

© Н.Д.Савенкова, 2014
УДК 616.16-002.151-053.1

Н.Д. Савенкова¹

ANCA-АССОЦИИРОВАННЫЕ ВАСКУЛИТЫ У ДЕТЕЙ

N.D. Savenkova

ANCA-ASSOCIATED VASCULITIS IN CHILDREN

¹ ГБОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации

РЕФЕРАТ

Приведены патогенез, клинко-морфологические классификации, особенности дебюта, течения, лечения и исхода ANCA-ассоциированных васкулитов (микроскопического полиангиита, гранулематоза с полиангиитом Вегенера, эозинофильного гранулематоза с полиангиитом Чарга–Стросса) у детей.

Ключевые слова: ANCA-ассоциированные васкулиты, гломерулонефрит, дети.

ABSTRACT

Presented the pathogenesis, clinical and morphological classification, features debut, flow, treatment and outcome of ANCA-associated vasculitis (microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis with polyangiitis, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis Churg–Strauss syndrome) in children.

Key words: ANCA-associated vasculitis, glomerulonephritis, children.

Anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) – ассоциированные «ренальные» васкулиты являются общей проблемой нефрологии. Актуальность проблемы у детей обусловлена высокой частотой развития гломерулонефрита с острым повреждением почек, нередко с утратой гомеостатических функций при ANCA – ассоциированных системных васкулитах [1–6]. На основании того, что поражение почек у пациентов является одним из частых и основных проявлений васкулита, определяющее тяжесть и прогноз, R. Valentini, W. Smover (2003) применяется терминология «ренальные васкулиты у детей», что отражено в классификации [2].

Е.Т. Егорова и соавт. (2007) подчеркивают, что ANCA – быстро прогрессирующий гломерулонефрит в большинстве случаев ассоциирован с системными васкулитами, но у части взрослых больных протекает как «изолированно-почечный васкулит» [7]. В зарубежной литературе этому соответствует термин «Renal limited vasculitis» [1, 2].

Гломерулонефриты при ANCA-ассоциированных васкулитах у детей – частое и основное проявление, протекающее тяжело с высоким риском острого повреждения почек с исходом в терминальную почечную недостаточность [1–4].

Необходимость изменения традиционно сложившейся практики лечения детей с ANCA-

ассоциированными васкулитами с гломерулонефритом в педиатрических кардио-ревматологических отделениях педиатрами, не имеющими специализации по нефрологии и сертификат нефролога, имеет обоснование. Детям с ANCA-ассоциированными васкулитами с гломерулонефритом, часто протекающим с почечной недостаточностью, следует оказывать специализированную нефрологическую помощь в педиатрических нефрологических отделениях и клиниках.

Классификация системных васкулитов

В литературе общепринята классификация системных васкулитов с учетом калибра вовлеченных в иммунопатологический процесс сосудов (крупного, среднего, среднего и мелкого, мелкого) [1–6]. Классификации васкулитов у детей и взрослых пациентов постоянно совершенствуются. S. Ozen (2006, 2009) предложена новая классификация васкулитов у детей (табл. 1) [1, 4].

В соответствии с новой номенклатурой и классификацией васкулитов, International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides (2012), к ANCA-ассоциированным ренальным васкулитам относят: микроскопический полиангиит (Microscopic Polyangiitis); гранулематоз с полиангиитом Вегенера (Wegener Granulomatosis); эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (синдром Чарга–Стросс/Churg–Strauss) (табл. 2) [5, 6].

Савенкова Н.Д. 194100, Литовская ул, д. 2. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. E mail: Savenkova@NS12254.spb.edu

Таблица 1

Новая классификация васкулитов у детей (S. Ozen et al., 2006, 2009) [1,4]

1. Преимущественно крупного калибра васкулит
Артериит Takayasu
Гигантоклеточный артериит
2. Преимущественно среднего калибра васкулит
Узелковый полиартериит
Кавасаки (Kawasaki) болезнь
3. Преимущественно мелкого калибра васкулит
А. Гранулематоз
Гранулематоз Вегенера (Wegener)
Синдром Чарга-Стросс (Churg-Strauss)
В. Негранулематоз
Микроскопический полиангиит
Пурпура Шенлейна-Геноха
Гипокомплементарный уртикарный васкулит
4. Другие васкулиты
Behcet заболевание
Вторичные васкулиты при инфекциях
Васкулиты, ассоциированные с болезнями соединительной ткани
Изолированный васкулит с врожденным нефротическим синдромом
Соган синдром
Не классифицируемый васкулит

Таблица 2

Номенклатура и классификация васкулитов, принятая International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides (2012) [5]

- КРУПНОГО КАЛИБРА ВАСКУЛИТ**
Артериит Takayasu
Гигантоклеточный артериит
- СРЕДНЕГО КАЛИБРА ВАСКУЛИТ**
Узелковый полиартериит
Кавасаки (Kawasaki) болезнь
- МЕЛКОГО КАЛИБРА ВАСКУЛИТ**
ANCA-ассоциированный васкулит
Микроскопический полиангиит
Гранулематоз с полиангиитом Вегенера (Wegener)
Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (Чарга-Стросс /Churg-Strauss)
Иммунокомплексный мелкого калибра васкулит
С антителами к GBM заболевание
Криоглобулинемический васкулит
IgA васкулит (Шенлейна-Геноха)
Гипокомплементарный уртикарный васкулит
(Анти-C1q васкулит)

Частота васкулитов, ассоциированных с ANCA у детей, составляет 2,75–2,4 на 1 млн детского населения [8]. Микроскопический полиангиит и гранулематоз с полиангиитом Вегенера встречаются 10 на 1 млн в общей популяции [8].

Патогенез васкулитов, ассоциированных с ANCA

В развитии ANCA-ассоциированного васкулита у детей имеют значение инфекции, инфекционное воспаление [8, 9].

Подтверждена роль В-лимфоцитов, продуцирующих ANCA. В-клетки присутствуют при назальном поражении и в 10% интерстициального

инфильтрата у пациентов с ренальным поражением [8]. Т-клеточные цитокины влияют на активность В-клеток через поверхностные рецепторы, после активации и созревания В-клетки перемещаются в участки воспаления. Пролиферация и дифференциация В-лимфоцитов медируется CD 20-поверхностным антигеном, который экспрессирован на В-лимфоцитах. В-клеточный рецептор имеет комплекс коррецепторов: CD19 и CD21. При ANCA-ассоциированных васкулитах поверхность экспрессии CD19 на В-клетках на 20% ниже, чем у здоровых людей [8].

Как известно, нейтрофильные гранулоциты (НГ) играют основную роль в естественном иммунном ответе. НГ-короткоживущие клетки (6 ч – 3 сут), осуществляют противомикробную защиту в течение первых 96 ч инфицирования (захват возбудителя и уничтожение с помощью продукции свободных радикалов и протеаз, кислородзависимого «респираторного взрыва» и кислороднонезависимого механизма) [10]. Апоптоз НГ является естественным путем гибели в очаге поражения (макрофаг поглощает апоптотический НГ). Апоптоз НГ играет важную роль в прекращении острой воспалительной реакции и интерпретируется как организованный процесс удаления клеток, который ограничивает воспаление [10]. Моноциты также поглощают микроорганизмы как в крови, так и в тканях, в тканях дифференцируются в макрофаги (поглощают микроорганизмы) [10]. Реализация апоптотической программы НГ может быть модифицирована в очаге воспаления рядом факторов, среди которых компонент C5a комплемента, TNF- α [10]. Фактор некроза опухоли (TNF- α) вызывает апоптоз НГ или, наоборот, активизирует НГ [10].

В соответствии с данными литературы, J. Vamvakopoulos и соавт. (2010) представляют механизм повреждения эндотелия сосудов мелкого калибра при ANCA-ассоциированном васкулите следующим образом (рис. 1) [8]. НГ, активированные TNF- α , мобилизуют протеиназу-3 (PR-3) и миелопероксидазу (МПО) из гранул на поверхность клетки, что позволяет ANCA-антителам связать и активировать нейтрофилы [8]. Полная активация нейтрофилов происходит после того, как антиген свяжется с Fab участком антитела с последующим связыванием с Fc гамма цепи рецептора (Fc γ R) Fc γ RIIa и Fc γ RIIIb [8, 9]. Антигенные мишени из гранул нейтрофилов или лизосом моноцитов (PR-3 протеиназа-3, МПО-миелопероксидаза) связываются с ANCA (IgG antineutrophil cytoplasmic autoantibodies), вызывая повреждение эндотелия сосудов [8, 9, 11].

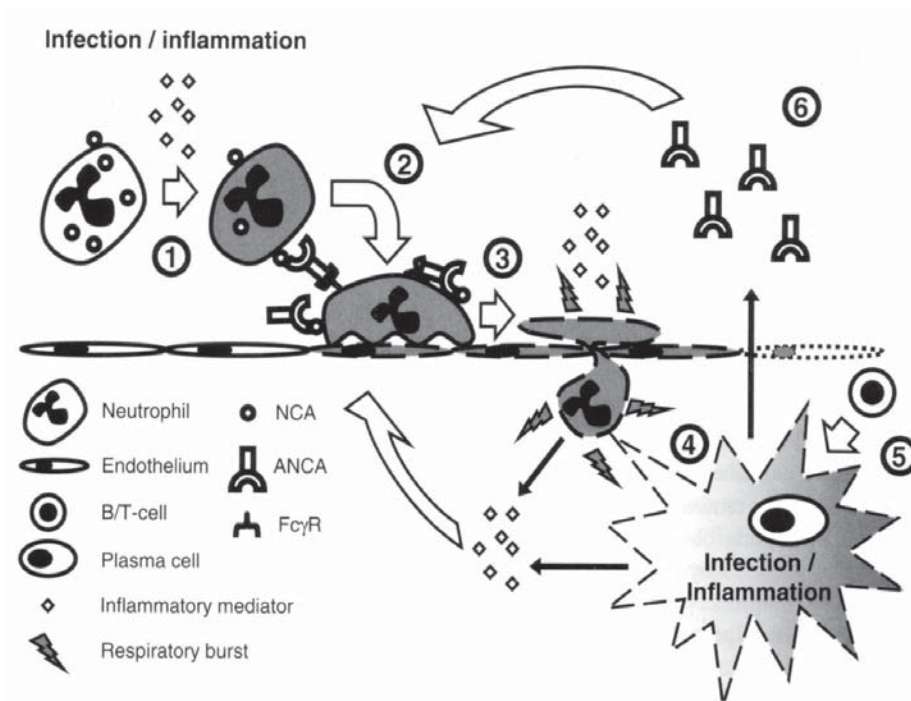


Рис. 1. Патогенез системных васкулитов, ассоциированных с ANCA (Vamvakopoulos J., Savage C., Harper L., 2010) [8].
Infection/inflammation – инфекция/воспаление; Neutrophil – нейтрофил; Endothelium – эндотелиум; T/B-cell – T/B-клетки; Plasma cell – плазматическая клетка; Inflammatory mediator – медиатор воспаления; Respiratory burst – респираторный взрыв.

ANCA являются специфическими IgG аутоантителами к антигенам цитоплазмы нейтрофилов и лизосом моноцитов: антитела к миелопероксидазе НГ (MPO-ANCA) – специфическая иммунологическая характеристика микроскопического поли-

ангиита, антитела к протеиназе-3 НГ (PR3-ANCA) – гранулематоз Вегенера [5, 8]. При микроскопическом полиангиите у детей в ряде случаев определяется повышение как MPO-ANCA, так и PR3-ANCA.

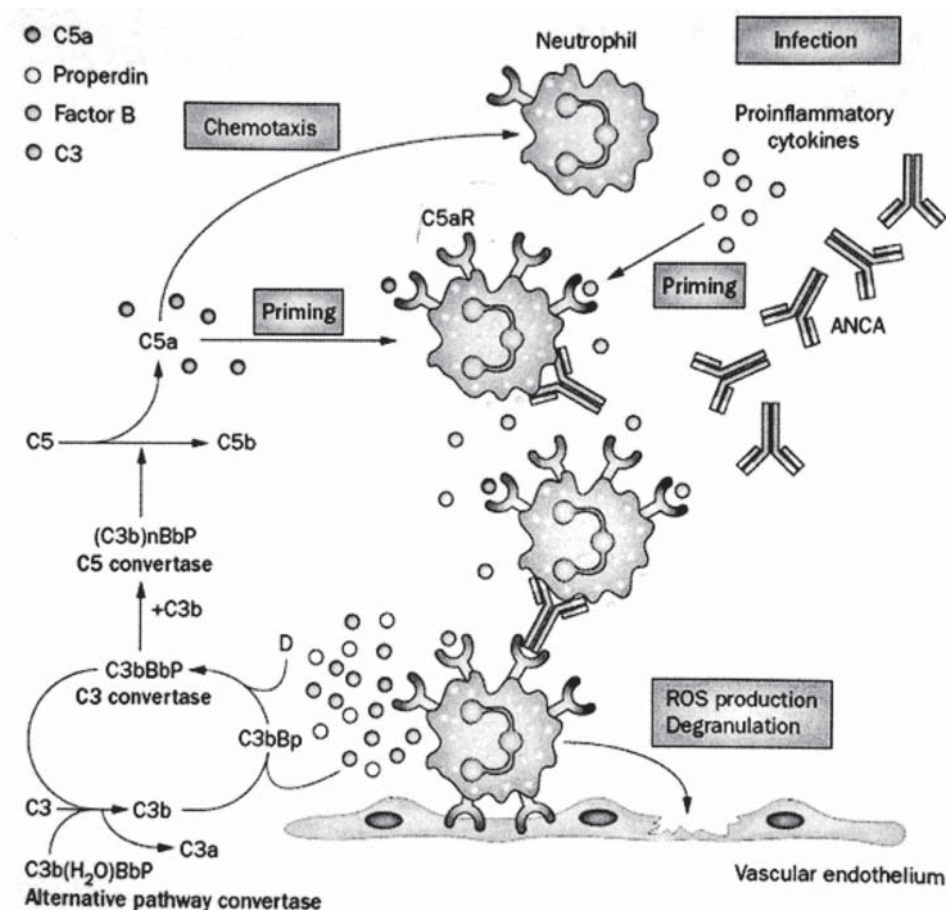


Рис. 2. Рабочая модель активации системы комплемента по альтернативному пути при ANCA-ассоциированном васкулите (по M. Chen, C. Kallenberg (2010), J. Yauan, M. Chen, M-H. Zhao (2013) [11,12].
Alternative pathway convertase – конвертаза альтернативного пути; C3–C3 компонент комплемента; C5 (C5a, C5b) компоненты комплемента; C5a R рецептор для C5a компонента комплемента; Neutrophil – нейтрофил; Infection – инфекция. Proinflammatory cytokines – провоспалительные цитокины; Degranulation – дегрануляция; Vascular endothelium – сосудистый эндотелий.

М. Chen и соавт. (2009), J. Yuan и соавт. (2013) в патогенезе ANCA-ассоциированных васкулитов отводят центральную роль активации системы комплемента по альтернативному пути с образованием C5a, взаимодействию C5a и C5aR, приводящему к дегрануляции нейтрофилов (рис. 2) [9, 11, 12]. Как известно, C5a, C3a, C4a компоненты комплемента являются провоспалительными факторами (хематтрактанты, активаторы продукции цитокинов, индукторы окислительного взрыва, дегрануляции клеток) [10, 12]. Анти-MPO НГ/анти PR3 НГ, активация комплемента по альтернативному пути повреждают эндотелий сосудов преимущественно мелкого калибра [8, 11, 12].

Морфологические классификации ANCA-ассоциированных гломерулонефритов

А.Е. Berden, F. Ferrario, E.C. Hagen и соавт. (2010) в гистопатологической классификации ANCA-ассоциированных гломерулонефритов выделили 4 класса морфологических изменений [13].

Е. Muso и соавт. (2013) описывают патологические параметры, показывающие активные и хронические гломерулярные, тубулоинтерстициальные, васкулярные изменения при ANCA-ассоциированных васкулитах [14].

Разработанные морфологические классификации ANCA-ассоциированных гломерулонефритов [13, 14] прогрессивны и практичны.

Микроскопический полиангиит (Microscopic polyangiitis) у детей

Микроскопический полиангиит, описанный в 1948 году, характеризуется некротизирующим васкулитом с поражением мелких сосудов (капилляров, венул, артериол), в 78–90% с некротизирующим быстро прогрессирующим гломерулонефритом, в 60% – легочными проявлениями, в 75% – повышением рANCA/MPO (миелопероксидаза) [1–3].

Антигенные мишени ANCA-ассоциированного микроскопического полиангиита (MPO-миелопероксидаза) [1–3, 15].

Частота клинических симптомов при микроскопическом полиангиите: миалгии, артриты, артралгии (30–65%), кожная пурпура или эритема, контактная кровоточивость (40–58%), боли в животе (30–58%), поражение легких (57–100%), желудочно-кишечные кровотечения (20–30%), поражения глаз и ЛОР-органов (30%), лихорадка (50%), артериальная гипертензия (40–50%), изолированный мочевого синдром (20–30%) или прогрессирующий гломерулонефрит с почечной недостаточностью (70–90%), требующий диализа (50%), высокий титр антител р-ANCA/MPO-миелопероксидаза (75%) [1–3, 8, 15]. По нашим дан-

ным, у детей с микроскопическим полиангиитом подтверждается вирусная (герпес 1, 4, 5 типа) или хламидийная, микоплазмозная, бактериальная, микотическая инфекция в 100% случаев.

В дебюте ANCA-ассоциированного васкулита у детей диагностируют почечно-легочный синдром в 57–100%, с быстро прогрессирующим гломерулонефритом и почечной недостаточностью,

Таблица 3

Морфологическая классификационная схема ANCA-ассоциированного гломерулонефрита (А.Е. Berden, F. Ferrario, E.C. Hagen et al., 2010) [13]

Класс	Основные критерии
Focal/фокальный	≥ 50% нормальные клубочки
Crescentic/полунунный (с полулуниями)	≥ 50% клубочки с клеточными полулуниями
Mixed/смешанный	< 50% нормальных, < 50% с полулуниями, < 50% с глобальным склерозом клубочки
Sclerotic/склеротический	≥ 50% глобально склерозированные клубочки

Таблица 4

Патологические параметры, показывающие активные или хронические изменения при ANCA-ассоциированном васкулите (Е. Muso et al., 2013) [14]

Гломерулярные изменения	
Активные	Хронические изменения
Мезангиопролиферативные изменения	Склеротические
Эндокапиллярная гиперклеточность	Глобальный склероз
«Tuft» некроз	Сегментарный склероз
Формирование клеточных, фиброзных полулуний >50% / <50%	Фиброзные полулуния >50% / <50%
Разрыв капсулы Боумена	Адгезия Коллапс
Тубулоинтерстициальные изменения	
Активные	Хронические изменения
Тубулит	Атрофия канальцев
Разрушение базальной мембраны канальцев	Интерстициальный фиброз
Интерстициальная клеточная инфильтрация	
Гранулематозное изменение	
Перитубулярный капиллярит	
Сосудистые изменения	
Активные	Хронические изменения
Некротизирующие	Артериосклероз
Эндоартериит	
Клеточная инфильтрация	
Тромбозмболизм	
Гранулематозные повреждения	

требующей диализа в 30–50% [1–3, 8, 15]. Многие авторы указывают на то, что вначале в течение нескольких недель или месяцев патология почек у детей с микроскопическим полиангиитом характеризуется минимальным мочевым синдромом (микрогематурией и/или протеинурией) с сохраненной функцией почек, а к моменту постановки диагноза – быстро прогрессирующим гломерулонефритом с почечной недостаточностью [1–3, 8, 15]. У детей с высокой степенью активности микроскопического полиангиита манифестация ренального синдрома с гломерулонефритом (по биопсии некротизирующего) и быстро прогрессирующей почечной недостаточностью, повышением р-ANCA/MPO (миелопероксидазы), реже с-ANCA/ PR3-протеиназы [1–3, 8, 15].

Гранулематоз с полиангиитом Вегенера (*Granulomatosis with polyangiitis Wegener's*)

Гранулематоз с полиангиитом Вегенера – системный васкулит, характеризующийся гранулематозным воспалением и некротизирующим васкулитом с поражением мелких и средних сосудов, протекает в 50–70% с гломерулонефритом, повышением ANCA/PR3-протеиназы или реже ANCA/MPO [1–3, 16]. При васкулите Вегенера поражаются сосуды мелкого и среднего калибра [6, 16]. Этот васкулит чаще встречается в под-

ростковом возрасте. Клинические проявления васкулита Вегенера: признаки гранулематозного поражения слизистых оболочек носоглотки, рта, синусит, кровянисто-гнойные выделения из носа, перфорация перегородки носа, язвенный стоматит (90–100%), гематурия, протеинурия или быстро прогрессирующий гломерулонефрит с почечной недостаточностью (от 10 до 53% в детском возрасте), поражение трахеи, бронхов и легких (кашель, кровохарканье, пневмонии, плевриты) (87–93% в педиатрической популяции), конъюнктивит, кератит, увеит, симптом «красных глаз» (53% у детей), отит (10–30%), лихорадка (50% и более), нейропатия (12%) высокие титры классического с-ANCA/PR3-протеиназы (70–90%) [1–3, 8, 15, 16]. При васкулите Вегенера выявляют подвязочный стеноз, трахеальный, бронхиальный стенозы [16]. Диагноз гранулематоза Вегенера основывается на симптомах поражения почек, органов дыхания, некротизирующем и гранулематозном воспалении сосудов мелкого калибра (гистопатология), повышении PR3-ANCA, реже MPO-ANCA, результатах морфологического исследования биоптатов почки [16].

Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (*Чарга–Стросс*), *Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss)*

Таблица 5

Характеристики гранулематоза Вегенера, микроскопического полиангиита и ангиита Чарга–Стросс у педиатрических пациентов

Характеристика	Гранулематоз Вегенера	Микроскопический полиангиит	Ангиит Чарга–Стросс
IgG/ANCA положительн.	90 %	70 %	≤ 50 %
Антиген	Протеиназа 3 ^a	Миелопероксидаза > Протеиназа 3	Миелопероксидаза > Протеиназа 3
Периферическая эозинофилия	Редко (умеренная)	--	Очень часто (высокая)
Гистология	Некротизирующий васкулит гранулематозного воспаления	Некротизирующий васкулит без гранулематозного воспаления	Некротизирующий васкулит – гранулематозное воспаление – тканевая эозинофилия
Лихорадка, потеря массы тела	Очень часто	Очень часто	Очень часто
Ухо, горло, нос	Синусит, гайморит, носовое кровотечение, язвы слизистой оболочки рта и носа, подвязочный стеноз, отит, снижение слуха	Отсутствует или умеренный	Полипы носа, аллергический ринит, снижение слуха
Легкие	Узелки, инфильтраты, кавернозные поражения, редко альвеолярные геморрагии	Альвеолярные геморрагии	Астма, легочные инфильтраты, редко альвеолярные геморрагии
Почка	Сегментарный некротизирующий гломерулонефрит (гранулематозное воспаление в биоптатах реже)	Сегментарный некротизирующий гломерулонефрит	Сегментарный некротизирующий гломерулонефрит
Глаз	Конъюнктивит, (эпи) склерит, флегмона орбиты, увеит	Иногда (эпи) склерит, увеит	Иногда (эпи) склерит, увеит
Периферический нерв	Иногда васкулитная нейропатия	Часто васкулитная нейропатия	Часто васкулитная нейропатия
Сердце	Иногда поражения клапанов	Редко	Часто кардиомиопатия, перикардальный выпот или поражения клапанов сердца

Синдром Чарга–Стросс – это аллергический гранулематоз и полиангиит, который ассоциирован с повышением p-ANCA [1, 2].

Синдром Чарга–Стросс характеризуется бронхиальной астмой, эозинофилией (в клиническом анализе крови эозинофилия более 10%), экста-вазкулярной эозинофилией по данным биопсии, рентгенологическими признаками легочных инфильтратов, гайморитов, лихорадкой, гломерулонефритом и почечной недостаточностью в 20% в детском возрасте, повышением p ANCA [1, 2, 15]. При синдроме Чарга–Стросс у детей диагностируют бронхиальную астму (90%), эозинофилию и повышение IgE в крови (100%), синусит (80%), кожные аллергические проявления (70%), реже гастроинтестинальную и сердечно-сосудистую патологию (40%), нейропатии (40%), гломерулонефрит с гематурией и протеинурией (10–20%) [1, 2, 15].

F. Vanoni и соавт. (2010) обобщили особенности гранулематоза Вегенера, микроскопического полиангиита, эозинофильного ангиита Чарга–Стросс у педиатрических пациентов (табл. 5) [15].

Стратегия терапии ANCA-ассоциированного васкулита

Введение кортикостероидов и циклофосфамида (пульс-терапия) при ANCA-ассоциированном васкулите (гранулематоз Вегенера / микроскопический полиангиит) с гломерулонефритом у детей привело к выраженному положительному эффекту. Пациентам, у которых развивались тяжелые побочные эффекты от пульс-терапии циклофосфаном, рекомендовали перевод от циклофосфамида на азатиоприн. У пациентов с менее тяжелым течением васкулита при лечении метотрексатом достигали хорошего результата [1–3, 15].

A. Bakaloglu и S. Ozen (2008) [3] рекомендуют детям с ANCA-ассоциированным васкулитом проводить внутривенно пульс-терапию метилпреднизолоном №1–3 (15–30 мг/кг/сут, максимальная доза 0,75–1 г/сут). После пульс-терапии переходят на преднизолонотерапию 1,5 мг/кг/сут, через рот (максимальная доза 60 мг/сут), затем не ранее 2–4 недель, постепенно снижают до 1,0 мг/кг/сут, затем дозу снижают каждые 2 нед до 10 мг/сут, которую продолжают через день до 1 года после ремиссии [3]. При ANCA-ассоциированных гломерулонефритах рекомендуют преднизолонотерапию в дозе 2 мг/кг/сут через рот (максимальная доза 80 мг/сут) в течение 1–2 мес, затем снижение и переход на продолжительный альтернирующий режим (через день) [2].

L. Guillevin (2013) с целью сохранения ремиссии васкулита у пациентов рекомендует преднизолонотерапию в низких терапевтических дозах в течение

18 мес или нескольких лет [18].

S. Ozen (2009) рекомендует детям с микроскопическим полиангиитом терапию преднизолоном в максимальной дозе 1–2 мг/кг/сут, затем в минимальной терапевтической, и циклофосфамид 2 мг/кг/сут через рот или внутривенно в пульсовых дозах до 0,75 г/м² (через 3–4 нед) для индукции ремиссии [1].

Для поддерживающей терапии микроскопического полиангиита у детей и взрослых применяется азатиоприн 2 мг/кг или метотрексат 0,15–0,3 мг/кг/нед в течение 6 мес [1, 2, 15].

Но несмотря на применение глюкокортикоидов и циклофосфамида, ANCA-ассоциированный васкулит переходит в хроническое рецидивирующее заболевание с прогрессирующими органами нарушениями, с развитием резистентности к терапии [17].

При рефрактерности к внутривенной пульс-терапии метилпреднизолоном или циклофосфаном проводят плазмаферез и инфузии иммуноглобулина внутривенно пациентам с васкулитом [17, 18]. Плазмаферез в комбинации с иммуносупрессией является эффективным методом терапии детей и взрослых пациентов при васкулите с тяжелым поражением почек или легочным кровотечением [1–3, 8, 15, 18]. Применение иммуноглобулинов при гранулематозе Вегенера и микроскопическом полиангиите объясняют иммунорегуляторным эффектом, блокадой Fc-рецепторов, Fc-зависимой ингибиции синтеза аутоантител В-лимфоцитами, антицитокиновым эффектом, регуляцией функции Т- и В-системы. L. Guillevin (2013) в обзоре приводит хорошие результаты контролируемых исследований эффективности терапии иммуноглобулинами [17].

В обзорах обсуждается терапия аллергического гранулематоза и полиангиита Чарга–Стросс у детей. С учетом аллергических проявлений детям с васкулитом Чарга–Стросс рекомендована преднизолонотерапия в дозе 1 мг/кг/сут через рот со снижением при достижении ремиссии, затем поддерживающая ремиссию преднизолонотерапия, терапия циклофосфамидом [1, 15]. D. Jayne (2013) рекомендует терапию rituximab (антитела к CD20 В-лимфоцитов) или mepolizumab (анти-IL5 антитела), которая по результатам пилотных исследований демонстрирует эффективность при васкулите Чарга–Стросс у взрослых пациентов [17].

Основной проблемой цитостатической пульс-терапии циклофосфаном детей и подростков с микроскопическим полиангиитом, гранулематозом

с полиангиитом Вегенера являются токсичность, инфекционные осложнения и малая эффективность.

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

Успешно применяют ингибиторы синтеза нуклеотидов (микофенолат мофетил) у детей с ANCA-ассоциированным васкулитом [1–3, 15].

В настоящее время при ANCA ассоциированных васкулитах нашла применение биотерапия: rituximab-антитела к CD20 В-лимфоцитов и mepolizumab-анти-IL5 антитела [17–19].

С учетом патогенеза ANCA-ассоциированного васкулита терапия ритуксимабом-антителами к CD20В-лимфоцитов обоснована и у детей. Терапия ритуксимабом может приводить к истощению пула В-клеток, гипоиimmunоглобулинемии, реакциям гиперчувствительности и развитию инфекционных осложнений, это следует учитывать при терапии ритуксимабом у детей, уже имеющих инфекции различной локализации.

В соответствии с рекомендациями, у детей с ANCA-ассоциированным васкулитом мелкого калибра при тяжелом течении применяют пульс-терапию метилпреднизолоном, циклофосфаном; терапию метотрексатом или микофенолат мофетиллом, ритуксимабом, плазмаферезом, инфузией иммуноглобулинов, продолжительную преднизолонотерапию [1–3, 8, 11, 15, 16].

Антикоагулянтная и антиагрегантная терапия включена в протоколы лечения ANCA-ассоциированного васкулита у детей [2, 16].

D. Jayne (2013) в новой стратегии терапии ANCA-ассоциированного васкулита ставит целью повышение эффективности и снижение токсичности, ассоциированной с применяемыми препаратами [17]. Основные направления терапии: применение антител к CD20-поверхностному антигену В-лимфоцитов, блокада комплемента и провоспалительных цитокинов ингибирование Т-клеточной ко-стимуляции ANCA-ассоциированного васкулита.

L. Guillevin (2013) с учетом патогенеза системных некротизирующих васкулитов обосновывает применение infliximab (моноклональных антител к TNF- α), проведенный ряд исследований демонстрируют эффективность при гранулематозе Вегенера [18].

В педиатрической нефрологии необходимо проведение многоцентровых доказательных кон-

тролируемых клинических исследований эффективности биотерапии (rituximab-антитела к CD20 В-лимфоцитов, mepolizumab-анти-IL5 антитела, infliximab-моноклональные антитела к TNF- α) при ANCA-ассоциированных васкулитах у детей. Важно разработать конкретные протоколы лечения детей с ANCA-ассоциированным гломерулонефритом, часто протекающим с острым повреждением почек.

Для исхода ANCA-ассоциированного васкулита у детей имеет значение своевременно начатое лечение легочных и кишечных кровотечений, а также возможных хирургических осложнений ЦВК.

С учетом существующего инфекционного воспаления у пациентов с ANCA-ассоциированными васкулитами лечение бактериальных, микотических, вирусных инфекций различной локализации должно сопровождать курс иммуносупрессивной терапии [2, 8, 16].

Заместительная почечная терапия острым и хроническим диализом проводится больным детям при остром повреждении почек и прогрессировании в терминальную почечную недостаточность.

Заместительную почечную терапию методом трансплантации почки проводят детям с ANCA-ассоциированным васкулитом, протекающим с гломерулонефритом и утратой гомеостатических функций почек [2, 3, 20, 21]. N. Besbas и соавт. (2003) при прогрессирующем гломерулонефрите и почечной недостаточности при ANCA-ассоциированном микроскопическом полиангиите осуществили диализ и успешную трансплантацию почки ребенку на 9-м месяце терапии [20]. Возможны рецидивы ANCA-ассоциированного гломерулонефрита в почечном трансплантате в 17% [2]. По данным P. Cochat и соавт. (2013), рецидивы ANCA-ассоциированного гломерулонефрита в почечном трансплантате встречаются редко [21].

Исход и прогноз ANCA-ассоциированного васкулита у детей

Прогноз ANCA-ассоциированного системного васкулита у детей во многом определяется степенью активности, тяжестью гломерулонефрита и острого повреждения почек, рефрактерностью к терапии.

В результате адекватной и своевременной иммуносупрессивной терапии ANCA-ассоциированного васкулита у детей достигаются экстраренальная ремиссия и снижение ANCA при утрате гомеостатических функций; ремиссии гломерулонефрита с восстановлением почечных функций, не требующих диализа, но возможны диализ-зависимые рецидивы гломерулонефрита. У детей с ANCA-

ассоциированным васкулитом и быстро прогрессирующим гломерулонефритом с почечной недостаточностью отмечают исход в терминальную стадию хронической болезни почек. Такие пациенты нуждаются в заместительной почечной терапии хроническим диализом и методом трансплантации почки. Летальные исходы у пациентов с ANCA-ассоциированным васкулитом возможны по причине легочных и кишечных кровотечений, почечной недостаточности, инфекционных осложнений.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ozen S. Vasculitis. Pediatric Nephrology. 6- th edition. Editors E. Avner, W. Harmon, N. Yoshikawa. IPNA. Springer-Verlag, 2009; Vol.2: 1001-1009
2. Valentini RP, Smoyer WE. Renal Vasculitis. 5- th edition. Editors E. Avner, W. Harmon. IPNA. Springer-Verlag, 2003; section VII: 1001-1009
3. Bakkaloglu A, Ozen S. Wegener Granulomatosis, Microscopic Polyangiitis and Childhood Polyarteritis Nodosa. Comprehensive Pediatric Nephrology. Eds. D.F Geary, F.Schaefer. Copring 2008 Mosby, p353 -358
4. Ozen S, Ruperto N, Dillon V et al. EULAR/PRoS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. *Ann Rheum Dis* 2006; 65(7):936-941
5. Scott DGI, Watts RA. Epidemiology and clinical features of systemic vasculitis. *Clin Exp Nephrol* 2013; 17:607-610
6. Jennette JC. Overview of the 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. *Clin Exp Nephrol* 2013; 17:603-606
7. Егорова ЕТ, Томилина НА, Бирюкова ЛС и соавт. Быстро прогрессирующий гломерулонефрит при АНЦА- ассоциированных васкулитах: течение, эффективность лечения, прогноз. *Нефрология и диализ* 2007; 3:226-239
8. Vamvakopoulos J, Savage C, Harper L. ANCA-associated vasculitides in children –lessons from the adult literature. *Pediatr Nephrol* 2010; 25:1397-1407
9. Reumaux D, Kuijpers T, Hordijk PL et al. Involvement of Fcγ receptors and β2 integrins in neutrophil activation by anti-proteinase-3 or anti-myeloperoxidase antibodies. *Clin Exp Immunol* 2003; 134: 344-350
10. Калинина НМ, Кетлинский СА, Оковитый СВ, Шуленин СВ. Заболевания иммунной системы. Диагностика и фармакотерапия. М., Эксмо. 2008; 496
11. Chen M, Kallenberg CG. ANCA-associated vasculitides-advances in pathogenesis and treatment. *Nat Rev Rheumatol* 2010; 6:653-664
12. Yuan J, Chen M, Zhao M-H. Complement in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Clin Exp Nephrol* 2013; 17: 642-645
13. Berden AE, Ferrario F, Hagen EC et al. Histopathologic Classification of ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21:1628-1636
14. Muso E, Endo T, Itabashi M et al. Evaluation of the newly proposed simplified histological classification in Japanese cohorts of myeloperoxidase- anti-neutrophil cytoplasmic antibody- associated glomerulonephritis in comparison with other Asian and European cohorts. *Clin Exp Nephrol* 2013; 17:659-162
15. Vanoni F, Bettinelli A, Keller G. et al. Vasculitides associated with IgG antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in childhood. *Ped Nephrol* 2010; 25: 205-212
16. Brogan P, Eleftherion D, Dillon M. Small Vessel Vasculitis. (2010) *Ped Nephrol* 2010; 25: 1025-1035
17. Jayne D. New-generation Therapy for ANCA- associated glomerulonephritis. *Clin Exp Nephrol* 2013; 17: 694-696
18. Guillevin L. Treatment of primary systemic necrotizing vasculitides: the role of biotherapies. *Clin Exp Nephrol* 2013; 17: 622-627
19. Stone JH, Merkel PA, Spier R et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA- associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010; 363:221-232
20. Besbas N, Ozaltin F, Tinaztepe K. et al. Successful renal transplantation in a child with ANCA-associated microscopic polyangiitis. *Ped Nephrol* 2003;18 (7): 696-699
21. П.Коша, Харамба Ж, Леклер А-Л.) Рекуррентные заболевания в педиатрической почечной трансплантации. *Нефрология* 2013;17 (3):9-16

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 29.01.2014 г.
Принята в печать: 04.04.2014 г.