. В таких случаях можно прогнозировать менее выраженное органное повреждение, в первую очередь, на уровне почек, к которым рассматриваемое заболевание проявляется ярко выраженный «тропизм». В частности, следует считать менее вероятным развитие одной из наиболее тяжелых форм гломерулопатий – МПГН, как патологического состояния, отчетливо опосредуемого активацией классического пути [6].

Именно такую ситуацию наблюдали в случае 3, при которой проявления кожного васкулита были не столь яркими, как в остальных случаях, а изменения в почках классифицированы как фокально-сегментарный мезангиально-пролиферативный гломерулонефрит. При этом, в капиллярах клубочка депозиция C3 была весьма отчетливой, а морфологические (экстравазация эритроцитов в клубочке) и клинические (гематурия) нарушения проницаемости стенки гломерулярных сосудов – существенны.

Напротив, в случаях 1 и 2 с низким содержанием C3, C4 на фоне анти-C1q отмечено развитие более тяжелой формы поражения клубочков – МПГН с быстрым присоединением терминальной почечной недостаточности (ТПН). Повреждения клубочков у этих больных, очевидно, в значительной степени усугубляется параллельным развитием васкулита почечных сосудов с фокальными очаговыми некрозами гломерулярных сосудов, формированием полулуний и морфологическими признаками иммунологического процесса в микрососудах интерстиция. Интересно, что иммуноморфологически у этих пациентов обнаруживали депозиты C1q в почке и в коже.

Следует подчеркнуть, что во всех случаях были выявлены аутоантитела к C1q-компоненту комплемента, которые играют центральную роль в патогенезе ГУВ. С учетом современных представлений о роли анти-C1q в этиопатогенезе ГУВ, которые не были известны в далеком 1982 г. [1], авторы публикации полагают, что данный имму-

Таблица 1

Отличия от уртикарий при ГУВ от аллергии

Критерии дифференциального диагноза	ГУВ	Кожная аллергия
Провоцирующие факторы	-	Конкретный аллерген
IgE сыворотки крови	Норма	Повышен
Патогенез	Гиперчувствительность 3-го типа	Гиперчувствительность 1-го типа
Гистология	Лейкоцитокластический васкулит нейтрофильный периваскулярный инфильтрат	Отек дермы без лейкоцитоклазии Периваскулярный инфильтрат лимфоцитарно-эозинофильный
Иммунофлюоресценция	Ig, компоненты комплемента	-
Зуд	+	++
Болезненность	+	-
Продолжительность	> 24 ч	< 24 ч
Гиперпигментация	+	-
Диаскопия высыпного элемента	Темно-красное/коричневое пятно в центре элемента (признак повреждения сосуда)	Без признаков повреждения сосуда
Эффект антигистаминных препаратов	-	+

нологический маркер должен считаться одним из главных критериев, наряду с морфологическим доказательством лейкоцитокластического васкулита в коже. Вместе с тем, анти-C1q нельзя использовать для скрининга ГУВ, поскольку они могут выявляться и у небольшой пропорции здоровых лиц [7].

Если в дальнейшем накопление клинических и экспериментальных сведений о данном заболевании подтвердит предположения авторов о необязательности критерия гипокомплементемии, то термин «васкулит с антителами к C1q» будет более уместным для обозначения этой иммунокомплекс-

ной патологии. Связи между уровнем анти-C1q и клиническими проявлениями болезни не прослеживается, однако, малое число наблюдений не позволяет более определенно высказываться на этот счет.

Особого обсуждения требует случай 4, который клинически демонстрирует некое пограничное состояние между идиопатическим ГУВ и СКВ. Известно, что течение ГУВ может трансформироваться в классическую СКВ [4], что неудивительно и может объясняться с точки зрения текущих представлений о патогенезе этих заболеваний [цит. по 5]. Дело в том, что первичные нарушения многочисленных регуляторных функций C1q на фоне образования анти-C1q могут приводить к дальнейшему замедлению поглощения апоптотического материала, увеличению его экспозиции с нарушением толерантности и образованием более широкого спектра аутоантител к различным, в том числе ядерным структурам.

У пациентки П., помимо типичных проявлений ГУВ (снижения C3, C4, анти-C1q), обнаружено значительное повышение титра антинуклеарных и антифосфолипидных антител при отсутствии таковых к двуспиральной ДНК, что и позволяет рассматривать данный случай как промежуточное состояние между ГУВ и СКВ. С этих же позиций можно объяснить транзиторный характер и спонтанную нормализацию антител к кардиолипину и β_2 – гликопротеину, которую мы объясняем развитием вто-

Таблица 2

**Диагностические критерии ГУВ
(с модификациями по [1])****Главные критерии**

Уртикарные высыпания продолжительностью более 6 мес

Гипокомплементемия

Дополнительные критерии

Лейкоцитокластический васкулит

Артралгии и артриты

Увеит/эписклерит

Гломерулонефрит

Абдоминальные боли

Повышение титра анти-C1q

Критерии исключения

Криоглобулинемия (криокрит >1%)

Антитела к двуспиральной ДНК

HSV/HBV/HIV

Дефицит C1-эстеразы

Наследственный дефицит комплемента

Таблица 3

Клинические данные на момент выполнения морфологического исследования и исходы

Клинические данные	Случай 1	Случай 2	Случай 3	Случай 4
Уртикарии продолжительностью более 6 мес	+	+	+	+
Лейкоцитарный кожный васкулит	+	+	+	+
Морфологический вариант поражения почек	МПГН с полулуниями	МПГН с полулуниями	Фокально-сегментарный мезангиально-пролиферативный	Склероз интерстиция с признаками васкулита сосудов микроциркуляции
артралгии	-	+	+	+
Гипокомplementемия				
C3 (< 0,75 г/л)	C3 – 0,446	C3 – 0,379	C3 – 1,09	C3 – 0,673
C4 (< 0,15 г/л)	C4 – 0,119	C4 – 0,036	C4 – 0,269	C4 – 0,113
Анти-C1q U/ml	2,4	15,3	16,8	6,4
АНФ (<1:40)	<1:40	<1:40	1:80	1:640
АТ к двуспиральной ДНК	Норма	Норма	Норма	Норма
Криокрит, %	Норма	Норма	Норма	Норма
АТ к кардиолипину IgG (10<N<30 U/ml)	Норма	Норма	Норма	66
АТ к кардиолипину IgM (N<10 U/ml)	Норма	Норма	Норма	Норма
АТ к β_2 гликопротеину (N<10 U/ml)	Норма	Норма	Норма	101
СКФ, мл/мин на момент биопсии	14	20	57	40
при наблюдении	14 (24 мес)	ГД с 2005 г.	66 (12 мес)	40 (25 мес)

ричного антифосфолипидного синдрома (АФС). Отчасти подобного рода предположения подтверждаются связью динамики антифосфолипидных антител с регрессом клинических и иммунологических проявлений ГУВ. Вместе с тем, появление дополнительных аутоантител при ГУВ предполагает более тяжелое течение болезни и увеличение сосудистых рисков. Вероятно, наличие таких состояний дает основание некоторым авторам утверждать, что ГУВ является одной из форм СКВ [8]. К сожалению, при биопсии почки в образец ткани попал только мозговой слой с одним склерозированным клубочком, поэтому морфология гломерулопатии осталась неизвестной. Исследование интерстициальных пространств позволило выявить наличие признаков васкулита микрососудов и его исходов в виде умеренного диффузного склероза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, представленные случаи указывают на то, что течение ГУВ может сопровождаться тяжелым течением с быстрым прогрессированием дисфункции почек. Высокие темпы развития гломерулярного и интерстициального фиброза могут быть объяснены наложением иммунокомплексной гломерулопатии и васкулита. Своевремен-

ная диагностика ГУВ, а также детальная оценка изменений в почках, включая морфологическую диагностику, являются критически важными для улучшения прогноза этой категории больных.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Schwartz HR, McDuffie FC, Black LF, et al. Hypocomplementemic urticarial vasculitis: association with chronic obstructive pulmonary disease. *Mayo Clin Proc* 1982;57:231–238
2. Walport MJ. Complement. First of two parts. *N Engl J Med* 2001; 344:1058–1066
3. Walport MJ. Complement. Second of two parts. *N Engl J Med* 2001; 344:1140–1144
4. Davis MD, Daoud MS, Kirby B, Gibson LE, Rogers RS. Clinicopathologic correlation of hypocomplementemic and normocomplementemic urticarial vasculitis. *J Am Acad Dermatol* 1998;38(6 Pt 1):899-905
5. Добронравов В.А. Гипокомplementемический уртикарный васкулит: введение в клинику и иммунологию. *Нефрология* 2011; 15(1): 17-26
6. Alchi B, Jayne D. Membranoproliferative glomerulonephritis. *Pediatr Nephrol* 2010;25(8):1409-1418
7. Siegert CE, Daha MR, Swaak AJ, Van Der Voort EA, Breedveld FC. The relationship between serum titers of autoantibodies to C1q and age in the general population and in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol Immunopathol* 1993;67:204–209
8. Trendelenburg M, Courvoisier S, Spaeth PJ et al. Hypocomplementemic urticarial vasculitis or systemic lupus erythematosus? *Am J Kidney Dis* 1999;34:745–751

Поступила в редакцию 08.02.2011 г.

Принята в печать 09.02.2011 г.