

# СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ СИСТЕМНЫХ ВАСКУЛИТОВ С ПОРАЖЕНИЕМ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ (ЧАСТЬ 1)

**И.А.Козыро, А.В. Сукало**

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Беларусь

УДК 616.13/14-002-053.2-06-07-08

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

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ.** И.А.Козыро, А.В. Сукало. Современные возможности диагностики и лечения системных васкулитов с поражением почек у детей: обзор литературы (Часть 1). *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2020, Т. 4, № 1, С. 917–924.

В статье приведены современные данные литературы по проблеме системных васкулитов (СВ) с поражением почек у детей. СВ нечасто встречаются в детском возрасте, однако характеризуются тяжелым прогрессирующим течением, в конечном итоге приводящим к ранней инвалидизации пациентов. Это группа заболеваний с широким спектром клинических проявлений, важнейшим патоморфологическим признаком которых является воспаление стенки кровеносных сосудов с развитием тромбозов, некрозов, склеротических изменений. Поражение почек чаще всего отмечается при СВ с вовлечением мелких сосудов, такие васкулиты в большом проценте

случаев ассоциированы с появлением антител к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА) протеиназе 3 и/или миелопероксидазе. Приведена классификация СВ Консенсуса Chapel Hill Consensus (CHCC) 2012 гг. с обновленной номенклатурой: гранулематоз Вегенера переименован в гранулематоз с полиангитом, а синдром Чарг-Стросс – в эозинофильный гранулематоз с полиангитом. Также представлена эпидемиология, особенности этиологии и патогенеза, клинические, в том числе почечные проявления, морфологическая классификация поражения почек, современные возможности лабораторной диагностики, выделены последние достижения, сделанные в терапии этих заболеваний.

# MODERN OPPORTUNITIES FOR DIAGNOSIS AND TREATMENT OF SYSTEMIC VASCULITIS WITH KIDNEY INVOLVEMENT IN CHILDREN: REVIEW OF LITERATURE (PART 1)

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

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

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

**FOR REFERENCES.** I.A. Kazyra, A.V. Sukalo. Modern opportunities for diagnosis and treatment of systemic vasculitis with kidney involvement in children: review of literature (part 1). *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2020, vol. 4, no. 1, pp. 917–924.

The article presents current literature data on the problem of systemic vasculitis (SV) with kidney involvement in children. SV is rare in childhood, but is characterized by a severe progressive course, ultimately leading to early disability. This is a group of diseases with a wide range of clinical manifestations, the most important pathomorphological sign of which is inflammation of the blood vessel wall with the development of thrombosis, necrosis, and sclerotic lesions. Kidney damage is most often observed in SV with small vessels involvement. In a large percentage of cases such vasculitis is associated with the emergence of antibodies

to the neutrophil cytoplasm (ANCA) proteinase 3 and / or myeloperoxidase. The SV Chapel Hill Consensus Classification (CHCC), 2012, is given with the updated nomenclature: Wegener's granulomatosis was renamed as granulomatosis with polyangitis, and Charge-Strauss syndrome - as eosinophilic granulomatosis with polyangitis. Epidemiology, specific features of etiology and pathogenesis, clinical symptoms, including renal manifestations, morphological classification of renal lesions, modern opportunities of laboratory diagnosis are presented. Recent advances in treatment of these diseases are highlighted.

**Введение.** Термин системный васкулит (СВ) объединяет группу болезней, при которых ишемия и некроз тканей возникают вследствие воспаления кровеносных сосудов первичного или вторичного по отношению к основному заболеванию. В литературе общепринята классификация СВ с учетом калибра вовлеченных сосудов: крупного, среднего и мелкого калибра. Согласно пересмотру Консенсуса Chapel Hill Consensus (СНСС) 2012 года выделяют следующие категории СВ [1-3].

**А. Первичные СВ:**

1. Васкулит преимущественно крупных сосудов: артериит Такаясу; гигантоклеточный артериит;

2. Васкулит преимущественно средних артерий: узелковый полиартериит; болезнь Kawasaki;

3. Васкулит преимущественно мелких сосудов:

3.1. АНЦА-ассоциированный васкулит (микроскопический полиангиит; гранулематоз с поллиангиитом (Вегенера); эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (Чардж-Стросса);

3.2. Иммунокомплексный васкулит преимущественно мелких сосудов (с антителами к гломерулярной базальной мембране; криоглобулинемический васкулит; IgA васкулит (Шенляйн-Геноха); гипокомплементемический уртикарный васкулит (анти-С1q васкулит).

4. Другие васкулиты: болезнь Бехчета; синдром Коган.

5. Васкулиты с поражением единственного органа.

**Б. Вторичные:** васкулиты, ассоциированные с системными заболеваниями или с возможной причиной.

Поражение почек чаще всего отмечается при СВ с вовлечением мелких сосудов, такие васкулиты в большом проценте случаев ассоциированы с появлением антител к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА) протеиназе 3 (PR3-ANCA) и/или миелопероксидазе (MPO-ANCA). К АНЦА-ассоциированным васкулитам (ААВ) относят гранулематоз с полиангиитом (ГСП), микроскопический полиангиит (МП) и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГСП) [1,4]. СВ – хронические, часто рецидивирующие заболевания. Несмотря на возможности современной иммуносупрессивной (ИС) терапии, заболеваемость и смертность пациентов с СВ остается высокой. Вовлечение в патологический процесс гломерулярного аппарата способствует увеличению числа лиц с терминальной стадией хронической болезни почек (ХБП) [5, 6]. Биопсия почки остается «золотым стандартом» в диагностике СВ [7, 8]. Предложенная на сегодняшний день стратегия терапии способствует улучшению функции почек на начальных этапах лечения, но доказательств

ее протекции в долгосрочной перспективе недостаточно. Применяемые на практике схемы лечения экстраполируются из исследований у взрослых. **Цель данной статьи** – представить обзор СВ детского возраста с акцентом на почечные проявления, выделить последние достижения, сделанные в терапии этих заболеваний.

**Эпидемиология.** Несмотря на улучшение диагностических возможностей и повышающуюся известность заболевания, СВ остается редким диагнозом. Из-за изменения классификационных критериев (PRES 2005 г., EULAR 2008 г., СНСС 2012 г.) истинная заболеваемость неизвестна [6, 9]. Ученые из Великобритании приводят частоту первичного СВ 10,6 случаев на 100 000 детского населения [6, 10]. Европейские данные говорят о частоте ГСП менее чем 1 на 2 миллиона человек, результаты Канадского исследования приводят более высокие цифры – 6,39 на миллион. Заболеваемость МП и ЭГСП у детей неизвестна [2,6,10].

Среди взрослых риск заболеть ГСП у мужчин незначительно выше, чем у женщин. Обратная тенденция отмечена у детей, где заболеваемость ГСП преобладает среди девочек и проявляется преимущественно в подростковом возрасте. МП так же чаще манифестирует в возрасте от 7 до 17 лет. Согласно этническим характеристикам, СВ встречается практически в два раза чаще среди лиц европейского происхождения, в сравнении с неевропейцами [6, 9, 11].

**Этиология и патогенез.** В настоящее время предложено несколько гипотез патогенеза СВ, однако, точная природа заболевания так и остается до конца не выясненной. Растет число доказательств того, что АНЦА могут играть основную роль в развитии некротизирующего васкулита мелких сосудов и коррелировать с разными фенотипами: PR3-ANCA с гранулематозным, тогда как MPO-ANCA с некротизирующим васкулитом сосудов малого калибра. Исследования *in vitro* продемонстрировали, что АНЦА стимулируют нейтрофилы, которые начинают вырабатывать активные формы кислорода и литических ферментов. Провоспалительные цитокины (TNF-α, интерлейкины 1 и 18) воздействуют на нейтрофилы для привлечения молекул адгезии (CD11b) и транслокации антигенов (АГ) PR3/MPO на поверхность цитоплазматической мембраны. Последующее взаимодействие АНЦА и соответствующего АГ активирует нейтрофил, увеличивая его адгезию к сосудистой стенке и способность мигрировать сквозь нее. Следующая АНЦА-опосредованная активация провоцирует дегрануляцию нейтрофилов и высвобождение активных форм кислорода, что и приводит к СВ. Экспериментальные исследования *in vivo* также подтвердили роль MPO-ANCA в развитии некротизирующих васкулитов [12-14].

Клинические наблюдения показывают, что инфекционные заболевания могут быть причиной как дебюта, так и рецидивов СВ. Данные ряда авторов демонстрируют роль микробных факторов в патогенезе заболевания [6, 13]. Наличие семейных случаев ААВ дает основания полагать о наследственной предрасположенности к заболеванию. Генетические исследования, проведенные в Великобритании среди 1233 пациентов и в северо-европейской популяции (1454 человека), продемонстрировали генетическую связь случаев ААВ и также выявили, что ГСП и МП являются генетически различными состояниями [15].

### Клинические проявления

*Гранулематоз с полиангитом (ГСП).* Характерные признаки ГСП и у взрослых, и у детей включают некротизирующие гранулемы верхних и нижних дыхательных путей, некротизирующий васкулит и гломерулонефрит (ГН). ГСП в детском возрасте имеет несколько ключевых особенностей: часто манифестирует с общих конституциональных симптомов (лихорадка, потери аппетита и веса), характеризуется полиорганным и генерализованным поражением. В патологический процесс вовлекаются преимущественно верхние дыхательные пути (ВДП) (70-100%), легкие (80%) и почки (75,4%), реже опорно-двигательный аппарат (57%), желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) (42%), глаза (37%), кожа (35%) и нервная система (25%) [6, 8, 16].

Чаще всего вовлечение ВДП проявляется рецидивирующими носовыми кровотечениями и синуситами, реже изъязвлениями слизистой ротовой полости. Сформировавшееся хроническое воспаление может привести к перфорации носовой перегородки, деформации спинки носа, хроническому синуситу и потере слуха. Респираторные симптомы включают одышку (59%), хронический кашель (52%), хрипоту (12%), стридор (29%) и кровохарканье (18%). Изменения на рентгенограммах представлены диффузными легочными инфильтратами, узлами, очагами деструкции и гранулемами без деструкций, возможны легочные кровоизлияния. Тяжелое легочное кровотечение случается у 16-20%. Синдром крупа – специфическая особенность детского ГСП, до 50% сталкиваются с крупом вне зависимости от формы СВ. Так, круп был включен в перечень новых классификационных критериев [2, 6].

Почечные проявления ГСП у детей могут варьировать от изолированных изменений в анализе мочи до развития быстро прогрессирующего ГН (БПГН) с острой почечной недостаточностью (ОПН), требующей заместительной терапии (ПЗТ). Диагноз ГН выставляется на основании результатов биопсии почки. В клиническом исследовании

детей с морфологически верифицированным ААВ нефритом у 57% отмечена ОПН и/или протеинурия нефротического уровня. Показана связь олигурии, выраженного снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ), нефротической протеинурии и хронических изменений клубочков с неблагоприятным «почечным» прогнозом.

Артралгия и миалгия встречаются у 64% и считаются ранними маркерами начала ААВ. Артрит менее распространен (20-32%) и обычно связан с активными формами заболевания. У 53% в процесс также вовлечены глаза (проптоз, конъюнктивит, эписклерит, увеит) [16-18]. Поражение кожи (53% случаев) представлено пальпируемой пурпурой, схожей с сыпью при IgA-васкулите, петехиями и экхимозами. Венозный тромбоз является редким проявлением ГСП (12%). Вовлечение нервной системы не характерно для ГСП, однако описаны головная боль, головокружение, острый неврит, поражение мозжечка, верхних моторных нейронов, судороги [3, 6, 10, 11].

*Микроскопический полиангит (МП).* МП является редким заболеванием у детей и характеризуется мультисистемным малоиммунным некротизирующим воспалением без образования гранулем. Сеть исследователей ARChiVe представила крупнейшую педиатрическую когорту МП на сегодняшний день (48 детей) с использованием ЕМА критериев. Как и в случае с ГСП, среди пациентов преобладали девочки. Отмечено более раннее начало болезни в сравнении с ГСП (11 против 14 лет) с конституциональных симптомов. Характерно наличие сыпи по типу пурпуры, хотя могут встречаться и другие поражения кожи: некротизирующий васкулит и гангренозная пиодермия. В различных когортах наблюдались вариации вовлечения ЦНС в патологический процесс (от 21 до 86%) с развитием судорог, оптического неврита, периферической нейропатии. Легочные симптомы (кашель, кровохарканье и одышка у 44%) отмечены реже, чем при ГСП. ЖКТ симптомы включали хроническую тошноту и неспецифические боли в животе (у 58% детей).

Поражение почек (в 75-90%) часто более серьезное, чем при ГСП. В исследованиях ARChiVe три четверти пациентов показали протеинурию, микрогематурию и нарушение функции с повышением креатинина крови у 48%. Артериальная гипертензия (АГ) отмечена у трети пациентов. Задержка в диагностике и более высокие показатели активности СВ по Бирмингемской шкале (BVAS) ассоциировались с плохим почечным исходом. В исследовании Ваккалоглу и соавт. сообщается о большей частоте ОПН (6/10), причем у половины детей, требующих ПЗТ, отмечались симптомы поражения легких и высокие титры МРО-ANCA. Все пациенты с одновременным вовлечением легких и по-



чек прогрессировали до терминальной ХБП в пределах от 1 до 5 лет. АГ отмечалась у 83% при МП с поражением почек, признаки аневризмы почечной артерии – у одного [6, 8, 16].

**Васкулит, ограниченный почками (ВОП).** Этот термин используется для почечной гистопатологии (ранее классифицировался как малоиммунный, некротический серповидный или ААВ ГН) при отсутствии васкулита в других органах. 80% детей с ВОП будут АНЦА позитивными (чаще МРО-ANCA). Это вторая, наиболее распространенная причина БПГН после иммуноопосредованного (люпус, IgA васкулит и др.). В одноцентровом исследовании БПГН при ВОП наблюдался у 31/73 пациента в возрасте от 1 до 20 лет. Nattori M. и соавт. сообщили о среднем возрасте в 11,9 лет и о преобладании девочек (6,8:1). Из 10 описанных пациентов семь были выявлены в ходе национального скрининга, а у трех были обнаружены конституциональные симптомы недомогания, анорексии, лихорадки и потери веса. В течение медианного периода наблюдения 3,9 (от 1,3 до 4,9) лет ни у одного пациента не развились внепочечные проявления васкулита [6,16,18].

**Эозинофильный гранулематоз с полиангитом (ЭГСП).** ЭГСП у детей встречается крайне редко (до 2%) и представляет собой некротизирующий васкулит мелких и средних сосудов с преимущественным поражением ВДП и легких, реже кожи, сердца, нервной системы и ЖКТ. На сегодняшний день в педиатрической литературе описаны 47 случаев, ни в одном из которых не наблюдалось поражения почек [6].

**Морфологические изменения в почечной ткани.** Биопсия почки остается «золотым стандартом» диагностики нефрита. Микроскопия характеризуется малоиммунным некротизирующим ГН с образованием полулуний. Гистопатологические особенности могут варьировать от острых (клеточные полулуния или интраэпителиальные инфильтраты канальцев) до изменений, свидетельствующих о хроническом воспалении (гломерулосклероз, интерстициальный фиброз или тубулярная атрофия). На электронограмме отмечаются субэндотелиальный отек, микротромбоз и дегрануляция нейтрофилов. Несмотря на то, что дефицит иммунных депозитов (ИД) считается типичным при данной патологии, иногда они обнаруживаются. Предполагается, что наличие ИД усиливает эффект АНЦА в развитии ГН [7].

ГН у пациентов с МП чаще ассоциируется с высокой частотой хронических поражений, тогда как при ГСП наблюдается большее число интактных клубочков. Результаты педиатрического исследования МП показали, что фокальный сегментарный некроз клубочков распространен среди детей с наименьшей продолжительностью между дебютом и постановкой диагноза, в то время как лица

с большей задержкой демонстрировали периферический фиброз и/или фибро-клеточные полулуния, что подтверждается и другими авторами. Гломерулосклероз был более выражен у МРО-ANCA позитивных. Вероятно, что и патогенез почечного поражения может различаться между подтипами АНЦА [3, 8, 13].

В исследованиях взрослых была предпринята попытка определить прогностическую ценность морфологических изменений почки. Выявлена корреляция исходной СКФ и почечной функции спустя 18 месяцев наблюдения. Также показано, что подтип АНЦА не связан с почечным прогнозом. Процент нормальных клубочков коррелирует с почечной функцией как в начале исследования, так и в последующем. Что касается острых поражений, наличие клеточных полулуний связано с улучшением функции почек, независимо от исходной СКФ, что предполагает потенциальную обратимость активного заболевания. И, наоборот, фиброзные полулуния коррелируют с потребностью в ПЗТ с ранних этапов заболевания и плохим почечным прогнозом. Хронические поражения (гломерулярный склероз, канальцевая атрофия), а также уровень протеинурии на начальном этапе болезни связаны с плохими отдаленными результатами [19].

Проведя анализ полученных данных, международная рабочая группа в 2010 г. предложила гистопатологическую классификацию ГН при ААВ, включающую четыре класса: очаговый ( $\geq 50\%$  нормальных клубочков), полулунный ( $\geq 50\%$  клеточных полулуний), смешанный ( $< 50\%$  нормальных,  $< 50\%$  полулуний,  $< 50\%$  глобально склерозированных) и склеротический ( $\geq 50\%$  глобально склерозированных клубочков). Классификация была использована у детей с ААВ в течение медианного периода наблюдения 2,4 года, продемонстрировав вероятный уровень СКФ  $> 60$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup> в течение 2 лет как 100% для очагового, 56,5% для полулунного/смешанного и 0% для склеротического классов [7].

**Диагностика.** СВ должен предполагаться у любого ребенка с системными проявлениями и включать проведение ряда исследований с исключением инфекционного и злокачественного процессов.

Исследования 1-й линии: общий и биохимический анализ крови (с оценкой показателей функции почек, печени, панкреаса), коагулограмма, тиреоидные гормоны, анализ мочи, суточная экскреция белка с мочой. Инфекционный скрининг: посев крови, посев мочи, АТ к микоплазме, хламидиям, стрептококку. Иммунологические тесты: АНЦА, АНА (спектр антител (АТ) к ядру клетки), АТ к ГБМ, ревматоидный фактор, комплемент С3 и С4, АТ к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт, IgG, IgM, IgA, IgE, скрининг целиакии. Рентгенограмма или компьютер-

ная томограмма органов грудной клетки, по показаниям придаточных пазух носа, ЭКГ, ЭхоКГ, мониторинг АД.

Исследования 2-й линии: основные субпопуляции лимфоцитов и CD19 до назначения ритуксимаба, маркеры гепатита В и С, парвовирус В19, ВИЧ, реакция Манту или квантифероновый тест, исследование крови на ВЭБ, ЦМВ, энтеровирус, аденовирус.

Нефробиопсия при наличии мочевого синдрома при малейшем подозрении на поражение почек в рамках системного заболевания.

Иммунологические исследования важны как для диагностики, так и лечения СВ. ИФА позитивность АНЦА у детей имеет чувствительность 93% и специфичность 90% [6].

**Лечение.** Современная ИС терапия увеличила выживаемость пациентов с СВ. Лечебная тактика предполагает максимально быстрое достижение ремиссии с последующей длительной поддерживающей терапией. Подготовка рекомендаций по лечению СВ ведется в рамках проекта SHARE европейской инициативы. Протокол будет основан на опросах, присланных членам PRINTO практикующим врачам, и систематических обзорах литературы. Рекомендации предоставят информацию, основанную на опыте авторов и доказательствах, полученных в результате ограниченного числа рандомизированных контролируемых исследований, проведенных у взрослых и экстраполированных на детей [6, 20-22].

**Индукция ремиссии.** Тяжелый СВ с поражением почек лечат с помощью «золотого стандарта» ГКС и ЦФ, при этом достигается ремиссия в 70-100%. Другие препараты включают TNF $\alpha$ -ингибиторы и микофенолата мофетил (ММФ) [19, 23, 24]. Ритуксимаб используют для лечения детей с тяжелым или рецидивирующим течением либо в случае аллергических реакций на ГКС и ЦФ. С учетом плохого прогноза, пациенты с тяжелым или генерализованным СВ исторически получают большие объемы ИС, включая в/в ЦФ и ГКС. Также показано, что плазмаферез увеличивает почечную выживаемость в этой группе [24, 25].

При локализованной форме используют Метотрексат и ГКС. Метотрексат (10-15 мг/м<sup>2</sup>) внутрь или подкожно еженедельно. Преднизолон (30-60 мг/м<sup>2</sup> или 1-2 мг/кг/сут) внутрь 4 недели до постепенной отмены в течение следующих 6-8 недель (в зависимости от ответа на лечение). Цель – перейти к 0,5 мг/кг/48 часов.

**Генерализованная форма** требует проведения пульс-терапии ЦФ и ГКС: ЦФ в дозе 0,5-1 г/м<sup>2</sup> в месяц в/в в течение 6 месяцев или 2-3 мг/кг внутрь в течение 2-3 месяцев. Метилпреднизолон 30 мг/кг в/в (максимум 1 г) раз в день до перехода на прием перорально.

**Тяжелая/почечная/жизнеугрожающая/устойчивая к терапии форма** – ритуксимаб

(750 мг/м<sup>2</sup> в/в (макс 1000 мг) – дважды с 2-недельным перерывом), в/в ЦФ, плазмаферез (5 или 10-дневный курс), Ig в/в (2 г/кг) вместе с пульсами в/в метилпреднизолона [6].

### Поддерживающая терапия

**Локализованное / раннее системное заболевание:** метотрексат или азатиоприн (0,5-2,5 мг/кг ежедневно в течение 1 года и более). Терапия второго ряда – лефлунамид, ММФ.

**Генерализованная форма:** азатиоприн. Терапия второго ряда – ритуксимаб, инфликсимаб, ММФ, пероральный ЦФ. Цель – уменьшить ГКС до поддерживающей дозы 0,5 мг/кг/48 час или полностью отменить, если пациент стабилен.

**Критерии тяжести заболевания** предложены Европейской группой исследования васкулитов: 1) **Локализованный:** поражение верхних/нижних дыхательных путей без вовлечения других органов или конституциональные симптомы. 2) **Ранний системный:** васкулит, не нарушающий функции жизненно важных органов или не угрожающий жизни пациента. 3) **Генерализованный:** почечная или другая, влияющая на функционирование жизненно важных органов форма, креатинин крови <500 мкмоль/л. 4) **Тяжелый** («экстренно угрожающий жизни»): почечная или другая органная недостаточность, креатинин крови >500 мкмоль/л. 5) **Рефрактерный** (устойчивый): васкулит, не отвечающий на терапию ГКС или метотрексатом [6].

**Циклофосфамид.** Играет ключевую роль в индукции и поддержании ремиссии при СВ. Существуют опасения относительно кумулятивной токсичности, особенно у детей, что может приводить к развитию геморрагического цистита (43%), бесплодия (57%), оппортунистических инфекций, повышению риска злокачественных образований и др. Исследования последних лет направлены на минимизацию кумулятивных доз, а также на определение одинаково эффективных альтернатив. Метаанализ подтвердил, что в/в пульс-терапия ЦФ при СВ столь же эффективна, как и пероральный прием и приводит к меньшей кумулятивной дозе с меньшим количеством побочных эффектов (ПЭ) [6, 26].

**Анти TNF- $\alpha$  терапия.** Предполагается, что TNF- $\alpha$  играет роль в активации нейтрофилов, что приводит к экспрессии молекул эндотелиальной адгезии и АГ АНЦА на поверхности клеток. В исследовании WGET оценивалась эффективность блокатора TNF- $\alpha$  Этанерцепта в индукции и поддержании ремиссии ГСП: 108 пациентов рандомизированы для получения Этанерцепта или плацебо в дополнение к стандартной терапии (ЦФ и ГКС при тяжелом или метотрексат и ГКС при локализованном СВ). Разницы в показателях индукции ремиссии между группами не наблюдалось, однако у тех, кто получал

ЦФ, отмечалось увеличение солидных опухолей, что свидетельствует о кумулятивном риске малигнизации. Частота рецидивов на поддерживающей терапии была одинаковой [6, 27].

Несмотря на то, что блокада TNF- $\alpha$  с помощью Этанерцепта не показала преимуществ в индукции ремиссии, АТ против TNF- $\alpha$  Инфликсимаб и Адалимуаб выглядят многообещающе. В открытом проспективном исследовании 16 взрослых отмечено, что Инфликсимаб позволил достичь ремиссии в среднем через 6,4 недели при использовании вместе с ЦФ и значительно снизить дозы ГКС. Результаты назначения Адалимуаба также говорят о скорейшем уменьшении дозы ГКС, несмотря на одинаковое время достижения ремиссии в сравнении со стандартной терапией (78,5% к 14 неделе) [6, 21, 27].

**Микофенолата мофетил.** В настоящее время доказательств целесообразности использования ММФ в схемах индукции ААВ мало. Рандомизированное контролируемое исследование ММФ и ЦФ для индукции ремиссии «МУСУС» (140 пациентов с впервые поставленным диагнозом (по 70 в каждой группе), включая детей) с первичным результатом отсутствия активности СВ в течение более 4 недель, не смогло продемонстрировать, что ММФ не уступает ЦФ [18,24].

**Плазмаферез.** Удаление циркулирующих АТ путем плазмафереза (ПФ) является краткосрочной мерой, обычно предпринимаемой в отношении тяжелых и устойчивых форм. ПФ должен использоваться в сочетании с ИС. Исследование МЕРЕХ включало 137 пациентов с тяжелым почечным васкулитом, рандомизированных для получения ПФ против пульса метилпреднизолона. Результаты продемонстрировали 50% относительное снижение потребности в ПЗТ через 12 месяцев у тех, кто получил ПФ, без различий в частоте ПЭ. Авторы мета-анализа девяти исследований пришли к выводу, что «почечная выживаемость» с использованием ПФ выглядит обнадеживающей, однако данных, предполагающих улучшение «общей выживаемости» недостаточно, подчеркивая необходимость более масштабных исследований [8, 19, 20, 24].

**Поддерживающая терапия.** Исследования подтвердили, что ЦФ можно безопасно заменить поддерживающим азатиоприном (АЗА), избегая больших кумулятивных доз и связанной с ЦФ токсичности. Другие варианты поддержания ремиссии при легком СВ без поражения почек включают метотрексат и лефлунамид. ММФ может рассматриваться для пациентов, у которых АЗА плохо переносится, хотя он менее эффективен [6].

**Азатиоприн.** С точки зрения поддержания ремиссии, рандомизированное исследование СУАЗАРЕМ (ЦФ в сравнении с АЗА при ремиссии ААВ) не выявило значимых различий в частоте рецидивов между группа-

ми пациентов через 18 месяцев (15,5 против 13,7% в ЦФ и АЗА группах, соответственно). Последующие ретроспективные исследования с более длительными периодами наблюдения продемонстрировали несколько более высокую частоту рецидивов у получавших АЗА (42,3 против 57,4%) через 5 лет. Чаше рецидивы случились после прекращения терапии и у PR3-ANCA позитивных в дебюте лиц [6, 12, 21].

**Микофенолата мофетил.** Исследование IMPROVE провело оценку снижает ли ММФ риск рецидива по сравнению с АЗА в период ремиссии и показало худший эффект ММФ в поддержании безрецидивной выживаемости (55,3 против 37,5%). Различий в количестве ПЭ не наблюдалось, соответственно АЗА предпочтительнее ММФ для поддержания ремиссии. В качестве альтернативы и у пациентов с нетяжелым заболеванием (с адекватной функцией почек) метотрексат может быть использован для поддержания ремиссии. Сообщается, что лефлунамид эффективнее метотрексата, но вызывает большее число ПЭ [6, 23, 28].

## Лечение рефрактерных форм

Подобно тяжелому заболеванию, прогрессирующее рефрактерное течение ААВ связано с высокой смертностью, которая обусловлена как самим заболеванием, так и влиянием лечения. В этих случаях следует рассмотреть дальнейшие курсы индукционного лечения: в/в введение ЦФ, ГКС, моноклональных АТ и ПФ. Биологические агенты играют значительную роль у этих пациентов.

**Ритуксимаб.** Появляется все больше доказательств того, что ритуксимаб (РтБ) имеет краткосрочную и среднесрочную пользу как при тяжелом, так и при устойчивом СВ. Для детей, которые подвергаются особому риску токсичности как от ЦФ, так и от ГКС, РтБ может рассматриваться в качестве альтернативного, не менее эффективного средства для контроля активности болезни. Считается, что при ААВ хроническая активация Т-клеток способствует созреванию аутореактивных В-лимфоцитов (В-л), что, в свою очередь, приводит к выработке АНЦА [29]. РтБ – химерное моноклональное анти-CD20-АТ, вызывающее истощение В-л, был использован в двух исследованиях на предмет индукции ремиссии (RAVE и RITUXVAS). Дальнейшая его оценка для поддержания ремиссии проведена в исследовании MAINRITSAN и опубликована с положительными результатами.

Многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование RAVE проведено для оценки РтБ и ЦФ в достижении ремиссии: «новые» или пациенты с рецидивирующим течением ААВ (n = 197) рандомизированы для получения либо РтБ (375 мг/м<sup>2</sup> в/в в течение 4 недель), либо перорального ЦФ (2 мг/кг/сут). Лица с тяжелой ХБП были



исключены. Пациенты в группе ЦФ, достигшие ремиссии между 3 и 6 месяцами, могли перейти на АЗА для продолжения терапии, в то время как группа РтБ получала плацебо. Показано, что РтБ не уступает ЦФ в достижении ремиссии к 6 месяцам, а при рецидивирующем течении РтБ в эффективности превосходит. Различий в отношении ПЭ не наблюдалось.

В исследовании RITUXVAS сравнивался РтБ (375 мг/м<sup>2</sup> в/в в течение 4 недель с в/в ЦФ 2×15 мг/кг) с режимом «золотого стандарта» в/в ЦФ 6–10 доз (15 мг/кг) для «новых» и лиц с поражением почек. Показано, что РтБ столь же эффективен, как и ЦФ для достижения высоких показателей ремиссии, а число ПЭ сходно (18% смертность в обеих группах). Наблюдение в течение 2 лет не выявило различий между РтБ и контролем в отношении комбинированного исхода смерти или рецидива. Хотя у лиц с истощением В-л рецидивов не было, сам по себе возврат В-л не являлся маркером предстоящего рецидива. У 30% с возвратом В-л подтвержден клинический рецидив. Не было различий между лицами, достигшими АНЦА-негативности (88% в РтБ против 73% в ЦФ).

Последующие проспективные данные RAVE показывают, что нет разницы в показателях ремиссии при использовании РтБ пациентам обеих групп для повторного лечения, что говорит о том, что эффект РтБ не зависит от изначального способа достижения ремиссии. И вновь, количество АНЦА и В-л не выступало предиктором рецидива.

В отношении поддержания ремиссии, РтБ сравнивался с АЗА в исследовании MAINRTISAN, куда вошли пациенты с ААВ ГН, рандомизированные после достижения ремиссии для получения фиксированных доз РтБ по 500 мг в дни 0, 14 и через 6, 12 и 18 месяцев после первой инфузии или назначения АЗА в дозе 2 мг/кг/сут в течение 12, затем 1,5 мг/кг/сут следующих 6 месяцев. Первичным результатом был процент лиц, перенесших тяжелый рецидив в течение 28 месяцев. 115 пациентов прошли рандомизацию, каждая группа имела сходные исходные характеристики. В группе РтБ было меньше серьезных рецидивов, чем с АЗА, а тяжелые ПЭ аналогичны в обеих группах [3, 6, 8, 12, 20, 25, 26].

В настоящее время консенсус экспертов рекомендует использовать РтБ для индукции ремиссии при рефрактерной болезни или в случаях, когда существуют опасения относительно кумулятивной токсичности ЦФ или ГКС, особенно у детей. Рекомендации также включают повторное лечение, когда рецидив возникает после ремиссии, достигнутой РтБ [6, 17].

Учитывая успех РтБ продолжается дальнейшая работа по выявлению альтернативных методов лечения для истощения пула В-л. Новое моноклональное анти-CD20 АТ

окрелизумаб было опробовано при ревматоидном артрите с результатами хорошей переносимости, быстрого истощения В-л с клиническим улучшением и аналогичными ПЭ по сравнению со стандартным лечением [6].

*Внутривенный иммуноглобулин* в качестве адъювантной терапии (общая доза 2 г/кг) дал хороший, но кратковременный эффект (в сравнении с получавшими плацебо), различий между группами через 3 месяца не прослеживалось [3,6].

**Трансплантация почки (Тх).** Несмотря на улучшение распознавания и лечения ААВ, прогрессирование до терминальной ХБП происходит у значительной части пациентов. В то время как педиатрическая литература ограничена, у взрослых с ААВ зарегистрированы как почечные, так и внепочечные рецидивы. Частота рецидивов у взрослых после Тх почки составляет 17,3% (из 127 пациентов), при этом не отмечено различий между тремя типами ААВ. Среднее время от пересадки до рецидива составило 31 месяц. Продолжительность времени на диализе, подтип АНЦА, АНЦА-позитивность в момент Тх, тип аллотрансплантата (трупный или живой донор) и режим ИС не оказали явного влияния на частоту рецидивов. Ретроспективное исследование 85 пациентов сообщает о низкой частоте рецидивов у получавших преднизолон, ММФ и такролимус после Тх, значимой, в сравнении с находящимися на диализе, возможно, по причине ИС. Почечная функция после Тх также сопоставима с контрольной группой, с аналогичными показателями выживаемости пациентов и графтов, наблюдаемыми спустя 1, 5 и 10 лет. Несмотря на постоянный риск рецидива, Тх почки рекомендуется пациентам с ХПН, независимо от статуса АНЦА [6, 30].

**Прогноз.** Значимая часть наших сведений о долгосрочных перспективах детей с ААВ основана на данных взрослых. На сегодняшний день в семи сериях случаев описано в общей сложности 86 педиатрических пациентов с ААВ с периодами наблюдения от 4 месяцев до 11 лет. По сравнению со взрослыми, заболеваемость хроническими или связанными с лечением заболеваниями у детей ниже (22 против 45%), однако данные малочисленны. В исследовании детей, наблюдение за которыми продолжилось после совершеннолетия (от 11 до 30 лет, медиана 18,5 лет), описано восемь человек с рецидивирующим течением и летальным исходом у одного в связи с респираторными осложнениями ГСП. Что касается заболеваемости, связанной с лечением, у 50% отмечено бесплодие, семь пациентов страдали инфекциями, у одного развилась злокачественная опухоль, у двух скелетные осложнения, вторичные к лечению ГКС. У половины наблюдаемых развились осложнения со стороны ушей, носа и горла, включая потерю слуха (n = 4), дефор-

мацию перегородки носа ( $n = 2$ ) или ВДП ( $n = 1$ ). Все, кроме одного, получали ЦФ, пять человек нуждались в повторных курсах. Биологические агенты были использованы у трех с более высокой частотой рецидивов инфекций при введении инфликсимаба. Авторы подчеркивают необходимость разработки эффективной ИС схемы при минимизации побочных эффектов в связи с тем, что дети подвержены потенциально большему риску долгосрочной заболеваемости по причине возраста и кумулятивного воздействия и, следовательно, могут извлечь наибольшую пользу из дальнейших исследований в этой области [6, 10].

**Заключение.** СВ является редким заболеванием у детей, но связанным со значительной заболеваемостью и смертностью.

#### REFERENCES

- Savenkova N.D. Strategija terapii ANCA-asozirovanogo vaskulita u detej i podrostkov [Treatment strategy ANCA-associated renal vasculitides in children and adolescents]. *Nefrologija*, 2019, vol. 23, no. 5, pp. 106-115. doi: 10.24884/1561-6274-2019-23-5-107-115. (in Russian)
- Sunderkötter C.H., Zelger B., Chen K.R., Requena L., Piette W., Carlson J.A., Dutz J., Lamprecht P., Mahr A., Aberer E., Werth V.P., Wetter D.A., Kawana S., Luqmani R., Frances C., Jorizzo J., Watts J.R., Metzger D., Caproni M., Alpsy E., Callen J.P., Fiorentino D., Merkel P.A., Falk R.J., Jennette J.C. Nomenclature of Cutaneous Vasculitis: Dermatologic Addendum to the 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheumatol*, 2018, vol. 70, no. 2, pp. 171-184. doi: 10.1002/art.40375.
- Jennette J.C., Nachman P.H. ANCA Glomerulonephritis and Vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2017, vol. 12, no. 10, pp. 1680-1691. doi:10.2215/CJN.02500317.
- Sinico R.A., Di Toma L., Radice A. Renal involvement in anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody associated vasculitis. *Autoimmun Rev*, 2013, vol. 12, no. 4, pp. 477-482. doi:10.1016/j.autrev.2012.08.006.
- Arukumar N., Jawad S., Smith S.W., Harper L., Brogan P., Pusey C.D., Salama A.D. Long-term outcome of paediatric patients with ANCA vasculitis. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2011, vol. 19, no. 9, pp. 12. doi: 10.1186/1546-0096-9-12.
- Plumb L.A., Oni L., Marks S.D., Tullus K. Paediatric anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis: an update on renal management. *Pediatr Nephrol*, 2018, vol. 33, no. 1, pp. 25-39. doi: 10.1007/s00467-016-3559-2.
- Berden A.E., Ferrario F., Hagen E.C., Jayne D.R., Jennette J.C., Joh K., Neumann I., Noël L.H., Pusey C.D., Waldherr R., Buijn J.A., Bajema I.M. Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*, 2010, vol. 21, no. 10, pp. 1628-36. doi: 10.1681/ASN.2010050477.
- Siomou E., Tramma D., Bowen C., Milford D.V. ANCA-associated glomerulonephritis/systemic vasculitis in childhood: clinical features—outcome. *Pediatr Nephrol*, 2012, vol. 27, no. 10, pp. 1911-1920. doi: 10.1007/s00467-012-2198-5.
- Grisaru S., Yuen G.W., Miettinen P.M., Hamiwka L.A. Incidence of Wegener's granulomatosis in children. *J Rheumatol*, 2010, vol. 37, no. 2, pp. 440-402. doi: 10.3899/jrheum.090688.
- Hirano D., Ishikawa T., Inaba A., Sato M., Shinozaki T., Iijima K., Ito S. Epidemiology and clinical features of childhood-onset anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a clinicopathological analysis. *Pediatr Nephrol*, 2019, vol. 34, no. 8, pp. 1425-1433. doi: 10.1007/s00467-019-04228-4.
- Jariwala M.P., Laxer R.M. Primary Vasculitis in Childhood: GPA and MPA in Childhood. *Front Pediatr*, 2018, vol. 16, no. 6, pp. 226. doi: 10.3389/fped.2018.00226. eCollection 2018. Review.
- Calatroni M., Oliva E., Gianfreda D., Gregorini G., Allinovi M., Ramirez G.A., Bozzolo E.P., Monti S., Braccaglia C., Marucci G., Bodria M., Sinico R.A., Pieruzzi F., Moroni G., Pastore S., Emmi G., Esposito P., Catanoso M., Barbano G., Bonanni A., Vaglio A. ANCA-associated vasculitis in childhood: recent advances. *Ital J Pediatr*, 2017, vol. 43, no. 1, pp. 46. doi: 10.1186/s13052-017-0364-x.
- Xiao H., Hu P., Falk R.J., Jennette J.C. Overview of the Pathogenesis of ANCA-Associated Vasculitis. *Kidney Dis (Basel)*, 2016, vol. 1, no. 4, pp. 205-215. doi: 10.1159/000442323.
- Scott D.G., Watts R.A. Epidemiology and clinical features of systemic vasculitis. *Clin Exp Nephrol*, 2013, vol. 17, no. 5, pp. 607-610. doi: 10.1007/s10157-013-0830-8.
- Lyons P.A., Rayner T.F., Trivedi S., Holle J.U., Watts R.A., Jayne D.R., Baslund B., Brenchley P., Bruchfeld A., Chaudhry A.N., Cohen Tervaert J.W., Deloukas P., Feighery C., Gross W.L., Guillevin L., Gunnarsson I. et al. Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*, 2012, vol. 367, no. 3, pp. 214-223. doi: 10.1056/NEJMoa1108735.
- Kouri A.M., Andreoli S.P. Clinical presentation and outcome of pediatric ANCA-associated glomerulonephritis. *Pediatr Nephrol*, 2017, vol. 32, no. 3, pp. 449-455. doi: 10.1007/s00467-016-3490-6.
- Chipczyńska B., Grałek M., Hautz W., Zegadło-Myliki M., Kocyla-Karczmarewicz B., Kanigowska K., Seroczyńska M., Kepa B., Klimczak-Słaczka D. Orbital tumor as an initial manifestation of Wegener's granulomatosis in children: a series of four cases. *Med Sci Monit*, 2009, vol. 15, no. 8, pp. C5135-138.
- Pagnoux C., Carette S., Khalidi N.A., Walsh M., Hiemstra T.F., Cuthbertson D., Langford C., Hoffman G., Koenig C.L., Monach P.A., Moreland L., Mouthon L., Seo P., Specks U., Ytterberg S., Westman K., Hoglund P., Harper L., Flossmann O., Luqmani R., Savage C.O. et al. Comparability of patients with ANCA-associated vasculitis enrolled in clinical trials or in observational cohorts. *Clin Exp Rheumatol*, 2015, vol. 33, no. 2(Suppl 89), pp. S77-83.
- Sanders J.S., Stassen P.M., van Rossum A.P., Kallenberg C.G., Stegeman C.A. Risk factors for relapse in anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis: tools for treatment decisions? *Clin Exp Rheumatol*, 2004, vol. 22, no. 6(Suppl 36), pp. S94-101.
- Wulffraat N.M., Vastert B. Time to share. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2013, vol. 15, no. 11(1), pp. 5. doi: 10.1186/1546-0096-11-5.
- de Graeff N., Groot N., Brogan P., Ozen S., Avcin T., Bader-Meunier B., Dolezalova P., Feldman B.M., Kone-Paut I., Lahdenne P., Marks S.D., McCann L., Pilkington C. et al. European consensus-based recommendations for the diagnosis and treatment of rare paediatric vasculitides – the SHARE initiative. *Rheumatology (Oxford)*, 2019, vol. 58, no. 4, pp. 656-671. doi: 10.1093/rheumatology/key322.
- Dolezalova P., Price-Kuehne F.E., Özen S., Benseler S.M., Cabral D.A., Anton J., Brunner J., Cimaz R., O'Neil K.M., Wallace C.A., Wilkinson N., Eleftheriou D., Demirkaya E., Böhm M., Krol P., Luqmani R.A., Brogan P.A. Disease activity assessment in childhood vasculitis: development and preliminary validation of the Paediatric Vasculitis Activity Score (PVAS). *Ann Rheum Dis*, 2013, vol. 72, no. 10, pp. 1628-1633. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202111.
- Hiemstra T.F., Walsh M., Mahr A., Savage C.O., de Groot K., Harper L., Hauser T., Neumann I., Tesar V., Wissing K.M., Pagnoux C., Schmitt W., Jayne D.R. Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2010, vol. 304, no. 21, pp. 2381-2388. doi: 10.1001/jama.2010.1658.
- Walsh M., Merkel P.A., Peh C.A., Szpirt W., Guillevin L., Pusey C.D., De Zoysa J., Ives N., Clark W.F., Quillen K., Winters J.L., Wheatley K., Jayne D. Plasma exchange and glucocorticoid dosing in the treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis (PEXIVAS): protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 2013, vol. 14, no. 14, pp. 73. doi: 10.1186/1745-6215-14-73.
- Jones R.B., Furuta S., Tervaert J.W., Hauser T., Luqmani R., Morgan M.D., Peh C.A., Savage C.O., Segelmark M., Tesar V., van Paasen P., Walsh M., Westman K., Jayne D.R. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis: 2-year results of a randomised trial. *Ann Rheum Dis*, 2015, vol. 74, no. 6, pp. 1178-1182. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206404.
- Harper L., Harper L.I., Morgan M.D., Walsh M., Hoglund P., Westman K., Flossmann O., Tesar V., Vanhille P., de Groot K., Luqmani R., Flores-Suarez L.F., Watts R., Pusey C., Bruchfeld A., Rasmussen N., Blockmans D., Savage C.O., Jayne D. EUVAS investigators. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: long-term follow-up. *Ann Rheum Dis*, 2012, vol. 71, no. 6, pp. 955-960. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200477.
- Laurino S., Chaudhry A., Booth A., Conte G., Jayne D. Prospective study of TNFalpha blockade with adalimumab in ANCA-associated systemic vasculitis with renal involvement. *Nephrol Dial Transplant*, 2010, vol. 25, no. 10, pp. 3307-3314. doi: 10.1093/ndt/gfq187.
- Jones R.B., Hiemstra T.F., Ballarin J., Blockmans D.E., Brogan P., Bruchfeld A., Cid M.C., Dahlsveen K., de Zoysa J., Espigol-Frigolé G., Lanyon P., Peh C.A., Tesar V., Vaglio A., Walsh M., Walsh D., Walters G., Harper L., Jayne D. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for remission induction in ANCA-associated vasculitis: a randomised, non-inferiority trial. *Ann Rheum Dis*, 2019, vol. 78, no. 3, pp. 399-405. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214245.
- Faurschou M., Jayne D.R. Anti-B cell antibody therapies for inflammatory rheumatic diseases. *Annu Rev Med*, 2014, vol. 65, pp. 263-278. doi: 10.1146/annurev-med-070912-133235. Epub 2013 Oct 18.
- Geetha D., Eirin A., True K., Valentina Irazabal M., Specks U., Seo P., Nachman P., Fervenza F.C. Renal transplantation in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a multicentre experience. *Transplantation*, 2011, vol. 91, no. 12, pp. 1370-1375. doi: 10.1097/TP.0b013e31821ab9aa.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 10.02.2020