



<sup>1</sup> Центр  
теоретических  
проблем  
физико-химической  
фармакологии

<sup>2</sup> Московский  
научно-практический  
центр  
дерматовенерологии  
и косметологии

# Лейкоцитокластический васкулит

Е.В. Дворянкова, д.м.н.<sup>1</sup>, З.А. Невозинская, к.м.н.<sup>2</sup>, Л.Р. Сакания<sup>2</sup>,  
И.М. Корсунская, д.м.н., проф.<sup>1, 2</sup>

Адрес для переписки: Ирина Марковна Корсунская, [marykog@bk.ru](mailto:marykog@bk.ru)

Для цитирования: Дворянкова Е.В., Невозинская З.А., Сакания Л.Р., Корсунская И.М. Лейкоцитокластический васкулит // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 35. С. 20–24.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-35-20-24

*Васкулит – воспалительное заболевание кровеносных сосудов. В статье сделан акцент на лейкоцитокластическом васкулите, который наиболее часто встречается в практике врача-дерматолога. В частности, рассмотрены современный взгляд на патогенез и этиологию, возможные клинические проявления (геморрагическая сыпь, язвы и т.д.) и подходы к лечению. Известно, что терапия васкулита зависит от этиологических факторов, а также тяжести кожных проявлений.*

**Ключевые слова:** васкулит кожи, пурпура, лейкоцитокластический васкулит, терапия васкулита

Последнее время отмечается повышение обращаемости пациентов к врачам разных специальностей (терапевтам, дерматологам, сосудистым хирургам и т.д.) по поводу геморрагических высыпаний в области нижних и верхних конечностей. Как правило, таким больным ставят диагноз «васкулит кожи».

Васкулит – воспалительное заболевание кровеносных сосудов. Он может быть первичным, вторичным или проявлением системного заболевания.

Следствием воспаления кровеносных сосудов дермы и подкожно-жировой клетчатки является васкулит кожи. В настоящее время данная патология не выделена в самостоятельную нозологическую единицу. Об изолированном васкулите кожи следует говорить, если не установлена системная патология. Однако признаки системного патологического процесса могут быть обнаружены после появления высыпаний на коже.

Сказанное ранее обуславливает сложность создания единой классификации васкулитов кожи. Один из возможных вариантов такой классификации представлен в табл. 1.

Для обозначения проявлений васкулита на коже часто используют термин «пурпура» (от лат. *purpura*). Это связано с характерной окраской кожных высыпаний при воспалении сосудов. В медицине под пурпурой понимают мелкопятнистые капиллярные кровоизлияния в и под кожу или в слизистые оболочки красновато-фиолетового цвета, которые не бледнеют при надавливании. Выход эритроцитов из кровеносного русла происходит в результате нарушения целостности сосудистой стенки. В дерматологической практике чаще сталкиваются с лейкоцитокластическим васкулитом.

## Определение

Впервые гиперчувствительный ангиит (васкулит) был упомя-

нут в работе Р. Zeek и соавт. в 1948 г. [1]. Высыпания на коже в виде пурпуры, некротического васкулита были отмечены на фоне применения сыворотки. В дальнейшем наряду с термином «гиперчувствительный васкулит» использовали термины «медикаментозный васкулит» или «аллергический васкулит» – в связи с первичностью либо вторичностью патологического процесса, проявления которого ограничивались преимущественно кожей, а также в связи с изолированным васкулитом кожи.

В современной литературе при обсуждении вопросов, связанных с изолированными васкулитами кожи, преимущественно упоминается лейкоцитокластический васкулит. Это понятие было введено на основании консенсуса, принятого на конференции в Чапел-Хилл (США) в 1994 г., – изолированный лейкоцитокластический ангиит кожи, без проявлений системного васкулита и гломерулонефрита – и используется в контексте аллергического васкулита [2].

Гистологически данный вид васкулита характеризуется воспалением мелких сосудов, в которых воспалительный инфильтрат представлен нейтрофилами. После дегрануляции нейтрофилы погибают и, подвергаясь распаду, образуют инфильтрат. Данный процесс получил название «лейкоцитоклазия». Следует отметить, что не все васкулиты мелких сосудов сопровождаются разру-



Таблица 1. Классификация васкулитов кожи

Критерий	Заболевание
Клинические проявления/размер сосудов: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ мелкие сосуды (артериолы, вены, капилляры)</li> <li>■ сосуды среднего размера</li> </ul>	Пурпура, крапивница Узелковые высыпания, язвы, сетчатое ливедо
Тип воспалительного инфильтрата: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ нейтрофильный</li> <li>■ лимфоцитарный</li> <li>■ эозинофильный</li> <li>■ гранулематозный</li> </ul>	Полиартериит узелковый, лейкоцитокластический васкулит первичный или вторичный на фоне лекарственной терапии, инфекций, злокачественных новообразований, аутоиммунных заболеваний (системная красная волчанка, синдром Шегрена, ревматоидный артрит), криоглобулинемия, ассоциированный с антителами к цитоплазме нейтрофилов васкулит, пурпура Шенлейна – Геноха, уртикарный васкулит Системная красная волчанка, синдром Шегрена, вирусные инфекции, риккетсиозная инфекция, лекарственные реакции Аллергические реакции, синдром Чарга – Стросса, паразитарные инфекции Гранулематоз с полиангиитом, саркоидоз, болезнь Крона, инфекции (микозы, туберкулез)
Механизм патогенеза: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ образование иммунных комплексов</li> <li>■ неиммунная нейтрофильная активация</li> </ul>	Пурпура Шенлейна – Геноха, криоглобулинемический васкулит, лекарственный подострый эндокардит Гранулематоз с полиангиитом, синдром Чарга – Стросса
Этиология: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ первичный</li> <li>■ вторичный <ul style="list-style-type: none"> <li>– инфекции (бактериальные, вирусные, микобактериальные, паразитические)</li> <li>– лекарственные средства</li> <li>– химические и экологические агенты</li> <li>– системные воспалительные заболевания</li> <li>– онкологические заболевания</li> <li>– другие</li> </ul> </li> </ul>	Системные васкулиты  Системная красная волчанка, ревматоидный артрит, синдром Шегрена, дерматомиозит/ полимиозит Солитарные опухоли, гематологические злокачественные новообразования (лимфомы, лейкозы, миелопролиферативные опухоли, миелодиспластические опухоли) Язвенный колит, болезнь Крона

шением нейтрофилов. Описаны также лимфоцитарные и гранулематозные васкулитные инфильтраты.

Лейкоцитокластический васкулит может затрагивать мелкие сосуды не только кожи, но и других органов. В то же время лейкоцитоклазия может возникать и при васкулите, и при других заболеваниях, при которых нейтрофилы являются ключевыми клетками воспалительного процесса.

Таким образом, термин «лейкоцитокластический васкулит» не дает представления об этиологии и патогенетических механизмах заболевания.

### Клинические проявления

Для лейкоцитокластического васкулита кожи характерно появление пурпуры преимущественно в дистальных отделах нижних конечностей (рис. 1). Высыпания

представлены петехиями диаметром около 3 мм. Петехиальная сыпь также может локализоваться на предплечьях и кистях, реже – на верхней части туловища. У лежачих больных проявления лейкоцитокластического васкулита локализуются, как правило, на спине или боковой поверхности тела.

Помимо петехий лейкоцитокластический васкулит может сопровождаться волдырями, эритематозными бляшками, буллезно-геморрагическими высыпаниями и изъязвлениями (рис. 2). Реже встречаются сетчатое ливедо (рис. 3), глубокие язвы и узелки. Их появление расценивается как вовлечение в патологический процесс средних артерий.

Острое начало заболевания с одновременным появлением петехиальных высыпаний на коже часто ассоциируется



Рис. 1. Геморрагическая сыпь при васкулите

с приемом ряда лекарственных препаратов или развитием инфекции. Рецидивирующие петехиальные высыпания на коже могут наблюдаться при пурпуре Шенлейна – Геноха и заболеваниях соединительной ткани. Хроническое течение лейкоцитокластического васкулита часто отмечается у больных со злокачественными новообразованиями, криоглобулинемией и системным васкулитом мелких сосудов.



Рис. 2. Язвы при васкулите



Рис. 3. Васкулит по типу ливедо

## Патогенез

Возникновение лейкоцитокластического васкулита связано с совокупностью факторов: поврежденный кожный покров (особенно на фоне присоединившейся вторичной инфекции), лекарственные средства, иммунные комплексы, воспалительные клетки и эндотелий сосудов. Следует отметить, что уникальность сосудистой системы кожи обусловлена способностью реагировать как на экзогенные, так и на эндогенные раздражители. При этом миграция лейкоцитов, изменение проницаемости и признаки воспаления отмечаются преимуще-

ственно в посткапиллярных венах [3]. Эндотелиальные клетки на данном уровне вырабатывают специфический набор прокоагулянтов и антикоагулянтов, а также экспрессируют молекулы HLA класса II. Этим можно объяснить способность эндотелиальных клеток выступать в роли антиген-презентирующих агентов, экспрессировать Толл-подобные рецепторы, ответственные за распознавание патогенных микроорганизмов, молекулы CD32, участвующие в реакции гиперчувствительности третьего типа, и гистаминовые H1-рецепторы, стимуляция которых приводит к вазодилатации. Таким образом, лейкоцитокластический васкулит является результатом реакции сосудов на разные раздражители, начиная с патогенных микроорганизмов и заканчивая циркулирующими иммунными комплексами, которая развивается при участии эндотелиальных рецепторов на уровне посткапиллярных венул.

Приходится констатировать, что патогенез лейкоцитокластического васкулита остается не до конца понятным. Его развитие, как и в случае многих других аутоиммунных заболеваний, является результатом сложного взаимодействия генетических и экологических факторов. При этом большинство авторов считают, что это заболевание инициирует отложение иммунных комплексов в стенках сосудов. Данное предположение подтверждено результатами экспериментальных исследований с участием как животных, так и человека. Было выявлено, что патогенез лейкоцитокластического васкулита сходен с механизмом развития реакции Артюса [4]. При большом количестве антигенов циркулирующие иммунные комплексы «антиген – антитело» откладываются в стенках кровеносных сосудов.

В развитии воспаления при лейкоцитокластическом васкулите участвуют также компоненты комплемента C3a и C5a. Они способствуют выработке и активации хемотаксических факторов,

которые в свою очередь стимулируют миграцию нейтрофилов и базофилов в очаг воспаления. Активированные нейтрофилы высвобождают молекулы адгезии, цитокины, коллагеназу и эластазу, а также свободные радикалы, что приводит к повреждению сосудистой стенки. При васкулите мелких сосудов также наблюдаются другие типы иммунных реакций – реакции Джелла и Кумбса.

## Этиологические факторы

Выявление первопричины патологии напрямую связано с выбором терапевтической тактики.

В частности, на начальном этапе диагностики васкулита кожи следует определить, является ли поражение сосудов изолированным, первичным, идиопатическим, либо вторичным, системным, с вовлечением других органов и систем. Наиболее часто лейкоцитокластический васкулит сопровождается аутоиммунными и инфекционными заболеваниями, а также злокачественными новообразованиями, является реакцией на препараты.

Следует отметить, что причины развития лейкоцитокластического васкулита у детей и взрослых различаются. Так, в детском возрасте чаще встречается пурпура Шенлейна – Геноха (системный геморрагический васкулит). Она развивается преимущественно на фоне бактериальных и вирусных инфекций респираторного и желудочно-кишечного тракта. Этиологическими факторами пурпуры Шенлейна – Геноха считаются бета-гемолитический стрептококк группы А, гемофильная палочка, хламидии, микоплазмы, легионеллы, иерсинии, вирусы Эпштейна – Барр, Коксаки, гепатита В и С, аденовирус, цитомегаловирус, парвовирус В19, сальмонеллы, *Helicobacter pylori*, *Clostridium difficile*.

В качестве триггера могут выступать алкоголь, некоторые лекарственные средства, пищевые продукты, переохлаждение, укусы насекомых [5].



## Прогноз

В большинстве случаев, при исключении системного заболевания, изолированный лейкоцитокластический васкулит характеризуется относительно благоприятным прогнозом. Примерно в 50% случаев полная ремиссия наступает в период от шести месяцев до одного года. Однако заболевание может приобретать хроническое рецидивирующее течение от нескольких месяцев до нескольких лет. Прогностическим критерием хронизации считают наличие артралгий, криоглобулинемии и отсутствии лихорадки [6].

## Терапия

Выбор терапии зависит от этиологии заболевания и выраженности клинических проявлений (рис. 4, табл. 2) [7].

Если лейкоцитокластический васкулит вторичен, например развился на фоне инфекции либо приема лекарственных средств, основным и нередко достаточным компонентом терапевтической стратегии считается устранение провоцирующего фактора.

В случае если васкулит – проявление системного патологического процесса (например, при гранулематозе, сопровождающемся полиангиитом, синдроме Чарга – Стросса), схема лечения определяется тяжестью поражения внутренних органов и, как правило, включает назначение системных глюкокортикостероидов и других препаратов, обладающих иммуносупрессирующим действием. Последние годы при системных васкулитах все чаще используют биологическую терапию (ритуксимаб). Кроме того, перспективным является применение цитокиновой терапии (интерлейкины 5 и 6) [8–10].

Хроническое рецидивирующее течение лейкоцитокластического васкулита требует использования эффективных и безопасных, с относительно небольшим количеством нежелательных побочных реакций препаратов. Больным рекомендуется постельный режим. При этом нижние конечности должны быть приподняты.

В качестве симптоматической терапии для устранения жжения и/или зуда назначают нестероидные противовоспалительные, анальгетические и антигистаминные препараты. Однако эти средства не оказывают влияния на течение заболевания и не препятствуют развитию рецидивов.

Если высыпания становятся шелуховатыми, изъязвляются или на их фоне возникают узелковые элементы, заболевание рецидивирует, требуется расширение медикаментозной терапии. Так, при лейкоцитокластическом васкулите, пурпуре Шенлейна – Геноха, уртикарном васкулите у некоторых больных эффектив-

ны колхицин и дапсон [11–13]. В случае их неэффективности назначают низкие дозы системных глюкокортикостероидов, в частности 10–20 мг/сут преднизолон. Повышение дозы глюкокортикостероидов до 0,5–1,0 мг/кг/сут рекомендовано при наличии пузырных элементов, некроза и склонности к изъязвлениям [14]. После достижения положительного клинического эффекта препараты должны отменяться медленно, с плавным снижением терапевтической дозы. При хроническом лейкоцитокластическом васкулите целесообразно применение азатиоприна [14]. Относительно недавно у пациентов с васкулитом кожи была доказа-

Таблица 2. Методы лечения васкулитов кожи

Методы лечения	Рекомендации
<b>Немедикаментозные</b>	
Приподнятое положение ног в покое	–
<b>Медикаментозные</b>	
Антигистаминные препараты	Терапевтические дозы
Преднизолон	До 1 мг/кг/сут с последующим медленным снижением в течение четырех – шести недель
Колхицин	0,6 мг один – три раза в день
Дапсон	50–200 мг/кг/сут
Пентоксифиллин	400 мг три раза в день
Азатиоприн	От 2 мг/кг/сут
Гидроксихлорохин	200–400 мг/сут
Ритуксимаб	В/в 1000 мг с двухнедельным интервалом
Иммуноглобулин	В/в в терапевтических дозах

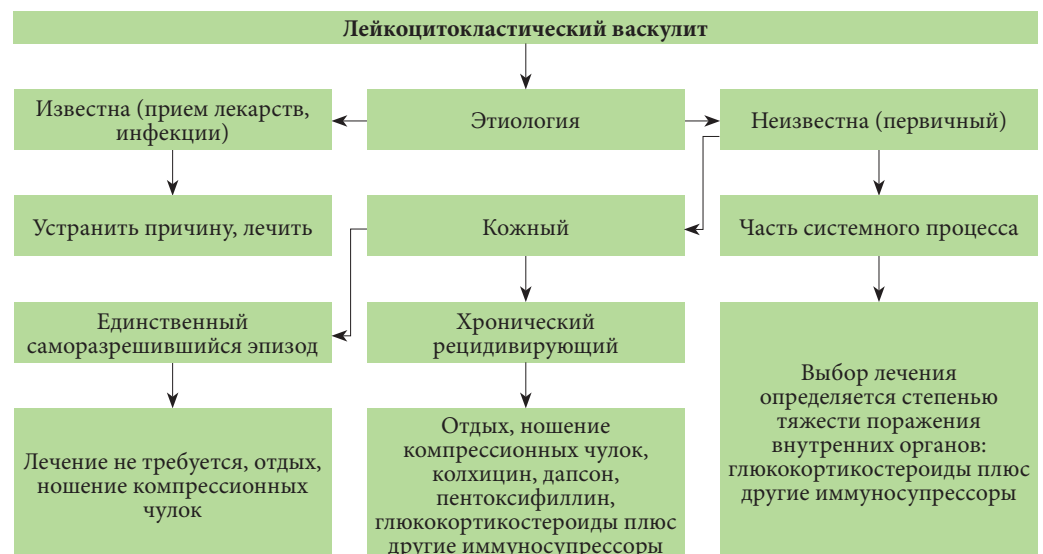


Рис. 4. Общий подход к лечению лейкоцитокластического васкулита



на эффективность биологического препарата ритуксимаб, который является моноклональным антителом против CD20-положительных клеток. Данный препарат особенно эффективен при первичном лейкоцитокластическом васкулите, протекающем в сочетании с криоглобулинемией, а также при вторичном васкулите, развившемся на фоне гепатита С и синдрома Шергена [15].

### Заключение

Многочисленные попытки дать определение и создать классификацию заболеваний, характеризующихся изолированным воспалением сосудов кожи, принимаются до сих пор. В настоящее время под лейкоцитокластическим васкулитом подразумевают разнородную группу воспалительных поражений стенок мелких сосудов кожи,

которые развиваются под воздействием этиопатогенетических и триггерных факторов. В большинстве случаев они являются следствием патологии других органов и систем.

Чтобы определиться с номенклатурой этих заболеваний и разработать новые патогенетически обоснованные методы лечения, необходимо продолжить изучение механизмов их развития. ●

### Литература

1. Zeek P.M., Smith C.C., Weeter J.C. Studies on periarteritis nodosa; the differentiation between the vascular lesions of periarteritis nodosa and of hypersensitivity // Am. J. Pathol. 1948. Vol. 24. № 4. P. 889–917.
2. Jennette J.C., Falk R.J., Andrassy K. et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference // Arthritis Rheum. 1994. Vol. 37. № 2. P. 187–192.
3. Aird W.C. Phenotypic heterogeneity of the endothelium: I. Structure, function, and mechanisms // Circ. Res. 2007. Vol. 100. № 2. P. 158–173.
4. Chochrane C.G., Weigle W.O. The cutaneous reaction to soluble antigen-antibody complexes; a comparison with the Arthus phenomenon // J. Exp. Med. 1958. Vol. 108. № 5. P. 591–604.
5. Blanco R., Martínez-Taboada V.M., Rodríguez-Valverde V., García-Fuentes M. Cutaneous vasculitis in children and adults. Associated diseases and etiologic factors in 303 patients // Medicine (Baltimore). 1998. Vol. 77. № 6. P. 403–418.
6. Sais G., Vidaller A., Jucglà A. et al. Prognostic factors in leukocytoclastic vasculitis: a clinicopathologic study of 160 patients // Arch. Dermatol. 1998. Vol. 134. № 3. P. 309–315.
7. Gota C.E., Calabrese L.H. Diagnosis and treatment of cutaneous leukocytoclastic vasculitis // Int. J. Clin. Rheumatol. 2013. Vol. 8. № 1. P. 49–60.
8. De Vita S., Quartuccio L., Isola M. et al. A randomized controlled trial of rituximab for the treatment of severe cryoglobulinemic vasculitis // Arthritis Rheum. 2012. Vol. 64. № 3. P. 843–853.
9. Sumida K., Ubara Y., Takemoto F., Takaichi K. Successful treatment with humanised anti-interleukin 6 receptor antibody for multidrug-refractory and anti-tumour necrosis factor-resistant systemic rheumatoid vasculitis // Clin. Exp. Rheumatol. 2011. Vol. 29. № 1. Suppl. 64. P. S133.
10. Kim S., Marigowda G., Oren E. et al. Mepolizumab as a steroid-sparing treatment option in patients with Churg – Strauss syndrome // J. Allergy Clin. Immunol. 2010. Vol. 125. № 6. P. 1336–1334.
11. Callen J.P. Colchicine is effective in controlling chronic cutaneous leukocytoclastic vasculitis // J. Am. Acad. Dermatol. 1985. Vol. 13. № 2. Pt. 1. P. 193–200.
12. Zhu Y.I., Stiller M.J. Dapsone and sulfones in dermatology: overview and update // J. Am. Acad. Dermatol. 2001. Vol. 45. № 3. P. 420–434.
13. Iqbal H., Evans A. Dapsone therapy for Henoch-Schönlein purpura: a case series // Arch. Dis. Child. 2005. Vol. 90. № 9. P. 985–986.
14. Sunderkötter C., Bonsmann G., Sindrilaru A., Luger T. Management of leukocytoclastic vasculitis // J. Dermatolog. Treat. 2005. Vol. 16. № 4. P. 193–206.
15. Terrier B., Krastinova E., Marie I. et al. Management of non-infectious mixed cryoglobulinemia vasculitis: data from 242 cases included in the CryoVas survey // Blood. 2012. Vol. 119. № 25. P. 5996–6004.

### Leukocytoclastic Vasculitis

Ye.V. Dvoryankova, MD, PhD<sup>1</sup>, Z.A. Nevozinskaya, PhD<sup>2</sup>, L.R. Sakaniya<sup>2</sup>, I.M. Korsunskaya, MD, PhD, Prof.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Center for Physical and Chemical Pharmacology Theoretical Problems

<sup>2</sup> Moscow Scientific – Practical Center of Dermatovenerology and Cosmetology

Contact person: Irina M. Korsunskaya, marykor@bk.ru

*Vasculitis – an inflammatory disease of the blood vessels. Special emphasis in the article is made on leukocytoclastic vasculitis, which is the most common in the practice of a dermatologist. In particular, the modern view on pathogenesis and etiology, possible clinical manifestations (hemorrhagic rash, ulcers, etc.) and approaches to treatment are considered. It is known that the therapy of vasculitis depends on the etiological factors, as well as the severity of skin manifestations.*

**Key words:** vasculitis skin, purpura, leukocytoclastic vasculitis, vasculitis therapy