Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра педиатрии ИПО

Зав. кафедрой: д.м.н., проф. Таранушенко Т.Е.

Проверил: д.м.н., проф. Емельянчик Е.Ю.

Реферат

На тему: «Системные васкулиты у детей»

Выполнил: врач-ординатор

Метцлер К.Е.

г. Красноярск, 2024 год

Оглавление

Список сокращений…………………………………………………………….3

Введение…………………………………………………………………...........4

Артериит Такаясу…………. ……….….………….…………………………...5

Болезнь Кавасаки………………………………...…..........................................7

Узелковый полиартериит ………………………..……………………….……9

IgA васкулит…………………………….…….………………………………..11

АНЦА-ассоциированный васкулит ………………………………………..…14

Заключение…………………………………………………………………….16

Список литературы……………………………………………………………17

Список сокращений

ААВ – АНЦА ассоциируемый васкулит

АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела

АТ – артериит Такаясу

ВВИГ – внутривенный иммуноглобулин

СВ – системные васкулиты

КТ – компьютерная томограмма

МГА – магнитно-резонансная ангиограмма

УП – узелковый полиартериит

DADA2 - аденозиндезаминазы 2

IgAV – IgA-васкулит

TNF-a – фактор некроза опухоли альфа

Введение

Системные васкулиты (СВ)- гетерогенная группа заболеваний, основным морфологическим признаком которых является воспаление сосудистой стенки, а клинические проявления зависят от типа, калибра, локализации пораженных сосудов и активности системного воспаления.

Распределение поражения кровеносных сосудов делится на 3 основные категории:

* крупные сосуды, включая аорту и ее основные ветви, и аналогичные вены;
* средние сосуды, включая основные висцеральные артерии и вены и их начальные ветви;
* мелкие сосуды, включая интрапаренхиматозные артерии, артериолы, капилляры, венулы и вены.

Хотя классификация отражает преобладающий размер сосудов, важно подчеркнуть, что все три основные категории могут влиять на кровеносные сосуды любого размера [1].

Рис.1 Классификация васкулитов, Чапел-Хилл, 2012г.



Артериит Такаясу

Артериит Такаясу (АТ) - хронический васкулит крупных сосудов, поражающий преимущественно аорту и ее основные ветви. ТА характеризуется гранулематозным панартериитом, воспалительный процесс в конечном итоге может привести к стенозу, дилатации или аневризме кровеносных сосудов. АТ у детей обычно поражает аорту, почечную, подключичную и сонную артерии. Хотя АТ у взрослых регистрируется во всем мире, причем самый высокий уровень заболеваемости приходится на Восточную Азию, заболеваемость у детей остается неизвестной. Средний возраст начала заболевания составляет от 12 до 14 лет, хотя сообщалось о случаях АТ в младенчестве [2]. АТ чаще встречается у девочек, соотношение девочек и мальчиков составляет 3:1.

Ранняя диагностика АТ затруднена из-за неспецифических симптомов. Биопсия крупных сосудов часто невозможна, поэтому диагноз ставится на основании клинических симптомов и подтверждающих снимков. Частые симптомы при постановке диагноза неспецифичны и включают недомогание, потерю веса и головную боль. Артрит и артралгия наблюдаются чаще у детей, чем у взрослых с АТ. Гипертензия является частым признаком, а расхождение между измерениями артериального давления в 4 конечностях часто указывает на АТ. До половины детей с АТ имеют шум [3].  Хромота и ослабление или отсутствие пульса часто наблюдаются дистальнее пораженной сосудистой сети, что подчеркивает важность оценки пульса на 4 конечностях.

Специальных лабораторных данных, диагностирующих АТ, не существует, хотя скорость оседания эритроцитов (СОЭ) обычно повышена при постановке диагноза и может быть полезным маркером активности заболевания. Визуализация обычно подтверждает диагноз АТ. Ангиография является золотым стандартом, но она инвазивна и не выявляет утолщения стенок сосудов, что может быть ранним признаком воспаления. Компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная ангиограмма (МРА) являются менее инвазивными альтернативами, позволяющими выявить изменения диаметра просвета и утолщение стенок сосудов. Ангиографические изменения аорты или ее основных ветвей и легочных артерий являются обязательными критериями валидированных критериев классификации АТ.

Целью лечения при АТ является контроль воспаления сосудов и предотвращение необратимых повреждений сосудов и органов. Рекомендации по лечению в основном экстраполируются на основе исследований когорт взрослых пациентов. Кортикостероиды являются терапией первой линии; однако половине детей необходим дополнительный иммунодепрессант. Лечение АТ традиционными синтетическими и биологическими противоревматическими препаратами включает циклофосфамид, азатиоприн, метотрексат, микофенолата мофетил, инфликсимаб и тоцилизумаб. Недавние исследования показывают, что ингибиторы фактора некроза опухоли-α и ингибирование интерлейкина-6 с помощью тоцилизумаба являются многообещающим вариантом лечения заболевания [1].

Болезнь Кавасаки

Слизисто-кожный лимфонодулярный синдром (синдром/болезнь Кавасаки) представляет собой остро протекающее системное заболевание, характеризующееся преимущественным поражением средних и мелких артерий (артериит), развитием деструктивно-пролиферативного васкулита. Иногда в процесс могут вовлекаться аорта и другие крупные артерии. Наиболее часто синдром Кавасаки встречается у детей грудного и раннего возраста.

Синдром Кавасаки (СК) - один из диагнозов, который должен обязательно рассматриваться в качестве причины фебрильной лихорадки у детей. СК у детей, являясь относительно редкой патологией, может вызывать развитие аневризм и стенозов коронарных артерий, особенно при поздней диагностике и несвоевременном и/или неадекватном лечении. Таким образом, СК - одна из причин приобретенных сердечнососудистых заболеваний.

Наиболее широко распространенными диагностическими критериями БК являются критерии, установленные Американской кардиологической ассоциацией. Эти критерии включают лихорадку, продолжающуюся не менее 5 дней (выше 38 °C) и наличие не менее 4 из следующих 5 основных клинических критериев: двусторонняя конъюнктивальная инъекция без выделений, изменения слизистой оболочки полости рта (в том числе трещиноватые). губы, клубничный язык или красный зев), изменения на периферических конечностях (например, покраснение ладоней и подошв, острая фаза отеков кистей и стоп, шелушение кожи вокруг ногтей после острой фазы), разнообразная сыпь и шейная лимфаденопатия (всегда размером более 1,5 см в диаметре) [5].

Дополнительные незначительные клинические симптомы, которые могут быть очевидными у пациентов с БК, но не включены в основные диагностические критерии, включают артрит, поражение желудочно-кишечного тракта (с более низкой частотой по сравнению с мультисистемным воспалительным синдромом у детей), раздражительность, вялость, неврологические проявления, кашель и ринорея. Артрит поражает преимущественно крупные суставы нижних конечностей (например, колени, бедра и голеностопные суставы), выявляется у 7,5–25% пациентов и обычно носит временный и недеформирующий характер.

Внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ) в дозе 2 г/кг и аспирин являются препаратами первой линии терапии БК. Аневризмы коронарных артерий являются основной причиной заболеваемости БК и основной причиной приобретенных заболеваний сердца у детей в западных странах. Лечение ВВИГ снижает развитие аневризмы коронарных артерий в 5 раз, и в идеале его следует проводить в течение 10 дней после появления лихорадки. До 20% детей не реагируют на первоначальную терапию ВВИГ, и дозу ВВИГ обычно меняют. Из-за продолжающегося воспаления эти пациенты подвергаются более высокому риску сердечных осложнений [4].

Определение риска развития у пациента резистентности к ВВИГ важно в контексте принятия первоначальных решений о лечении, включая рассмотрение возможности использования дополнительной терапии кортикостероидами или ингибиторами TNF-α с ВВИГ. Прогностические инструменты, разработанные среди населения Японии для определения риска резистентности к ВВИГ и ВГА, не применимы к когортам БК в Северной Америке. Недавняя модель риска, разработанная для прогнозирования ВГА в североамериканских когортах БК, включала исходный показатель z левой передней нисходящей или правой коронарной артерии, превышающий или равный 2,0, возраст менее 6 месяцев, азиатскую расу и уровень СРБ, превышающий или равный. до 13 мг/дл. Необходимо проспективное исследование, чтобы определить прогностическую полезность модели для информирования о раннем использовании дополнительных кортикостероидов и/или других иммуномодулирующих препаратов, таких как ингибиторы TNF-α при БК [6].

Узелковый полиартериит

Узелковый полиартериит (УП) характеризуется некротизирующим воспалением артерий малого и среднего калибра. Спектр заболеваний варьируется от самоограничивающихся кожных заболеваний до потенциально опасных для жизни системных форм с распространенным поражением органов. Системный УП составляет 3% детских васкулитов в США. УП чаще всего встречается у детей младшего школьного возраста, при этом гендерная предрасположенность отсутствует.

Этиология классического УП неясна. Недавно был описан УП-подобный некротизирующий васкулит в сочетании с моногенными заболеваниями. При дефиците аденозиндезаминазы 2 (DADA2) из-за мутаций потери функции CERC1 возникает PAN-подобная васкулопатия. У маленьких детей наблюдаются перемежающаяся лихорадка, лакунарный инсульт, ливедоидная сыпь, гепатоспленомегалия и легкие иммунные нарушения. Также все больше признается связь между семейной средиземноморской лихорадкой (ССЛ) и УП. Дети как с ССЛ, так и с УП, как правило, имеют более молодой возраст начала заболевания, более частые гематомы и в целом лучший прогноз, чем дети с только ПАН. [36](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9083080/#R36) Васкулопатия младенчества, ассоциированная со стимулятором генов ответа на интерферон, представляет собой аутовоспалительное заболевание, характеризующееся тяжелой васкулопатией и интерстициальным заболеванием легких. Открытие моногенных форм УП-подобного васкулита может дать представление о важнейших путях, участвующих в патогенезе классического УП.

В самой большой когорте детей с УП наиболее распространенными клиническими проявлениями были лихорадка, миалгия и кожные проявления.  Кожные поражения могут проявляться по-разному, наиболее часто встречается сетчатое ливедо.  Фиксированные, болезненные подкожные узелки могут возникать над пораженными сосудами, а во время течения заболевания могут наблюдаться кожные инфаркты и аутоампутации [1].

Визуализация при УП выявляет аневризмы, стенозы или окклюзии, которые отражают некротизирующий васкулит, характерный для заболевания. Обычная ангиография остается золотым стандартом, но МРА и КТА являются менее инвазивными методами визуализации, которые используются все чаще. Хотя маркеры воспаления неспецифичны, они обычно повышены, а антинуклеарные антитела и антинейтрофильные цитоплазматические антитела обычно отрицательны.

Как и в случае других васкулитов у детей, лечение УП во многом основано на данных взрослых и клиническом опыте. Кортикостероиды являются основой терапии. Циклофосфамид можно рассматривать для индукции ремиссии. При моногенном ПАН-подобном васкулите рекомендуются ингибиторы TNF-α для DADA2.

IgA-васкулит

IgA-васкулит, или пурпура Геноха-Шенлейна, в настоящее время признан системным васкулитом гиперчувствительности, вызванным отложением иммунных комплексов в мелких кровеносных сосудах, включая почечные клубочки. Кожные проявления часто представляют собой нетромбоцитопеническую пурпуру или крапивницу [7]. Во всем мире IgA-нефропатия является наиболее распространенной причиной первичного гломерулонефрита, оказывая серьезное влияние на общественное здравоохранение и глобальные ресурсы здравоохранения. Хотя клиническая картина IgA-васкулита классически включает сочетание кожного васкулита, артрита, поражения желудочно-кишечного тракта и почек, у пациентов могут наблюдаться обострения или обострения заболевания. Редкие варианты могут поражать легкие или центральную нервную систему (ЦНС) или ограничиваться кожей (пурпура) или почками (IgA-нефропатия) [8]. Обнаружение отложения IgA в мелких кровеносных сосудах и почечных клубочках в большинстве случаев является диагностическим.

Во всем мире примерно 90% случаев IgA-васкулита встречаются у детей в возрасте от 3 до 15 лет, средний возраст 6 лет, а также реже встречается у взрослых. IgA-васкулит является наиболее распространенным системным васкулитом, с предполагаемой глобальной заболеваемостью в 2019 году от 3 до 27 на 100 000 [9].

Примерно 50% случаев IgA-васкулита предшествует инфекция верхних дыхательных путей, чаще всего вызванная стрептококком. У детей существует признанная связь между вакцинацией и последующим развитием IgA-васкулита. Однако риск невелик и перевешивается риском отсутствия вакцинации против детских инфекций. Также имеются сообщения о временной связи между возникновением IgA-васкулита и лечением несколькими классами препаратов, включая новые биологические препараты и таргетную терапию [10].

Недавно сообщалось о совместной инфекции Cryptosporidium и Giardia в случае IgA-васкулита и нефропатии. Однако некоторые другие инфекционные агенты, укусы насекомых и вакцинация были связаны с возникновением IgA-васкулита и могут выступать в качестве триггеров заболевания. Важным заболеванием, связанным с IgA-васкулитом, является семейная средиземноморская лихорадка, при которой проявление IgA-васкулита чаще связано с поражением желудочно-кишечного тракта. Сообщалось также, что IgA-васкулит и нефропатия являются редкими осложнениями вакцинации против COVID-19.

У детей IgA-васкулит, или пурпура Геноха-Шенлейна, обычно проявляется в среднем возрасте 6–7 лет с четырьмя основными признаками и симптомами: пальпируемая пурпура без тромбоцитопении или коагулопатии; артрит или артралгия; боль в животе; заболевания почек, обычно с протеинурией. Клинические признаки и симптомы могут развиваться у детей в течение нескольких дней или недель, обычно включая пурпуру и боль в суставах. Однако первоначальная диагностика может быть отложена из-за множества дифференциальных диагнозов, связанных только с признаками и симптомами. До 50% детей имеют желудочно-кишечные симптомы, которые могут быть от легкой степени (боль в животе, тошнота, рвота) до желудочно-кишечных кровотечений, обструкции или перфорации вследствие васкулита мелких сосудов. IgA-нефропатия встречается у 20–54% детей с IgA-васкулитом и чаще встречается у детей старшего возраста [11].

В настоящее время не существует специфических диагностических серологических лабораторных тестов или биомаркеров IgA-васкулита. Однако уровни IgA в сыворотке повышены у 50–70% пациентов с IgA-васкулитом, а высокие уровни связаны с IgA-нефропатией. Результаты рутинных анализов крови могут быть неспецифичными, поэтому для диагностики важна биопсия с гистопатологией, показывающая лейкоцитокластический васкулит, преимущественно в посткапиллярных венулах, а также иммуногистохимия или иммунофлюоресценция на IgA. Диагностическая гистопатология IgA-васкулита включает лейкоцитокластический васкулит мелких сосудов и капилляров в коже, крупных органах и почечных клубочковых капиллярах. Иммуногистохимия и иммунофлуоресценция позволяют идентифицировать иммунные комплексы IgA.

Биопсия почки может быть проведена, если диагноз неясен или имеются клинические признаки поражения почек. Световая микроскопия IgA-нефропатии может варьировать от мезангиальной пролиферации до тяжелого серповидного гломерулонефрита. Иммунофлуоресценция биопсии почки выявит IgA, C3, фибрин, IgG и, реже, IgM в почечных клубочковых капиллярах и мезангиальных клетках. Электронная микроскопия также может выявить субэпителиальные и мезангиальные отложения, распространяющиеся в субэндотелиальные области [12].

Детям требуется тщательный мониторинг поражения почек после постановки диагноза, особенно в первые месяцы, когда риск наиболее высок. Пациентов, у которых развивается поражение почек, следует лечить кортикостероидами в качестве терапии первой линии, либо перорально, либо пульс-внутривенно, в зависимости от тяжести нефрита. Как и в случае других системных васкулитов мелких сосудов, рекомендуется внутривенно вводить метилпреднизолон и внутривенно циклофосфамид при тяжелом IgAV-нефрите. Плазмаферез может быть показан при быстро прогрессирующем гломерулонефрите. Азатиоприн, циклоспорин и циклофосфамид можно рассматривать для индукции при умеренном IgAV-нефрите или для поддерживающей терапии [1].

Васкулит, связанный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами

При АНЦА-ассоциированном васкулите (ААВ) наблюдается продукция АНЦА, а также воспаление и некроз сосудов малого и среднего размера. AНЦA обычно направлены на протеиназу 3 или миелопероксидазу. Клинические фенотипы включают гранулематоз с полиангиитом, микроскопический полиангиит, эозинофильный ГПА и ограниченный почками ААВ. Хотя ААВ у детей встречается редко, эпидемиологические данные свидетельствуют о росте случаев за последние 10–25 лет, вероятно, из-за улучшения клинического распознавания, тестирования AНЦA и классификации заболеваний. По оценкам, уровень заболеваемости педиатрическими ААВ в настоящее время составляет от 0,4 до 6,39 на миллион в год. Средний возраст постановки диагноза составляет от 10 до 14 лет, и, в отличие от взрослых, ААВ с дебютом в детстве чаще встречается у девочек [13].

Клинические фенотипы AAВ имеют перекрывающиеся черты. Как и при других системных васкулитах детского возраста, неспецифические симптомы в виде лихорадки, недомогания и потери массы тела встречаются более чем у 80% детей с ААВ. Триада заболеваний уха, носа и горла; поражение нижних дыхательных путей; Заболевание почек, проявляющееся слабоиммунным серповидным гломерулонефритом, часто характеризует гранулематоз с полиангитом, но также встречаются кожные, желудочно-кишечные и скелетно-мышечные проявления.

Диагностика может быть сложной, особенно потому, что АНЦА-положительный результат не является универсальным. В большой группе детей с ААВ 26% пациентов с микроскопическим полиангитом и 5% пациентов с гранулематозом были AНЦA-отрицательными. Повышение уровня СРБ и СОЭ, а также анемия являются частыми лабораторными показателями.

По сравнению со взрослыми, у детей с ААВ чаще наблюдаются поражения почек и многих органов, деформации носа и подсвязочный стеноз.  Более половины детей с ААВ имеют поражение органов на ранних стадиях заболевания. ААВ, возникший в детстве, также связан с более частыми рецидивами заболевания и более длительным воздействием токсических методов лечения.

Лечение ААВ включает фазы индукции и поддержания и зависит от тяжести заболевания, хотя кортикостероиды продолжают оставаться краеугольным камнем терапии. Рабочая группа CARRA по васкулиту недавно опубликовала согласованные планы лечения впервые возникшего тяжелого ААВ, предлагая либо циклофосфамид внутривенно, либо ритуксимаб в сочетании с кортикостероидами для индукции ремиссии. Варианты поддержания ремиссии включают ритуксимаб, метотрексат и азатиоприн. Опубликованы недавние обзоры знаковых исследований ААВ у взрослых, однако педиатрические терапевтические исследования отсутствуют [14].

Заключение

В последние десятилетия знания об васкулитах расширились. Так, Болезнь Кавасаки – преимущественно заболевание детей в возрасте до 5 лет, а IgA-васкулит – преимущественно заболевание детского и подросткового возраста, что позволяет предположить роль инфекции в инициировании воспаления сосудов при этих состояниях. Хотя ААВ встречается гораздо реже, заболеваемость увеличивается с возрастом. Факторы, лежащие в основе большинства форм васкулита, остаются в целом неизвестными, хотя появляются некоторые подсказки относительно инфекции, роли окружающей среды и генетики.

Будущие исследования должны решить острую потребность в наборе данных для описания возникновения заболеваний, вариации которых как во времени, так и в географическом отношении могут дать представление о патогенезе. Более точные данные о глобальной распространенности позволят оценить бремя заболевания, что важно, поскольку васкулит связан со значительной долгосрочной заболеваемостью, включая аневризмы коронарных артерий при болезни Кавасаки и почечную недостаточность при ААВ. Эти заболевания связаны со значительными издержками, как финансовыми для служб здравоохранения и общества, так и для отдельных лиц.

Список литературы

1. Cannon L, Wu EY. Recent Advances in Pediatric Vasculitis. Rheum Dis Clin North Am. 2021 Nov;47(4):781-796.
2. Fan L, Zhang H, Cai J, et al. Clinical course and prognostic factors of childhood Takayasu’s arteritis: over 15-year comprehensive analysis of 101 patients. Arthritis Res Ther 2019;21(1):31.
3. Sahin S, Hopurcuoglu D, Bektas S, et al. Childhood-onset Takayasu arteritis: a 15-year experience from a tertiary referral center. Int J Rheum Dis 2019;22(1):132–139.
4. Noval Rivas M, Arditi M. Kawasaki disease: pathophysiology and insights from mouse models. Nat Rev Rheumatol. 2020 Jul;16(7):391-405.
5. Kuo HC. Diagnosis, Progress, and Treatment Update of Kawasaki Disease. Int J Mol Sci. 2023 Sep 11;24(18):13948.
6. Son MBF, Gauvreau K, Tremoulet AH, et al. Risk model development and validation for prediction of coronary artery aneurysms in Kawasaki disease in a North American population. *J Am Heart Assoc* 2019;8(11):e011319.
7. Parums DV. A Review of IgA Vasculitis (Henoch-Schönlein Purpura) Past, Present, and Future. Med Sci Monit. 2024 Jan 28;30:e943912.
8. Pillebout E, Sunderkötter C. IgA vasculitis. *Semin Immunopathol.*2021;43(5):729–738..
9. Oni L, Sampath S. Childhood IgA vasculitis (Henoch Schonlein Purpura) – advances and knowledge gaps. *Front Pediatr.*2019;7:257.
10. Urushikubo J, Yanai S, Nakamura S, et al. IgA vasculitis in a patient with ulcerative colitis under infliximab: Drug-induced or genetic? *Clin J Gastroenterol.*2021;14:198
11. Çakıcı EK, Gür G, Yazılıtaş F, et al. A retrospective analysis of children with Henoch-Schonlein purpura and re-evaluation of renal pathologies using Oxford classification. *Clin Exp Nephrol.*2019;23:939
12. Ishizu A, Kawakami T, Kanno H, et al. Expert perspectives on pathological findings in vasculitis. *Mod Rheumatol.*2023;33(1):1–11
13. Hirano D, Ishikawa T, Inaba A, et al. Epidemiology and clinical features of childhood-onset anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a clinicopathological analysis. *Pediatr Nephrol* 2019;34(8):1425–1433
14. Lee JJY, Alsaleem A, Chiang GPK, et al. Hallmark trials in ANCA-associated vasculitis (AAV) for the pediatric rheumatologist. *Pediatr Rheumatol Online J* 2019;17(1):31