СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДИГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ СИСТЕМНЫХ ВАСКУЛИТОВ С ПОРАЖЕНИЕМ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ: СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ (Часть 2)

И.А. Козыро, А.В. Сукало

УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь
E-mail: kozyroia@mail.ru

УДК 616.13-002-06:616.61-002-053.2-07

Ключевые слова: *системный васкулит, гломерулонефрит, дети.*

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ. И.А. Козыро, А.В. Сукало. Современные возможности дигностики и лечения системных васкулитов с поражением почек у детей: собственные данные (Часть 2). *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски,* 2020, Т. 4, № 2, С. 994–1001.

Целью исследования явился анализ клинических, лабораторных, иммунологических, патоморфологических данных детей с системным васкулитом (СВ) с поражением почек для оценки медиаторов формирования и прогрессирования болезни, а также факторов, влияющих на прогноз.

Материалы и методы. 20 детей (15 девочек, 5 мальчиков) с нефритом вследствие СВ в возрасте от 5 до 17 лет (медиана 13,5), находившихся под наблюдением в УЗ «2-я детская клиническая больница» г. Минска в период с 2012–2020 гг. Представлены особенности дебюта заболевания в детском возрасте, проведен анализ клинических, лабораторных, иммунологических (концентрация в крови маркеров активации Т- и В-лимфоцитов (RANTES и BAFF), провоспалительных (каспазы 1, IL1β и TNFα), факторов сосудистого (VEGF) и тканевого (TGF1β) роста), показателей метаболического статуса (адипонектина, лептина, обестатина, витамина Д 25 (OH)D), инструментальных, патоморфологических изменений, а также факторов, влияющих на течение и прогноз. Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием программного пакета Statistica 10.0, SPSS.

Результаты. Значимое повышение концентрации маркеров активации Т- и В-лимфоцитов (RANTES, BAFF), провоспалительных (caspase 1, TNFα, IL1β) и маркеров эндотелиальной дисфункции (VEGF и TGF1β) у детей с нефритом вследствие СВ в сравнении со здоровыми, а также снижение вышеприведенных молекул в период ремиссии СВ позволяет использовать их в качестве маркеров активности заболевания. Высокая частота артериальной гипертензии (АГ) как в период активных проявлений болезни (85%), так и на фоне проводимой поликомпонентной гипотензивной терапии (70%), наличие ночной АГ и/или недостаточного ночного снижения артериального давления, признаки кардиоремоделирования (40%), атерогенная направленность метаболических нарушений позволяет отнести пациентов с нефритом при СВ в группу высокого риска раннего развития кардиоваскулярных нарушений, что требует тщательного мониторинга и своевременной коррекции.

Заключение. СВ в детском возрасте сопряжен с тяжелым органным поражением и смертностью (5%). Нефрит значительно отягощает прогноз заболевания, нарушение функции почек в дебюте болезни отмечается в 65%, прогрессирование до терминальной стадии хронической болезни почек в 35% случаев. Рецидивирующее течение, персистирующая протеинурия нефротического уровня, концентрация креатинина, VEGF, адипонектина и обестатина сыворотки, снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации в дебюте связаны с прогрессированием нефрита при СВ.

MODERN OPPORTUNITIES FOR DIAGNOSIS AND TREATMENT OF SYSTEMIC VASCULITIS WITH KIDNEY INVOLVEMENT IN CHILDREN: RESEARCHERS OWN DATA (Part 2)

I.A. Kazyra, A.V. Sukalo

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Key words: *systemic vasculitis, glomerulonephritis, children.*

FOR REFERENCES. I.A. Kazyra, A.V. Sukalo. Modern opportunities for diagnosis and treatment of systemic vasculitis with kidney involvement in children: researchers own data (Part 2). *Neotlozhnaya kardiologiya i kardioovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2020, vol. 4, no. 2, pp. 994–1001.

The aim of the study was to analyze clinical, laboratory, immunological, morphological data of children with systemic vasculitis (SV) with kidney involvement to assess mediators of the formation and progression of the disease, as well as factors affecting prognosis.

Methods. 20 children (15 girls, 5 boys) with morphologically verified nephritis due to SV (age from 5 to 17 yrs, median 13.5), were under observation at the “2nd Children’s Clinical Hospital” Minsk from 2012–2020. The features of the onset of the disease in childhood are presented, the analysis of clinical, laboratory, immunological (serum concentration of T- and B-lymphocyte activation markers (RANTES and BAFF), proinflammatory (caspase 1, IL1β and TNFα), vascular (VEGF) and tissue (TGF1β) growth factors), metabolic parameters (adiponectin, leptin, obestatin, vitamin D 25 (OH) D), instrumental, morphological changes, and factors affecting the course and outcome. Statistics was carried out using the Statistica 10.0, SPSS.

Results. A significant increase in the concentration of markers of activation of T and B lymphocytes (RANTES, BAFF), proinflammatory (caspase 1, TNFα, IL1β) and markers of endothelial dysfunction (VEGF and TGF1β) in children with nephritis due to SV in comparison with healthy children, as well as a decrease in the above mentioned molecules during remission, allows them to be used as markers of disease activity. High frequency of arterial hypertension during the period of active manifestations of the disease (85%) and on the multi-component hypotensive therapy (70%), presence of nocturnal hypertension and/or insufficient nighttime blood pressure reduction in all patients, signs of cardiac remodeling (40%), pro-atherogenic metabolic disorders make it possible to classify patients with nephritis in SV as a high-risk group of early development of cardiovascular disorders, which requires careful monitoring and correction.

Conclusion. SV in childhood is associated with severe organ damage and mortality (5%). Nephritis significantly adverse outcome of the disease, impaired renal function at the onset of the SV is noted in 65%, progression to end stage chronic kidney disease in 35% of cases. Recurrent course, persistent nephrotic proteinuria, serum creatinine, VEGF, adyponectin and obestatin, decrease in estimated glomerular filtration rate at the onset of the disease is associated with progression of nephritis in SV.

Введение

Поражение почек чаще всего отмечается при системных васкулитах (СВ) с вовлечением мелких сосудов, которые могут быть ассоциированы с появлением антител (АТ) к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА), протеиназе 3 (PR3) и/или миелопероксидазе (МРО) или иметь иммунокомплексный генез с участием других АТ (васкулит с АТ к гломерулярной базальной мембране (ГБМ), криоглобулинемический васкулит, IgA васкулит (Шенляйн-Геноха), гипокомплементемический уртикарный васкулит (анти-C1q васкулит), лекарственный васкулит, а также васкулит, ограниченный почками (ВОП)). Среди АНЦА-ассоциированных васкулитов (ААВ) вовлечение почек чаще всего отмечается при гранулематозе с полиангиитом (Вегенера) (ГСП) и микроскопическом полиангиите (МП) [1, 2]. При коморбидных или overlap синдромах описано одновременное выявление АНЦА и АТ к ГБМ и расценивается как критерий «утяжеления» болезни [3]. ААВ считаются одной из самых частых причин формирования быстропрогрессирующего гломерулонефрита (ГН) во всем мире. Накопление собственных данных по наблюдению за пациентами с СВ с поражением почек стало возможным благодаря улучшению диагностических возможностей в нашей стране с 2012 года.

Целью исследования явился анализ клинических, лабораторных, иммунологических, патоморфологических данных детей с СВ с поражением почек (не включая пациентов с IgA васкулитом Шенляйн-Геноха) для оценки медиаторов формирования и прогрессирования болезни, а также факторов, влияющих на прогноз.

Материалы и методы

В период с 2012 г. по настоящее время в Республиканском Центре детской нефрологии УЗ «2-я детская клиническая больница» г. Минска под наблюдением находилось 20 детей (15 девочек, 5 мальчиков) с морфологически верифицированным ГН вследствие СВ в возрасте от 5 до 17 лет (медиана 13,5). Тип исследования – проспективное продольное, метод сплошной целевой выборки. Длительность наблюдения составила от 5 до 96 месяцев (медиана 14, в среднем 27,9±5,6), от момента появления первых симптомов до постановки диагноза прошло от 1 до 36 мес. С учетом Международных рекомендаций у пациентов выделено четыре категории гистологических изменений [4]: 1) фокальные (свыше 50% нормальных клубочков); 2) «полулунные» (свыше 50% клубочков с полулуниями); 3) смешанные (менее 50% нормальных клубочков, менее 50% клубочков с полулуниями, менее 50% глобально склерозированных клубочков); 4) склеротические (свыше 50% глобально склерозированных клубочков). Критерии включения пациентов в исследование: наличие достоверного, морфологически подтвержденного диагноза вторичного нефрита вследствие системного васкулита, наличие информированного согласия для участия в исследовании со стороны законных представителей пациента, возраст от 0 до 17 лет 11 месяцев 30 дней. В группу контроля включено 36 пациентов (18 мальчиков и 18 девочек), находившихся на обследовании в кардиологическом отделении УЗ «2-я детская клиническая больница» г. Минска с диагнозами вегетативная дисфункция, пролапс митрального клапана 1 степени и отсутствием заболеваний почек, инфекционных и других заболеваний, сопровождающихся изменениями лабораторных и инструментальных показателей. Возраст детей группы контроля от 4 до 17 лет (медиана 15).

До вступления в исследование лечение получили 2 из 20 пациентов (граждане другого государства), всем остальным была назначена терапия индукции (пульс терапия циклофосфаном от 2 до 9 введений из расчета 400-500 мг/м^2 на введение с интервалом либо 14, либо 30 дней или метилпреднизолоном 1000 мг на введение от 3 до 8 инфузий). После пульс терапии пациент переводился на поддерживающую терапию преднизолоном внутрь из расчета 2 мг/кг/сутки или 80 мг/сутки (стартовая доза) с последующим снижением, также назначался цитостатический агент (азатиоприн в дозе 2-2,5 мг/кг/сутки или мофетила микофенолат от 250 до 2000 мг/м^2/сутки) длительно под контролем клинико-лабораторных показателей.

Для определения концентрации в сыворотке крови маркеров активации Т- и В-лимфоцитов использовали иммуноферментные (ИФА) тест-системы (RANTES производителей «Кусабио» (Китай), BAFF «Кусабио» (Китай)), провоспалительных молекул (caspase1 «Кусабио» (Китай), TNFα («Вектор-Бест» (Россия), IL1β («Вектор-Бест» (Россия)), факторов сосудистого эндотелиального и тканевого роста (VEGF «Кусабио» (Китай), TGFβ «DRG» (Германия)). Исследования проводились дважды – в период активных проявлений болезни и ремиссии. В качестве предикторов метаболических нарушений исследованы липидный профиль, уровень мочевой кислоты, глюкозы. Концентрация витамина Д в сыворотке крови определена с помощью ИФА тест-систем производителей «Euroimmune» (Германия), лептина – «Кусабио» (Китай), адипонектина – «DRG» (Германия), обестатина – «Кусабио» (Китай). С целью оценки факторов кардиоваскулярного риска проанализированы результаты суточного мониторирования артериального давления (СМАД), электрокардиографии (ЭКГ), эхокардиографии (ЭХО-КГ) с расчетом массы (МЛЖ) и индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), относительной толщины стенки левого желудочка (ОТСЛЖ), ультразвукового исследования брахиоцефальных артерий (УЗИ БЦА) с измерением толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ). Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программного пакета Statistica 10.0 (для выявления статистической значимости использован непараметрический критерий Манна-Уитни для независимых групп, Вилкоксона для зависимых; абсолютный риск рассчитан как отношение числа событий к общему числу случаев с доверительным интервалом и статистической значимостью различий $p < 0{,}05$), программ SPSS, Microsoft Excell.

Результаты

Среди наших пациентов преобладали девочки (15/20). Медиана возраста манифестации болезни составила 13 лет (от 2 до 17 лет). У 15 детей определялись «положительные» АНЦА (к МРО у 11, к PR3 у 6, у двоих детей и к МРО, и к PR3). У одной девочки одновременно определялись и АНЦА, и АТ к ГБМ. У одного мальчика выявлены АТ к ГБМ и диагностирован синдром Гудпасчера. Четверо пациентов оказались «серонегативными».

У 12 пациентов дебюту СВ предшествовала острая респираторная инфекция (ОРИ), у одной девочки отмечались рецидивирующие склериты, у другой – травма орбиты, осложнившаяся абсцессом. Медиана времени от появления первых симптомов до постановки диагноза составила 5 месяцев (от 1 до 36 мес.). У 13 пациентов манифестации СВ предшествовали неспецифические конституциональные симптомы. Мочевой синдром в дебюте отмечался у 13 человек, у всех остальных развился в течение болезни. Следует отметить случайное выявление изменений в анализах мочи при профосмотрах у 4 детей, скудный мочевой синдром у 6 и только в трех случаях развитие нефротического синдрома с гематурией и артериальной гипертензией (АГ).

Поражение кожи (сыпь, в т.ч. геморрагическая) выявлено в 12 случаях, суставов (чаще по типу артралгий) в 11. У 12 рецидивировали инфекции верхних дыхательных путей, синуситы, у 10 отмечалось вовлечение легких.

Поражение глаз в дебюте отмечалось у пяти девочек, из них рецидивирующие склериты у трех, псевдотумор орбиты у двух. У одной из пациенток с псевдоопухолью персистировал скудный мочевой синдром (микрогематурия и протеинурия до 0,1 г/сут), рекомендована нефробиопсия, от которой родители отказались. В удаленном материале опухоли слезной железы подтверждено гранулематозное воспаление, пациентка вновь направлена в наш Центр, где после нефробиопсии начато лечение ГН. Вторая девочка с гранулемой левой орбиты и рецидивирующими синуситами пришла в наш Центр по направлению кардиоревматологов в связи с присоединением мочевого синдрома.

Поражение желудочно-кишечного тракта в дебюте отмечалось у одной девочки (неспецифический язвенный колит), в течение года наблюдалась гастроэнтерологом, получала терапию салофальком и отказывалась от назначения иммуносупрессивных препаратов, спустя год присоединился кожный, суставной, мочевой синдромы. Боли в животе отмечались у двух девочек.

Диффузная алопеция неясного генеза в течение трех лет, предшествующих постановке диагноза СВ, отмечалась у девочки пяти лет, затем появилась кожная геморрагическая сыпь, боли в суставах и животе, мочевой синдром. Девочка госпитализирована в нашу клинику, выполнена нефробиопсия. После проведения патогенетической терапии СВ отмечается рост волос на голове, бровей и ресниц, исчезновение суставного и абдоминального синдромов, выраженная положительная динамика мочевого синдрома.

Поражение центральной нервной системы (острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу) отмечалось у одной пациентки, еще у трех девочек (граждане другого государства) указано в анамнезе.

Наиболее характерными лабораторными сдвигами в дебюте СВ была анемия и резкое ускорение СОЭ свыше 50-60 мм/час. Мочевой синдром характеризовался протеинурией в сочетании с гематурией, реже симптомокомплексом нефротического синдрома с гематурией и АГ (15%). Нарушение функции почек в дебюте болезни отмечалось у 13 (65%), из них у семи (54%) развилась терминальная стадия хронической болезни почек (тХБП). Выделена группа с плохим «почечным» исходом. Трем пациентам (два мальчика и девочка) в течение первых месяцев от манифестации потребовалось проведение почечной заместительной терапии (ПЗТ). Возраст на момент дебюта составлял от 8 до 17 лет. Различными были первый симптом, уровни белка и эритроцитов в моче. В первых анализах выявлялись высокие цифры креатинина (236; 840 и 736 мкмоль/л), у двоих с ранних сроков олигоанурия, у всех АГ. В биоптате процент склерозированных клубочков был различным (0%, 38%, 100%), у всех обнаруживались полулуния (клеточные, фиброзные и фиброклеточные), изменения в тубулярной системе (некроз эпителиоцитов, кистозное расширение канальцев, фиброз и атрофия). Пять человек по достижении 18 лет переведены во взрослую службу, из них двое с тХБП. К сожалению, отмечен летальный исход (мальчик 14 лет) по причине сепсиса и геморрагического шока.

Из всего спектра антинуклеарных АТ слабоположительный результат выявлен у 7 пациентов (пограничные 0/1 цифры отмечены для dsDNA (n = 3), PCNA (n = 3), SS-B, AMA-M2, Scl 70, Jo, Sm, Histones). Не отмечено значимого снижения компонентов комплемента C3 (0,9-1,54 г/л, медиана 1,14) и C4 (0,13-0,37 г/л, медиана 0,25) в период активных проявлений болезни.

Самым распространенным гистологическим вариантом поражения почек был смешанный (13 детей), фокальные изменения отмечались у 3, «полулунные» у 3, сочетание смешанного и склеротического классов у 1. Ассоциации между морфологическим вариантом и присутствием АТ к МРО или PR3 нами не обнаружено. Среди 7 пациентов с прогрессированием до тХПН 5 были МРО позитивными.

Описываем течение ВОП у АНЦА негативной девочки. Изменения в анализах мочи (протеинурия свыше 3г/л, гематурия) и крови (ускорение СОЭ до 50 мм/час, анемия) были выявлены случайно при профосмотре. Из анамнеза – перенесенная накануне ОРИ, конституциональные симптомы недомогания, снижения аппетита. Экстраренальных проявлений васкулита не отмечалось. По данным СМАД выявлена систоло-диастолическая ночная АГ. Девочке начата терапия преднизолоном по протоколу лечения нефротического синдрома, однако эффекта не отмечено. Переведена в наш Центр, где по результатам нефробиопсии выставлен диагноз малоиммунного ГН с экстракапиллярной пролиферацией и сегментарным гломерулосклерозом. Проведена пульс терапия циклофосфамидом № 6 с нормализацией клинико-лабораторных показателей. В течение периода наблюдения (13 месяцев) внепочечные проявления васкулита не развились.

Результаты определения концентрации в сыворотке крови маркеров активации Т- и В-лимфоцитов (RANTES, BAFF), провоспалительных молекул (caspase 1 (каспаза 1), TNFα (фактор некроза опухоли α), IL1β (интерлейкина 1β), а также маркеров эндотелиальной дисфункции (сосудистого эндотелиального VEGF и тканевого трансформирующего фактора роста TGF1β) у детей с нефритом вследствие СВ (n = 20) и группы контроля (n = 36) приведены в таблице 1.

Концентрация маркеров активации Т- и В-лимфоцитов (RANTES, BAFF), провоспалительных молекул (caspase 1, TNFα, IL1β), а также маркеров эндотелиальной дисфункции (сосудистого эндотелиального VEGF и тканевого трансформирующего фактора роста TGF1β) у детей с нефритом вследствие СВ оказалась значимо выше в сравнении со здоровыми, что отражает их вклад в развитие заболевания. Существенное снижение уровня вышеприведенных медиаторов в период ремиссии по сравнению с обострением позволяет использовать их в качестве маркеров активности заболевания (таблица 2).

Метаболические нарушения как в случае активных проявлений, так и в процессе динамического наблюдения характеризовались атерогенной направленностью (Ме (25-75%): повышением уровня общего холестерина (7,5 (5,1-9,4) ммоль/л), триглицеридов (1,6 (1,2-1,8) ммоль/л), холестерина низкой (3,8 (3,1-4,5) ммоль/л) и очень низкой плотности (0,7 (0,5-1,0) ммоль/л), снижением липопротеинов высокой плотности (1,6 (1,4-1,8) ммоль/л), повышением уровня мочевой кислоты (330,7 (258,6-402,3) мкмоль/л). Индекс атерогенности (Ме (25-75%)) составил 2,9 (2,1-3,7), уровень глюкозы – 4,8 (4,5-5,2) ммоль/л, гликированного гемоглобина – 5,7 (4,8-5,8)%. Стероидный диабет развился у 3 детей.

Результаты исследования отдельных показателей метаболического статуса (адипонектина, лептина, обестатина, витамина Д 25 (OH)D) в сыворотке крови детей с нефритом вследствие СВ (n = 17) и условно-здоровых (n = 30) представлены в таблице 3.

Значимое снижение уровня адипонектина, витамина Д, обестатина, повышение лептина отмечено у пациентов с СВ и нефритом по сравнению со здоровыми, что подтверждает атерогенную направленность метаболических нарушений.

АГ в период активных проявлений болезни отмечалась у 17 детей (85%), на фоне проводимой гипотензивной терапии (от 2 до 4 гипотензивных препаратов) сохранялась у 14 (70%). Следует отметить наличие ночной

Таблица 1.
Результаты исследования иммунных молекул у детей с нефритом вследствие СВ

Показатель	Группа детей с нефритом при СВ, n = 20		Группа условно-здоровых детей, n = 36		Статистическая значимость различий
	Медиана (25%-75%)	Концентрация (min-max)	Медиана (25%-75%)	Концентрация (min-max)	
BAFF, нг/мл	2000,0 (954,0-5100,0)	400,0-10000,0	150,0 (125,0-250,0)	62,5-300,0	U = 0,0, p < 0,001
RANTES, нг/мл	606,7 (524,3-867,2)	300,9-2000,0	460,0 (365,0-480,0)	125,0-519,0	U = 63,0, p < 0,001
Caspase 1, пг/мл	159,1 (118,5-259,5)	87,0-400,0	50,0 (45,0-70,0)	12,5-100,0	U = 3,0, p < 0,001
TNFα, нг/мл	61,3 (45,5-88,5)	25,5-125,0	40,0 (31,2-42,5)	15,6-62,5	U = 96,5, p < 0,001
IL-1β, нг/мл	35,7 (29-44,3	22,8-160,0	13,8 (7,3-16,3)	3,9-31,2	U = 10,5, p < 0,001
VEGF, пг/мл	290,4 (164,6-481,8)	128,1-1500,0	125,0 (122,5-205,0)	23,4-260,0	U = 85,5, p < 0,001
TGF1β, пг/мл	490,0 (195,0-566,6)	110,0-810,0	140,0 (120,0-150,0)	31,2-180,0	U = 32,5, p < 0,001

Примечание: BAFF – фактор активации В-лимфоцитов, RANTES – фактор активации Т-лимфоцитов, Caspase 1 – каспаза 1, TNFα – фактор некроза опухоли α, IL-1β – интерлейкин 1β, VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста, TGF1β – трансформирующий фактор роста1β

Table 1.
Findings of molecular immunological investigations in children with nephritis caused by SV

Parameter	Group of children with nephritis due to SV, n = 20		Group of healthy children детей, n = 36		Statistical significance of differences
	Mediana (25%-75%)	Concentration (min-max)	Mediana (25%-75%)	Concentration (min-max)	
BAFF, ng/ml	2000,0 (954,0-5100,0)	400,0-10000,0	150,0 (125,0-250,0)	62,5-300,0	U = 0,0, p < 0,001
RANTES, ng/ml	606,7 (524,3 - 867,2)	300,9-2000,0	460,0 (365,0-480,0)	125,0-519,0	U = 63,0, p < 0,001
Caspase 1, pg/ml	159,1 (118,5-259,5)	87,0-400,0	50,0 (45,0-70,0)	12,5-100,0	U = 3,0, p < 0,001
TNFα, ng/ml	61,3 (45,5-88,5)	25,5-125,0	40,0 (31,2-42,5)	15,6-62,5	U = 96,5, p < 0,001
IL-1β, ng/ml	35,7 (29-44,3	22,8-160,0	13,8 (7,3-16,3)	3,9-31,2	U = 10,5, p < 0,001
VEGF, pg/ml	290,4 (164,6-481,8)	128,1-1500,0	125,0 (122,5-205,0)	23,4-260,0	U = 85,5, p < 0,001
TGF1β, pg/ml	490,0 (195,0-566,6)	110,0-810,0	140,0 (120,0-150,0)	31,2-180,0	U = 32,5, p < 0,001

Note: BAFF – B-lymphocyte activation factor, RANTES – T-lymphocyte activation factor, Caspase 1 – caspase 1, TNFα - tumor necrosis factor α, IL-1β – interleukin 1β, VEGF – vascular endothelial growth factor, TGF1β – transforming growth factor1β

Таблица 2.
Результаты исследования иммунных молекул у детей с нефритом вследствие СВ в период активных проявлений и ремиссии болезни

Показатель	Группа детей с нефритом при СВ (активные проявления)		Группа детей с нефритом при СВ (ремиссия)		Статистическая значимость различий
	Медиана (25%-75%)	Концентрация (min-max)	Медиана (25%-75%)	Концентрация (min-max)	
BAFF, нг/мл	2000,0 (954,0-5100,0)	400,0-10000,0	1129,0 (522,0-1940,0)	200,0-7800,0	T = 3,00, p < 0,001
RANTES, нг/мл	606,7 (524,3-867,2)	300,9-2000,0	372,0 (281,4-460,5)	167,0-1500,0	T = 0,00, p < 0,001
Caspase 1, пг/мл	159,1 (118,5-259,5)	87,0-400,0	112,2 (81,5-163,0)	10,0-400,0	T = 24,5, p = 0,04
TNFα, нг/мл	61,3 (45,5-88,5)	25,5-125,0	42 (31,0-50,0)	17,6-73,7	T = 0,00, p < 0,001
IL-1β, нг/мл	35,7 (29-44,3	22,8-160,0	27,4 (21,4-39,3)	13,0-51,5	T = 0,00, p < 0,001
VEGF, пг/мл	290,4 (164,6-481,8)	128,1-1500,0	150,0 (93,0-188,0)	42,6-260,0	T = 0,00, p < 0,001
TGF1β, пг/мл	490,0 (195,0-566,6)	110,0-810,0	185,1 (125,7-600,0)	90,8-60	T = 22,0, p = 0,02

Примечание: BAFF – фактор активации В-лимфоцитов, RANTES – фактор активации Т-лимфоцитов, Caspase 1 – каспаза 1, TNFα – фактор некроза опухоли α, IL-1β – интерлейкин 1β, VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста, TGF1β – трансформирующий фактор роста1β

Table 2.
Results of the study of immune molecules in children with nephritis due to SV during the period of active manifestations and remission of the disease

Parameter	Group of children with nephritis due to SV (active phase)		Group of children with nephritis due to SV (remission)		Statistical significance of differences
	Mediana (25%-75%)	Concentration (min-max)	Mediana (25%-75%)	Concentration (min-max)	
BAFF, ng/ml	2000,0 (954,0-5100,0)	400,0-10000,0	1129,0 (522,0-1940,0)	200,0-7800,0	T = 3,00, p < 0,001
RANTES, ng/ml	606,7 (524,3-867,2)	300,9-2000,0	372,0 (281,4-460,5)	167,0-1500,0	T = 0,00, p < 0,001
Caspase 1, pg/ml	159,1 (118,5-259,5)	87,0-400,0	112,2 (81,5-163,0)	10,0-400,0	T = 24,5, p = 0,04
TNFα, ng/ml	61,3 (45,5-88,5)	25,5-125,0	42 (31,0-50,0)	17,6-73,7	T = 0,00, p < 0,001
IL-1β, ng/ml	35,7 (29-44,3	22,8-160,0	27,4 (21,4-39,3)	13,0-51,5	T = 0,00, p < 0,001
VEGF, pg/ml	290,4 (164,6-481,8)	128,1-1500,0	150,0 (93,0-188,0)	42,6-260,0	T = 0,00, p < 0,001
TGF1β, pg/ml	490,0 (195,0-566,6)	110,0-810,0	185,1 (125,7-600,0)	90,8-60	T = 22,0, p = 0,02

Note: BAFF – B-lymphocyte activation factor, RANTES – T-lymphocyte activation factor, Caspase 1 – caspase 1, TNFα – tumor necrosis factor α, IL-1β – interleukin 1β, VEGF – vascular endothelial growth factor, TGF1β – transforming growth factor1β

Таблица 3.
Результаты исследования отдельных показателей метаболического статуса у детей с нефритом вследствие СВ

Показатель	Группа детей с нефритом при СВ, n = 17		Группа условно-здоровых детей, n = 30		Статистическая значимость различий
	Медиана (25%-75%)	Концентрация (min-max)	Медиана (25%-75%)	Концентрация (min-max)	
Адипонектин, нг/мл	17,3 (14,8-26,6)	1,6-32,9	93,9 (39,0-217,3)	17,6-601,0	U = 34,5, p < 0,001
Лептин, пг/мл	2132 (1937-2184)	1129-3279	1290 (402,2-1853)	51,5-2360	U = 89,0, p < 0,001
Обестатин, пг/мл	39,7 (19,9-54,9)	9,3-172,2	69,3 (47,9-257,5)	14,6-294,3	U = 106,5, p = 0,001
Витамин Д, 25 (OH) D, нг/мл	10,1 (6,1-12,1)	2,3-17,0	20,9 (12,2-32,0)	5,03-53,9	U = 82,5, p < 0,001

Table 3.
Results of the study of individual indicators of metabolic status in children with nephritis due to SV

Parameters	Group of children with nephritis due to SV, n = 17		Group of healthy children, n = 30		Statistical significance of differences
	Mediana (25%-75%)	Concentration (min-max)	Mediana (25%-75%)	Concentration (min-max)	
Adyponectin, ng/ml	17,3 (14,8-26,6)	1,6-32,9	93,9 (39,0-217,3)	17,6-601,0	U = 34,5, p < 0,001
Leptin, pg/ml	2132 (1937-2184)	1129-3279	1290 (402,2-1853)	51,5-2360	U = 89,0, p < 0,001
Obestatin, pg/ml	39,7 (19,9-54,9)	9,3-172,2	69,3 (47,9-257,5)	14,6-294,3	U = 106.5, p = 0,001
Vitamin D, 25 (OH) D, ng/ml	10,1 (6,1-12,1)	2,3-17,0	20,9 (12,2-32,0)	5,03-53,9	U = 82,5 p < 0,001

АГ и/или недостаточного ночного снижения АД у всех наблюдаемых.

Признаки структурной перестройки миокарда по результатам расчётных индексов ИММЛЖ и ОТСЛЖ выявлены в 40% случаев (8/20): гипертрофия миокарда концентрическая (ГК) у 3, гипертрофия миокарда дилатационная (ГД) у 3, ремоделирование концентрическое (РК) у 2. Масса миокарда левого желудочка (ММ) свыше 90-95 центилей у 3. По результатам УЗИ только у половины (4/8) обнаружены изменения: гипертрофия межжелудочковой перегородки (МЖП) у 2, толщина МЖП и задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) у 1-го и размер полости ЛЖ на 95 центили у одной девочки.

При исследовании в динамике ГД сохранялась у одного из трех (с признаками в дебюте), у другого сменилась на ГК, у третьего пациента расчетные индексы нормализовались. Из трех детей с ГК миокарда в дебюте, признаков кардиоремоделирования не выявлено лишь у одного, у двоих изменения оставались. РК сменилось на ГК у обоих пациентов. Из 12 детей с нормальной геометрией миокарда в дебюте болезни у четырех развились изменения – у трех ГК, у одного – ГД. У 5 из 7 детей с прогрессированием нефрита до тХБП отмечались признаки кардиоремоделирования (ГК). Необходимо отметить, что у двоих УЗИ картина была в норме. Представляется целесообразным шире внедрять в практику использование расчетных индексов (масса миокарда, ИММЛЖ и ОТСЛЖ) с целью раннего выявления начальных признаков ремоделирования миокарда в сравнении с УЗИ сердца для своевременной коррекции.

У детей с СВ толщина КИМ справа в среднем составила 0,39±0,03 мм (у здоровых (n = 37) 0,4±0,02 мм), слева – 0,41±0,02 мм (у здоровых 0,4±0,02) (p > 0,05).

Лечебная тактика предполагает максимально быстрое достижение ремиссии с достаточно агрессивной терапией индукции и последующей длительной поддерживающей терапией. 16 детей получили пульс терапию циклофосфаном от 2 до 9 введений из расчета 400-500 мг/м^2 на введение с интервалом либо 14, либо 30 дней, 4 пациента – пульс терапию метилпреднизолоном 1000 мг на введение от 3 до 8 инфузий в синхронизации с плазмаферезом от 5 до 10 процедур. Все дети получали преднизолон внутрь из расчета 2 мг/кг/сутки или 80 мг/сутки (стартовая доза) с последующим снижением. После пульс терапии пациент переводился на пероральный прием цитостатика (азатиоприн (n = 9), мофетила микофенолат (n = 2), эндоксан (n = 3)). Биологические агенты нами не использовались. На момент подготовки публикации одной девочке выполнена трансплантация почки.

Выявлены корреляционные связи ряда факторов с прогрессированием нефрита при СВ: возраст пациента (r = 0,4), рецидивирующий характер течения болезни (r = 0,8), потребность в ПЗТ в дебюте СВ (r = 0,4), повышение креатинина сыворотки в дебюте (r = 0,6), протеинурия нефротического уровня в дебюте (r = 0,6), расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ, r = –0,6), лимфоциты крови в дебюте (r = –0,4), персистирующая протеинурия (r = 0,5), персистирующая АГ (r = 0,5), концентрация VEGF в период обострения (r = 0,5) и вне обострения (r = 0,6), TGF1β в период обострения (r = 0,6), RANTES вне обострения (r = 0,4), адипонектин (r = –0,6), лептин (r = 0,6) и proBNP (r = 0,4). Прогностическая значимость факторов, ассоциированных с прогрессированием нефрита при СВ представлена в таблице 4.

Таблица 4. Прогностическая значимость факторов, ассоциированных с прогрессированием нефрита при системном васкулите

Факторы	Риск прогрессирования AR (±95%ДИ)	p
рецидивирующее течение болезни	88% (47-99%)	<0,001
персистирующая протеинурия нефротического уровня	62% (32-86%)	0,02
креатинин в дебюте > 300 мкмоль/л	100% (29-100%)	0,049
снижение рСКФ в дебюте СВ менее 45мл/мин/1,73м^2	70% (35-93%)	0,02
VEGF в динамике болезни свыше 150 пг/мл	83% (36-99%)	0,01
снижение лимфоцитов в дебюте СВ менее 25%	60% (27-86%)	0,01
адипонектин сыворотки менее 24 нг/мл	55% (23-83%)	0,04
обестатин сыворотки менее 50 пг/мл	55% (23-83%)	0,04

Table 4. Prognostic significance of factors associated with the progression of nephritis in systemic vasculitis

Factors	Absolute risk of progression AR (±95%CI)	p
Relapsing course of SV	88% (47-99%)	<0,001
Persistent nephrotic proteinuria	62% (32-86%)	0,02
Creatinine level at onset > 300 mcmol/l	100% (29-100%)	0,049
eGFR at onset < 45мл/мин/1,73м^2	70% (35-93%)	0,02
VEGF during relapse 150 pg/ml	83% (36-99%)	0,01
Lymphocytes at onset less 25%	60% (27-86%)	0,01
Serum adyponectin < 24 ng/ml	55% (23-83%)	0,04
Serum obestatin < 50 pg/ml	55% (23-83%)	0,04

Обсуждение

СВ в детском возрасте часто манифестирует с общих конституциональных симптомов (повышенной утомляемости, потери аппетита и др.), характеризуется полиорганным и генерализованным поражением, по нашим данным в 75% случаев ассоциируется с АНЦА. Необходимо отметить, что у взрослых ААВ встречается чаще у мужчин, а в детской популяции – у девочек (80%) [1, 2, 5].

Почечные проявления СВ в дебюте отмечаются в высоком проценте случаев (65%) и варьируют от изолированных изменений в анализе мочи (50%) до развития ОПП, требующего ПЗТ (15%), что также согласуется с данными литературных источников [1-7]. Нарушение функции почек уже в дебюте СВ случается у 65%, из них у 55% прогрессирует до тХБП. Рядом авторов показана связь олигурии, снижения СКФ менее 30 мл/мин/1,73м^2 в дебюте, выраженной персистирующей протеинурии и хронических изменений клубочков с неблагоприятным «почечным» прогнозом [1, 3, 4]. Результаты собственных исследований (рецидивирующее течение болезни, персистирующая протеинурия нефротического уровня, повышение уровня креатинина в дебюте болезни свыше 300 мкмоль/л, снижение рСКФ в дебюте СВ менее 45мл/мин/1,73м^2) подтверждают данные источников литературы.

Из внепочечных необходимо отметить поражение кожи, артралгии и миалгии (60%), рецидивирующие инфекции верхних дыхательных путей (60%), риносинуситы, вовлечение легких (50%) и глаз (25%). Включение компьютерной томографии в протокол диагностики поражений легких позволяет чаще находить изменения, не выявляемые при проведении рентгенографии [6-9].

Течение МП, как и поражение почек при нем, более тяжелое, чем ГСП. Из 6 наших АНЦА позитивных, достигших тХПН пациентов, у 5 выявлялись АТ к МПО. Из 4 с перенесенным ОНМК (все МПО-позитивные) – трое прогрессировали до тХБП. Легочные симптомы при МП отмечены реже, чем при ГСП, но все пациенты с одновременным вовлечением легких и почек вышли на тХБП в пределах одного года. ГН у пациентов с МП чаще ассоциировался с высокой частотой хронических поражений, тогда как при ГСП наблюдалось большее число интактных клубочков. Гломерулосклероз был более выражен у МРО-АНЦА позитивных, что подтверждается и другими авторами [2, 4, 9, 10, 12].

В большинстве случаев микроскопически при СВ отмечался малоиммунный некротизирующий ГН с полулуниями, в 4 случаях – свечение 2/3+++ только IgM или слабовыраженное 0/1/2++ других классов иммуноглобулинов и комплемента С3, С1q. Экстракапиллярная пролиферация (ЭП) не выявлена только у двух пациентов. Наличие клеточных полулуний ассоциировалось с улучшением функции почек, независимо от исходной СКФ. Хроническое воспаление (гломерулосклероз, интерстициальный фиброз, тубулярная атрофия с кистозом), фиброзные полулуния коррелировали с потребностью в ПЗТ с ранних этапов заболевания и плохим «почечным» прогнозом [4, 10-12]. В отличие от Plumb LA и соавторов, мы проследили связь прогрессирования нефрита до тХБП с наличием МПО-АНЦА [12]. Более длительное время от момента появления первых симптомов до постановки диагноза, наряду с высокими показателями активности васкулита также ассоциировались с плохим «почечным» исходом.

Рецидивирующее течение отмечалось у пяти, среди них трое МРО-позитивных и одна девочка с одновременным выявлением и АТ к МРО, и к ГБМ. У этой 17-летней пациентки морфологически описана ЭП 7/13 клубочков, распространенный фибриноидный некроз капилляров, глобальный 3/13 и сегментарный 5/13 гломерулосклероз, интерстициальный фиброз, воспалительная инфильтрация, гранулярная экспрессия 0/1+ IgA, M и G в несклерозированных участках клубочков, капсуле и стенках мелких почечных артерий. Линейного характера свечения не было, что расценено как антиГБМ-компонент и неблагоприятный прогностический маркер. Летальный исход произошел у одного PR3-позитивного мальчика в связи с инфекционными осложнениями.

Следует отметить высокую частоту АГ как в период активных проявлений болезни (85%), так и на фоне проводимой поликомпонентной гипотензивной терапии (70%), наличие ночной АГ и/или недостаточного ночного снижения АД у всех наблюдаемых, что также согласуется с данными литературных источников [12, 13]. АГ не только отражает степень поражения почечной паренхимы, но и является существенным и независимым фактором риска снижения почечной функции и развития кардиоваскулярного поражения [1, 2]. Значимое снижение уровня адипонектина, витамина Д, обестатина, повышение лептина подтверждает атерогенную направленность метаболических нарушений и позволяет отнести пациентов с нефритом при СВ в группу высокого риска раннего развития кардиоваскулярных нарушений.

Существенное повышение концентрации маркеров активации Т- и В-лимфоцитов (RANTES, BAFF), провоспалительных молекул (caspase 1, TNFα, IL1β), а также маркеров эндотелиальной дисфункции (VEGF и TGF1β) у детей с нефритом вследствие СВ в сравнении со здоровыми отражает их вклад в иммунопатогенез заболевания. Edelbauer M. и соавт. проанализировали маркеры активации иммунной системы (RANTES, BAFF), компоненты комплемента, активации эндотелиальных клеток (sVCAM-1) у 22 детей с люпус нефритом (ЛН), 13 с нефротическим синдромом и 20 здоровых соответствующего возраста для определения параметров, коррелирующих с активностью ЛН. Фрагменты комплемента альтернативного (Bb, $p = 0{,}0004$), классического (C3d-CIC, $p < 0{,}0001$) и общего пути (C5a, $p < 0{,}0001$), уровни BAFF ($p < 0{,}0001$), RANTES ($p = 0{,}0002$) и sVCAM-1 ($p = 0{,}0004$) были значимо выше у пациентов с активным по сравнению с неактивным ЛН. По мнению авторов, сильная корреляционная связь фрагментов активации комплемента с маркерами активации иммунной системы и эндотелиоцитов, может иметь большое значение для выявления ранних обострений или ремиссии ЛН у детей, может оказаться полезным при оценке новых методов лечения и при определении показаний к их назначению. Согласно полученным результатам собственных исследований, значимое снижение концентрации молекул активации Т- и В-лимфоцитов (RANTES, BAFF), провоспалительных (caspase 1, TNFα, IL1β) и эндотелиальной дисфункции (VEGF и TGF1β) в период ремиссии СВ позволяет использовать их в качестве маркеров активности заболевания. Повышение VEGF в динамике болезни свыше 150 пг/мл, снижение уровня адипонектина сыворотки менее 24 нг/мл, обестатина сыворотки менее 50 пг/мл связаны с прогрессирующим течением нефрита при СВ.

Заключение

СВ в детском возрасте сопряжен с тяжелым органным поражением и смертностью (5%). Нефрит значительно отягощает прогноз заболевания, нарушение функции почек в дебюте болезни отмечается в 65%, прогрессирование до тХБП в 35% случаев. МРО АНЦА-позитивные пациенты демонстрируют худший «почечный» прогноз. В большинстве случаев (80%) микроскопически при СВ описывается малоимунный некротизирующий ГН с экстракапиллярной пролиферацией (90%). Наличие клеточных полулуний ассоциируется с улучшением функции почек, независимо от исходной СКФ, а хронического воспаления с потребностью в ПЗТ с ранних этапов заболевания и плохим «почечным» прогнозом.

Значимое повышение концентрации маркеров активации Т- и В-лимфоцитов (RANTES, BAFF), провоспалительных (caspase 1, TNFα, IL1β) и маркеров эндотелиальной дисфункции (VEGF и TGF1β) у детей с нефритом вследствие СВ в сравнении со здоровыми, а также снижение вышеприведенных молекул в период ремиссии СВ позволяет использовать их в качестве маркеров активности заболевания. Высокая частота АГ как в период активных проявлений болезни (85%), так и на фоне проводимой поликомпонентной гипотензивной терапии (70%), наличие ночной АГ и/или недостаточного ночного снижения АД у всех наблюдаемых, признаки кардиоремоделирования (40%), атерогенная направленность метаболических нарушений позволяет отнести пациентов с нефритом при СВ в группу высокого риска раннего развития кардиоваскулярных нарушений, что требует тщательного мониторинга и своевременной коррекции.

Рецидивирующее течение болезни, персистирующая протеинурия нефротического уровня, креатинин в дебюте СВ более 300 мкмоль/л, снижение рСКФ в дебюте менее 45мл/мин/1,73м^2, концентрация VEGF в период ремиссии болезни свыше 150 пг/мл, снижение лимфоцитов в дебюте СВ менее 25%, адипонектин сыворотки менее 24 нг/мл, обестатин сыворотки менее 50 пг/мл связаны с прогрессированием нефрита при системном васкулите.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES

1. Sinico R.A., Di Toma L., Radice A. Renal involvement in anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody associated vasculitis. *Autoimmun Rev*, 2013, vol. 12, no. 4, pp. 477-482. doi: 10.1016/j.autrev.2012.08.006.
2. Calatroni M., Oliva E., Gianfreda D., Gregorini G., Allinovi M., Ramirez G.A., Bozzolo E.P., Monti S., Bracaglia C. et al. ANCA-associated vasculitis in childhood: recent advances. *Ital J Pediatr*, 2017, vol. 5, no. 43(1), pp. 46. doi: 10.1186/s13052-017-0364-x.
3. McAdoo S.P., Tanna A., Hrušková Z., Holm L. Weiner M., Arulkumaran N., Kang A., Satrapová V., Levy J., Ohlsson S., Tesar V., Segelmark M., Pusey D.C. Patients double-seropositive for ANCA and anti-GBM antibodies have varied renal survival, frequency of relapse, and outcomes compared to single-seropositive patients. *Kidney Int*, 2017, vol. 92, no. 3, pp. 693-702. doi: 10.1016/j.kint.2017.03.014.
4. Berden A.E., Ferrario F., Hagen E.C., Jayne D.R., Jennette J.C., Joh K., Neumann I., Noël L.-H., Pusey C.D., Waldherr R., Bruijn J.A., Bajema I.M. Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*, 2010, vol. 21, no. 10, pp. 1628-1636. doi: 10.1681/ASN.2010050477.
5. Hirano D., Ishikawa T., Inaba A., Sato M., Shinozaki T., Iijima K., Ito S. Epidemiology and clinical features of childhood-onset anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a clinicopathological analysis. *Pediatr Nephrol*, 2019, vol. 34, no. 8, pp. 142501433. doi: 10.1007/s00467-019-04228-4.
6. Bezerra A.S., Polimanti A.C., de Carvalho Fürst R.V., Corrêa J.A. Algorithm for diagnosis of primary vasculitides. *J Vasc Bras*, 2019, vol. 18, pp. e20180092. doi: 10.1590/1677-5449.009218. eCollection 2019.
7. de Graeff N., Groot N., Brogan P., Ozen S., Avcin T., Bader-Meunier B., Dolezalova P., Feldman B.M., Kone-Paut I., Lahdenne P. et al. European consensus-based recommendations for the diagnosis and treatment of rare paediatric vasculitides - the SHARE initiative. *Rheumatology (Oxford)*, 2019, vol. 58, no. 4, pp. 656-671. doi: 10.1093/rheumatology/key322.
8. Chipczyńska B., Grałek M., Hautz W., Zegadło-Mylik M., Kocyła-Karczmarewicz B., Kanigowska K., Seroczyńska M., Kepa B., Klimczak-Slaczka D. Orbital tumor as an initial manifestation of Wegener's granulomatosis in children: a series of four cases. *Med Sci Monit*, 2009, vol. 15, no. 8, pp. CS135-138.
9. Jennette J.C., Nachman P.H. ANCA Glomerulonephritis and Vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2017, vol. 12, no. 10, pp. 1680-1691. doi:10.2215/CJN.02500317.
10. Kouri A.M., Andreoli S.P. Clinical presentation and outcome of pediatric ANCA-associated glomerulonephritis. *Pediatr Nephrol*, 2017, vol. 32, no. 3, pp. 449-455. doi: 10.1007/s00467-016-3490-6.
11. Schnabel A., Hedrich C.M. Childhood Vasculitis. *Front Pediatr*, 2019, vol. 6, pp. 421. doi: 10.3389/fped.2018.00421. eCollection 2018.
12. Plumb L.A., Oni L., Marks S.D., Tullus K. Paediatric anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis: an update on renal management. *Pediatr Nephrol*, 2018, vol. 33, no. 1, pp. 25-39. doi: 10.1007/s00467-016-3559-2.
13. Monti S., Robson J., Klersy C., Kraven A., Montecucco C., Watts R., Merkel P.A., Luqmani R. Early development of new cardiovascular risk factors in the systemic vasculitides. *Clin Exp Rheumatol*, 2019, Sep 6. [Online ahead of print].
14. Edelbauer M, Kshirsagar S, Riedl M, Haffner D, Billing H, Tönshoff B, Ross S, Dötsch J, Amon O, Fehrenbach H, Steuber C, Beissert A, Hager J, Wechselberger G, Weber LT, Zimmerhackl LB. Markers of childhood lupus nephritis indicating disease activity. Pediatr Nephrol. 2011 Mar;26(3):401-10. doi: 10.1007/s00467-010-1720-x. Epub 2010 Dec 22

Поступила 10.02.2020