

Экстраренальные проявления системных васкулитов у детей

И.А. Козыро

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Extrarenal manifestations of systemic vasculitis in children

I.A. Kozyro

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Аннотация

Представлены данные наблюдения 22 детей с системным васкулитом (СВ) и морфологически верифицированным нефритом. Сделан акцент на экстраренальных проявлениях СВ в детском возрасте, проведен анализ клинических, лабораторных, иммунологических, патоморфологических изменений и факторов, влияющих на течение и прогноз. Установлено, что СВ чаще манифестирует с общих конституциональных симптомов, вовлечения ЛОР и органов зрения, характеризуется полиорганным и генерализованным поражением, у 77% детей ассоциируется с появлением антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА). Наличие антител (АТ) к миелопероксидазе (МРО) отмечается у большинства обследованных с поражением кожи, суставов, легких, ЦНС и связано с неблагоприятным почечным прогнозом. Вовлечение ЛОР и органов зрения, ЖКТ одинаково часто наблюдается как у пациентов, позитивных по антителам к МРО, так и протеиназе 3 (PR3).

Ключевые слова

Системный васкулит, гломерулонефрит, дети.

Введение

Системный васкулит (СВ) объединяет гетерогенную группу заболеваний, основным морфологическим признаком которых является воспаление сосудистой стенки, а клинические проявления зависят от типа, калибра, локализации пораженных сосудов и активности системного воспаления. В педиатрической практике чаще встречаются иммунокомплексные СВ (IgA васкулит Шенлейн-Геноха) и ассоциированные с АНЦА (гранулематоз Вегенера с полиангиитом (ГСП) и микроскопический полиангиит (МП)). АТ к МРО чаще выявляются при МП, а к протеиназе 3 (PR3) – при ГСП, но не строго специфично. При комор-

Summary

The observation data of 22 children with systemic vasculitis (SV) and morphologically verified nephritis is presented. Emphasis was put on extrarenal manifestations of SV in childhood, analysis of clinical, laboratory, immunological, morphological changes and factors influencing on the course and prognosis. It has been established that SV often manifests with general non-specific constitutional symptoms, involvement of the ENT and organs of vision, is characterized by multiple organ and generalized lesions, in 77% of cases in children is associated with anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA). The presence of antibodies to myeloperoxidase (MPO) is noted in most patients with lesions of the skin, joints, lungs, and nervous system and is associated with an unfavorable renal prognosis. ENT and organs of vision, gastrointestinal tract involvement is equally often observed in both MPO and PR3 antibody positive.

Keywords

Systemic vasculitis, glomerulonephritis, children.

бидных или overlap синдромах описано одновременное выявление АНЦА и АТ к гломерулярной мембране (ГБМ) и расценивается как критерий «утяжеления» болезни. В почечной ткани развивается малоиммунный гломерулонефрит (ГН) с экстракапиллярной пролиферацией (ЭП), нередко с вовлечением канальцев и интерстиция [1-3].

Цель исследования: анализ клинических, лабораторных, иммунологических, инструментальных, патоморфологических данных детей с СВ и поражением почек (за исключением пациентов с IgA васкулитом) с оценкой наиболее частых экстраренальных проявлений и факторов, влияющих на течение и прогноз.

Материалы и методы

В период с 2012 г. по настоящее время в Республиканском Центре детской нефрологии УЗ «2-я ГДКБ» г. Минска (далее – Центр) под наблюдением находилось 22 ребенка (16 девочек, 6 мальчиков) с морфологически верифицированным нефритом вследствие СВ в возрасте от 5 до 17 лет (Ме 13,5 (8,5-16,0)). Длительность наблюдения составила от 5 до 96 месяцев (Ме 14,0 (9,5-42,5)). Проведен анализ клинических, лабораторных, иммунологических, инструментальных, патоморфологических изменений и факторов, влияющих на течение и прогноз. Статистическая обработка полученных данных выполнена с использованием программного пакета Statistica 10.0 и Microsoft Excel.

Результаты

Среди пациентов преобладали девочки (16/22). Медиана возраста манифестации болезни составила 13,0 (8,0-14,5) (от 2 до 17 лет). У 17 детей определялись «положительные» АНЦА (к МРО у 13, к PR3 у 6, к МРО и PR3 у 2 детей). У девочки З.К. одновременно определялись и АНЦА, и АТ к ГБМ. У мальчика У.Е. выявлены АТ к ГБМ и диагностирован синдром Гудпасчера. Четверо пациентов оказались «серонегативными». Самым распространенным (n=14) гистологическим вариантом поражения почек был смешанный (менее 50% нормальных клубочков, менее 50% с полулуниями, менее 50% глобально склерозированных). Фокальные изменения (свыше 50% нормальных клубочков) отмечались у 4-х; «полулунные» (свыше 50% клубочков с полулуниями) у 3-х; сочетание смешанного и склеротического (свыше 50% глобально склерозированных клубочков) классов у 1 ребенка.

У 13 пациентов дебюту СВ предшествовала ОРИ, у одной девочки отмечались рецидивирующие склериты, у другой – травма орбиты, осложнившаяся абсцессом. Медиана времени от появления первых симптомов до постановки диагноза – 5,0 (2,0-15,0) (от 1 до 36 мес). У 13 детей манифестации СВ предшествовали неспецифические симптомы (повышенная утомляемость, слабость, потеря аппетита и т.п.). Мочевой синдром в дебюте отмечался у 13, у всех остальных развился в течение болезни. Следует отметить случайное выявление изменений в анализах мочи при профосмотрах у 4-х детей, скудный мочевой синдром в виде гематурии и протеинурии у 6 и только в 3-х случаях развитие нефротического синдрома с гематурией и артериальной гипертензией (АГ).

Поражение кожи (сыпь, в т.ч. геморрагическая) выявлено в 12 случаях, суставов (чаще по

типу артралгий) – в 11. У 14 рецидивировали инфекции верхних дыхательных путей (ВДП), синуситы, у 10 отмечалось вовлечение легких.

Поражение органов зрения в дебюте отмечалось у шести девочек: рецидивирующие склериты у 3-х, псевдотумор орбиты у 2-х, образование верхнего века правого глаза с морфологической картиной подострого воспалительного процесса с эозинофилией и васкулитами у одной. У одной из пациенток Г.В. с псевдоопухолью персистировал скудный мочевой синдром (микрогематурия и протеинурия до 0,1 г/сут), рекомендована нефробиопсия, от которой родители отказались. В удаленном материале опухоли слезной железы подтверждено гранулематозное воспаление, пациентка вновь направлена в Центр, где после нефробиопсии начато лечение СВ. Девочка Б.Н. с гранулемой левой орбиты и рецидивирующими синуситами госпитализирована в Центр по направлению кардиоревматологов в связи с присоединением мочевого синдрома, а другая Ж.М. в течение 4,5 лет наблюдалась у офтальмологов и также по причине развития нефропатии с гематурией и протеинурией переведена в Центр для проведения нефробиопсии.

Поражение ЖКТ в дебюте отмечалось у девочки З.В. (неспецифический язвенный колит), в течение года наблюдалась гастроэнтерологом, получала терапию салофальком и отказывалась от назначения иммуносупрессивных (ИС) препаратов. Спустя год присоединился кожный, суставной, мочевой синдромы, выявлены положительные АНЦА. В течение 1,5 лет до достижения 18-летия наблюдалась в Центре, получала терапию преднизолоном и циклофосфамидом (ЦФ), затем переведена под наблюдение взрослых специалистов с отсутствием клинико-лабораторных проявлений СВ. Также абдоминальный синдром (боли в животе) отмечен еще у четырех детей.

Диффузная алопеция (с тотальным выпадением волос на голове, бровей и ресниц) неясного генеза в течение 3-х лет, предшествующих постановке диагноза СВ, отмечалась у девочки Г.К. пяти лет, затем появилась кожная геморрагическая сыпь, боли в суставах и животе, мочевой синдром. Г.К. госпитализирована в Центр, выполнена нефробиопсия, выявлены АНЦА. После проведения ИС терапии (преднизолон, ЦФ, азатиоприн) отмечается рост волос на голове, бровей и ресниц, исчезновение суставного и абдоминального, выраженная положительная динамика мочевого синдрома. На момент подготовки публикации длительность наблюдения составила 3,6 года, констатирована ремиссия на фоне поддерживающей ИС терапии.

Поражение ЦНС (острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу) отмечалось у одной пациентки, еще у 3-х девочек (граждане другого государства) указано в анамнезе.

Наиболее характерными лабораторными сдвигами в дебюте СВ была анемия и резкое ускорение СОЭ 50-60 мм/час. Мочевой синдром у большинства характеризовался протеинурией с гематурией, реже НС с гематурией и АГ (3/22). Нарушение функции почек в дебюте у 13/22, из них у 7 (54%) развилась терминальная стадия хронической болезни почек (тХБП). У девочки С.А. диагностирован васкулит, ограниченный почками. Изменения в анализах мочи (протеинурия свыше 3 г/л, гематурия) и крови (СОЭ 50 мм/час, анемия) выявлены случайно при профосмотре. Из анамнеза: перенесенная накануне ОРИ, неспецифические симптомы. Экстраренальных проявлений СВ не было. По СМАД систоло-диастолическая ночная АГ. Терапия преднизолоном по протоколу лечения нефротического синдрома эффекта не дала. По результатам нефробиопсии диагностирован малоиммунный ГН с ЭП и сегментарным гломерулосклерозом. Проведена пульс терапия ЦФ с нормализацией клинико-лабораторных показателей. В течение двухлетнего периода наблюдения отмечается стойкая ремиссия, внепочечные проявления васкулита не развились.

Из всего спектра антинуклеарных АТ слабоположительный результат выявлен у 7 (пограничные 0/1 цифры отмечены для dsDNA (n=3), PCNA (n=3), SS-B, AMA-M2, Scl 70, Jo, Sm, Histones). Не отмечено значимого снижения компонентов комплемента С3 и С4 в период активных проявлений болезни.

У 19/22 описан малоиммунный некротизирующий ГН с ЭП. Наличие клеточной ЭП ассоциировалось с улучшением функции почек, независимо от исходной СКФ, $\chi^2=7,82$, $p<0,01$. Хрони-

ческое воспаление, фиброзная ЭП, наоборот – с неблагоприятным почечным прогнозом, $\chi^2=9,75$, $p<0,01$. При МП чаще встречались хронические изменения, при ГСП – большее число интактных клубочков. Гломерулосклероз, прогрессирование почечного поражения также чаще у МПО+ в сравнении с PR3+ (6 против 2, один из которых и МРО+, и PR3+). 5/7 пациентов с тХБП были МРО+. Наличие АТ к МРО отмечалось у большинства с поражением кожи, суставов, лёгких, ЦНС, а вовлечение ЛОР и органов зрения, ЖКТ одинаково часто как у МРО+, так и PR3+. Течение МП, как и поражение почек при нем, более тяжелое, чем ГСП. Рецидивирующее течение СВ отмечено у 6, среди них 4 МРО+ и 1 с АТ и к МРО+, и к ГБМ+. Из 6 АНЦА+, достигших тХБП, у 5 – АТ к МПО, из 4 с ОНМК (все МПО+) трое с тХБП.

АГ в период активных проявлений СВ отмечалась у 18/22 (82%), на фоне проводимой поликомпонентной гипотензивной терапии (2-4 препарата) сохранялась у 14, ночная АГ и/или Non-dippers – у всех наблюдаемых.

Заключение

СВ в детском возрасте чаще встречается у девочек, манифестирует с общих конституциональных симптомов, характеризуется полиорганным и генерализованным поражением, у 77% ассоциируется с АНЦА. Наличие АТ к МРО отмечается у большинства с поражением кожи, суставов, лёгких, ЦНС и связано с рецидивирующим течением и неблагоприятным почечным прогнозом. Вовлечение ЛОР и органов зрения, ЖКТ одинаково часто наблюдается, как у пациентов, позитивных по антителам к МРО, так и протеиназе 3 (PR3). Следует отметить высокую частоту АГ как в период активных проявлений болезни (82%), так и на фоне проводимой поликомпонентной гипотензивной терапии, наличие ночной АГ и/или Non-dippers у всех наблюдаемых.

Литература

1. Bezerra A.S., Polimanti A.C., Fürst R.V.C. et al. Algorithm for diagnosis of primary vasculitides. J Vasc Bras. 2019 Mar 19; 18:e20180092. doi: 10.1590/1677-5449.009218.
2. Calatroni M. et al. ANCA-associated vasculitis in childhood: recent advances. Ital J Pediatr. 2017; 5,43(1):46. doi: 10.1186/s13052-017-0364-x.

3. Hirano D. et al. Epidemiology and clinical features of childhood-onset anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a clinicopathological analysis. Pediatric Nephrology. 2019 May 10. doi: 10.1007/s00467-019-04228-4.

Сведения об авторе

Козыро Инна Александровна – дом. адрес: 220104, Беларусь, Минск, ул. Жудро 49-27, тел. +375296810717, kozyroia@mail.ru.

Поступила 5.04.2022 г.