

## Синдром гипокомплементарного уртикарного васкулита

П.В. Колхир

Клиника кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, Москва

### Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome

P.V. Kolkhir

Department of Skin and Venereal Diseases of I.M. Sechenov's First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

#### Аннотация

**Цель работы:** Различные аутоиммунные заболевания могут сопровождаться поражением многих органов и хронической крапивницей, в частности такое редкое иммунологическое нарушение как синдром гипокомплементарного уртикарного васкулита (ГУВС). Для оптимизации диагностики ГУВС среди специалистов мы приводим обзор литературы.

**Метод:** Выборочный обзор литературы из медицинской базы данных PubMed.

**Основные результаты и заключение:** Кроме симптомов хронической крапивницы для ГУВС характерно тяжелое течение с системными проявлениями со стороны различных органов, снижение уровня компонентов комплемента в сыворотке и выявление специфических маркеров заболевания, таких как антитела к C1q. Диагноз подтверждается биопсией кожи, которая является «золотым стандартом» диагностики. Состояние часто требует сочетанного применения двух иммуносупрессивных препаратов. ГУВС очень редкое заболевание, но из-за мультисистемных проявлений с ним может столкнуться любой специалист (аллерголог, ревматолог, офтальмолог, дерматолог, нефролог, терапевт, педиатр и т.д.). Поэтому врачи должны знать особенности течения этого заболевания для снижения вероятности ошибочной диагностики ГУВС как хронической крапивницы или другого иммунологического заболевания.

#### Ключевые слова

Уртикарный васкулит, ГУВС, гипокомплементемия, хроническая крапивница, аутоиммунное заболевание

Уртикарный васкулит (УВ) — заболевание, характеризующееся появлением волдырных папул и бляшек, сохраняющихся более 24 ч и обычно разрешающихся с сохранением остаточной пурпуры или резидуальной гиперпиг-

#### Summary

**Background:** Different autoimmune diseases can present with organs malfunctioning and chronic urticaria symptoms in particular such a rare disease as hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome (HUVS). To improve diagnosis of HUVS by specialists, we present a literature review.

**Method:** Review of selected literature.

**Results and conclusions:** In addition to chronic urticaria symptoms, HUVS is characterized by severe systemic manifestations in different organs, decreased serum level of complement components, and appearance of specific markers, such as anti-C1q. The diagnosis is confirmed by skin biopsy, which is the “gold standard” of diagnosis. The condition often requires combined treatment with two immunosuppressive drugs. HUVS is a very rare disease, but, because of the multisystem manifestations, it can be encountered by any specialist (allergist, rheumatologist, ophthalmologist, dermatologist, nephrologist, general practitioner, pediatrician, etc.), therefore doctors should consider this condition when dealing with such patients in order to reduce the risk of HUVS misdiagnosis as chronic urticaria or another immunological disease.

#### Keywords

Urticarial vasculitis, HUVS, hypocomplementemia, chronic urticaria, autoimmune disease

ментации. Заболевание сопровождается гистопатологическими изменениями в капиллярах и посткапиллярных венулах кожи, характерными для лейкоцитокластического васкулита [1, 2]. Специалисты часто путают УВ с хронической

крапивницей (ХК), для которой также характерны зудящие волдырные высыпания, но при последней они держатся не более нескольких часов и, исчезая, оставляют чистую кожу.

Принято считать, что УВ развивается из-за отложения иммунных комплексов антиген-антитело в стенках сосудов (предполагается III тип иммунных реакций — иммунокомплексный по классификации P. Gell и R. Coombs 1969 г.). Комплексы обнаруживаются в циркулирующей крови у 30–75 % пациентов [3] и образуются по принципу аутоантител при экзогенном воздействии инфекции (такой, как вирус гепатита С и В) или после приема лекарственных средств (сывороточная болезнь или сходные с ней реакции на медикаменты). У большинства пациентов источник антигена никогда не обнаруживается [4]. Так как присутствие иммунных комплексов часто сопровождается сывороточной гипокомплементемией с активацией системы комплемента по классическому пути, то УВ может протекать в одной из трех форм:

- нормокомплементарный УВ – обычно самопроходящий гиперчувствительный васкулит, часто идиопатический и доброкачественный; хронические случаи этого васкулита нужно дифференцировать от ХК;

- гипокомплементарный УВ – обычно идиопатический, в отличие от нормокомплементарного склонен к хроническому течению и иногда связан с системным аутоиммунным заболеванием;
- синдром гипокомплементарного уртикарного васкулита (ГУВС).

ГУВС был впервые открыт McDuffie и соавт. в 1971 г. [5] как редкое аутоиммунное заболевание, потенциально тяжелая форма УВ с мультиорганным вовлечением, при которой основным и постоянным клиническим проявлением служит рецидивирующий УВ. Этиология синдрома все еще неизвестна. У пациентов с ГУВС намного чаще обнаруживается системное заболевание (системная красная волчанка [СКВ], синдром Шнитцлера и др.), чем у пациентов с нормокомплементарным УВ [6] (табл. 1). Ангиоотек (АО) возникает почти у 50 % таких пациентов и может быть первым признаком синдрома [7, 18]. Примерно у 50 % пациентов с ГУВС развивается среднетяжелая или тяжелая эмфизематозная хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), а у 30 % — поражение глаз, обычно по типу увеита. Кроме того, наблюдается гипокомплементемия из-за персистирующей активации системы комплемента по клас-

**Таблица 1. Причины уртикарного васкулита и его связь с другими заболеваниями [9, 10]**

Причина	Заболевание/связь
Причина не обнаруживается	Идиопатический УВ
Системные заболевания соединительной ткани	СКВ, синдром Шегрена и др.
Имунокомплексные заболевания	Сывороточная болезнь
Лекарства, вакцины, консерванты	БЦЖ, вакцина против гриппа, циметидин, кокаин, дилтиазем, этанерцепт, флуоксетин, травы, метотрексат, прокаинамид, прокарбазин и др.
Инфекции	Вирусы гепатитов В, С, Эпштейна—Барр, болезнь Лайма
Патология комплемента	Дефицит С3, С4, С1q и других компонентов (характерно для ГУВС)
Парапротеинемия	IgM-моноклональная гаммапатия (синдром Шнитцлера), IgG-гаммапатия
Гемобластозы	Лейкоз, лимфома, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, болезнь Ходжкина, IgA-миелома, В-клеточная лимфома
Онкологические заболевания	Злокачественная тератома, метастазы аденокарциномы кишечника
Физические причины (на фоне физических крапивниц)	Холод, солнце, физическая нагрузка и другие
Другие	Амилоидоз, синдром Когана, АНА-синдром и др.

сическому пути со снижением уровня сывороточного C1q и уровня C3 и C4 (от неопределяемого до низкого/нормального) [6, 7]. Уровень C3- и C4-компонентов может быть в пределах референсных значений, но уменьшение сывороточного C1q присутствует практически у всех пациентов с ГУВС и сохраняется даже когда значения C3- и C4-компонентов возвращаются к нормальным из-за спонтанных или лекарственно-опосредованных ремиссий синдрома. У 58-летней больной из Японии описан УВ с гипокомплементарией и увеличением уровня общего IgG в 4 раза и IgG<sub>4</sub> в 10 раз выше референсных значений [8].

У пациентов с ГУВС, гипокомплементарией и низким уровнем C1q часто отмечают наличие анти-C1q и других аутоантител [7]. Некоторые из них относятся к IgG-аутоантителам (низкомолекулярные 7sC1q-преципитины), направленным против коллагеноподобного участка C1q, другие — это IgG- и IgM-аутоантитела против IgE и анти-FcεRIα. Несмотря на частое выявление таких антител, пока нет ясного понимания их значимости в патогенезе УВ [6].

Некоторые авторы указывают на то, что термин «ГУВС» следует применять для разграничения заболевания с системными проявлениями от кожной формы УВ [11].

#### *Распространенность*

УВ — относительно распространенное заболевание. Среди всех пациентов с симптомами ХК его частота составляет около 5 % [9], среди них — от 60 [12] до 80 % [13] женщины. Отмечено несколько случаев васкулита у младенцев и детей [14–16] и один — у однояйцевых близнецов [17]. Частота заболеваемости увеличивается к четвертому десятилетию жизни [12, 13].

Считается, что у 2–20% пациентов, обращающихся в лечебные учреждения по поводу ХК, обнаруживается УВ [11]. Тем не менее ГУВС, как тяжелая системная форма УВ, встречается намного реже, но точная частота его встречаемости пока неизвестна. В одном ретроспективном исследовании у 18% пациентов с УВ, подтвержденным гистологически, выявлялась гипокомплементарная форма заболевания [14].

#### *Гистопатологические и иммунопатологические особенности*

Биопсия кожи — «золотой стандарт» диагностики УВ. В биоптатах кожи, окрашенных гематоксилином и эозином, обычно отмечают характерные гистопатологические особенности

УВ, к которым относится большинство признаков лейкоцитокластического васкулита (рис. 1):

- повреждение и набухание эндотелиальных клеток, разрушение или окклюзия сосудистой стенки;
- выход эритроцитов из сосудистого русла в окружающие ткани (экстравазация), лейкоклазия или кариорексис (дизинтеграция ядер зернистых лейкоцитов, приводящая к образованию ядерной «пыли»), отложение фибрина в и вокруг сосудов, фибриноидный некроз венул [19];
- периваскулярная инфильтрация, состоящая в основном из нейтрофилов, хотя в «старых» высыпаниях могут доминировать лейкоциты и эозинофилы. Иногда наблюдается увеличение количества тучных клеток [20].

### **Клинические проявления**

#### *Кожные симптомы*

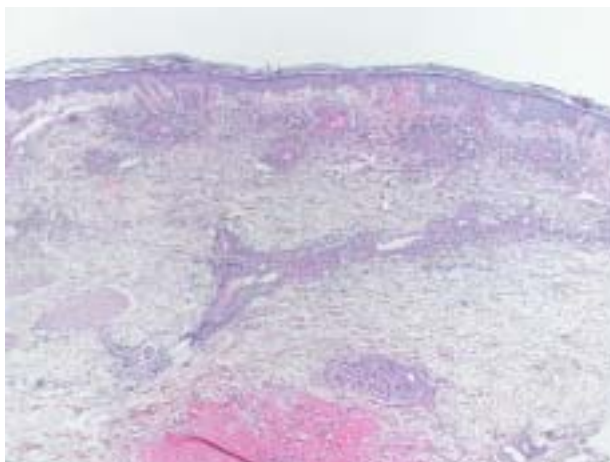
К классическим проявлениям УВ относятся уртикарные папулы или бляшки (рис. 2), которые сопровождаются жжением, болью, напряжением и, реже, зудом и сохраняются более 24 ч (как правило, 3–5 дней, что можно подтвердить, обведя высыпания ручкой или маркером и последующим наблюдением). Обычно поражается кожа и иногда слизистые оболочки. АО (соответствует вовлечению глубоких сосудов кожи) возникает примерно у 42 % пациентов [12], чаще — у больных ГУВС [7, 18]. Гигантские уртикарии (> 10 см) появляются реже, чем при крапивнице.

Высыпания локализуются в любых областях тела, но чаще в подверженных сдавлению. Разрешаясь, они оставляют после себя резидуальную (остаточную) пурпуру или гиперпигментацию, которая лучше определяется с помощью диаскопии или дерматоскопии. Иногда кожные проявления наблюдаются в виде ретикулярного ливедо, полиморфной эритемы или пузырей [9].

Для высыпаний характерна любая частота появления и продолжительность. Часто они трудно отличимы от кожных проявлений ХК без васкулита как по данным анамнеза, так и клинически.

#### *Системные проявления*

Системные проявления практически всегда развиваются у пациентов с гипокомплементарным УВ независимо от того, первичное это заболевание или связано с имеющейся патологией. К общим симптомам относятся лихорадка,



**Рис. 1.** Характерные гистопатологические особенности гипокплементарного уртикарного васкулита (описание в тексте)



**Рис. 2.** Кожные проявления у 31-летней пациентки с ГУВС: *а* – уртикарные элементы, *б* – геморрагические элементы

недомогание и миалгия. Возможно вовлечение определенных органов: лимфоузлов, печени, селезенки, почек, желудочно-кишечного и дыхательного тракта, глаз, ЦНС, периферических нервов и сердца (табл. 2).

**Суставы.** Поражение суставов при УВ встречается чаще, чем поражение других органов. Появляется у половины пациентов с УВ [12] в области различных суставов преимущественно в виде мигрирующей и преходящей периферической артралгии, у 50 % пациентов с ГУВС [22] — в виде выраженного артрита, который нехарактерен для нормокплементарного УВ.

**Почки.** Вовлечение почек обычно проявляется в виде протеинурии и микроскопической

гематурии, определяется как гломерулонефрит и интерстициальный нефрит, возникает у 20–50 % пациентов с гипокплементарией [11, 12]. Несмотря на описание одного случая мезангиального пролиферативного гломерулонефрита, поражение почек нехарактерно для пациентов с нормокплементарным УВ [23].

**Дыхательный тракт.** Со стороны дыхательной системы возможны кашель, диспноэ, плеврит, эмфизема, ХОБЛ и астма. Последние два заболевания возникают у 17–20 % пациентов с ГУВС [12] и у 5 % — с нормокплементарным УВ [12]. Пациенты с ХОБЛ и УВ часто бывают курильщиками, и в этом случае васкулит может утяжелять течение ХОБЛ [24].

**Таблица 2. Кожные и системные проявления ГУВС [11, 21 с дополнением]**

Органы и системы	Частота симптомов	Проявления
Кожа	100%	Волдырные высыпания (крапивница, уртикарная экзантема), АО, пурпура
Суставы	50-70%	Артралгия, артрит
Почки	50%	Протеинурия, гематурия, гломерулонефрит, гломерулонефрит с мезангиопролиферативными и мембранопротролиферативными изменениями, нефротический синдром и др.
Желудочно-кишечный тракт	30%	Тошнота, рвота, боль, диарея, гепатомегалия, спленомегалия, асцит
Дыхательный тракт	20%	Отек гортани, диспноэ, ХОБЛ, интерстициальная болезнь легких, эмфизема, плевральный выпот, стеноз трахеи, легочные геморрагии, легочный гемосидероз
Глаза	10-30%	Конъюнктивит, эписклерит, иридоциклит, увеит, васкулит оптического нерва и сетчатки, слепота
Сердце	Редко	Аритмии, клапанная болезнь сердца, перикардиальный выпот, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность
Нервная система	Редко	Головная боль, доброкачественная интракраниальная гипертензия, нейропатия, паралич краниального нерва
Общие	Часто	Лихорадка, недомогание, миалгия, слабость

**ЖКТ.** К возможным желудочно-кишечным симптомам относятся тошнота, абдоминальная боль, рвота и диарея, которые наблюдаются у 17–30 % пациентов с УВ [22].

**Глаза.** Офтальмологические осложнения встречаются у 10 % пациентов с УВ и у 30 % пациентов с ГУВС. Как правило, это конъюнктивит, эписклерит, ирит или увеит [9].

**Другие.** К другим возможным системным проявлениям васкулита относятся головная боль, перикардит, периферическая нейропатия, инфаркт и др.

#### *Диагностика*

Обследование пациентов с УВ состоит из сбора анамнеза, физикального осмотра, лабораторных исследований и дополнительных консультаций специалистов при необходимости (ревматолога, нефролога, пульмонолога, кардиолога, офтальмолога, невролога и других).

Важно выявить системные симптомы. Для этого, например, при подозрении на поражение дыхательного тракта, проводят рентгенографию грудной клетки, функциональные легочные тесты и/или бронхоальвеолярный лаваж. У пациентов с гипокплементарией заболевание обычно протекает более тяжело [14, 25], хотя системные осложнения могут возникать и у пациентов с нормокплементарным УВ [22].

Лабораторные исследования могут включать измерение уровня антител к ядерным антигенам, компонентов комплемента и криоглобулинов в крови, а также общий анализ крови и определение функции почек. СОЭ часто повышена, но не служит специфическим показателем и не связана с тяжестью УВ или наличием системного вовлечения. Гипокплементария, как уже было сказано ранее, — важный маркер системного заболевания и высокой вероятности осложнений.

Для оптимального подтверждения УВ на основе измерения в сыворотке уровня компонентов комплемента требуется определение уровня C1q, C3, C4 и CH<sub>50</sub> 2 или 3 раза в течение нескольких месяцев наблюдения [6]. Выявление IgG-аутоантител в коллагеноподобной области C1q, если есть такая возможность, может помочь в диагностическом поиске и подтверждении диагноза ГУВС.

Криоглобулинемия — это наиболее известный и изученный синдром у некоторых пациентов с гепатитом С [26]. Криоглобулины относятся к иммуноглобулинам, преципитирующим при температуре ниже 37 °С, и обуславливают развитие системного васкулита, характеризующегося отложением ЦИК в кровеносных сосудах малого и среднего размера [26]. Эти белки выявляются у 50 % HCV-инфицированных, хотя симптомы, связанные с криоглобулинемией, определяются менее чем у 15 % пациен-

тов [27] и включают УВ, а также периферическую нейропатию. Лечение направлено на лежащую в основе заболевания HCV-инфекцию.

Критерии диагноза ГУВС и лабораторные находки при этом заболевании перечислены в табл. 3 и 4.

**Таблица 3. Критерии диагноза ГУВС [11]**

Большие	Малые
Хроническая уртикарная экзантема (хроническая крапивница)	Лейкоцитокластический васкулит
Гипокомplementемия	Артралгия и артрит
	Увеит, эписклерит или конъюнктивит
	Гломерулонефрит
	Абдоминальная боль
	Положительные анти-C1q

**Таблица 4. Лабораторные находки у пациентов с ГУВС [14, 25, 28 с дополнением]**

Исследование	Комментарий
СОЭ	Часто повышена
Общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы	Возможны лейкопения или лейкоцитоз
Общий и биохимический анализ мочи	При подозрении на вовлечение почек; возможна гематурия, протеинурия
Биохимический анализ крови	При поражении почек возможно увеличение уровня креатинина, печени — увеличение аминотрансфераз
Исследование комплемента: CH <sub>50</sub> , C1q, C3, C4 и др.	При ГУВС часто наблюдается снижение уровня C1q, C4, иногда C3 и C5, намного реже C2. Уровень C1-ингибитора обычно нормальный или повышен, хотя был описан случай УВ с приобретенным дефицитом C1-ингибитора на фоне ангиоиммунобластной лимфомы
Анти-C1q	Практически всегда обнаруживаются у пациентов с ГУВС, намного реже при СКВ
Электрофорез белков сыворотки и рентгенография костей	Проводятся при подозрении на синдром Шнитцлера. При наблюдении таких пациентов должна быть клиническая настороженность на предмет лимфопролиферативного онкологического заболевания
Поверхностный антиген гепатита В (HBsAg) и антитела к вирусу гепатита С (анти-HCV)	УВ может возникать у пациентов с гепатитами
Криоглобулины	Особенно часто выявляются в крови у пациентов с гепатитом С
ANA (антиядерные антитела)	Выявляется повышенный титр без обнаружения АТ к двуспиральной ДНК
Биопсия кожи	«Золотой стандарт» диагностики УВ и ГУВС
Другие	Возможно увеличение уровня ревматоидного фактора, иммуноглобулинов, ложноположительный тест на сифилис, положительный тест с ауто-сывороткой, выявление антител к FcεRIα

**Дифференциальная диагностика**

Главным заболеванием, с которым нужно дифференцировать УВ, является крапивница, иногда острая (длительность менее 6 недель), но чаще хроническая (длительность более 6 недель) [58]. В последнем случае проводится спектр исследований для выявления возможной первичной причины крапивницы, такой как инфекция или аутоиммунные нарушения (диагностический алгоритм приведен в других публикациях [1]).

При подозрении на УВ и для подтверждения диагноза этого заболевания необходима биопсия кожи (предпочтительно из ранних высыпаний), иногда множественная. Характерные для васкулита гистопатологические изменения описаны выше. Ключевые отличия крапивницы от УВ приведены в табл. 5.

Если диагноз васкулита установлен, то необходимо установить является ли он изолированным заболеванием (например, ГУВС) или существует как компонент аутоиммунного синдрома. Важнейшие синдромы, с которыми нужно дифференцировать ГУВС, приводятся далее.

**Синдром Шнитцлера.** Этот синдром проявляется эпизодами УВ, связанного с моноклональной IgM гаммапатией. К системным симптомам относятся лихорадка, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, боль в костях и сенсорная нейропатия [29].

**Синдром Макла-Уэллса.** Это редкое заболевание, наследуемое по аутосомно-доминантно-

му типу и характеризующееся эпизодами лихорадки, уртикарных высыпаний и боли в суставах, а также прогрессирующей нейросенсорной тугоухостью и амилоидозом с нефропатией. Эпизоды лихорадки длятся 12–36 ч, возникая с интервалом 3 нед. и спонтанно разрешаясь. Для данного синдрома характерна мутация NLRP3 гена на хромосоме 1q44, который кодирует белок криопирин [1].

**Синдром Когана.** Заболевание возникает преимущественно у молодых людей на третьей декаде жизни. Клиническая картина напоминает болезнь Меньера и включает потерю слуха и интерстициальный кератит со снижением зрения. Приблизительно 10-30% пациентов имеют также тяжелый системный васкулит [1].

**Синдром Шегрена.** Это аутоиммунное системное поражение соединительной ткани. Характеризуется вовлечением в патологический процесс желез внешней секреции, главным образом слюнных и слезных, и хроническим прогрессирующим течением. В происхождении заболевания, по-видимому, играют роль вирусная инфекция и генетическая предрасположенность. Кроме васкулита для синдрома Шегрена характерны следующие проявления: сухой кератоконъюнктивит, светобоязнь, уменьшение слезоотделения, сухость слизистой оболочки рта, а также внежелезистые проявления: артралгии, миалгии, лимфаденопатия и другие. Для синдрома Шегрена характерно выявление специфических аутоантител (табл. 6) [1].

**Таблица 5. Дифференциальная диагностика между хронической крапивницей и уртикарным васкулитом [11 с дополнением]**

	Крапивница	Уртикарный васкулит
Боль, жжение	-	+
Зуд	+	+/-
Длительность сохранения отдельных высыпаний	< 3 часов	> 24 часов
Разрешение	Полное	Есть остаточные явления, гиперпигментация
Диаскопия	-	Покраснение в центре
Ангиоотек	Возможен	Возможен
Гистология	Т-лимфоциты, макрофаги, эозинофилы, периваскулярная локализация, отсутствие лейкоклазии и экстравазации эритроцитов	Преобладают нейтрофилы, локализация – сосудистая стенка и периваскулярно, присутствуют лейкоклазия, экстравазация эритроцитов и набухание эндотелиальных клеток

**Таблица 6. Частота выявления аутоантител, связанных с соответствующими аутоиммунными заболеваниями [30 с дополнением]**

Аутоантитела	Заболевание	Частота выявления*, %
Антитела к ТГ, ТПО (к тиреоглобулину и тиреопероксидазе)	Аутоиммунный тиреоидит (тиреоидит Хасимото)	85–90
ANA (антинуклеарные антитела)	СКВ	95–98
Антитела к двуспиральной ДНК	СКВ	50–80
Anti-C1q (антитела к C1q-компоненту комплемента)	ГУВС/нефрит при СКВ	50–90/97
Anti-Sm (антитела к гладкой мускулатуре)	СКВ	15–20
Anti-RNP (антитела к рибонуклеопротеиду)	Системные заболевания соединительной ткани	30–40
Антитела к гистонам	Лекарственный волчаночный синдром**	70
Anti-Ro/SS-A	Синдром Шегрена	30–90
Anti-La/SS-B	Синдром Шегрена	15–20
Ревматоидный фактор	Ревматоидный артрит	80
Anti-CCP (антитела к циклическому цитруллиновому пептиду)	Ревматоидный артрит	99
Антицентромерные антитела	Синдром CREST	80
Anti-Scl 70	Системная склеродермия	Нет данных
c-ANCA (антинейтрофильные цитоплазматические антитела к протеиназе-3)	Гранулематоз Вегенера, реже при других системных васкулитах	95–98
p-ANCA (антинейтрофильные цитоплазматические антитела к миелопероксидазе)	Синдром Черджа—Стросс, микроскопический полиартериит и другие системные васкулиты	50–90
Anti-GBM (антитела к базальной мембране клубочков)	Синдром Гудпасчера	60–75

\* Частота выявления антител соответствует примерной частоте их обнаружения среди всех пациентов с заболеванием, указанным во 2-й колонке таблицы.

\*\* Лекарственный волчаночный синдром описан в монографии автора (Колхир П.В. Доказательная аллергология-иммунология. М.: Практическая медицина, 2010 г.).

**АНА-синдром.** Название синдрома представляет собой аббревиатуру: А – arthralgia/arthritis (артралгии, артрит), Н – hives (крапивница), А – angioedema (ангиоотек). Клиническая картина складывается из указанных заболеваний и симптомов. Часто присутствует УВ и у ряда пациентов имеют место другие типы поражения кожи: многоформная эритема, пурпура, буллезные очаги. Этиология, патогенез и прогноз при этом синдроме изучены мало.

Если все вышеописанные синдромы исключены и заболевание протекает с гипокомплементемией и тяжелыми системными симптомами, то остается два наиболее вероятных диагноза: ГУВС и СКВ. Дифференция от СКВ часто представляет определенные сложности, т.к. у

50% пациентов с ГУВС обнаруживается высокий титр антинуклеарных антител и соответствие критериям Американского Колледжа Ревматологии [31].

Важно, что у 50% пациентов с подтвержденным ГУВС причиной васкулита является СКВ [14]. Антитела к C1q не специфичны для ГУВС и могут быть обнаружены у 1/3 пациентов с СКВ [32].

В дополнение к критериям ACR ГУВС и СКВ могут быть дифференцированы в зависимости от наличия/отсутствия антител к двуспиральной ДНК и на основании типичных клинических проявлений. Высокий титр антител к двуспиральной ДНК свидетельствует против ГУВС (табл. 7).



Таблица 7. Частота результатов различных лабораторных исследований при ГУВС и СКВ [33]

ГУВС		СКВ	
Лабораторные исследования	Частота, %	Лабораторные исследования	Частота, %
Антитела к С1q	100	Антитела к С1q	35
Низкий С1q	100	Гипокплементария	22-47
ANA	61-71	ANA	95
Повышение СОЭ	60-70	Повышение СОЭ	50
АТ к dsDNA (преходящие)	17	АТ к dsDNA	>70
АТ к SS-A/SS-B	16-17	АТ к SS-A/SS-B	30-45
Гематологические нарушения	11	Гематологические нарушения	85
РФ	8	РФ	25-33

АТ – антитела, ANA – антиядерные антитела, dsDNA – двуспиральная ДНК, РФ – ревматоидный фактор

### Лечение

Лечение УВ и ГУВС определяется тяжестью заболевания. Кроме того, терапия должна быть направлена на заболевание, на фоне которого развился УВ (например, гепатит С), если оно обнаружено.

Большинство проведенных наблюдений по лечению различных форм УВ — это небольшие исследования типа «случай-контроль». РКИ, к сожалению, отсутствуют.

В настоящее время не существует универсальной и эффективной терапии УВ. Антигистаминные препараты часто применяются для симптоматического контроля зуда, но редко эффективны в качестве монотерапии и не изменяют течение заболевания. Основой лечения служат системные ГКС. Многим пациентам они назначаются на длительный срок; доза подбирается индивидуально в зависимости от тяжести заболевания.

Потребность в ГКС может быть снижена при приеме индометацина, колхицина, дапсона и антималярийных препаратов. В одном исследовании дапсон, применяемый в качестве монотерапии, привел к длительной ремиссии заболевания [34]. Кроме того, он служит препаратом выбора во многих случаях гипокплементарного УВ [34], хотя его прием связан с возможными тяжелыми побочными эффектами.

ГКС часто используются в комбинации с иммунодепрессантами, такими как азатиоприн, циклофосфамид, циклоспорин и микофенолата мофетил. К ним не относится метотрексат, т. к. было отмечено, что он недостаточно эффективен и его назначение может приводить даже к обострению УВ (табл. 8) [35].

При высокой активности заболевание возможно осуществление плазмафереза. Такое ле-

чение приводит к уменьшению ЦИК, но эффект временный и симптомы васкулита обычно возобновляются спустя несколько дней [13, 51]. Эффективность применения внутривенного иммуноглобулина и моноклональных антител у пациентов с УВ изучена мало и пока окончательно не доказана.

### Прогноз и течение

УВ имеет непредсказуемое течение со средней продолжительностью 3–4 года, а в отдельных случаях — до 25 лет [55]. В одном исследовании у 40 % пациентов наступила полная ремиссия заболевания в течение 1 года [22].

При наблюдении группы пациентов в течение 12 лет у большинства из них не было отмечено развития связанных с УВ заболеваний (онкологических, соединительной ткани и др.). Хотя сообщалось об отдельных случаях эволюции УВ в СКВ [56] и синдром Шегрена [13]. При синдроме Шнитцлера спонтанная ремиссия УВ обычно не возникает и у 15 % пациентов развивается лимфопролиферативное злокачественное заболевание, особенно часто макроглобулинемия Вальденстрема [57]. С другой стороны, за 20 лет наблюдения в другом исследовании не было описано случаев перехода УВ с нормо- или с гипокплементарией без снижения уровня С1q в ГУВС [6].

Наличие гипокплементарного УВ, ГУВС и СКВ-связанного УВ ухудшает прогноз, особенно при сопутствующей ХОБЛ и острым отеке гортани, что бывает частой причиной смерти таких пациентов.

При выявлении заболевания, ставшего возможной причиной УВ, течение и прогноз васкулита зависят от лечения основной патологии.

**Таблица 8. Средства для лечения уртикарного васкулита, эффективность которых была показана в отдельных исследованиях, в т. ч. при системных осложнениях заболевания**

Препарат	Комментарий
Антигистаминные препараты, НПВП перорально	В основном применяются для уменьшения зуда и высыпаний [1]
ГКС перорально	Часто назначаются в качестве основных лечебных средств [14, 22]
Гидроксихлорокин	В некоторых случаях служит препаратом выбора у пациентов с ГУВС [10]
Хлорокин	Препарат был эффективен у 36-летней женщины с хроническим УВ [36]
Метотрексат	Может приводить к обострению васкулита [37]
Колхицин	В литературе описано несколько случаев успешного применения колхицина для лечения больных с УВ при отсутствии эффекта от другой терапии [38]
Дапсон	Препарат выбора во многих случаях ГУВС [13, 39]
Циклофосфамид	Может снижать потребность в ГКС [22]
Циклоспорин	Может снижать потребность в ГКС [40]
Микофенолата мофетил	Может снижать потребность в ГКС [41]
Талидомид	Был эффективен у 2 пациентов с синдромом Шнитцлера [42]
IFN $\alpha$ 2-а	Отмечена эффективность у 68-летней пациентки с УВ, АО и гепатитом А [43]
IFN $\alpha$ 2-б	Был эффективен у больных с синдромом Шнитцлера [44]
Внутривенный иммуноглобулин	Эффективность изучена мало [45]
Анакинра (антагонист рецепторов интерлейкина-1)	Применение привело к ремиссии УВ у 8 пациентов с синдромом Шнитцлера [46]
Циклофосфамид + дексаметазон в виде пульс-терапии	Комбинация была эффективна у 2 пациентов с ГУВС [47]
Дапсон + пентоксифиллин	Комбинация была эффективна у 1 пациента с ГУВС [48]
ГКС + азатиоприн	Комбинация была эффективна у пациентов с васкулитом и ревматоидным артритом [49]
Доксепин + интерферон- $\alpha$ + рибавирин	Комбинация была эффективна у 1 пациента с гепатитом С, криоглобулинемией и УВ [50]
Плазмаферез	Приводил к временному облегчению симптомов у некоторых пациентов [13, 51]
Ритуксимаб (моноклональные анти-CD20-антитела)	Препарат был эффективен для лечения рефрактерных случаев УВ, в частности, при сочетании с язвенным колитом [52] и криоглобулинемией [53]
Тоцилизумаб (моноклональные антитела против $\alpha$ -цепи рецептора IL-6)	Препарат был эффективен для лечения 22-летней больной с СКВ и УВ [54]

К летальному исходу у пациентов с УВ может приводить отек гортани, ХОБЛ, дыхательная недостаточность, сепсис, почечная недостаточность и инфаркт миокарда [22].

### Заключение

Несмотря на сохраняющиеся временами сомнения среди специалистов, нужно ли

классифицировать уртикарный васкулит как одну из форм крапивницы из-за сходств в патогенезе и клинических проявлениях, существуют достаточно твердые критерии, чтобы отличать одно заболевание от другого. Из них два самых важных — это наличие характерных изменений при биопсии и особенности кожного процесса (длительность сохранения

отдельных высыпаний, остаточные явления и др.), что позволяет даже при явных затруднениях в диагностике этих двух заболеваний поставить верный диагноз.

Тем не менее, как и при ХК, очень часто не удается установить причину васкулита и заболевание остается идиопатическим. Особое внимание при обследовании и наблюдении пациентов с васкулитом следует уделять дифференциальной диагностике между нормо- и гипокплементарной формой, наличию/отсутствию системных осложнений, эффективности и безопасности назначаемого лечения. Последнее проводится с помощью антигистаминных ЛС и пероральных ГКС, что в большинстве случаев позволяет хорошо контролировать кожные высыпания и зуд. Но, к сожалению, при системных симптомах ГУВС часто требуется назначение различных небезопасных иммуносупрессивных препаратов, положительный эффект от которых не всегда очевиден, более того, некоторые

из них могут приводить даже к обострению заболевания (например, метотрексат). Поэтому к лечению больных УВ нужно подходить с особой осторожностью, а при появлении системных симптомов следует привлекать к наблюдению за пациентом врачей других специальностей; в каждом конкретном случае требуется тщательно взвешивать пользу/риск от применения того или иного средства с учетом отсутствия достаточной доказательной базы по препаратам.

Несмотря на то, что ГУВС достаточно редкое заболевание, из-за симптомов ХК и мульти-системных проявлений с ним может столкнуться любой специалист (аллерголог, ревматолог, офтальмолог, дерматолог, нефролог, терапевт, педиатр и т.д.). Поэтому врачи любой специальности должны знать особенности течения этого заболевания для снижения вероятности ошибочной диагностики ГУВС как хронической крапивницы или другого иммунологического заболевания.

## Литература

1. Колхир П.В. Крапивница и ангиоотек. Москва: Практическая медицина; 2012 г.
2. Peroni A., Colato C., Zanozi G., Girolomoni G. Urticarial lesions: if not urticaria, what else? The differential diagnosis of urticaria: part II. Systemic diseases. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2010; 62(4): 557–570, quiz 571–572.
3. Berg R.E., Kantor G.R., Bergfeld W.F. Urticarial vasculitis. *Int. J. Dermatol.* 1988; 27(7): 468–472.
4. Venzor J., Lee W.L., Huston D.P. Urticarial vasculitis. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2002; 23(2): 201–216.
5. McDuffie F.C., Sams W.M. Jr., Maldonado J.E. et al. Hypocomplementemia with cutaneous vasculitis and arthritis. Possible immune complex syndrome. *Mayo Clin. Proc.* 1973; 48(5): 340–348.
6. Wisniewski J.J. Urticarial vasculitis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2000; 12(1): 24–31.
7. Wisniewski J.J., Baer A.N., Christensen J. et al. Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome. Clinical and serologic findings in 18 patients. *Medicine (Baltimore)* 1995; 74(1): 24–41.
8. Wakamatsu R., Watanabe H., Suzuki K. et al. Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome is associated with high levels of serum IgG4: a clinical manifestation that mimics IgG4-related disease. *Intern. Med.* 2011; 50(10): 1109–1012. Epub 2011 May 1.
9. Davis M.D., Brewer J.D. Urticarial vasculitis and hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome. *Immunol. Allergy Clin. N. Am.* 2004; 24(2): 183–213.
10. Calistru A.M., Lisboa C., Cruz M.J. et al. Hypocomplementemic urticarial vasculitis in mixed connective tissue disease. *Dermatol. Online J.* 2010; 16(12): 8.
11. Grotz W., Baba H.A., Becker J.U. et al. Hypocomplementemic Urticarial Vasculitis Syndrome. An Interdisciplinary Challenge. *Dtsch Arztebl Int* 2009; 106(46): 756–63.
12. Mehregan D.R., Hall M.J., Gibson L.E. Urticarial vasculitis: a histopathologic and clinical review of 72 cases. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1992; 26(3 Pt. 2): 441–448.
13. Aboobaker J., Greaves M.W. Urticarial vasculitis. *Clin. Exp. Dermatol.* 1986; 11(5): 436–444.
14. Davis M.D., Daoud M.S., Kirby B. et al. Clinicopathologic correlation of hypocomplementemic and normocomplementemic urticarial vasculitis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1998; 38: 899–905.
15. Geha R.S., Akl K.F. Skin lesions, angioedema, eosinophilia and hypocomplementemia. *J. Pediatr.* 1976; 89: 724–727.
16. Waldo F.B., Leist P.A., Strife C.F. et al. Atypical hypocomplementemic vasculitis syndrome in a child. *J. Pediatr.* 1985; 106: 745–750.
17. Wisniewski J.J., Emancipator S.N., Korman N.J. et al. Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome in identical twins. *Arthritis Rheum.* 1994; 37: 1105–1111.
18. Jones J.M., Reich K.A., Raval D.G. Angioedema in a 47-year-old woman with hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome. *J Am Osteopath Assoc.* 2012 Feb; 112(2): 90–2.
19. Soter N.A., Austen K.F., Gigli I. Urticaria and arthralgias as manifestations of necrotizing angitis (vasculitis). *J. Invest. Dermatol.* 1974; 63: 485–490.
20. Kato Y., Aoki M., Kawana S. Urticarial vasculitis appearing in the progression of systemic sclerosis. *J. Dermatol.* 2006; 33: 792–797.
21. Kaplan A.P., Greaves M.W. Urticaria and angioedema, 2nd edn. New York: Informa Healthcare, 2009.
22. Sanchez N.P., Winkelmann R.K., Schroeter A.L., Dicken C.H. The clinical and histopathologic spectrums of urticarial vasculitis: study of forty cases. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1982; 7(5): 599–605.
23. Kobayashi S., Nagase M., Hidaka S. et al. Membranous nephropathy associated with hypocomplementemic urticarial

- vasculitis: report of two cases and a review of the literature. *Nephron*. 1994; 66(1): 1–7.
24. Schwartz H.R., McDuffie F.C., Black L.F. et al. Hypocomplementemic urticarial vasculitis: association with chronic obstructive pulmonary disease. *Mayo Clin. Proc.* 1982; 57(4): 231–238.
25. Dincy C.V., Geroge R., Jacob M. et al. Clinicopathologic profile of normocomplementemic and hypocomplementemic urticarial vasculitis: a study from South India. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2008; 22: 789–794.
26. Misiani R., Bellavita P., Fenili D. et al. Hepatitis C virus infection in patients with essential mixed cryoglobulinemia. *Ann. Intern. Med.* 1992; 117: 573–577.
27. Pawlotsky J.M., Roudot-Thoraval F., Simmonds P. et al. Extrahepatic immunologic manifestations in chronic hepatitis C and hepatitis C virus serotypes. *Ann. Intern. Med.* 1995; 122: 169–173.
28. Guillet G., Jeune R. Urticarial vasculitis with shock, leukopenia and thrombocytopenia, possibly due to anaphylatoxin release. *Br. J. Dermatol.* 1983; 108: 605–608.
29. Janier M., Bonvalet D., Blanc M.-F. et al. Chronic urticaria and macroglobulinemia (Schnitzler's syndrome): report of two cases. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1989; 20: 206–211.
30. Asherson R.A., D'Cruz D., Stephens C.J. et al. Urticarial vasculitis in a connective tissue disease clinic: patterns, presentations, and treatment. *Sem. Arthritis Rheum.* 1991; 20: 285–296.
31. Hochberg M.C. Updating the ACR revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1725.
32. Wisniewski J.J., Jones S.M. IgG autoantibody to collagen-like region of C1q in hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome, systemic lupus erythematosus, and 6 other musculoskeletal or rheumatic diseases. *J Rheumatol* 1992; 19: 884–8.
33. Buck A., Christensen J., McCarty M. Hypocomplementemic Urticarial Vasculitis Syndrome A Case Report and Literature Review. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2012; 5(1): 36–46.
34. Eiser A.R., Singh P., Shanies H.M. Sustained dapsone-induced remission of hypocomplementemic urticarial vasculitis—a case report. *Angiology* 1997; 48(11): 1019–1022.
35. Borcea A., Greaves M.W. Methotrexate-induced exacerbation of urticarial vasculitis: an unusual adverse reaction. *Br. J. Dermatol.* 2000; 143(1): 203–204.
36. Athanasiadis G.I., Pfab F., Kollmar A. et al. Urticarial vasculitis with a positive autologous serum skin test: diagnosis and successful therapy. *Allergy* 2006; 61: 1484–1485.
37. DeAmicis T., Mofid M.Z., Cohen B. et al. Hypocomplementemic urticarial vasculitis: report of a 12-year-old girl with systemic lupus erythematosus. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2002; 47(Suppl. 5): 273–S274.
38. Wiles J.C., Hansen R.C., Lynch P.J. Urticarial vasculitis treated with colchicine. *Arch. Dermatol.* 1985; 121: 802–805.
39. Holtman J.H., Neustadt D.H., Klein J. et al. Dapsone is an effective therapy for the skin lesions of subacute cutaneous lupus erythematosus and urticarial vasculitis in a patient with C2 deficiency. *J. Rheumatol.* 1990; 17: 1222–1225.
40. Soma J., Sato H., Ito S. et al. Nephrotic syndrome associated with hypocomplementaemic urticarial vasculitis syndrome: successful treatment with cyclosporin A. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1999; 14: 1753–1757.
41. Worm M., Sterry W., Kolde G. Mycophenolate mofetil is effective for maintenance therapy of hypocomplementaemic urticarial vasculitis. *Br. J. Dermatol.* 2000; 143: 1324.
42. Worm M., Kolde G. Schnitzler's syndrome: successful treatment of two patients using thalidomide. *Br. J. Dermatol.* 2003; 148: 601–602.
43. Matteson E.L. Interferon alpha 2a therapy for urticarial vasculitis with angioedema apparently following hepatitis A infection. *J. Rheumatol.* 1996; 23: 382–384.
44. Scharz N.E.C., Buder S., Sperl H. et al. Report of a case of Schnitzler's syndrome treated successfully with interferon alpha 2b. *Dermatology* 2002; 205: 54–56.
45. Staubach-Renz P., von Stebut E., Brauninger W. et al. Hypokomplementarisches Urtikaria-Vaskulitis-Syndrom Erfolgreiche Therapie mit intravenösen Immunglobulin. *Hautarzt* 2007; 58: 693–697.
46. de Koning H.D., Bodar E.J., Simon A. et al. Beneficial response to anakinra and thalidomide in Schnitzler's syndrome. *Ann. Rheum. Dis.* 2006; 65: 542–544.
47. Worm M., Mucbe M., Schulze P. et al. Hypocomplementaemic urticarial vasculitis: successful treatment with cyclophosphamide-dexamethasone pulse therapy. *Br. J. Dermatol.* 1998; 139: 704–707.
48. Nurnberg W., Grabbe J., Czarnetzki B.M. Urticarial vasculitis syndrome effectively treated with dapsone and pentoxifylline. *Acta Derm. Venereol.* 1995; 75: 54–56.
49. Heurkens A.H., Westedt M.L., Breedveld F.C. Prednisone plus azathioprine treatment in patients with rheumatoid arthritis complicated by vasculitis. *Arch. Intern. Med.* 1991; 151(11): 2249–2254.
50. Kelkar P.S., Butterfield J.H., Kalaaji A.N. Urticarial vasculitis with asymptomatic chronic hepatitis C infection: response to doxepin, interferon-alfa, and ribavirin. *J. Clin. Gastroenterol.* 2002; 35: 281–282.
51. Alexander J.L., Kalaaji A.N., Shehan J.M. et al. Plasmapheresis for refractory urticarial vasculitis in a patient with B-cell chronic lymphocytic leukemia. *J. Drugs Dermatol.* 2006; 5: 534–537.
52. Swaminath A., Magro C.M., Dwyer E. Refractory urticarial vasculitis as a complication of ulcerative colitis successfully treated with rituximab. *J. Clin. Rheumatol.* 2011; 17(5): 281–283.
53. Wink F., Houtman P.M., Jansen T.L. Rituximab in cryoglobulinaemic vasculitis, evidence for its effectivity: a case report and review of literature. *Clin. Rheumatol.* 2011; 30(2): 293–300. Epub 2010 Oct 31.
54. Makol A., Gibson L.E., Michet C.J. Successful use of interleukin 6 antagonist tocilizumab in a patient with refractory cutaneous lupus and urticarial vasculitis. *J. Clin. Rheumatol.* 2012; 18(2): 92–95.
55. Soter N.A. Chronic urticaria as a manifestation of necrotizing venulitis. *N. Engl. J. Med.* 1977; 296: 1440–1442.
56. Bisaccia E., Adamo V., Rozan S.W. Urticarial vasculitis progressing to systemic lupus erythematosus. *Arch. Dermatol.* 1988; 124: 1088–1090.
57. Machet L., Vaillant L., Machet M.C. et al. Schnitzler's syndrome (urticaria and macroglobulinemia): evolution to Waldenström's disease is not uncommon. *Acta Derm. Venereol.* 1996; 76: 413.
58. Крапивница и ангиоотек: рекомендации для практических врачей. Российский национальный согласительный документ. М., 2007.

#### Сведения об авторах:

Колхир Павел Владимирович, врач аллерголог-иммунолог, кандидат медицинских наук, сотрудник Клиники кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова Первого МГМУ им. И.М.Сеченова. Адрес: Россия, 119435, Москва, ул. Большая Пироговская, 4, строение 1. email: arthate@yandex.ru, тел.: 8-916-503-04-55, Дом.адрес: 117405, Москва, Варшавское ш., 152, к.7, 317.

Поступила 10.12.2012 г.