

© Н.Д. Савенкова, 2019  
УДК 616.136.7-002-08-053.2-053.6

*Н.Д. Савенкова\**

## СТРАТЕГИЯ ТЕРАПИИ ANCA-АССОЦИИРОВАННЫХ РЕНАЛЬНЫХ ВАСКУЛИТОВ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Кафедра факультетской педиатрии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

### РЕФЕРАТ

В статье представлены терминология и классификация в соответствии с International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides (2012), клинико-иммунологические и морфологические проявления, стратегия терапии и исход ренальных васкулитов, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА) (микроскопического полиангиита, гранулематоза с полиангиитом Вегенера, эозинофильного гранулематоза с полиангиитом Чарга–Стросса) у детей и подростков. Антитела класса IgG к MPO и PR3, гистопатологические изменения в почечных биоптатах считают золотым стандартом в диагностике АНЦА-гломерулонефрита. В соответствии с рекомендациями The European Vasculitis Study Group (EUVAS) у взрослых пациентов АНЦА-ассоциированным васкулитом приведено описание категорий тяжести заболевания: локализованная, ранняя системная, тяжелая, генерализованная, рефрактерная. Представлен алгоритм терапии АНЦА-ассоциированного васкулита, рекомендованный EULAR (2009) для взрослых пациентов и адаптированный для детей L.A. Plumb et al. (2018), который предусматривает дифференцированный подход к индукции ремиссии при локализованной, ранней системной, тяжелой, генерализованной, рефрактерной категориях тяжести и поддерживающей терапии при локализованной, ранней системной, генерализованной категориях, второй линии терапии. В большинстве случаев АНЦА-ассоциированных ренальных васкулитов у детей и подростков именно поражение почек, манифестирующее быстро прогрессирующим гломерулонефритом с острым повреждением почек, определяет тяжесть и прогноз исхода в терминальную уремию. Представляется важным и необходимым в протоколах терапии АНЦА-ассоциированного васкулита включать стратегию ведения до диализа и на диализе быстро прогрессирующего гломерулонефрита с острым повреждением почек у детей и подростков.

**Ключевые слова:** ANCA-ассоциированный васкулит, гломерулонефрит, терапия, дети и подростки

*N.D. Savenkova\**

## TREATMENT STRATEGY ANCA-ASSOCIATED RENAL VASCULITIDES IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

Department of faculty pediatrics, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint -Petersburg, Russia

### ABSTRACT

The article presents the terminology and classification in accordance with the International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides (2012), clinical, immunological and morphological manifestations, therapy strategy and outcome of Antineutrophil cytoplasmic antibody vasculitides (ANCA) renal associated vasculitis (microscopic polyangiitis, granulomatosis with Wegener's polyangiitis, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis Churg-Strauss) in children and adolescents. IgG class antibodies to MPO and PR3, histopathological changes in renal biopsy specimens are considered the gold standard in the diagnosis of ANCA-glomerulonephritis. Following the recommendations of The European Vasculitis Study Group (EUVAS) in adult patients, ANCA-associated vasculitis describes the categories of disease severity: localized, early systemic, severe, generalized, refractory. An algorithm for the treatment of ANCA-associated vasculitis, recommended by EULAR (2009) for adult patients and adapted for children of L.A. Plumb et al (2018), which provides for a differentiated approach to the induction of remission in localized, early systemic, severe, generalized, refractory categories of severity and supportive therapy in localized, early systemic, generalized categories, second-line therapy. In most cases of ANCA-associated renal vasculitis in children and adolescents, it is kidney damage that manifests rapidly progressive glomerulonephritis with acute kidney damage, determines the severity and prognosis of outcome in terminal uremia. It seems important and necessary in the treatment protocols of ANCA-associated vasculitis to include a strategy for pre-dialysis and dialysis of rapidly progressive glomerulonephritis with acute kidney damage in children and adolescents.

**Keywords:** ANCA-associated vasculitis, glomerulonephritis, therapy, children and adolescents

Для цитирования: Савенкова Н.Д.\* Стратегия терапии ANCA-ассоциированных ренальных васкулитов у детей и подростков. Нефрология 2019; 23 (5): 107–115. doi:10.24884/1561-6274-2019-23-5-107-115

For citation: Savenkova N.D. \* Treatment strategy ANCA-associated renal vasculitides in children and adolescents. Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (5): 107–115 (In Rus.). doi:10.24884/1561-6274-2019-23-5-107-115

\*Савенкова Н.Д. 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, ФГБОУ «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», кафедра факультетской педиатрии, Тел.: (812) 416-52-66; E-mail: savenkova.n.spb@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9415-4785

Таблица 1 / Table 1

**Номенклатура и классификация васкулитов, принятая International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides (2012) [5,6]**  
**Nomenclature and classification for vasculitides adopted by the 2012 International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides (2012) [5,6]**

---

<i>Крупного калибра васкулит</i>
Артериит Takayasu
Гигантоклеточный артериит
<i>Среднего калибра васкулит</i>
Узелковый полиартериит
Кавасаки (Kawasaki) болезнь
<i>Мелкого калибра васкулит</i>
<i>ANCA-ассоциированный васкулит</i>
Микроскопический полиангиит (Microscopic Polyangiitis)
Гранулематоз с полиангиитом Вегенера (Wegener)
Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (Чарга–Стросса /Churg–Strauss)
<i>Иммунокомплексный мелкого калибра васкулит</i>
С антителами к GBM заболевание
Криоглобулинемический васкулит
IgA васкулит (Шенлейна–Геноха)
Гипокомплементарный уртикарный васкулит (Анти-C1g васкулит)

---

Терапия ANCA-ассоциированных ренальных васкулитов / Anti neutrophil cytoplasmic antibody vasculitides является актуальной проблемой педиатрической нефрологии. Актуальность проблемы обусловлена высокой частотой развития при ANCA-ассоциированных васкулитах гломерулонефрита (ГН) с острым повреждением почек (ОПП), отсутствием общепринятых педиатрических протоколов лечения.

В литературе используется терминология: ANCA-ассоциированный васкулит (микроскопический полиангиит/microscopic polyangiitis), гранулематоз с полиангиитом Вегенера/ granulomatosis with polyangiitis Wegener; эозинофильный гранулематоз с полиангиитом Чарга–Стросса/ eosinophilic granulomatosis with polyangiitis Churg–Strauss) [1–8]. В нефрологию введено понятие ANCA-ассоциированный ренальный васкулит/ ANCA-associated renal limited vasculitis на основании того, что поражение почек в дебюте и рецидивах является основным проявлением, определяющим тяжесть и прогноз [1–8].

#### **Классификация васкулитов**

Классификация системных васкулитов основана на калибре вовлеченных в иммунопатологический процесс сосудов (крупного калибра, среднего калибра, среднего и мелкого калибра, мелкого калибра васкулит) [1–6]. В соответствии с номенклатурой и классификацией васкулитов, International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides (2012), ANCA-ассоциированные васкулиты мелкого калибра классифицируют по степени некротизирующего и гранулематозного повреждения как: микроскопический полиангиит (Microscopic Polyangiitis); гранулематоз Вегенера (Wegener Granulomatosis); эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (Чарга–Стросс/Churg–Strauss) (табл. 2) [5,6].

#### **Патогенез ANCA-ассоциированных васкулитов**

В развитии ANCA-ассоциированного васкулита у детей важное значение придают причинно-значимым инфекционным факторам (герпес вирусная 1/2, 4, 5, 6 типов, хламидийная, микоплазмозная, бактериальная, микотическая и другие), которые выявляют при манифестации васкулита, в процессе иммуносупрессивной терапии в 12–72 % [1–3, 8], по нашим данным – в 100 %.

В патогенезе ANCA-ассоциированного васкулита доказана роль В-лимфоцитов, продуцирующих ANCA. Т-клеточные цитокины влияют на активность В-клеток через поверхностные рецепторы, после активации и созревания В-клетки пере-

мещаются в участки воспаления. Пролиферация и дифференциация В-лимфоцитов медируется CD 20-поверхностным антигеном, который экспрессирован на В-лимфоцитах. В-клеточный рецептор имеет комплекс корцепторов CD 19 и CD 21 [8]. Известно, что нейтрофильные гранулоциты (НГ) – короткоживущие клетки (6 ч–3 сут) в естественном иммунном ответе осуществляют противомикробную защиту в течение первых 96 ч инфицирования (захват возбудителя и уничтожение с помощью продукции свободных радикалов и протеаз, кислородозависимого «респираторного взрыва» и кислородонезависимого механизма). Апоптоз НГ играет важную роль в прекращении острой воспалительной реакции. Макрофаг поглощает апоптотический НГ. Моноциты также поглощают микроорганизмы как в крови, так и в тканях. Фактор некроза опухоли (TNF-α) вызывает апоптоз НГ или, наоборот, активизирует НГ [7–9].

В механизме повреждения эндотелия сосудов мелкого калибра при ANCA-ассоциированном васкулите играют роль НГ, активированные TNF-α-α, что приводит к мобилизации протеиназы-3 (PR-3) и миелопероксидазы (MPO) из гранул на поверхность клетки НГ, что позволяет ANCA связать антигенные мишени PR-3 протеиназу-3 и MPO-миелопероксидазу [7–12]. Антигенные мишени из гранул нейтрофилов или лизосом моноцитов (PR-3 протеиназа-3, MPO-миелопероксидаза) связываются с ANCA (antineutrophil cytoplasmic

autoantibodies), вызывая повреждение эндотелия мелких сосудов [1, 7–12].

M. Chen et al. (2009, 2013), J. Yuan, M. Chen, Zhao M-H (2013), D. Noone, D. Hebert, C. Libht (2018) [9–12] в патогенезе ANCA-ассоциированных васкулитов отводят главную роль активации системы комплемента по альтернативному пути с образованием C5a, взаимодействию C5a и C5aR (CD88), приводящему к дегрануляции нейтрофилов [9–12]. Компоненты комплемента C5a, C3a, C4a являются провоспалительными факторами (хемоаттрактанты, активаторы продукции цитокинов, индукторы окислительного взрыва, дегрануляции клеток) [9–12].

ANCA-MPO НГ / ANCA-PR3 НГ, активация комплемента по альтернативному пути повреждают эндотелий сосудов мелкого калибра [1–3, 9–12].

Диагноз ANCA-ассоциированного васкулита устанавливают у детей и подростков на основании результатов клинико-иммунологического, морфологического, функционального методов исследований [1–4]. Диагностически значимым является обнаружение в крови антител класса IgG к миелопероксидазе НГ (MPO-ANCA), антител класса IgG к протеиназе-3 НГ (PR3-ANCA), активации системы комплемента по альтернативному пути, оценка состояния функции почек [7–12]. Детям и подросткам, имеющим клинические си-

стемные и ренальные проявления васкулита, повышение MPO-ANCA и/или PR3-ANCA, показано выполнение биопсии почки для установления морфологического диагноза. Повышение антител класса IgG к MPO НГ и PR3 НГ, гистопатологические изменения в биоптатах почки являются стандартом в диагностике ANCA-гломерулонефрита [7–14].

#### Морфологические изменения при ANCA-ассоциированном гломерулонефрите

Детям и подросткам при клинических и иммунологических признаках ANCA-ассоциированного васкулита показано проведение биопсии почки для установления морфологического диагноза.

В разработанной А.Е. Berden, F. Ferano, E.C. Hagen et al. (2010) гистопатологической классификации ANCA-ассоциированных гломерулонефритов выделено 4 класса морфологических изменений (фокальный, полулунный, смешанный, склеротический). Авторами продемонстрированы низкие показатели почечной выживаемости при смешанном и склеротическом классах [13]. E. Muso et al. (2013) демонстрируют патологические параметры, показывающие активные или хронические гломерулярные, тубулоинтерстициальные и васкулярные изменения при ANCA-ассоциированных васкулитах в Японии в сравнении с European Vasculitis Study Group (EUVAS) [14], табл. 2.

Таблица 2 / Table 2

### Патологические параметры, показывающие эволюцию активных и хронических изменений при ANCA-ассоциированных васкулитах [14] Pathological parameters nominated for evaluation of active and chronic lesion in ANCA-related vasculitis [14]

Гломерулярные изменения	
Активные Мезангиопролиферативный Эндокапиллярная гиперклеточность Полный некроз Формирование клеточных, фиброзных полулуний >50 % /50 % Разрыв капсулы Боумена	Хронические изменения Склеротические изменения Глобальный склероз Сегментарный склероз Фиброзные полулуния >50 % /< 50 % Адгезия Коллапс
Тубулоинтерстициальные изменения	
Активные Тубулит Повреждение базальной мембраны канальцев Интерстициальная клеточная инфильтрация Гранулематозное повреждение Перитубулярный капиллярит*	Хронические изменения Атрофия канальцев Интерстициальный фиброз
Сосудистые изменения	
Активные Некротизирующие Эндоартериит Клеточная инфильтрация Тромбоэмболизм Гранулематозные повреждения	Хронические изменения Артериосклероз

\* Параметр не номинирован в EUVAS.

### **Клинические проявления ANCA-ассоциированного васкулита**

**Микроскопический полиангиит (Microscopic Polyangiitis)** характеризуется некротизирующим поражением мелких сосудов (капилляров, венул, артериол), протекающим в 78–90 % с некротизирующим быстро прогрессирующим гломерулонефритом (ГН), в 60 % легочными проявлениями, в 75 % повышением рANCA/МРО (миелопероксидаза) [1–4, 8, 15, 16]. Клинические симптомы при микроскопическом полиангиите вариабельны: миалгии, артриты, артралгии, кожная пурпура или эритема, контактная кровоточивость, боли в животе, поражение легких, желудочно-кишечные кровотечения, поражение глаз и ЛОР-органов, лихорадка, артериальная гипертензия, изолированный мочевого синдром (гематурия, протеинурия) или прогрессирующий ГН с почечной недостаточностью (78–90 %), требующий диализа (50–60 %), высокий титр антител р-ANCA/МРО-миелопероксидаза (75 %) [1–4, 8, 10, 15, 16]. На частую манифестацию микроскопического полиангиита с пульмоноренальным синдромом и быстро прогрессирующим ГН с ОПП в 60–70 %, высоким титром р-ANCA/МРО указывают авторы [1–4, 8, 10, 15, 16]. У детей и подростков с ANCA-ассоциированным ренальным васкулитом/ANCA-associated renal limited vasculitis педиатры-нефрологи устанавливают ОПП. Вначале в течение нескольких недель или месяцев патология почек у детей и подростков с микроскопическим полиангиитом характеризуется минимальным мочевым синдромом (гематурия, протеинурия) с сохранной функцией почек, а к моменту постановки диагноза быстро прогрессирующим ГН (с нефритическим или нефротическим синдромом с гематурией и/или артериальной гипертензией) и ОПП, требующим заместительной почечной терапии гемодиализом. После начальной и рецидива терапии микроскопического полиангиита с быстро прогрессирующим ГН и ОПП у детей и подростков устанавливают исходы в ремиссию с восстановлением функции, не требующие диализа, или диализ-зависимые рецидивы, исход в терминальную почечную недостаточность.

**Гранулематоз с полиангиитом Вегенера** характеризуется гранулематозным воспалением и некротизирующим поражением мелких и средних сосудов, ассоциирован в 50–70 % с ГН, повышением ANCA к PR3 протеиназе НГ [1–4, 8, 10, 15, 16]. Клинические проявления васкулита Вегенера характеризуются гранулематозным поражением слизистых оболочек носоглотки, рта

(синуситом, кровянисто-гнойными выделениями из носа, язвенным стоматитом), гематурией, протеинурией или быстро прогрессирующим ГН (с нефритическим или нефротическим синдромом с гематурией и/или артериальной гипертензией) и почечной недостаточностью, поражением трахеи, бронхов и легких (кашель, кровохарканье, пневмонии, плевриты), глаз (конъюнктивитом, кератитом, увеитом, симптом «красных глаз»), отитом, лихорадкой, нейропатией, повышением ANCA к PR3 протеиназе НГ (70–90 %) [1–4, 8, 15, 16]. Диагноз гранулематоза Вегенера устанавливают на основании некротизирующего и гранулематозного поражения почек, ЛОР-органов, легких, трахеи и бронхов, сосудов мелкого калибра, повышении МРО-ANCA или PR3-ANCA [1–4, 8, 10, 15, 16].

**Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (Чарга–Стросс/Churg–Strauss)** характеризуется аллергическим гранулематозом и ингиитом [1–4, 8, 15, 16]. Т-клеточная дисрегуляция – результат IL-5 индуцированной эозинофилии при эозинофильном гранулематозе с полиангиитом Чарга–Стросса [15, 18]. Ведущими симптомами эозинофильного гранулематоза с полиангиитом у детей и подростков являются бронхиальная астма (90 %), эозинофилия  $\geq 10\%$  в клиническом анализе крови (90–100 %), экстравазкулярная эозинофилия по данным биопсии, легочные инфильтраты, гаймориты, патология почек 20 % (нефротический синдром и/или гематурия, с сохранной функцией почек), повышение МРО и PR3 [1–4, 8, 10, 15, 16]. Часто у детей выявляют гипериммуноглобулинемию IgE, проявления атопического дерматита, реже гастроинтестинальную и сердечно-сосудистую патологию, нейропатию [1–4, 10, 15, 16].

### **Терапия ANCA-ассоциированного васкулита у детей и подростков**

У детей и подростков с ANCA-ассоциированным васкулитом (гранулематоз Вегенера/ микроскопический полиангиит) с ГН иммуносупрессивная терапия пульс-кортикостероидами, комбинированная терапия кортикостероидами и пульсциклофосфамидом или ММФ применяется как первая линия [1–3, 8, 10, 15, 16]. При тяжелых манифестации или рецидиве ANCA-ассоциированного ренального васкулита (гранулематоз Вегенера/ микроскопический полиангиит) у детей высокие дозы глюкокортикоидов и циклофосфана в качестве первой линии терапии назначаются минимум 3 и максимум 6 мес [10, 15, 16].

В соответствии с рекомендациями S. Ozen, P. Orhan (2016) [1] детям с микроскопическим полиангиитом назначается преднизолон в макси-

мальной дозе 1–2 мг/кг/сут, затем продолжают его в минимальной терапевтической и циклофосфамид 2 мг/кг/сут через рот или внутривенно в пульсовых дозах 0,75 г/м<sup>2</sup> каждые 3–4 нед (с мезной) для индукции ремиссии.

S. Takahashi et al. (2016) [2] с целью индукции ремиссии ANCA-ассоциированного васкулита (гранулематоз Вегенера/ микроскопический полиангиит) рекомендуют метилпреднизолон-пульс и циклофосфан: метилпреднизолон в пульсовых дозах 400–600 мг/м<sup>2</sup> (максимальная доза не более 1000 мг) внутривенно в течение 3–5 последовательных дней, далее преднизолон в максимальной дозе 1,5–2, мг/кг/сут через рот (максимальная доза 60 мг/сут) 4 нед, далее в сниженной дозе в течение 6–12 мес.

A. Bakalloglu и S. Ozen (2008) [3] детям с ANCA-ассоциированным васкулитом применяют схему глюкокортикоидной терапии, включающую внутривенно в пульсовых дозах №1–3 (15–30 мг/кг/сут, максимальная доза 0,75–1 г/сут), далее преднизолонотерапию в дозе 1,5 мг/кг/сут через рот (максимальная доза 60 мг/сут), далее не ранее 2–4 нед снижение до 1,0 мг/кг/сут, каждые 2 нед снижение, в дозе 10 мг/сут в течение 1 года и более после достижения ремиссии. С учетом аллергических проявлений детям с синдромом Чарга–Стросса используется преднизолонотерапия в дозе 2–1 мг/кг/сут через рот, при достижении ремиссии – в сниженной дозе продолжительным курсом [15, 16].

Развитие токсичности, инфекционных осложнений и иммунодефицитных состояний, малая эффективность цитостатической пульс-терапии циклофосфаном у пациентов с ANCA-ассоциированным васкулитом диктуют изменение стратегии цитостатической терапии [17, 18].

D. Jayne (2013) в новой стратегии терапии ANCA-ассоциированного васкулита важнейшим считает повышение эффективности, снижение токсичности иммуносупрессивной терапии циклофосфаном [17].

D. Jayne (2013), L. Guillevin (2013) рекомендуют использовать метотрексат и микофенолат мофетил как альтернативную циклофосфану терапию у пациентов с ANCA-ассоциированным васкулитом [17, 18].

В протоколы лечения пациентов с ANCA-ассоциированным васкулитом включен ингибитор синтеза нуклеотидов (микофенолат мофетил). F. Vanoni et al. (2010) показали эффективность терапии микофенолат мофетил (ММФ) при микроскопическом полиангиите у детей [15].

D. Jayne (2013) [17] с учетом патогенеза ANCA-ассоциированного васкулита обосновывает применение у пациентов антител к CD 20-поверхностному антигену В-лимфоцитов–Rituximab.

Сравнительное исследование J. Stone и соавт. (2010) демонстрирует у пациентов с ANCA-ассоциированным васкулитом эффективность терапии ритуксимабом и азатиоприном. Пациенты получали преднизолонотерапию в течение 6 мес – азатиоприн или ритуксимаб. Через 18 мес авторы отметили рецидивы у пациентов, получающих ритуксимаб в 32 %, у получающих азатиоприн в 29 % [19]. Терапия антителами к CD 20-поверхностному антигену В-лимфоцитов–Rituximab применяется при ANCA-ассоциированном васкулите у детей, включена в практические рекомендации.

Считают, что отсутствие терапевтического эффекта от внутривенной пульс-терапии метилпреднизолоном или циклофосфаном у детей и взрослых пациентов с тяжелым поражением почек или легочным кровотечением является показанием для назначения плазмафереза или внутривенных инфузий иммуноглобулина [10, 18, 20–23].

Плазмаферез в комбинации с иммуносупрессией, впервые примененный при синдроме Goodpasture в 1977 году, в течение многих лет считается эффективным методом терапии пациентов с тяжелым поражением почек или легочным кровотечением при быстро прогрессирующем с почечной недостаточностью ГН, ANCA-ассоциированным васкулитом [10, 18, 20–22].

E. Wright et al. (2006) показали эффективность плазмафереза при васкулитах у детей [20]. G. Walters (2018) в обзоре литературы делает заключение, у детей и взрослых с ANCA-ассоциированным васкулитом терапия плазмаферезом и пульс-преднизолоном снижает риск развития терминальной стадии почечной недостаточности [21].

Внутривенные инфузии иммуноглобулина в дозе 0,4 г/кг в течение 5 дней (тотальная доза 2 г/кг) применяют у детей и взрослых с тяжелым ANCA-ассоциированным ренальным васкулитом [10, 18, 22]. Положительный эффект иммуноглобулинов при гранулематозе Вегенера и микроскопическом полиангиите объясняют иммунорегуляторным эффектом, блокадой связи ANCA с антигенными мишенями PR-3 и MPO на поверхности НГ, стимуляцией супрессорной активности Т-лимфоцитов [10, 18, 22].

При рефрактерных к терапии преднизолоном и циклофосфаном тяжелых вариантах ANCA-ассоциированного васкулита у взрослых паци-

Таблица 3 / Table 3

**Определения European Vasculitis Study Group в случаях ANCA-ассоциированного васкулита, базирующиеся на тяжести и стадии заболевания [25]**

**European Vasculitis Study Group definition used in cases of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis based on the severity and extent of disease [25]**

Категория	Описание
Локализованная	Изменения со стороны верхних и/или нижних дыхательных путей без вовлечения других систем или органических признаков
Ранняя системная	Заболевание без нарушения функции органов или угрозы для жизни (жизни не угрожающее заболевание)
Генерализованная	Заболевание с вовлечением почек или других органов. Сывороточный креатинин <500 мкмоль/л (или 5.6 mg/dl)
Тяжелая	Почечная недостаточность или недостаточность других органов, сывороточный креатинин > 500 мкмоль/л (или 5.6 mg/dl). Также известная как опасная для жизни (жизнеугрожающая)
Рефрактерная	Прогрессирующее заболевание, не отвечающее на терапию глюкокортикоидами и циклофосфамидом

ентов L. Guillevin (2013) обосновано назначение моноклональных антител к TNF- $\alpha$  (infliximab) [18]. В настоящее время терапия моноклональными антителами к TNF- $\alpha$  (infliximab) включается в протоколы ведения детей и подростков с ANCA-васкулитом.

Установление главной роли активации системы комплемента по альтернативному пути с образованием C5a, C5a и C5aR (CD88) в патогенезе ANCA-ассоциированного васкулита [9–12] привело к разработке блокатора C5a-рецептора [10, 23, 24, 25].

P. Bekker et al. (2012) [23], H. Xiao et al. (2014) [24] сообщили результаты второй фазы клинического исследования CCX168 антагониста C5a-рецептора при ANCA-ассоциированном микроскопическом полиангиите.

В настоящее время осуществляют дифференцированный подход к терапии в зависимости от степени тяжести и стадии ANCA-ассоциированного васкулита у детей и подростков, взрослых пациентов [1, 10, 17, 18, 20, 24, 25].

В соответствии с определением European Vasculitis Study Group (EUVAS) ANCA-ассоциированного васкулита у взрослых пациентов [8, 26], L.A. Plumb et al. (2018) [25] приведены категории, основанные на тяжести и стадии заболевания (табл. 3) в модификации.

Следует отметить, что при манифестации ГН с или без ОПП у детей и подростков поражение почек может быть единственным проявлением ANCA-ассоциированного васкулита уже в локализованной категории. В представленной табл. 3 [25] обозначен уровень креатинина в генерализованной и тяжелой категории (<500 мкмоль/л и > 500 мкмоль/л соответственно) как у взрослых пациентов. У детей уровень креатинина, как показатель генерализованной и тяжелой категории ANCA-ассоциированного васкулита, на самом

деле ниже. В соответствии с классификациями ОПП по pRIFLE и KDIGO [27, 28] стратификация тяжести стадий у детей осуществляется по критериям СКФ, оцененной по клиренсу креатинина и снижению почасового объема мочи [27] или по нарастанию креатинина от исходного значения и снижению почасового объема мочи [28]. В педиатрической нефрологии у детей, в отличие от взрослых пациентов, принято определять СКФ по клиренсу креатинина, рассчитанной по формуле Schwartz с учетом роста.

L.A. Plumb et al. (2018) [25] опубликовали алгоритм терапии ANCA-ассоциированного васкулита, рекомендованный EULAR (2009) [26] для взрослых пациентов и адаптированный для детей (рис. 2). Авторы предлагают 2 линии терапии ANCA-ассоциированного васкулита в детском возрасте [25].

Авторитетными учеными L.A. Plumb, L. Oni., S. Marks, K. Tullus (2018) [25], специализирующимися в области педиатрической нефрологии, модифицирован для детей алгоритм терапии ANCA-ассоциированного васкулита, который был разработан EULAR (2009) [26] для взрослых пациентов. Опубликованный алгоритм терапии ANCA-ассоциированного васкулита у детей [25] с учетом тяжести и категории заболевания является, безусловно, прогрессивным и практичным. Следует отметить, что именно поражение почек с манифестации быстро прогрессирующего ГН с ОПП, требующего заместительной почечной терапии гемодиализом, определяет тяжесть и исход ANCA-ассоциированного васкулита у детей и подростков. Для педиатрической нефрологии необходимо включение алгоритма ведения детей и подростков с быстро прогрессирующим ГН и ОПП в протоколы терапии ANCA-ассоциированного васкулита.

Исход ANCA-ассоциированного васкулита у детей и подростков определяют своевременная

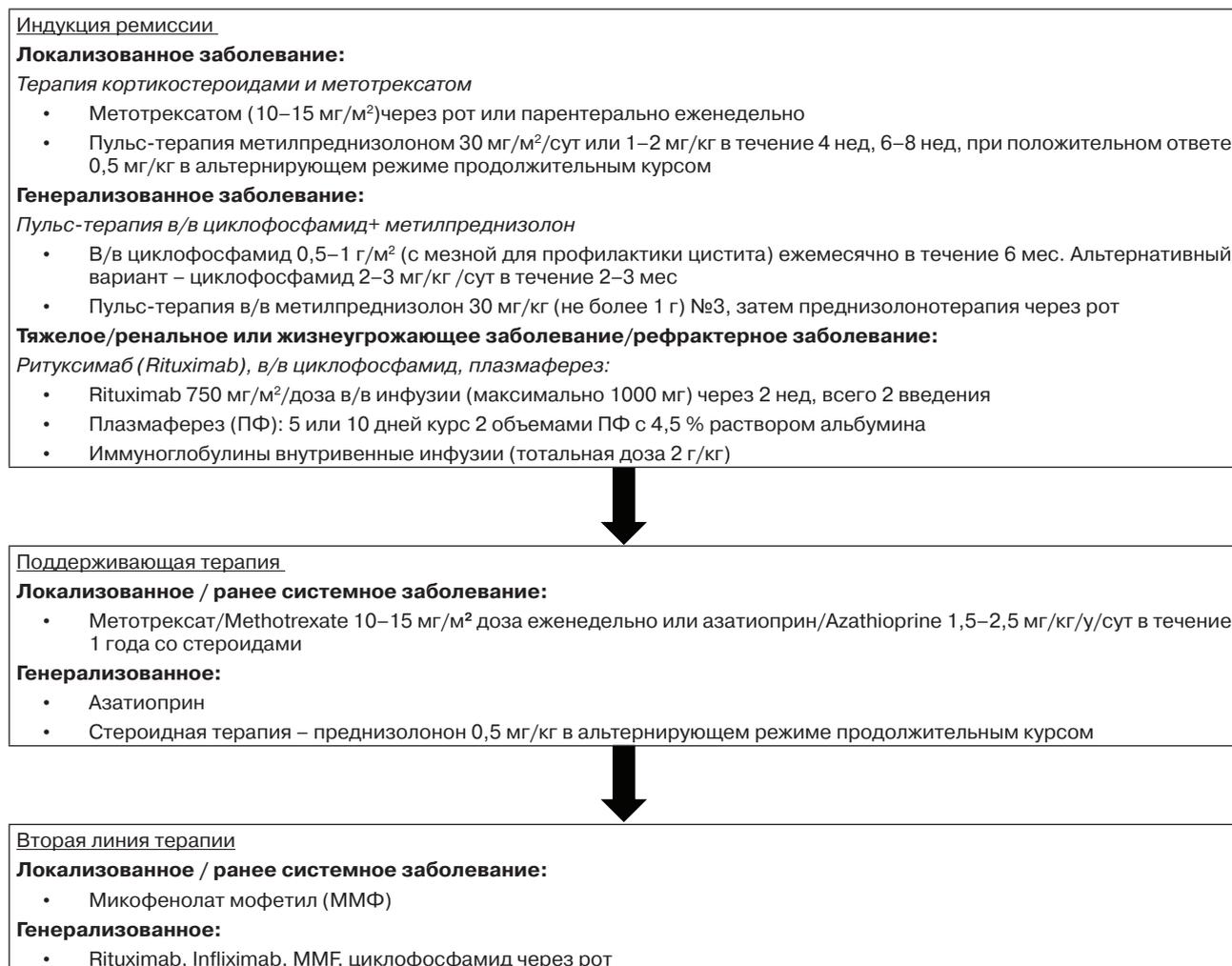


Рис. 1. Алгоритм терапии ANCA- ассоциированного васкулита, основанный на тяжести проявления заболевания и лечении для достижения ремиссии и стабилизации заболевания. L.A. Plumb, L. Oni, S. Marks, K. Tullus (2018) [25].

Fig. 1. A treatment algorithm for anti-neutrophil cytoplasmic antibody- associated vasculitis according to the severity of the presenting disease and the treatment for both remission induction and maintenance of disease. L.A. Plumb, L. Oni., S. Marks, K. Tullus (2018) [25].

диагностика и лечение возникших легочных, кишечных кровотечений, а также хирургических осложнений центрального венозного катетера (ЦВК) [1–3, 10, 15, 16, 29].

Учитывая роль в развитии и прогрессировании ANCA-ассоциированного васкулита хронической вирусной, бактериальной инфекции показана противовирусная и антибактериальная терапия. Лечение вирусных, бактериальных, микотических инфекций должно сопровождать курсы иммуносупрессивной терапии у детей [8, 10, 15, 16, 29].

ОПП возникает при первых проявлениях и рецидивах ANCA-ассоциированного васкулита с ГН у детей и подростков. Заместительная почечная терапия острым диализом показана больным детям и подросткам с ANCA-ассоциированным васкулитом и развитием ОПП. В результате заместительной почечной терапии гемодиализом ОПП при ANCA-ассоциированном васкулите у

детей и подростков достигается восстановление почечных функций, не требующих гемодиализа, возможны диализ зависимые рецидивы и прогрессирование ОПП в терминальную почечную недостаточность [1–3, 8, 10, 15, 16].

При прогрессировании ОПП в терминальную почечную недостаточность детям и подросткам с ANCA-ассоциированным васкулитом требуется заместительная почечная терапия гемодиализом. При исходе в терминальную почечную недостаточность пациентам с ANCA-ассоциированным ренальным васкулитом, получающим заместительную почечную терапию хроническим диализом, при достижении клинической экстраренальной ремиссии и нормализации показателей ANCA к PR3 и MPO выполняется трансплантация почки [1–3, 30, 31].

N. Besbas (2003), P. Cochat et al. (2013) [30, 31] отмечают, что благодаря адекватной имму-

носупрессивной терапии рецидивы микроскопического полиангиита и гранулематоза Вегенера в почечном аллографте являются в педиатрической трансплантации редкой причиной. По данным EUVAS (2009) [32], 5-летняя выживаемость взрослых пациентов с ANCA-ассоциированным васкулитом составляет 85 %.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В педиатрической нефрологии активно разрабатывается стратегия терапии ANCA-ассоциированных васкулитов /Anti neutrophil cytoplasmic antibody vasculitides с учетом тяжести и стадий заболевания. В большинстве случаев ANCA-ассоциированных ренальных васкулитов у детей и подростков именно поражение почек, манифестирующее быстро прогрессирующим гломерулонефритом с острым повреждением почек, определяет тяжесть и прогноз исхода в терминальную почечную недостаточность. Представляется важным и необходимым в протоколах терапии ANCA-ассоциированного васкулита включать стратегию ведения до диализа и на диализе быстро прогрессирующего гломерулонефрита с острым повреждением почек у детей и подростков.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

- Ozen S, Orhan P. Renal Involvement in Children with Vasculitis. *Pediatric Nephrology*, 6-th edition. Editors: Ellis D. Avner, William E. Harmon, Patrick Niaudet, Norishige Yoshikawa, Francesco Emma, Stuart L. Goldstein. IPNA. Springer-Verlag, 2016; Vol.2: 1431–1448
- Takahashi S, Nagata M, Saito H. Renal Vasculitis in Children. *Pediatric Kidney Disease*. Editors: Denis F. Geary and Franz Schaefer. 2nd ed. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016; Part VI The Kidney and Systemic Disease: 27. doi: 10.1007/978-3-662-52972-0
- Bakkaloglu A, Ozen S. Wegener Granulomatosis, Microscopic Polyangiitis and Childhood Polyarteriitis Nodosa. *Comprehensive Pediatric Nephrology*. Edited by D.F. Geary, F.Schaefer. Copiring Mosby. 2008:353–358
- Cabral DA, Canter DL, Muscal E et al. Comparing Presenting Clinical Features in 48 Children with Microscopic Polyangiitis to 183 Children Who Have Granulomatosis With Polyangiitis (Wegener's): An ARChiVe Cohort Study. *Arthritis Rheumatol* 2016;68(10):2514–2526. doi: 10.1002/art.39729.
- Scott DG, Watts RA. Epidemiology and clinical features of systemic vasculitis. *Clin Exp Nephrol* 2013;17:607–610. doi: 10.1007/s10157-013-0830-8
- Jennette JC. Overview of the 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. *Clin Exp Nephrol* 2013;17:603–606. doi: 10.1007/s10157-013-0869-6
- Kazio S, Koya S, Nagao T, Nagayama T. Proposal of anti-mosin as novel biomarker for ANCA-associated vasculitides. *Clin Exp Nephrol* 2013;17:638–641. doi: 10.1007/s10157-013-0861-1
- Vamvakopoulos J, Savage C, Harper L. ANCA-associated vasculitides in children – lessons from the adult literature. *Pediatr Nephrol* 2010;25:1397–1407. doi: 10.1007/s00467-010-1496-z
- Chen M, Xing GO, Yu F et al. Component deposition in renal histopathology of patients with ANCA-associated pauci-immune glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transpl* 2009;24:1247–1252
- Noone D, Hebert D, Libht C. Pathogenesis and treatment of ANCA-associated vasculitis – a role for complement. *Pediatr Nephrol* 2018;33(1):1–11. doi: 10.1007/s00467-016-3475-5
- Chen M, Kallenberg CG. ANCA-associated vasculitides – advances in pathogenesis and treatment. *Nat Rev Rheumatol* 2010; 6: 653–664
- Yuan J, Chen M, Zhao M-H. Complement in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Clin Exp Nephrol* 2013;17:642–645. doi: 10.1007/s10157-012-0700-9
- Berden AE, Ferano F, Hagen EC et al. Gistopathological Classification of ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:1628–1636. doi: 10.1681/ASN.2010050477
- Muso E, Endo T, Itabashi M et al. Evaluation of the newly proposed simplified histological classification in Japanese cohorts of myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis in comparison with other Asian and European cohorts. *Clin Exp Nephrol* 2013;17:659–162. doi: 10.1007/s10157-012-0755-7
- Vanoni F, Bettinelli A, Keller G et al. Vasculitides associated with IgG anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies in childhood. *Ped. Nephrol* 2010;25:205–212
- Brogan P, Eleftherion D, Dillon M. Small Vessel Vasculitis. *Pediatr Nephrol* 2010; 25:1025–1035
- Jayne D. New-generation Therapy for ANCA-associated glomerulonephritis. *Clin Exp Nephrol* 2013;17:694-696
- Guillevin L. Treatment of primary systemic necrotizing vasculitides: the role of biotherapies. *Clin Exp Nephrol* 2013;17:622–627. doi: 10.1007/s10157-013-0860-2
- Stone JH, Merkel PA, Spier R et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363:221–232
- Wright E, Dillon MJ, Tullus K. Childhood vasculitis and plasma exchange. *Eur J Pediatr* 2006;166:145–151
- Walters G. Role of Therapeutic plasmapheresis in ANCA-associated vasculitis. *Pediatr Nephrol* 2018;33(1): 25–39. doi: 10.1007/s00467-016-3559-2
- Chung S. Advances in the use of biologic agents for the treatment of systemic vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2009; 21(1): 3–9. doi: 10.1097/BOR.0b013e32831d28b3
- Bekker P, Potarca A, Dairaghi D et al. Oral C5a receptor antagonist CCX168 in a phase 2 clinical trial in ANCA-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:419–420
- Xiao H, Dairaghi D, Powers J et al. C5a receptor (CD88) blockade protects against MPO-ANCA GN. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:225–231. doi: 10.1681/ASN.2013020143
- Plumb LA, Oni L, Marks S, Tullus K. Pediatric anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) – associated vasculitis: an update on renal management. *Pediatr Nephrol* 2018;33(1):25–39. doi: 10.1007/s00467-014-3038-6
- Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC. European Vasculitis Study Group. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:310–317. doi: 10.1136/ard.2008.088096
- Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL, Washburn KK et al. Modified RIFLE criteria in critically children with Acute Kidney Injury. *Kidney Int* 2007;71(10):1028–1035
- Kidney Diseases Improving Global Outcomes (KDIGO). Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Inter* 2012;2(1):1–138

29. Савенкова НД. ANCA-ассоциированные васкулиты у детей. *Нефрология* 2014;18(3):16–23. [Savenkova ND. ANCA-associated vasculitis in children. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2014;18(3):16–23 (In Russ.)]

30. Besbas N, Ozaltin F, Tinaztepe K et al. Successful renal transplantation in a child with ANCA-associated microscopic polyangiitis. *Pediatr Nephrol* 2003;18(7):696–699

31. Коша П, Харамба Ж, Леклер А-Л.) Рекуррентные заболевания в педиатрической почечной трансплантации. *Нефрология* 2013;17(3):9–16. doi: 10.24884/1561-6274-2013-17-3-9-13 [Cochat P, Harambat J, Leclerc A. Recurrent diseases in pediatric renal transplantation. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2013;17(3):9–16. (In Russ.)]

32. Flossmann O, Derden A, de Groot K et al. Long-term survival of ANCA-associated vasculitis. *ARMIS* 2009;117(s127):13

**Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.  
The author declare no conflict of interest.**

**Сведения об авторе:**

**Author information:**

Проф. Савенкова Надежда Дмитриевна, д-р мед. наук 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, кафедра факультетской педиатрии, заведующая кафедрой. Тел.: (812) 416-52-66; E-mail: savenkova.n.spb@mail.ru ORCID: 0000-0002-9415-4785  
Prof. Nadezhda D. Savenkova MD, PhD, Dr Med Sci  
Affiliations: 194100, Russia, St-Petersburg, Litovskaya str., 2. St-Petersburg State Pediatric Medical University, Department of faculty pediatrics, Head. Phone: (812) 416-52-86; E-mail: Savenkova.n.spb@mail.ru ORCID: 0000-0002-9415-4785

Поступила в редакцию: 30.06.2019

Принята в печать: 22.07.2019

Article received: 30.06.2019

Accepted for publication: 22.07.2019