© Коллектив авторов, 2020

КОЖНЫЙ ЛЕЙКОЦИТОКЛАСТИЧЕСКИЙ ВАСКУЛИТ В АССОЦИИ С ПОРАЖЕНИЕМ ПОЧЕК (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

М.М. Батюшин, Н.А. Бронуицкая, С.С. Тодоров, Е.А. Синельник, Н.Б. Бондаренко,
А.В. Разина, А.В. Найда

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Ростов-на-Дону, Россия

В статье представлен в качестве введения мини-обзор, посвященный проблеме кожного лейкоцитокластического васкулита. Несмотря на широкую распространенность данного локального васкулита, случаи его сочетания с системными поражениями редки. Описаны единичные случаи сочетания лейкоцитокластического васкулита с поражением почек. Представлен клинический случай больного Н. с лейкоцитокластическим васкулитом в сочетании с хроническим гломерулонефритом. Оба поражения подтверждены морфологически. Предполагается, что васкулит носит системный характер и поражение почек обусловлено им. Представлены этапы ведения больного, ответ болезни на проводимую терапию.

Ключевые слова: кожный лейкоцитокластический васкулит, гломерулонефрит, иммунодепрессивная терапия.

Для цитирования: Батюшин М.М., Бронуицкая Н.А., Тодоров С.С., Синельник Е.А., Бондаренко Н.Б., Разина А.В., Найда А.В. Кожный лейкоцитокластический васкулит в ассоциации с поражением почек. Клинический случай. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2020;1(1):97-100.

Контактное лицо: Батюшин Михаил Михайлович, batjushin-m@rambler.ru.

CUTANEOUS LEUKOCYTOCLASTIC VASCULITIS WITH KIDNEY DAMAGE (CLINICAL CASE)

М.М. Batiushin, N.A. Bronovitskaya, S.S. Todorov, E.A. Sinelnik, N.B. Bondarenko,
A.V. Razina, A.V. Nayda

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

The article presents as an introduction a mini-review devoted to the problem of cutaneous leukocytoclastic vasculitis. Despite the wide prevalence of this local vasculitis, cases of its combination with systemic lesions are rare. Isolated cases of combination of leukocytoclastic vasculitis with kidney damage are described. We present a clinical case of patient N. with leukocytoclastic vasculitis in combination with chronic glomerulonephritis. Both lesions were confirmed morphologically. We assume that vasculitis is systemic and kidney damage is caused by it. The stages of management of the patient, the response of the disease to the therapy are presented.

Keywords: cutaneous leukocytoclastic vasculitis, glomerulonephritis, immunosuppressive therapy.

For citation: Batiushin M.M., Bronovitskaya N.A., Todorov S.S., Sinelnik E.A., Bondarenko N.B., Razina A.V., Nayda A.V. Cutaneous leukocytoclastic vasculitis with kidney damage. Clinical case. *South Russia Journal of Therapeutic Practices*. 2020;1(1):97-100.

Corresponding author: Mikhail M. Batiushin, batjushin-m@rambler.ru.

Введение

Согласно классификации, принятой в рамках проведения международной консенсусной конференции в Чепел-Хилле в 2012 г., кожный лейкоцитокластический васкулит относится к категории васкулитов одного органа (Single-organ vasculitis) [1]. Также эксперты указывают на то, что данный вид васкулита не имеет иммунологических отличий от других васкулитов. В случае присоединения поражения внутренних органов данную ситуацию

следует скорее рассматривать как трансформацию данного васкулита в какую-либо форму системного васкулита. Вместе с тем, в последнее время стали описывать случаи вовлечения при лейкоцитокластическом васкулите ряда внутренних органов, при этом признаков, позволяющих данный вид васкулита отнести к одному из системных, не выявлено [2,3]. Данная клиническая ситуация трактуется как лейкоцитокластический васкулит с системными проявлениями, реже — как недифференцированный васкулит. При лейкоцитокластическом васкулите

примерно в 20 – 30 % случаев наблюдаются системные проявления, наиболее частым является поражение почек [4, 5]. Появление IgA-васкулита (Шенлейна-Геноха) может ассоциироваться с IgA-нефропатией. Вместе с тем, есть единичные описания сочетания лейкоцитокластического васкулита с IgA-нефропатией [6]. Чаше системные проявления, в том числе поражение почек, наблюдаются в том случае, когда кожный лейкоцитокластический васкулит возникает по причине лекарственного осложнения. В данном случае поражение почек может носить характер как токсического тубулоинтерстициального нефрита [7,8], так и аллергического или аутоиммунного процесса — гломерулонефрита или тубулоинтерстициального нефрита [9]. В большинстве случаев (90 %) лейкоцитокластический васкулит возникает остро и в течение его проявления проходят недели-месяцы, но бывают и хронические формы, чаще обусловленные аутоиммунными процессами, как идиопатическими, так и симптоматическими, например, развивающимися в рамках паранеопластического синдрома [10]. Нередко триггером развития данной формы васкулита являются различные инфекционные процессы, вызванные, в частности, *Mycobacterium*, вирусами гепатитов В и С, *Staphylococcus aureus*, *Chlamydia*, *Neisseria* и ВИЧ. Описаны случаи лейкоцитокластического васкулита в ответ на применение бета-лактамовых антибиотиков, эритромицина, клиндамицина, ванкомицина, сульфониламидов, фуросемида, аллопуринола, нестероидных противовоспалительных препаратов, амиодарона, бета-блокаторов, варфарина и ряда биотаргетных препаратов (ингибиторы фактора некроза опухоли альфа) для лечения аутоиммунных болезней и опухолей.

Гистологическая картина кожного биоптата обычно неспецифична для данного типа васкулита. Важным при проведении биопсии является исключение иных возможных причин поражения кожи, подтверждение васкулита с поражением мелких сосудов. В частности, характерно поражение артериол, капилляров и посткапиллярных венул. Также наблюдается нейтрофильная инфильтрация в стенке и вокруг стенки сосуда с признаками активации, дегрануляции и гибели нейтрофилов с появлением симптома лейкоцитоклазии (ядерная пыль) [11]. Также наблюдаются фибриноидный некроз с отложением фибрина внутри и вокруг стенок сосуда, эритроцитарные экстравазаты, повреждение эндотелиальных клеток. При проведении биопсии кожи в более поздних сроках течения болезни нейтрофильные инфильтраты могут замещаться лимфоцитарными [12]. Иммунные депозиты в стенках пораженных сосудов отмечаются при лейкоцитокластическом васкулите в 92 % случаев, но при острых формах данного васкулита (аллергические, токсические варианты этиологии) биопсия позднее 48 ч. может уже не продемонстрировать их наличия [13].

Описание клинического случая

Пациент Н., 56 лет, обратился за медицинской помощью в июне 2017 г., когда впервые отметил отеки нижних конечностей. Было проведено амбулаторное обследование по месту жительства, где была выявлена протеинурия, незначительное повышение креатинина, однако к нефрологу не обращался, лечения не получал. Следует заметить, что периодически у больного появлялись высыпания на нижних конечностях, на которые он внимания не обращал. Постепенно высыпания стали увеличиваться в размере и до-

стигали 5 – 10 см в виде бляшек с зонами кровоточивости в местах повреждения кожи. Постепенно эти высыпания проходили самостоятельно, оставляя за собой зоны кожной атрофии и гиперпигментации. Появление новых высыпаний не имело связи с какими-либо внешними факторами. Выявлен гепатоз, назначено лечение, пациент наблюдался гастроэнтерологом по месту жительства, получал симптоматическую терапию без положительного эффекта. В ходе очередного планового обследования была выявлена азотемия, направлен к нефрологу. Госпитализирован в нефрологическое отделение РостГМУ, проведена симптоматическая терапия с частичным положительным эффектом в виде улучшения общего самочувствия, однако, учитывая сохранение протеинурии, в ноябре 2017 г. была выполнена нефробиопсия, установлен морфологический вариант нефрита — мембранозная нефропатия (рис. 1).

Рисунок 1. Электронная микроскопия клубочка почки. Субэпителиально (на подоцитарной стороне базальных мембран) и интрамембранозно расположены цепочки из множественных средних и мелких электронно-плотных депозитов. Очаги новообразованного мембраноподобного вещества между депозитами, местами — над ними. Диффузное утолщение базальных мембран.

Начата патогенетическая терапия (метилпреднизолон 500 мг в/в кап № 3 с переходом на пероральный прием в дозе 48 мг/сут., циклофосфамид 600 мг в/в кап. однократно с переходом на пероральный прием в дозе 600 мг/нед.), рекомендован ежемесячный курс инфузионной патогенетической терапии. В начале апреля 2018 г. пациент перенес пневмонию, был консультирован пульмонологом, назначена антибактериальная терапия с положительным эффектом в виде улучшения рентгенологических данных, однако сохранялась температурная реакция, преимущественно в утренние часы. Был госпитализирован в нефрологическое отделение. Выполнена эхокардиоскопия: регургитация на аортальном клапане 2 степени. Пациент был выписан без проведения инфузионной патогенетической терапии с рекомендациями выполнить чреспищеводную эхокардиоскопию, консультацию кардиолога, кардиохирурга. Исследования были проведены, тяжелая кардиопатология не зарегистрирована. При выполнении спиральной компьютерной томографии (признаки эмфиземы легких) проводилась сим-

птоматическая терапия амбулаторно, с положительным эффектом в виде нормализации температуры тела. Следует заметить, что был проведен глубокий анализ иммунологических параметров на предмет исключения системных васкулитов и коллагенозов. Выполнены исследования спектра антинуклеарных антител, антител к цитоплазме нейтрофилов, гломерулярной базальной мембране, и все тесты оказались отрицательными. Кожные изменения были предварительно интерпретированы как обусловленные лейкоцитокластическим васкулитом. Выполнена биопсия кожного лоскута, взятого на голени в месте высыпания. Гистологическая картина не противоречила диагнозу лейкоцитокластического васкулита (рис. 2 – 4).

Рисунок 2. В поверхностных слоях дермы под базальным слоем эпидермиса отмечается выраженная сосудистая сеть, представленная сосудами микроциркуляторного русла с признаками набухания и гиперплазией клеток эндотелия, с периваскулярными клеточными инфильтратами из лимфоцитов, макрофагов, единичных эозинофилов. Окрашено гематоксилином-эозином x200.

Рисунок 3. Продуктивный микроваскулит с выраженной периваскулярной лимфо-гистиоцитарной и эозинофильноклеточной инфильтрацией дермы. Набухание и гиперплазия клеток эндотелия сосудов мелкого калибра. Окрашено гематоксилином-эозином x200.

В связи с активностью нефрита была возобновлена патогенетическая терапия, однако без согласования с лечащим врачом осенью 2018 г. пациент начал снижение дозы метилпреднизолона, циклофосфамида до полной отмены (декабрь, 2018 г.), контроль протеинурии, почечной функции не выполнялся. С начала 2019 г. пациент обратил

Рисунок 4. Выраженная лимфоцитарная, макрофагальная инфильтрация вокруг сосудов микроциркуляторного русла с наличием единичных эозинофилов. Набухание и гиперплазия клеток эндотелия сосудов (продуктивный микроваскулит). Окрашено гематоксилином-эозином x400.

внимание на снижение зрения, длительно к офтальмологу не обращался. В феврале 2019 г. отмечено появление отечности, высыпаний на нижних конечностях, самостоятельно начал прием торасемида (10 мг/сутки), метилпреднизолона (4 мг/сутки), продолжал в течение месяца. Значительное ухудшение состояния отметил с июля 2019 г., когда на фоне приема торасемида, периодически — фуросемида, продолжали нарастать отеки нижних конечностей, участились эпизоды повышения артериального давления до 160/100 мм рт.ст., по данным лабораторного обследования, выявлена протеинурия свыше 9 г/сут., гипопротеинемия, дислипидемия, обратился к нефрологу. Больной был госпитализирован в нефрологическое отделение, вновь начата патогенетическая терапия (метилпреднизолон — 40 мг/сут., циклофосфамид — 600 мг/нед.) с положительным эффектом в виде снижения суточной протеинурии до 0,67 г/сутки от 12.12.2019 г., с того же времени начал снижение метилпреднизолона по ½ таб. в неделю. В настоящее время получает метилпреднизолон 24 мг утром, циклофосфамид — 400 мг/нед., бисопролол — 5 мг утром, периндоприл + индапамид — 10/2,5 мг утром, нифедипин-XL — 60 мг вечером. На фоне патогенетической терапии перестали появляться новые высыпания, а зона кожной атрофии и гиперпигментации свидетельствовали о прежних эпизодах поражения кожи.

Заключение

Представленный клинический случай демонстрирует редкую ассоциацию поражения почек с лейкоцитокластическим васкулитом, обычно ограничивающимся поражением кожных покровов. Сохранились вопросы относительно генеза эмфиземы легких и изменения аортального клапана, которые, вероятно, могут быть сняты в процессе дальнейшего ведения пациента совместно со смежными специалистами. Показан положительный эффект в отношении активности нефрита и кожных поражений при применении иммунодепрессивной терапии, что подтверждает аутоиммунный генез данной патологии.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Jennette J., Falk R., Bacon P., Basu N., Cid M.C., Ferrario F. et al. 2012 Revised International Chapel Hill consensus conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65:1–11. DOI: 10.1002/art.37715.
2. Moldovan H.R., Ionovici N., Nechita F., Horváth E., Ianoși E.S., Papp E.G. et al. A rare association of cutaneous leukocytoclastic angiitis (hypersensitivity vasculitis) and hypersensitivity pneumonia (extrinsic allergic alveolitis) in a pigeon breeder - case report and literature review. *Rom J Morphol Embryol.* 2019;60(1):325–331. PMID:31263863.
3. Piubelli M.L.M., Felipe-Silva A., Kanegae M.Y., Ferraz de Campos F.P. Fatal necrotizing Candida esophagitis in a patient with leukocytoclastic cutaneous vasculitis and ankylosing spondylitis. *Autops Case Rep.* 2019;22;9(2):e2018070. DOI: 10.4322/acr.2018.070.
4. Arora A., Wetter D.A., Gonzalez-Santiago T.M., Davis M.D., Lohse C.M. Incidence of leukocytoclastic vasculitis, 1996 to 2010: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clin Proc.* 2014;89:1515–1524. DOI:10.1016/j.mayocp.2014.04.015.
5. Baigrie D., Crane J.S. Leukocytoclastic Vasculitis (Hypersensitivity Vasculitis) Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019, 6.
6. Wei L.Y., Liu C., Zhang Y.L., Li G.L. IgA nephropathy with leukocytoclastic vasculitis. *J Int Med Res.* 2018;46(7):3009–3014. DOI:10.1177/0300060518775814.
7. Pingili C.S., Okon E.E. Vancomycin-Induced Leukocytoclastic Vasculitis and Acute Renal Failure Due to Tubulointerstitial Nephritis. *Am J Case Rep.* 2017;18:1024–1027. DOI:10.12659/ajcr.905214.
8. Agrawal SR, Rajput A, Jain AP. Leukocytoclastic vasculitis and acute allergic interstitial nephritis following ceftriaxone exposure. *J Pharmacol Pharmacother.* 2014;5(4):268–270. DOI: 10.4103/0976-500X.142453.
9. Kapoor K.G., Bekaii-Saab T. Warfarin-induced allergic interstitial nephritis and leukocytoclastic vasculitis. *Intern Med J.* 2008 Apr;38(4):281–3. DOI: 10.1111/j.1445-5994.2008.01646.x.
10. Wick M.R., Patterson J.W. Cutaneous paraneoplastic syndromes. *Semin Diagn Pathol.* 2019;36(4):211–228.
11. Дорошкевич И.А., Муравьев Ю.В. Лейкоцитокластический васкулит, связанный с лечением адалилумабом больного анкилозирующим спондилитом. *Научно-практическая ревматология.* 2010;3:88–91.
12. Gota C.E., Calabrese L.H. Diagnosis and treatment of cutaneous leukocytoclastic vasculitis. *Int. J. Clin. Rheumatol.* 2013;8(1):49–60. DOI: 10.2217/IJR.12.79
13. Fiorentino DF. Cutaneous vasculitis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2003;48:311–340. DOI: 10.1067/mjd.2003.212.
14. Kulthanan K., Pinkaew S., Jiamton S., Mahaisavariya P., Suthipinittharm P. Cutaneous leukocytoclastic vasculitis: the yield of direct immunofluorescence study. *J. Med. Assoc. Thai.* 2004;87:531–535. PMID:15222524.

Информация об авторах

Батюшин Михаил Михайлович, д.м.н., проф., профессор кафедры внутренних болезней № 2, заведующий нефрологическим отделением, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0002-2733-4524. E-mail: batjushin-m@rambler.ru.

Броницкая Наталья Александровна, к.м.н., врач-нефролог нефрологического отделения, ассистент кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) ФПК и ППС, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: sadovnichaya@list.ru.

Тодоров Сергей Сергеевич, д.м.н., руководитель морфологического отдела, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0001-8476-5606 E-mail: setodorov@yandex.ru.

Синельник Елена Александровна, ассистент кафедры патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия.

Бондаренко Николай Борисович, врач-нефролог нефрологического отделения, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: n.bondarenko61@gmail.com.

Разина Александра Владимировна, к.м.н., врач-нефролог нефрологического отделения, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: pasechnik-alexandra@mail.ru

Найда Александра Валерьевна, студент 6 курса лечебно-профилактического факультета, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: lexandry@yandex.ru.

Information about the authors

Mikhail M. Batiushin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0002-2733-4524. E-mail: batjushin-m@rambler.ru.

Natalia A. Bronovitskaya, Cand. Sci. (Med.), Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: sadovnichaya@list.ru.

Sergey S. Todorov, Dr. Sci. (Med.), Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0001-8476-5606 E-mail: setodorov@yandex.ru.

Elena A. Sinelnik, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.

Nikolay B. Bondarenko, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: n.bondarenko61@gmail.com.

Alexandra V. Razina, Cand. Sci. (Med.), Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: pasechnik-alexandra@mail.ru.

Alexandra V. Nayda, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: lexandry@yandex.ru.