

© А.В. Сукало, И.А. Козыро, 2020
УДК 616.61-002-03 : 616.5-003.214-053.2

doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-3-64-71

*А.В. Сукало, И.А. Козыро**

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ НЕФРИТА, АССОЦИИРОВАННОГО С IgA-ВАСКУЛИТОМ ШЕНЛЕЙНА-ГЕНОХА У ДЕТЕЙ

1-я кафедра детских болезней, Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Беларусь

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ. Среди системных васопатий у детей IgA-васкулит Шенлейна-Геноха (ШГ) относится к наиболее распространенным, по данным разных авторов поражение почек при нем отмечается в 25–80 % случаев и обычно определяет прогноз заболевания. **ЦЕЛЬЮ** исследования явился анализ клинических, лабораторных, иммунологических, морфологических характеристик, особенностей течения и лечения нефрита при IgA-васкулите ШГ у детей, а также факторов, влияющих на прогноз. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В исследование включен 31 пациент с морфологически верифицированным нефритом вследствие IgA-васкулита ШГ (18 – мальчиков, 13 – девочек) в возрасте от 3 до 17 лет, находившихся под наблюдением в нефрологическом отделении УЗ «2-я детская городская клиническая больница» Республиканского Центра детской нефрологии и почечной заместительной терапии г. Минска в период с 2010 по 2019 г. Проанализированы: клинический вариант поражения почек, лабораторные параметры (включая исследование молекул активации лимфоцитов BAFF, RANTES, провоспалительных IL1 β , caspase1, TNF α , факторов роста VEGF, TGF), суточный мониторинг и разовые офисные измерения артериального давления, результаты ЭХО-кардиографии с расчетом индексов, УЗИ сонных артерий с оценкой толщины комплекса интима-медиа, морфологические изменения в почечной ткани, а также схемы лечения. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Показано участие deGal-IgA1, маркеров активации Т- и В-лимфоцитов, провоспалительных и профибротических молекул в развитии болезни. АГ зарегистрирована у 42 % детей, признаки кардиоре-моделирования по результатам расчётных индексов у 19,3 %. Снижение уровня адипонектина, витамина D, лептина, повышение обестатина, Pro-BNP, hs-CRP, показателя TSAT позволяет отнести пациентов с нефритом вследствие IgA-васкулита ШГ в группу умеренного риска развития кардиоваскулярных нарушений, что предполагает необходимость своевременной коррекции. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** В большинстве случаев нефрит при IgA-васкулите ШГ характеризовался доброкачественным течением, редкими рецидивами, прогрессирование до терминальной стадии хронической болезни почек отмечалось в 6,5 %.

Ключевые слова: IgA-васкулит Шенлейна-Геноха, нефрит, дети

*A.V. Sukalo, I.A. Kazyra**

CHARACTERISTICS OF THE COURSE OF NEPHRITIS ASSOCIATED WITH IGA-VASCULITIS HENOCHE-SCHOENLEIN IN CHILDREN

1st Department of Pediatrics, Belarussian State Medical University, Minsk, Belarus

ABSTRACT

INTRODUCTION. Among systemic vasopathies in children, IgA vasculitis Henoch Schoenlein (HS) is the most common, according to various authors, kidney damage is noted in 25-80 % and usually determines the prognosis of the disease. **THE AIM** of the study was to analyze clinical, laboratory, immunological, morphological characteristics, features of the course and treatment of nephritis associated with IgA vasculitis HS in children, as well as factors affecting the prognosis. **PATIENTS AND METHODS.** The study included 31 patients with morphologically verified nephritis due to IgA vasculitis HS (18 – boys, 13 – girls) aged 3 to 17 years, who were monitored at the Nephrology Department of the "2nd Children's City Clinical Hospital" of the National Center for Pediatric Nephrology and Renal Replacement therapy in Minsk from 2010 to 2019 yrs. The following parameters were analyzed: the clinical variant of kidney damage, laboratory tests (including the study of BAFF, RANTES lymphocyte activation molecules, pro-inflammatory IL1 β , caspase1, TNF α , growth factors VEGF, TGF), 24 hours monitoring and office blood pressure measurements, ECHO cardiography with indices calculation, ultrasound of the carotid arteries with the thickness of intima-media complex, morphological changes in the renal tissue, as well as treatment regimens. **RESULTS.** The contribution of deGal-IgA1, markers of T and B lymphocytes activation, pro-inflammatory and profibrotic molecules in the development of the disease is shown. Arterial hypertension was registered in 42 % of children, signs of heart remodeling according to the calculated indices in 19,3 %. Decrease level of adiponectin, vitamin D, leptin, increase concentration of obestatin, Pro-BNP, hs-

*Козыро И.А. 220116, Беларусь, г. Минск, пр. Дзержинского, д. 83. Белорусский государственный медицинский университет, 1-я кафедра детских болезней. Тел.: +375(17)369-57-61, E-mail: kozyroia@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8915-445

*I.A. Kazyra. 220116, Belarus, Minsk, av. Dzerzhynskogo 83. Belarussian State Medical University, 1st Department of Pediatrics. Phone: +375(17)369-57-61, E-mail: kozyroia@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8915-445

CRP, and TSAT indicator classify patients with nephritis due to IgA vasculitis HS at moderate risk for the development of cardiovascular disorders, which suggests the need for timely correction. **CONCLUSION.** In most cases, nephritis with IgA vasculitis HS has a benign course with rare relapses and progression to the end stage of chronic kidney disease (6,5 %).

Keywords: IgA-vasculitis Henoch Schoenlein, nephritis, children

Для цитирования: Сукало А.В., Козыро И.А. Особенности течения нефрита, ассоциированного с IgA-васкулитом Шенлейна-Геноха у детей. *Нефрология* 2020;24(3):64-71. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-3-64-71

For citation: Sukalo A.V., Kazyra I.A. Characteristics of the course of nephritis associated with IgA-vasculitis Henoch-Schoenlein in children. *Nephrology* (Saint-Petersburg) 2020;24(3):64-71. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-3-64-71

ВВЕДЕНИЕ

Пурпура Шенлейна-Геноха относится к системным васкулитам, согласно Chapel Hill Consensus Conference 2012 года к рубрике IgA-васкулит Шенлейна-Геноха (ранее геморрагический васкулит) и характеризуется иммунокомплексным воспалением сосудов мелкого калибра с депозицией иммуноглобулинов А [1]. Для постановки диагноза используют EULAR/PRINTO/PRES HSP критерии (2008), где кожная пурпура считается обязательной плюс наличие, как минимум, одного из нижеприведенных: 1) абдоминальная боль; 2) гистопатология – лейкоцитокластический васкулит с депозитами IgA; 3) артрит или артралгия; 4) поражение почек [2]. Характеризуется достаточно благоприятным прогнозом у детей, однако в редких случаях может прогрессировать до терминальной стадии хронической болезни почек (ХБП). Поражение почек отмечается у 20–60%, развивается в течение нескольких дней или недель после клинической манифестации IgA-васкулита ШГ и обычно определяет прогноз заболевания [3–6]. В литературе на сегодняшний день недостаточно данных о предикторах формирования и прогнозирования течения IgA-васкулита ШГ с поражением почек у детей [7–10].

Целью настоящего исследования явился анализ клинических, лабораторных, иммунологических, морфологических характеристик, особенностей течения и лечения нефрита при IgA-васкулите ШГ у детей, а также факторов, влияющих на прогноз.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включен 31 пациент с морфологически верифицированным нефритом вследствие IgA-васкулита ШГ (18 – мальчиков, 13 – девочек) в возрасте от 3 до 17 лет, находившихся под наблюдением в нефрологическом отделении УЗ «2-я детская городская клиническая больница» Республиканского Центра детской нефрологии и почечной заместительной терапии г. Минска в период с 2010 по 2019 г. Критерии включения: клинические проявления васкулита со стороны кожи и/или

суставов, гастроинтестинального тракта, биопсия образца почечной ткани с гистологическим описанием согласно ISKDC и MEST+C классификации [11]. Длительность наблюдения составила от 6 мес до 10 лет. Проанализированы: клинический вариант поражения почек, биохимические данные крови (общий белок, альбумин, мочевины, креатинин, мочевиная кислота, холестерин, липидограмма), расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) по формуле Шварца, характер мочевого синдрома (гематурия, протеинурия), суточная экскреция белка с мочой, суточный мониторинг (СМАД) и разовые офисные измерения артериального давления, результаты ЭХО-кардиографии с расчетом массы миокарда, индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) и относительной толщины стенки левого желудочка (ОТСЛЖ), УЗИ сонных артерий с оценкой толщины комплекса интима-медиа (КИМ), морфологические изменения в почечной ткани, а также схемы лечения. Клинический прогноз градируется как: А – нормальные клинико-лабораторные показатели; В – минимальный мочевой синдром; С – активный почечный процесс (артериальная гипертензия (АГ), протеинурия нефротического уровня или персистирующая, повышение креатинина сыворотки крови); Д – терминальная ХБП [12, 13].

Методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем производителей Invitrogen (Австрия), DRG (Германия) в сыворотке крови определена концентрация факторов сосудистого эндотелиального VEGF и тканевого роста TGF β 1. Провоспалительные медиаторы TNF α , IL1 β , caspase 1, молекулы активации Т- и В-лимфоцитов BAFF, RANTES в сыворотке крови определены с использованием ИФА тест-систем R&D Systems Quantikine (США), уровень адипонектина и остеопротегерина DRG (Германия), лептина и обестатина Fine Test (Китай), витамина D Euroimmun (Германия). Дегалактозилированный иммуноглобулин А1 в сыворотке крови, маркеры сердечно-сосудистых нарушений Pro-BNP, hs-CRP, transferrin определены с помощью ИФА

тест-систем Fine Test (Китай). Постановку реакций проводили в соответствии с инструкциями по применению, прилагаемыми производителем, учет результатов на ИФА-анализаторе «АИФ-М/340» («Витязь», Республика Беларусь) при длине волны 450 нм. Группу контроля составили 36 условно-здоровых детей.

Статистический анализ полученных данных осуществляли с помощью программы «Statistica 10.0». При нормальном распределении показателя для выявления межгрупповых различий использовали t-критерий Стьюдента, при отличном от нормального U-критерий Манна-Уитни, Unpaired t-test. Анализ корреляционных взаимоотношений осуществляли с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Достоверным считали различие при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Медиана возраста дебюта IgA-васкулита ШГ составила 7 лет (от 3 до 15 лет), возраста попадания в клинику 8 лет (от 3 до 16). У всех пациентов в дебюте отмечался смешанный вариант васкулита с наличием кожного, суставного, абдоминального и почечного синдромов. Время проведения нефробиопсии от дебюта васкулита колебалось от 2 до 65 мес (медиана 4). 18 детей до проведения нефробиопсии получали глюкокортикостероиды (ГКС). Как минимум один рецидив отмечался у четверых, два и более – у двоих, непрерывно-рецидивирующий характер течения – у семи, минимальный мочевого синдром персистировал у 18. Показаниями для проведения нефробиопсии были: наличие у пациента симптомокомплекса нефротического или сочетания нефритического и нефротического синдромов, высокоактивного нефрита (нарастание креатинина, мочевины сыворотки крови в динамике, АГ, снижение СКФ), персистирующей протеинурии не нефротического уровня.

Клинические и лабораторные данные

Согласно клинической классификации, степень А в период манифестации IgA-васкулита ШГ не выявлена ни у одного наблюдаемого, у большинства отмечалась степень В ($n=23$), степень С – у 8. На момент исполнения 18 лет ($n=11$) или последнего осмотра ($n=20$) степень А диагностирована у 4, В – у 24, С – у 3, из С с трансформацией в Д – у двоих. У четырех пациентов развился симптомокомплекс нефротического синдрома (НС) с гематурией и артериальной гипертензией (АГ). АГ по результатам СМАД зарегистрирована у 13 /31 (42 %) детей, из них у 5 только ночная АГ. Недостаточная степень ночного снижения АД (нондипперы) отмечалась у 4.

Из 11 пациентов, достигших 18-летнего возраста, у двоих мальчиков отмечено прогрессирование нефрита до терминальной стадии ХБП, оба (один – успешно трансплантирован, второй – на гемодиализе) переведены во взрослую нефрологическую службу, у девяти остальных детей функция почек сохранна (степень активности А – у 3, В – у 6).

Лабораторные данные на момент проведения нефробиопсии (точка 1) и последнего амбулаторного визита или результатов при госпитализации в нефрологическое отделение (точка 2) представлены в табл. 1.

На момент установления диагноза снижения рСКФ менее 90 мл/мин/1,73 м² не отмечалось ни у одного пациента, повышение уровня креатинина наблюдалось у троих мальчиков. В течение периода наблюдения произошло значимое повышение показателей креатинина ($p=0,001$) и мочевого кислоты ($p=0,002$), а также снижение суточной экскреции белка с мочой ($p=0,001$) и рСКФ ($p=0,02$).

На момент последнего обследования снижение рСКФ менее 60 мл/мин, уровень креатинина и мочевины выше возрастной нормы отмечались у двух пациентов, достигших терминальной ХБП и

Таблица 1 / Table 1

Лабораторные данные детей с нефритом вследствие IgA-васкулита ШГ на момент проведения нефробиопсии и последнего обследования

Laboratory data of children with nephritis due to IgA vasculitis HS at the time of kidneys biopsy and of the last examination

Показатели, ЕД	Точка 1, М±m	Точка 2, М±m	p
Общий белок, г/л	63,83 ± 1,24	68,96 ± 1,3	0,49
Альбумин, г/л	38,7 ± 0,87	41,88 ± 0,81	0,28
Креатинин, мкмоль/л	57,5 ± 3,08	123,8 ± 40,2	0,001
Мочевина, ммоль/л	4,6 ± 0,2	5,8 ± 1,2	0,32
Мочевая кислота, мкмоль/л	254,9 ± 10,89	270,5 ± 19,29	0,002
Холестерин, ммоль/л	5,8 ± 0,38	4,4 ± 0,28	0,05
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	116,8 ± 3,5	106,1 ± 5,5	0,02
Суточная протеинурия	0,89 ± 0,18	0,58 ± 0,33	0,001

получавших заместительную почечную терапию (ЗПТ).

Морфологические изменения: MEST+Си ISKDC

M1 (мезангиальная гиперклеточность более 0,5) отмечалась у всех пациентов; E1 (эндокапиллярная гиперклеточность) не выявлена ни у одного ребенка; S1 (сегментарный склероз) – у 18; T1 (тубулярная атрофия и интерстициальный фиброз в 25–50%) – у 7; C1 (полулуния менее чем в 25% клубочков) выявлены у 8 детей. Следует отметить, что у одного ребенка при проведении электронной микроскопии (ЭМ) выявлено очаговое утолщение базальных мембран до 800–1300 нм с линейными просветлениями и отсутствие ИГХ экспрессии $\alpha 3$ субъединицы коллагена IV типа (клинически гематурия с протеинурией не нефротического уровня, катаракта обоих глаз), что не позволяет исключить наличие фоновой наследственной патологии (синдром Альпорта).

Наиболее частой находкой иммуногистологии было присутствие депозитов IgA (n=25), причем изолированная экспрессия IgA отмечена в 11 случаях. Комбинация IgA+IgM показана у 12, комбинация IgA+IgG γ 6 и также у 6 выявлено свечение всех трех классов иммуноглобулинов. Комбинация IgA с C3-компонентом комплемента отмечена у 8. Экстракапиллярная пролиферация (ЭП) у 5 из 8 ассоциировалась с депозитами C3-комплемента в комбинации с IgA. Свечения всех классов иммуноглобулинов и C3, C1q-комплемента не было выявлено ни у одного ребенка. У трех пациентов ИГХ-исследование не проводилось.

У одного ребенка нефробиопсия была выполнена дважды – в возрасте 9 и 12 лет по причине непрерывно-рецидивирующего характера течения нефрита с ухудшением почечных функций, несмотря на проводимую иммуносупрессивную (ИС) терапию. При первой биопсии выявлен класс IVb (M1E0S1T0+ C1, при ИГХ –IgA3+, IgM2+, IgG3+, C3-комплемента 2+, C1q 0), при повторной продемонстрирован регресс ЭП, мембранозных изменений, фибриноидного некроза, исчезновение экспрессии IgA и M, C3-комплемента, снижение IgG1+, M1E0S1T1+ C0, что можно связать с проводимой ИС, а также склеротические изменения в клубочках и строме. К 17 годам у мальчика развилась терминальная ХБП.

Согласно ISKDC классификации, класс I (минимальные изменения клубочков) не выявлен ни у одного ребенка, класс II (чистая мезангиальная пролиферация без полулуний) – у 17, класс IIIa (фокальная сегментарная мезангиальная пролиферация с полулуниями менее чем в 50% клубоч-

ков) – у 10, класс IIIb (диффузная мезангиальная пролиферация с полулуниями менее чем в 50% клубочков) не выявлен ни у одного ребенка, класс IV (IVb) (мезангиальная пролиферация с полулуниями в 50–70% клубочков) – у 1, класс V (мезангиальная пролиферация с полулуниями более чем в 75% клубочков) не был выявлен. Класс VI (псевдомезангиокапиллярный нефрит) – у 1, комбинация IIIa+VI – у 1, трансформация класса IVb (при первой биопсии) в VI – у 1.

Концентрация дегалактозилированного иммуноглобулина A в сыворотке крови

Ряд исследователей в последние годы описывают общность патогенеза IgA-нефропатии и IgA-васкулита ШГ, предполагая участие aberrантного IgA в развитии заболеваний [14]. Концентрация deGal-IgA1 в сыворотке крови у детей с нефритом вследствие IgA-васкулита ШГ составила от 0,0 до 87,3 нг/мл [медиана 4,55, доверительный интервал (ДИ) 0,75–21,05, в среднем 14,09 $\pm$ 4,01], что значительно превышало показатели условно-здоровых детей (n=35): 0–6,9 нг/мл (медиана 1,0, ДИ 0,4–2,5, в среднем 1,6 $\pm$ 0,3), но была ниже при сопоставлении с детьми с IgA-нефропатией (0,0–220,0, медиана 7,2, ДИ 0,8–34,7, в среднем 29,0 $\pm$ 6,9), p<0,05. Нами не обнаружено связи между повышением общего сывороточного IgA и aberrантного IgA у детей с поражением почек при IgA-васкулите ШГ. Полученные данные позволяют предположить возможное участие deGal-IgA1 в иммунопатогенезе IgA-васкулита ШГ у детей.

Концентрация некоторых иммунных молекул в сыворотке крови

Результаты определения концентрации в сыворотке крови маркеров активации Т- и В-лимфоцитов (RANTES, BAFF), провоспалительных молекул (caspase 1, TNF α , IL1 β), а также маркеров эндотелиальной дисфункции (сосудистого эндотелиального VEGF и тканевого трансформирующего фактора роста TGF1 β) у детей с нефритом вследствие IgA-васкулита ШГ и здоровых приведены в табл. 2.

Концентрация маркеров активации Т- и В-лимфоцитов (RANTES, BAFF), провоспалительных молекул (caspase 1, TNF α , IL1 β), а также маркеров эндотелиальной дисфункции (сосудистого эндотелиального VEGF и тканевого трансформирующего фактора роста TGF1 β) у детей с нефритом вследствие IgA-васкулита ШГ оказалась значительно выше в сравнении со здоровыми, что отражает их вклад в развитие заболевания.

Исследование отдельных показателей метаболического статуса у детей с нефритом вследствие IgA-васкулита ШГ

Таблица 2 / Table 2

**Результаты исследования иммунных молекул у детей с нефритом
вследствие IgA-васкулита ШГ**

The results of the study of immune molecules in children with nephritis due to IgA vasculitis HS

Концентрация в сыворотке крови, Ед	Группы обследуемых	Диапазон колебания концентрации	M±m	Медиана	25–75 % ДИ	p
RANTES, нг/мл	IgA-васкулит	138–1800	717,6 ± 80,4	530	488–1100	0,001
	Здоровые	125–510	411,7 ± 18,4	460	365–480	
BAFF, пг/мл	IgA-васкулит	240–1561	631,9 ± 70,6	442	390–890	0,001
	Здоровые	62,5–300	174,4 ± 10,9	150	125–250	
Caspase 1, пг/мл	IgA-васкулит	18,1–693	261,6 ± 30,2	225	137,5–372,5	0,001
	Здоровые	12,5–100	52,57 ± 3,96	50	45–70	
TNFα, нг/мл	IgA-васкулит	138–1800	29,53 ± 5,24	530	489–1100	0,0001
	Здоровые	125–510	37,89 ± 2,03	460	365–480	
IL-1β, нг/мл	IgA-васкулит	3,8–96,6	25,22 ± 3,22	21,5	15,6–31,2	0,001
	Здоровые	3,9–31,2	12,84 ± 1,18	13,8	7,3–16,3	
VEGF, пг/мл	IgA-васкулит	138–1800	594,2 ± 64,6	530	488–1100	0,001
	Здоровые	125–510	147,2 ± 10,8	460	365–480	
TGFβ, пг/мл	IgA-васкулит	80–930	313,1 ± 45,3	196,3	133,1–485	0,001
	Здоровые	31,2–180	130,9 ± 4,98	140	120–150	

Таблица 3 / Table 3

**Результаты исследования отдельных показателей метаболического статуса у детей
с нефритом вследствие IgA-васкулита ШГ**

**The results of the study of individual indicators of metabolic status in children with
nephritis due to IgA vasculitis HS**

Концентрация в сыворотке крови, Ед	Группы обследуемых	Диапазон колебания концентрации	M±m	Медиана	25–75 % ДИ	p
Адипонектин, нг/мл	IgA-васкулит	9,3–80,2	32,73 ± 3,23	30,2	17,3–46,2	0,0001
	Здоровые	17,6–601	142,9 ± 26,7	93,98	39,02–217,3	
Лептин, пг/мл	IgA-васкулит	272–2227	1275 ± 88,7	1250	942,5–1631	0,03
	Здоровые	51,5–2360	1297 ± 140,4	1314	805,9–1933	
Обестатин, пг/мл	IgA-васкулит	125–293,5	247,0 ± 6,48	252,7	224,5–269,6	0,0001
	Здоровые	14,6–294,3	121,1 ± 18,4	69,31	47,9–257,5	
Остеопротегерин, нг/мл	IgA-васкулит	1–250,1	16,66 ± 8,87	2,2	1,6–4,5	0,5
	Здоровые	1,4–3,2	1,820 ± 0,35	1,5	1,4–2,4	
Витамин D, 25(OH)D, нг/мл	IgA-васкулит	2,3–23,4	9,645 ± 1,01	7,7	5,6–14,6	0,001
	Здоровые	5,03–53,9	24,10 ± 2,57	20,85	12,2–32	

Результаты исследования отдельных показателей метаболического статуса (адипонектина, лептина, обестатина, осеопротегерина, витамина D 25(OH)D) в сыворотке крови детей с нефритом вследствие IgA-васкулита ШГ и условно-здоровых (n=30) представлены в табл. 3.

Значимое снижение уровня адипонектина, лептина, витамина D отмечено у пациентов с нефритом вследствие IgA-васкулита ШГ по сравнению со здоровыми, в то время как уровень обестатина был повышен.

Результаты исследования маркеров сердечно-сосудистых нарушений (натрийуретического пептида Pro-BNP, высокочувствительного С-реактивного белка (hs-CRP), трансферрина (Transferrin)) в сыворотке крови детей с нефритом вследствие IgA-васкулита ШГ и здоровых (n=20) представлены в табл. 4.

Обнаружены более высокие уровни Pro-BNP, hs-CRP при IgA-васкулите ШГ в сравнении со здоровыми. Показатель TSAT (соотношения сывороточного железа к трансферрину, предлагаемый рядом исследователей в качестве независимого предиктора кардиоваскулярных нарушений) при IgA-васкулите ШГ также превышал таковой у здоровых (от 9,5 до 95,7 против 9–75, медиана 42,05 против 13,3), p=0,005.

Признаки структурной перестройки миокарда по результатам расчётных индексов ИММЛЖ и ОТСЛЖ выявлены у 6 человек: гипертрофия миокарда концентрическая – у 3, ремоделирование концентрическое – у 1, масса миокарда (ММ) выше 90–95 центилей – у 2, в то время как по УЗИ результатам только у одного мальчика обнаружена гипертрофия межжелудочковой перегородки

Таблица 4 / Table 4

**Результаты исследования маркеров сердечно-сосудистых нарушений
у детей с нефритом вследствие IgA-васкулита ШГ и здоровых**
**The results of the study of markers of cardiovascular disorders in children with nephritis
due to IgA vasculitis HS**

Концентрация в сыворотке крови, Ед	Группы обследуемых	Диапазон колебания концентрации	M±m	Медиана	25–75 % ДИ	p
Pro-BNP, пг/мл	IgA-васкулит	26,6–429,5	87,36 ± 14,3	71,4	35–98	0,001
	Здоровые	1,4–119	38,20 ± 6,04	29,4	23,4–41,75	
hs-CRP, пг/мл	IgA-васкулит	2147–3000	2745 ± 37,1	2796	2684–2882	0,003
	Здоровые	710,7–2951	2230 ± 151,7	2541	2143–2678	
Transferrin, пг/мл	IgA-васкулит	10–25	18,77 ± 0,85	18,8	14,1–23,5	0,9
	Здоровые	4,9–116,5	19,29 ± 5,19	15,3	12,2–17,4	

(МЖП). Признаки кардиоремоделирования сохранялись при исследовании в динамике у одного и развились у второго мальчика (концентрическое ремоделирование), у которых отмечено прогрессирование нефрита до терминальной ХБП. У обоих пациентов УЗИ также подтверждало гипертрофию МЖП и задней стенки ЛЖ. Также признаки ремоделирования по расчетным индексам у одного ребенка в дебюте болезни с превышением ММ 90–95 центилей усилились с развитием дилатационной гипертрофии, у другого – концентрическое ремоделирование сменилось увеличением ММ свыше 95 центилей, у троих – индексы нормализовались. Необходимо отметить, что у всех УЗИ-картина была в норме. Расчет ММ, индексов ИММЛЖ и ОТСЛЖ является ранним предиктором начальных признаков ремоделирования миокарда в сравнении с УЗИ сердца. У детей с IgA-васкулитом ШГ толщина КИМ справа в среднем составила $0,42 \pm 0,02$, у здоровых ($n=37$) – $0,4 \pm 0,02$ ($p=0,6$), слева $0,39 \pm 0,03$, у здоровых – $0,4 \pm 0,02$ ($p=0,8$).

Лечение

20 пациентам был назначен преднизолон в дозе 1–2 мг/кг перорально, пульс-терапия ГКС не проводилась. Два мальчика получили 6 сеансов пульс-терапии циклофосфамидом (ЦФ) в дозе $0,5 \text{ г/м}^2$ 1 раз в месяц, одному из них до ЦФ назначался мофетил микофенолат (ММФ), другому – циклоспорин (ЦС) в комбинации с ГКС, однако, несмотря на агрессивную ИС, нефрит прогрессировал до терминальной стадии ХБП. Из других цитостатических агентов – 7 пациентов получали ЦС, 5 – азатиоприн, 1 – ММФ, 1 – лейкокеран. Смена цитостатической терапии проведена у 4 мальчиков по причине непрерывно-рецидивирующего течения нефрита: у одного – ЦС, ЦФ, азатиоприн, у одного ММФ, ЦФ, у одного – ЦС, азатиоприн, у одного – лейкокеран, азатиоприн. Из них у двух детей к 16–17 годам развилась терминальная ХБП, они находились на ЗПТ.

Большинство наших пациентов ($n=26$) получали терапию иАПФ с антипротеинурической и нефропротективной целью с учетом наличия нефротического уровня протеинурии в сочетании с персистирующей микрогематурией. Дети с изолированной гематурией находились под динамическим наблюдением врача-нефролога и медикаментов не получали.

ОБСУЖДЕНИЕ

Среди системных вазопатий у детей IgA-васкулит ШГ относится к наиболее распространенным, по данным разных авторов, поражение почек при нем отмечается в 25–80 % случаев [3–7]. Специфических лабораторных тестов для диагностики нет, может быть отмечено повышение IgA, нормальный комплемент и уровни антинуклеарных и антител к нейтрофильной цитоплазме. Коагулологические тесты обычно без отклонений, число тромбоцитов может быть в норме или повышаться, может отмечаться активация фибринолиза при легких формах болезни и его депрессия при тяжелых. Полученные рядом авторов и собственные результаты позволяют рекомендовать использовать концентрацию deGal-IgA1, маркеров активации лимфоцитов RANTES, BAFF, провоспалительных молекул (caspase 1, TNF α , IL1 β), а также маркеров эндотелиальной дисфункции (VEGF и TGF1 β) в сыворотке крови у детей с нефритом вследствие IgA-васкулита ШГ в качестве дополнительных критериев диагностики активности болезни.

Гистологическое исследование почечной ткани показано для определения степени тяжести поражения и прогнозирования течения заболевания у детей. Именно вовлечение почек определяет долгосрочный прогноз при IgA-васкулите ШГ, так как наиболее тяжелым осложнением является формирование терминальной ХБП. Как правило, нарушение функции почек и АГ не характерны в

начале заболевания, однако могут развиваться в дальнейшем, коррелируя с выраженностью протеинурии и возрастом возникновения заболевания, что подтверждают и полученные нами данные. Обычно нефрит ограничивается одним эпизодом с редкими ранними рецидивами (у 25%) и хорошим прогнозом у преобладающего большинства детей, лишь у 1% заболевание прогрессирует до терминальной ХБП (собственные данные демонстрируют прогрессирование в 6,5%). Однако риск развития возврата в трансплантат возможен у трети пациентов, что предопределяет проведение детального иммунологического, ИГХ и ЭМ исследований. Важно отметить, что при нефрите имеет место как гломерулярное, так и тубулоинтерстициальное поражение.

Своевременное выявление маркеров быстрого прогрессирования и неблагоприятного течения заболевания является ключевым звеном в выборе метода терапии и дальнейшей тактики ведения пациентов, что на практике нередко представляет значительные трудности [15, 16]. Возраст старше 6 лет, пурпура на лице и верхних конечностях, гастроинтестинальные кровотечения, снижение альбумина и фибриногена сыворотки крови, повышение креатинина сыворотки крови, АГ, прогрессирование мочевого синдрома в виде гематурии и протеинурии нефротического уровня, по мнению большинства авторов, считаются факторами риска почечного повреждения при IgA-васкулите ШГ. Тяжелый нефрит является фактором риска для формирования ХБП особенно у пациентов с НС нередко уже в детском возрасте. Согласно результатам мета-анализа, проведенного D. Shi et al., более старший возраст на момент дебюта васкулита, снижение рСКФ, манифестация с нефротического или сочетания нефритического и нефротического синдромов, а также наличие «полулуний» с оценкой изменений, характерных для класса III, IV по ISKDC-ассоциируются с прогрессированием нефрита и неблагоприятным долгосрочным прогнозом [16]. Собственные наблюдения пациентов с прогрессирующим до терминальной ХБП нефритом демонстрируют дебют в возрасте 8 и 9 лет, классы IIIa, IVb+VI, яркую ИГХ 2-3+ свечения классов Ig и комплемента, наличие ЭП в одном случае, непрерывно-рецидивирующий характер течения нефрита, развитие в динамике резистентного к проводимой ИС-терапии НС с гематурией и АГ.

Лечение пациента с нефритом вследствие IgA-васкулита ШГ требует индивидуальности. Современные взгляды на роль гиперкоагуляции в развитии болезни изменили представление об обяза-

тельности ГКС в терапии. Оправдано назначение преднизолона в дозе 2 мг/кг/сут в начальный период при бурном течении процесса, именно в тот период, когда наиболее значимы иммунопатологические сдвиги [3, 4]. Согласно KDIGO 2012 г., ГКС не рекомендуются с целью предупреждения развития нефрита у пациентов с васкулитом [17, 18]. Показано длительное назначение антиагрегантов. Целесообразно использование ингибиторов АПФ (иАПФ) или блокаторов рецепторов к АТ (БРА) (особенно пациентам с протеинурией) длительно. KDIGO 2012 г. также рекомендует при персистирующей протеинурии более 1 г/сут после попытки лечения иАПФ или БРА назначать ГКС в течение 6 мес, а для лечения нефрита с ЭП – ГКС+ЦС [17, 18]. 84% наших пациентов получали терапию иАПФ с антипротеинурической и ренопротективной целью с учетом наличия протеинурии не нефротического уровня, что подтверждает результаты наблюдений большинства исследователей.

Для наших пациентов также подтверждена прогностическая ценность следующих клинических параметров: наличие высокоактивного нефрита – НС в сочетании с гематурией и АГ, прогрессирующее ухудшение функции почек (нарастание креатинина, мочевины сыворотки крови в динамике, снижение СКФ, несмотря на проводимую ИС-терапию), персистирующая протеинурия нефротического уровня с тенденцией к росту, АГ. Следующие морфологические параметры показали прогностическую значимость: мезангиальная пролиферация и склероз сегментарного характера, утолщение и удвоение стенок капилляров, фибриноидные изменения капиллярных петель, мезангиальная интерпозиция, процент ЭП, степень гломерулосклероза, тубулоинтерстициальные повреждения. Клинико-лабораторные признаки при высоком индексе активности гистологических изменений включали ускоренную СОЭ, персистирующую АГ, протеинурию, гематурию.

Результаты расчетных индексов УЗИ сердца и сонных артерий, лабораторных тестов (снижение уровня адипонектина, витамина D, лептина, повышение обестатина, Pro-BNP, hs-CRP, показателя TSAT) позволяют отнести пациентов с нефритом вследствие IgA-васкулита ШГ в группу умеренного риска развития кардиоваскулярных нарушений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клинически у детей с нефритом при IgA-васкулите ШГ чаще всего отмечается развитие

минимального мочевого синдрома (степень В), морфологически класс II (чистая мезангиальная пролиферация без полулуний). В детском возрасте характеризуется доброкачественным течением, редкими рецидивами. Прогрессирование нефрита до терминальной стадии ХБП случилось у двух мальчиков (6,5%) к 16 и 17 годам с длительностью течения болезни 9 и 8 лет соответственно. Показано возможное участие deGal-IgA1, факторов активации Т- и В-лимфоцитов (RANTES, BAFF), провоспалительных молекул (IL1 β , TNF α , caspase 1), маркеров эндотелиальной дисфункции (VEGF, TGF β) в развитии заболевания. АГ зарегистрирована у 42% детей, признаки кардиоремоделирования по результатам расчётных индексов у 19,3%. Снижение уровня адипонектина, витамина D, лептина, повышение обестатина, Pro-BNP, hs-CRP, показателя TSAT позволяют отнести пациентов с нефритом вследствие IgA-васкулита ШГ в группу умеренного риска развития кардиоваскулярных нарушений, что диктует необходимость своевременной коррекции для предупреждения прогрессирования хронической болезни почек.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

- Jennette JC. Overview of the 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. *Clin Exp Nephrol* 2013;17(5):603–606. doi: 10.1007/s10157-013-0869-6
- Ozen S, Pistorio A, Iusan SM et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. *Ann Rheum Dis* 2010;69(5):798–806. doi: 10.1136/ard.2009.116657
- Савенкова НД. Стратегия терапии ANCA-ассоциированного васкулита у детей и подростков. *Нефрология* 2019; 23(5):106–115. doi: 10.24884/1561-6274-2019-23-5-107-115
- Savenkova ND. Treatment strategy ANCA-associated renal vasculitides in children and adolescents. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2019;23(5):107–115. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2019-23-5-107-115
- Детская нефрология: рук. для врачей. Под ред. МС Игнатовой: 3-е издание, 2011; 692 с.
- Pediatric nephrology: hands. for doctors. Ed. MS Ignatova: 3rd edition, 2011; 692 p. (In Russ.)
- Davin JC, Coppo R. Henoch-Schönlein purpura nephritis in children. *Nat Rev Nephrol* 2014;10(10):563–573. doi: 10.1038/nrneph.2014.126
- Naija O, Bouzaraa J, Goucha-Louzir R, Gargah T. Henoch Schönlein nephritis in children: clinical features and outcome: about 34 cases. *Tunis Med* 2013;91(12):700–704
- Wozniak A, Pluta-Hadas K, Zurawski J et al. Electron-microscopic and immunohistochemical study in Henoch-Schönlein nephritis. *Ultrastruct Pathol* 2013;37(1):83–92. doi: 10.3109/01913123.2012.670035
- Oni L, Sampath S. Childhood IgA Vasculitis (Henoch Schönlein Purpura)-Advances and Knowledge Gaps. *Front Pediatr* 2019;7:257. doi: 10.3389/fped.2019.00257
- Spasojević-Dimitrijeva B, Kostić M, Peco-Antić A et al. Henoch-Schönlein purpura outcome in children: a ten-year clinical study. *Srp Arh Celok Lek* 2011;139(3-4):174–178
- Chen JY, Mao JH. Henoch-Schönlein purpura nephritis in children: incidence, pathogenesis and management. *World J Pediatr* 2015;11(1):29–34. doi: 10.1007/s12519-014-0534-5
- Jelusic M, Sestan M, Cimaz R, Ozen S. Different histological classifications for Henoch-Schönlein purpura nephritis: which one should be used? *Pediatr Rheumatol Online J* 2019;17(1):10. doi: 10.1186/s12969-019-0311-z
- Trnka P. Henoch-Schönlein purpura in children. *J Paediatr Child Health* 2013;49(12):995–1003. doi: 10.1111/jpc.12403
- Kawasaki Y, Ono A, Ohara S et al. Henoch-Schönlein purpura nephritis in childhood: pathogenesis, prognostic factors and treatment. *Fukushima J Med Sci* 2013;59(1):15–26
- Kiryuk K, Moldoveanu Z, Sanders JT et al. Aberrant glycosylation of IgA1 is inherited in both pediatric IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Kidney Int* 2011;80(1):79–87. doi: 10.1038/ki.2011.16
- Pillebout E, Jamin A, Ayari H et al. Biomarkers of IgA vasculitis nephritis in children. *PLoS One* 2017;12(11):e0188718. doi: 10.1371/journal.pone.0188718
- Shi D, Chan H, Yang X et al. Risk factors associated with IgA vasculitis with nephritis (Henoch-Schönlein purpura nephritis) progressing to unfavorable outcomes: A meta-analysis. *PLoS One* 2019;14(10):e0223218. doi: 10.1371/journal.pone.0223218
- Beck L, Bombardieri AS, Choi MJ et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2013;62(3):403–441. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.06.002
- Ozen S, Marks SD, Brogan P et al. European consensus-based recommendations for diagnosis and treatment of immunoglobulin A vasculitis-the SHARE initiative. *Rheumatology (Oxford)* 2019;58(9):1607–1616. doi: 10.1093/rheumatology/kez041

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.**

Сведения об авторах:

Проф., академик Сукало Александр Васильевич, д-р мед. наук
220116, Беларусь, г. Минск, пр. Дзержинского, д. 83. Белорусский государственный медицинский университет, 1-я кафедра детских болезней, заведующий кафедрой. Тел.: +375(17)369-57-61; E-mail: kozyroia@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3434-5392

Доц. Козыро Инна Александровна, канд. мед. наук
220116, Беларусь, г. Минск, пр. Дзержинского, д. 83. Белорусский государственный медицинский университет, 1-я кафедра детских болезней. Тел.: +375(17)369-57-61, E-mail: kozyroia@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8915-445

About the authors:

Prof., Academic Alexander V. Sukalo, MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 220116, Belarus, Minsk, av. Dzerzhynskogo 83. Belarussian State Medical University, 1st Department of Pediatrics, Chief. Phone: +375(17)369-57-61; E-mail: kozyroia@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3434-5392

Associate Professor Ina A. Kazyra, MD, PhD
Affiliations: 220116, Belarus, Minsk, av. Dzerzhynskogo 83. Belarussian State Medical University, 1st Department of Pediatrics. Phone: +375(17)369-57-61, E-mail: kozyroia@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8915-445

Поступила в редакцию: 13.01.2020

Принята в печать: 19.03.2020

Article received: 13.01.2020

Accepted for publication: 19.03.2020