

АНЦА-ассоциированный васкулит с рецидивирующим тромбозом у подростка после новой коронавирусной инфекции

Л.А. Балыкова¹, О.М. Солдатов², Т.И. Раздолькина¹, В.С. Верещагина¹, М.В. Ширманкина¹, А.В. Краснополянская¹, Е.Ф. Московская²

¹ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», Саранск, Россия;

²ГБУЗ РМ «Детская республиканская клиническая больница», Саранск, Россия

ANCA-associated vasculitis with recurrent thrombosis in a teenager after the new coronavirus infection

L.A. Balykova¹, O.M. Soldatov², T.I. Razdolkina¹, V.S. Vereshchagina¹, M.V. Shirmankina¹, A.V. Krasnopol'skaya¹, E.F. Moskovskaya²

¹Ogarev National Research Mordovian State University, Saransk, Russia;

²Children's Republican Clinical Hospital, Saransk, Russia

АНЦА-ассоциированный васкулит — редкое заболевание у детей, характеризующееся полиорганным поражением. В последние годы отмечена связь системных васкулитов, в том числе АНЦА-ассоциированных, с новой коронавирусной инфекцией. Существуют сложности в дифференциальной диагностике этих состояний. Кроме того, у пациентов с АНЦА-ассоциированным васкулитом высока частота развития венозных тромбозомболических осложнений, что создает дополнительные сложности в диагностике и лечении этих заболеваний, особенно в детском возрасте. В статье представлен обзор данных современной литературы по проблеме и клинический случай АНЦА-ассоциированного системного васкулита с поражением почек, легких, суставов (микроскопический полиангиит) у подростка 17 лет после перенесенной коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: дети, АНЦА-ассоциированный васкулит, новая коронавирусная инфекция, системные васкулиты.

Для цитирования: Балыкова Л.А., Солдатов О.М., Раздолькина Т.И., Верещагина В.С., Ширманкина М.В., Краснополянская А.В., Московская Е.Ф. АНЦА-ассоциированный васкулит с рецидивирующим тромбозом у подростка после новой коронавирусной инфекции. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68(6): 112–120. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-6-112-120

ANCA-associated vasculitis is a rare disease in children characterized by multiple organ involvement. In recent years, there has been found a connection between systemic vasculitis, including ANCA-associated, and the new coronavirus infection. There are certain difficulties in the differential diagnosis of these conditions. In addition, patients with ANCA-associated vasculitis have a high incidence of venous thromboembolic complications, which creates additional difficulties in the diagnosis and treatment of this disease, especially in children. The article presents the current data review and a clinical case of ANCA-associated systemic vasculitis with damage to the kidneys, lungs, joints (microscopic polyangiitis) in a 17-year-old teenager after the coronavirus infection.

Key words: children, ANCA-associated vasculitis, microscopic polyangiitis, systemic vasculitis.

For citation: Balykova L.A., Soldatov O.M., Razdolkina T.I., Vereshchagina V.S., Shirmankina M.V., Krasnopol'skaya A.V., Moskovskaya E.F. ANCA-associated vasculitis with recurrent thrombosis in a teenager after Coronavirus infection. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2023; 68(6): 112–120 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-6-112-120

Ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА) васкулиты — редкая форма системных васкулитов у детей с уровнем заболеваемости менее 1 случая на 1 млн

детей [1]. В эту группу входят гранулематоз с полиангиитом, микроскопический полиангиит, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом и почечный ограниченный АНЦА-васкулит [2]. Эти заболевания

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Балыкова Лариса Александровна — д.м.н., проф., член-корр. РАН, дир. Медицинского института Национального исследовательского Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева, ORCID: 0000-0002-2290-0013
e-mail: larisabalykova@yandex.ru

Раздолькина Татьяна Ивановна — к.м.н., доц. кафедры педиатрии Медицинского института Национального исследовательского Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева, ORCID: 0000-0002-9462-3000
Верещагина Вероника Сергеевна — к.м.н., доц. кафедры педиатрии Медицинского института Национального исследовательского Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева, ORCID: 0000-0003-2927-3224

Ширманкина Марина Васильевна — ординатор кафедры педиатрии Медицинского института Национального исследовательского Мордовского

государственного университета им. Н.П. Огарева, ORCID: 0000-0002-9049-5662

Краснополянская Анна Валерьевна — к.м.н., ст. преподаватель кафедры педиатрии Медицинского института Национального исследовательского Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева, ORCID: 0000-0003-3990-9353
430000 Саранск, ул. Большевикская, д. 68/1

Солдатов Олег Михайлович — к.м.н., гл. врач Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0003-2927-3224

Московская Елена Федоровна — зав. нефрологическим отделением Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0002-4504-7959

430032 Саранск, ул. Розы Люксембург, д. 15

характеризуются некротизирующим воспалением стенок преимущественно мелких, реже средних сосудов и сопровождаются формированием аутоантител против антигенов миелопероксидазы или протеиназы-3.

Заболевания, входящие в группу АНЦА-ассоциированных васкулитов, имеют не только ряд общих клинических симптомов (лихорадка, артриты и артралгии, кожные высыпания, поражения легких и почек), но и ряд специфических особенностей, возможно, обусловленных типом антинейтрофильных цитоплазматических антител. Так, при микроскопическом полиангиите определяются преимущественно антитела к миелопероксидазе, а при гранулематозе с полиангиитом — к протеиназе-3, хотя эта закономерность прослеживается не всегда [3].

Важное значение в дифференциальной диагностике этих васкулитов имеет выявление «суррогатных» маркеров гранулематозного воспаления верхних и нижних дыхательных путей и глазницы, типичное для гранулематоза с полиангиитом [4, 5]. Патология легких при микроскопическом полиангиите представлена некротизирующим альвеолитом (рентгенологически — инфильтративные тени без распада), протекающим особенно тяжело при наличии антител к протеиназе-3 и нередко осложняющимся легочным кровотечением, а для гранулематоза с полиангиитом типично гранулематозное воспаление в виде узлов и инфильтратов, склонных к распаду и формированию полостей [1–3].

Поражение почек при АНЦА-ассоциированных васкулитах отмечается у 80–90% больных, характеризуется быстро прогрессирующим некротизирующим гломерулонефритом с формированием полулуний, который вносит значительный вклад в заболеваемость и прогрессирование до терминальной стадии почечной недостаточности [6]. Лечение больных АНЦА-ассоциированными васкулитами комплексное и в большинстве случаев включает индукционную и поддерживающую терапию глюкокортикостероидами и иммунодепрессантами в сочетании с генно-инженерными биологическими препаратами (ритуксимаб или белимумаб) [7].

У пациентов с АНЦА-ассоциированным васкулитом в 2–3 раза выше риск развития различных тромботических осложнений [8]. По результатам некоторых исследований эти осложнения чаще отмечаются у пациентов с поражением почек [9]. При этом повышенный риск развития венозной тромбоэмболии сохраняется не только в активную, раннюю стадию АНЦА-ассоциированного васкулита, но и в периоде ремиссии [10, 11].

Важным звеном в патогенезе АНЦА-ассоциированного васкулита является активация нейтрофилов, приводящая к повреждению эндотелия и высвобождению в кровоток тканевых факторов свертывания, а также формирование нейтрофильных внеклеточ-

ных ловушек (NET — neutrophil extracellular traps), которые часто обнаруживаются при нефробиопсии у пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами и могут способствовать тромбообразованию [12, 13]. Формирование нейтрофильных внеклеточных ловушек (NET) отмечается также при COVID-19, особенно при тяжелом течении [14]. Кроме того, в патогенезе АНЦА-ассоциированного васкулита, как и COVID-19, ключевую роль играют альтернативные пути активации комплемента, что подтверждает общность их патофизиологических механизмов [15]. В то же время у пациентов с АНЦА-ассоциированным васкулитом нарушается фибринолитическая активность сыворотки крови [16].

В последнее время появляется все больше данных о том, что инфекция SARS-CoV-2 может быть триггером для системного васкулита и других аутоиммунных заболеваний [17–21]. Механизмы, которые могут инициировать аутоиммунные реакции после заражения SARS-CoV-2, разнообразны и включают, помимо молекулярной мимикрии, персистенции вируса образование нейтрофильных внеклеточных ловушек — NET [22].

В статье Tugba Izci Duran и соавт. (2021) [23] представлена серия клинических случаев АНЦА-ассоциированного васкулита с дебютом заболевания после перенесенного COVID-19. У всех пациентов отмечалось поражение почек по типу гломерулонефрита с полулуниями. Терапия, замещающая функцию почек, требовалась 2 пациентам.

В обзоре S. Ozcan и соавт. (2022) [24] сообщается о 20 случаях проявления связи между АНЦА-ассоциированным васкулитом и COVID-19 (50% мужчины, средний возраст 46 лет). У 12 пациентов COVID-19 и васкулит манифестировали одновременно, у остальных васкулит развился через 1–6 мес. В 14 случаях была выполнена биопсия почки: нефрит с полулуниями (серповидные поражения), серповидно-некротические и некротизирующие поражения диагностированы в 6, 3 и 2 случаях соответственно. Для лечения использовались метилпреднизолон в виде монотерапии или в комбинации с ритуксимабом, циклофосфамидом, плазмаферезом и внутривенным введением иммуноглобулина. Из 20 пациентов выжили 18, но 2 нуждались в терапии, замещающей функцию почек [24].

Диагностика АНЦА-ассоциированного васкулита может быть сложной задачей у пациентов с COVID-19, поскольку клинические и инструментальные признаки заболеваний имеют много общего [25–27]. Поражение легких встречается как при АНЦА-ассоциированном васкулите, так и при COVID-19. При COVID-19 доминирующим радиологическим проявлением заболевания считаются многоочаговые двусторонние помутнения легочной паренхимы по типу «матового стекла» и наличие уплотнений, которые могут сопровождаться

плевральным выпотом и образованием полостей [28]. При АНЦА-ассоциированных васкулитах первичное поражение легких из-за альвеолярных геморрагий напоминает неспецифическую интерстициальную пневмонию или пятна по типу «матового стекла», что имитирует COVID-19. Возможно, серологические тесты и клинические данные, могут помочь отличить инфекцию SARS-CoV-2 от первичного системного васкулита [29].

Помимо поражения легких, появление признаков вовлечения других органов и систем, в частности наличие острого повреждения почек, может свидетельствовать в пользу АНЦА-ассоциированного васкулита. Однако высокая (до 50%) частота острого повреждения почек у пациентов, госпитализированных по поводу SARS-CoV-2, снижает диагностическую значимость этого критерия [30]. Поэтому следует тщательно оценивать осадок мочи. Наличие микрогематурии и субнефротической протеинурии длительностью от нескольких дней до нескольких месяцев в сочетании со снижением функции почек и артериальной гипертензией представляет типичную картину быстро прогрессирующего гломерулонефрита при АНЦА-ассоциированном васкулите [31].

Пациенты с АНЦА-ассоциированными васкулами также имеют высокие уровни NET, которые содержат провоспалительные белки, непосредственно способствующие развитию васкулита, вызывая повреждение эндотелиальных клеток, активируя систему комплемента и опосредованное производство антител к протеиназе-3 и миелопероксидазе [32, 33].

В одном из недавних обзоров описаны 36 детей с васкулитом, ассоциированным с COVID-19 (средний возраст 13 лет), причем у 5 из них имелся АНЦА-ассоциированный васкулит. Наиболее частыми проявлениями васкулита были поражения кожи, и легких, реже — почек. Большинство пациентов получали кортикостероиды и иммуносупрессивные препараты. Ремиссия была достигнута у 4 пациентов, один умер. У 4 васкулит развился через 1–3 мес после перенесенной коронавирусной инфекции, при этом ее тяжесть не имела значения [34].

В одном случае АНЦА-ассоциированный васкулит был диагностирован одновременно с инфекцией. Ранее здоровому подростку был поставлен диагноз пневмонии, ассоциированной с COVID-19, после появления лихорадки, кашля, заложенности носа и одышки и положительных тестов на COVID-19. Во время обострения болезни у него были обнаружены легочные узлы, не типичные для COVID-19. Дальнейшее обследование выявило повышение уровня маркеров воспаления, отрицательный тест на инфекцию и положительный на антинейтрофильные цитоплазматические антитела [35]. Еще одно сходное наблюдение касается 17-летнего подростка, перенесшего пневмонию, ассоциированную с COVID-19, у которого через 2 мес васкулит дебютировал с острого поврежде-

ния почек и диффузного альвеолярного кровотечения. Проведенная в дальнейшем биопсия почек выявила некротизирующий гломерулонефрит [36].

В целом клиническая картина АНЦА-ассоциированных васкулитов, связанных с COVID-19 у детей, не отличалась от таковой без коронавирусной инфекции [37–40]. Клинические проявления АНЦА-ассоциированного васкулита определяются типом, калибром, локализацией пораженных сосудов и тяжестью иммуновоспалительных изменений [41]. При микроскопическом полиангиите у детей в процесс вовлекаются легочные и почечные артериолы, капилляры и вены, что приводит к развитию некротизирующего гломерулонефрита и геморрагического альвеолита. При полиангиите с гранулематозом процесс, как правило, дебютирует с гранулематозного воспаления верхних дыхательных путей, глазницы и среднего уха, а лишь затем распространяется на легкие и почки [42]. АНЦА-ассоциированные васкулы сопровождаются высокой лабораторной активностью и склонностью к тромбообразованию.

В настоящее время не вызывает сомнений наличие взаимосвязи между иммунным воспалением и тромбозом из-за общих патофизиологических механизмов, причем среди всех иммуновоспалительных заболеваний, сопровождающихся развитием тромбозов, системные васкулы занимают доминирующее положение. Распространенность венозных тромбозов при АНЦА-васкулах колеблется от 5,8 до 30,0% [43]. Более того, прокоагулянтное состояние характерно для больных АНЦА-васкулами и в состоянии ремиссии; возможно, это отражает генетическую предрасположенность к развитию данных заболеваний [44].

Представляем собственное клиническое наблюдение пациента с АНЦА-ассоциированным васкулитом, дебютировавшим после коронавирусной инфекции и осложненного рецидивирующим тромбозом.

Клинический случай. Мальчик А., 17 лет, поступил в Детскую республиканскую клиническую больницу Саранска 29.03.2022 г. с жалобами на общую слабость, тошноту, периодические боли в суставах, поясничной области.

Из анамнеза жизни: ребенок от первой беременности, первых срочных родов с массой тела 3900 г, ростом 52 см. Период новорожденности протекал без особенностей, до 1 года был на грудном вскармливании. Вакцинирован по возрасту, из перенесенных заболеваний — ветряная оспа, острые респираторные вирусные инфекции. Наблюдается аллергологом по поводу бронхиальной астмы (атопическая, легкое персистирующее течение). У отца поликистоз почек, наследственность по заболеваниям системы гемостаза не отягощена.

Анамнез заболевания. Ребенок болен с 26.04.2021 г., когда после контакта с больным с COVID-19 появились повышение температуры тела до субфебрильной,

кашель. За медицинской помощью не обращался. 11.05.21 появились боли в коленных, голеностопных, лучезапястных, локтевых и плечевых суставах. К 17.05.21 в связи присоединением фебрилитета до 39,0 °С, выраженной слабости, одышки, усиления артралгий мальчик был госпитализирован с диагнозом «коронавирусная инфекция COVID-19 (вирус не идентифицирован), среднетяжелая форма. Двусторонняя полисегментарная пневмония (поражение легочной ткани 28%). Реактивная артропатия неуточненная». Через 8 дней в связи с появлением болей в правой подвздошной области, кашицеобразного стула 2–3 раза в день с подозрением на острую хирургическую патологию переведен в Республиканскую клиническую больницу им. С.В. Каткова, где находился в течение 38 дней. Хирургическая патология была исключена, но сохранялись явления колита, фебрилитет, обращало внимание появление сыпи на туловище и конечностях, конъюнктивита, хейлита, лейкоцитоза ($43,0 \cdot 10^9/\text{л}$), увеличение СОЭ (54 мм/ч), гематурии (эритроциты 60 в поле зрения), протеинурии (0,495 г/л), повышения уровня мочевины (8,6 ммоль/л), креатинина (147 ммоль/л), С-реактивного белка (142 г/л), ферритина (171,3 нг/мл), лактатдегидрогеназы (426 ед/л), D-димера (3414 нг/мл), фибриногена (3900 мг/л). В терапии получал месалазин, метронидазол, дексаметазон, эноксапарин, симптоматическую терапию. Ребенок был консультирован детским кардиологом, нефрологом. На основании лихорадки $>38^\circ\text{C}$ в течение ≥ 24 ч, лабораторно подтвержденного воспаления – повышение уровней С-реактивного белка, фибриногена, D-димера, ферритина, лактатдегидрогеназы, нейтрофильного лейкоцитоза, увеличение СОЭ, – согласно критериям Центра профилактики и контроля заболеваний CDC, США, высказано предположение о течении мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с новой коронавирусной инфекцией, однако лечашими терапевтами данный диагноз не был выставлен и терапия не корригировалась [45]. На фоне стабилизации состояния появились боли в левой нижней конечности, диагностирован тромбоз глубоких вен, к лечению добавлен нефракционированный гепарин в дозе 800–1200 МЕ/ч под контролем активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ).

Выписан с клиническим улучшением: нормальная температура тела, отсутствуют одышка, отеки и сыпь, С-реактивный белок в пределах нормы, по данным дуплексного сканирования вен нижних конечностей отмечалась начальная реканализация тромбов поверхностных и глубоких вен левой нижней конечности. Амбулаторно принимал ривароксабан и пентоксифиллин.

В дальнейшем в связи с сохранением периодических болей в животе, разжиженного стула, увеличенной СОЭ (18–22 мм/ч) мальчик госпитализирован

в Детскую республиканскую клиническую больницу, где с 6 по 13 октября 2021 г. на основании данных колоноскопии воспалительные заболевания кишечника были исключены. Кроме того, был исключен антифосфолипидный синдром, но выявлены антинейтрофильные цитоплазматические антитела (4,9 ЕД).

По экстренным показаниям 14.01.22 ребенок госпитализирован в хирургическое отделение в связи с появлением боли, отека, побледнения левой верхней конечности (кисти и предплечья). Диагностирован тромбоз глубоких и подкожных вен левой верхней конечности: подключичной, подмышечной, плечевой и медиальной подкожной вен. При обследовании выявлено увеличение СОЭ (29 мм/ч), уровня фибриногена (3650 мг/л), D-димера (1845 нг/мл). Проведена терапия нефракционированным гепарином. Достигнута частичная реканализация тромбов. По результатам молекулярно-генетического исследования выявлены полиморфизмы (*F13*, *FGF*, *ITGA2*, *PAI-1*), ассоциированные с риском развития тромбозомболической болезни. Выписан в удовлетворительном состоянии с диагнозом: острый тромбоз глубоких и подкожных вен левой верхней конечности – подключичной, подмышечной, плечевой и медиальной подкожной вен. Рекомендации при выписке – продолжить антикоагулянтную терапию (ривароксабан 15 мг/сут в течение 14 дней, затем по 20 мг/сут длительно).

Через 2 нед мальчик был снова госпитализирован в инфекционное отделение Детской республиканской клинической больницы в связи с субфебрилитетом, появлением кашля, одышки, слабости, по данным компьютерной томографии органов грудной клетки имела картина двусторонней полисегментарной пневмонии, вероятно вирусной (справа – 25%, слева – 30%). Мазок из зева и носоглотки методом ПЦР на SARS-COV-2 – положительный. В общем анализе крови отмечалась анемия (гемоглобин 76–82 г/л), D-димер составил 1100–2500 нг/мл, в общем анализе мочи – гематурия, протеинурия (0,09–0,498 г/л). На основании клинической картины и результатов обследования диагностирована коронавирусная инфекция COVID-19 (вирус идентифицирован), тяжелое течение. Внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония (КТ-2, справа – 25%, слева – 30%), высокая вероятность вирусной, в том числе COVID-19. Тромбоз глубоких и подкожных вен левой верхней конечности – подключичной, подмышечной, плечевой и медиальной подкожных вен в стадии частично реконвалесценции. На фоне противовирусной (фавипиравир по схеме в течение 10 дней, интерферон альфа-2β по 3 капли в каждый носовой ход в течение 14 дней), антибактериальной (ванкомицин 500 мг 4 раза в сутки в течение 7 дней), глюкокортикоидной терапии (дексаметазон 8 мг/сут), антикоагулянтной терапии (гепарин 200 ЕД/кг/сут – затем низкомолекулярный гепарин эноксапарин натрия,

затем ривароксабан) температура тела нормализовалась, выписан с диагнозом: коронавирусная инфекция COVID-19 (вирус идентифицирован), тяжелое течение. Осложнение: внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония (КТ-2), высокая вероятность вирусной, в том числе COVID-19. Сопутствующий: тромбоз глубоких и подкожных вен левой верхней конечности — подключичной, подмышечной, плечевой и медиальной подкожной вен, в стадии частичной реканализации. Нефрит, ассоциированный с COVID-19. Острое повреждение почек, реконвалесцент. Носитель генетических полиморфизмов, ассоциированных с риском развития тромбозомболической болезни. После выписки из стационара в анализах мочи сохранялись протеинурия 2,4–2,89 г/сут, эритроцитурия от 22–25 до большого количества в поле зрения, увеличение СОЭ (35 мм/ч). В связи с этим 29.03.22 госпитализирован в нефрологическое отделение в Детской республиканской клинической больницы.

При осмотре состояние средней степени тяжести. Выражены симптомы интоксикации. Кожные покровы бледные с землистым оттенком, в области лица, спины отмечается сыпь по типу угревой. В легких клинически без патологии. Число дыханий 17/мин. Данных, подтверждающих поражение сердечно-сосудистой системы, на момент осмотра нет. Частота сердечных сокращений 84/мин, артериальное давление 130/80 мм рт.ст. Периферических отеков нет. В клинических анализах мочи и крови: протеинурия 2,95 г/л (2,29 г/сут), эритроцитурия 28–30 в п/зрения, анемия — Hb 93 г/л, увеличение СОЭ (33 мм/ч). В биохимических тестах: гиперфибриногенемия — 4300 мг/л, повышение уровня D-димера до 1770 нг/мл, мочевины до 6,8 ммоль/л, креатинина — до 100 мкмоль/л. Антинуклеарные антитела, антитела к кардиолипину не обнаружены. По данным ультразвукового исследования почек и мочевого пузыря патологии не выявлено; при цветовом дуплексном сканировании почек определялись признаки врожденной аномалии развития (добавочные почечные артерии с обеих сторон), на междолевых почечных артериях «мозаичность» индекса резистентности от нормы до умеренного снижения.

На 3-й день госпитализации мальчик стал жаловаться на боли в области левого голеностопного сустава, на 4-й день появились его отечность и гиперемия, повышение температуры тела до 37,9 °С, уровня С-реактивного белка 21,8 мг/л, при ультразвуковом исследовании сустава выявлены признаки тендовагинита и отека мягких тканей левого голеностопного сустава. Осмотрен врачебным консилиумом. В связи с сочетанием мочевого синдрома (протеинурия, микрогематурия) с артритом левого голеностопного сустава, высыпаниями, напоминающими акне, на наружной поверхности плеча с обеих сторон, анемией, повышением СОЭ, уровня С-реактивного белка, D-димера, фибриногена, наличием антиней-

трофильных цитоплазматических антител в анамнезе высказано предположение о необходимости исключения системного васкулита (АНЦА-ассоциированного) и других диффузных заболеваний соединительной ткани. Продолжены антикоагулянтная терапия, нестероидные противовоспалительные средства, с нефропротективной целью назначен эналаприл.

На 8-й день пребывания в стационаре появилась отечность левого лучезапястного сустава и левого предплечья, стал беспокоить сухой кашель. По результатам цветового дуплексного сканирования вен верхних конечностей выявлены признаки тромбоза вен левой верхней конечности (подключичной, подмышечной) в стадии частичной реканализации; отек мягких тканей вокруг лучезапястного сустава. По данным коагулограммы отмечалось повышение содержания растворимых фибрин-мономерных комплексов до 23,0 мкг/100 мл и D-димера до 1470 нг/мл. Проведена аудиоконсультация с сосудистым хирургом, начата терапия нефракционированным гепарином (1000 МЕ/ч под контролем АЧТВ). Обнаружены IgG к протеиназе-3 (15,2 ед/мл), уровень креатинина в динамике составил 127 мкмоль/л, по данным компьютерной томографии органов грудной клетки диагностирована картина двусторонней полисегментарной консолидации (дифференцировать васкулит и организующую пневмонию).

Повторно осмотрен консилиумом врачей, выставлен диагноз АНЦА-ассоциированный системный васкулит с поражением почек и легких (вероятный микроскопический полиангиит). Принято решение о проведении 3 инфузий метилпреднизолона в режиме пульс-терапии (1000 мг) с переходом на прием преднизолона *per os* в дозе 60 мг/сут (1 мг/кг/сут и 3 инфузий циклофосфана 750 мг внутривенно капельно с интервалом 2 нед). На 3–5-й день лечения появилась тенденция к снижению СОЭ (38–20 мм/ч), уровня С-реактивного белка (38,5–6,5 мг/л), креатинина (127–92 мкмоль/л), D-димера (2375–2150 нг/мл). По данным суточного мониторинга артериального давления выявлена стабильная изолированная систолическая артериальная гипертензия в течении суток.

Дальнейшая терапия согласована с Федеральными центрами (ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России). Продолжены инфузии циклофосфана в режиме пульс-терапии с интервалом 3 нед, через 2 нед титрования дозы гепарина переведен на терапию фраксипарином с переходом на пероральный прием ривароксабана (20 мг/сут). Длительность приема преднизолона в полной дозе составила 8 нед с последующим медленным снижением дозы.

В связи с достижением 18-летнего возраста (26.06.22) пациент был передан для дальнейшего лечения и наблюдения в лечебное учреждение взрос-

Таблица. Результаты лабораторных исследований у пациента А. на фоне терапии
Table. The results of laboratory studies of patient A. against the background of therapy

Лабораторные показатели	Дата, терапия																		
	30.03	1.04	6.04	8.04	9.04	10.04	11.04	18.04	21.04	23.04	25.04	6.05	7.05	9.05	11.05	30.05	16.06	17.06	20.06
	Ривароксабан 20 мг/сут	Гепарин 800—1000 МЕ/ч, фраксипарин 86 МЕ/кг с 18.04.22 по 22.04.22										Преднизолон 60 мг/сут по 06.06.22; 58,75 мг/сут по 13.06.22; 57,5 мг/сут по 20.06.22; 56,25 мг/сут по 27.06.22							
				МТП 1000 мг	МТП 1000 мг	МТП 1000 мг													
					750 мг					750 мг			750 мг			800 мг		900 мг	
Протеинурия, г/л	20,95	10,2	00,40	00,51				00,86	10,0	10,2	00,41	00,35	00,41	00,17	00,41	00,17	00,00,65	00,2	00,4
Эритроциты в общем анализе мочи, в поле зрения	28—30	Большое кол-во	Большое кол-во	29—40				Большое кол-во	Большое кол-во	28—39	Большое кол-во	Большое кол-во	Большое кол-во	12—19	25—28			8—10	
СОЭ мм/ч	15		38	43	40	38	20	20	20	10	14	15	23	14	12			12	
Гемоглобин, г/л	93		68	93	94	87	98	99	99	98	110	112	101	108					
Биохимические показатели крови																			
Общий белок г/л	740,9	650,2	650,9	640,2			630,9	670,0		600,4	700,0	660,1	680,5	610,1	630,8				
Альбумин, г/л	420,2	370,7	330,7	320,2			350,0	380,0		350,0	410,0	350,8	410,0	360,3	380,5				
Холестерин, ммоль/л	40,8	30,9	30,7	30,7			50,0			70,8		70,3	70,7	60,1	60,3				
СРБ, мг/л	40,3	210,8	320,6	380,5			60,7	10,4		50,2		40,6	70,0	20,6	20,5				
D-димер, нг/мл	1770	1015	1470	2375			2250	1360		650	121	95	62	50	40				
Фибриноген, г/л	40,3	20,3	30,7	20,1			20,5	10,5		10,6	10,8	10,4	20,0	20,2	30,7				
Мочевина, ммоль/л	60,8	60,1	70,7	60,2			80,8	100,7		110,2	11,7	100,2	10,1	100,3	70,5				
Креатинин, мкмоль/л	100	127	108	108			92	86		102	118	103	92	76	94				

лой сети с диагнозом: основной — АНЦА-ассоциированный системный васкулит с поражением почек, легких, суставов, желудочно-кишечного тракта (микроскопический полиангиит). Осложнение: тромбоз глубоких и подкожных вен левой верхней конечности: подмышечной, плечевой, подключичной, медиальной подкожной вен в стадии реканализации. Острое повреждение почек в анамнезе. Хроническая болезнь почек II стадии. Вторичная артериальная гипертензия. Железодефицитная анемия легкой степени. Сопутствующий: носитель генетических полиморфизмов, ассоциированных с риском развития тромбозомболической болезни. Кистозное образование верхнего полюса левой почки. Врожденная аномалия развития: добавочные почечные артерии с обеих сторон. Реконвалесцент коронавирусной инфекции, COVID-19 (IgG к SARS-CoV-2 446.25 BAU/ml от 14.04.22).

Доза преднизолона на момент перехода во взрослую сеть составила 56,25 мг/сут, нормализовались СОЭ, уровни С-реактивного белка, D-димера, креатинина, существенно уменьшилась выраженность протеинурии, гематурии (динамика лабораторных показателей представлена в таблице).

Обсуждение

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 у детей протекает с неярко выраженной клинической симптоматикой и преимущественно в легкой или бессимптомной формах. Однако не исключены случаи тяжелого течения заболевания, а также развитие мультисистемного воспалительного синдрома [46]. Кроме того, обсуждается триггерная роль инфекции в развитии аутоиммунных заболеваний [21]. В представленном клиническом примере описано развитие микроскопического полиангиита у подростка, перенесшего коронавирусную инфекцию. Значимость представленного случая определяется редкостью возникновения и дебютом системных васкулитов, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазма-

тическими антителами, у детей с неспецифическими симптомами (упорная лихорадка, слабость, похудание, артралгии, миалгии, кожные сыпи), что ведет к поздней диагностике и быстрой инвалидизации больных вследствие последующего агрессивного поражения легких и почек [47]. Клинические проявления АНЦА-ассоциированных васкулитов имеют много общего с новой коронавирусной инфекцией, что затрудняет своевременную постановку диагноза, как и у представленного пациента. Однако мультисистемный характер заболевания (с поражением кожи, легких, почек), рецидивирующая лихорадка, повышение уровня маркеров воспаления, отрицательный тест на инфекцию и положительные антинейтрофильные цитоплазматические антитела позволяют в большинстве случаев исключить острую инфекцию и склониться в пользу васкулита. Судя по описанному клиническому наблюдению и данным литературы, ключевым моментом, который может помочь в дифференциальной диагностике этих состояний, является поражение почек (с протеинурией и изменением мочевого осадка), возникающее независимо от тяжести поражения легких.

У представленного нами пациента течение васкулита осложнилось сочетанием с тромбозомболической болезнью, что создало дополнительные сложности в диагностике и лечении, хотя подобное сочетание вполне закономерно: повреждение эндотелия, дефицит противосвертывающих факторов и другие причины как при новой коронавирусной инфекции, так и при АНЦА-васкулитах, нередко осложняются тромбозами, особенно у генетически предрасположенных лиц [10, 11].

Заключение

Настоящая публикация может предоставить полезную для практикующих врачей информацию о спектре клинических симптомов, методах диагностики и лечения редкого системного васкулита у детей, ассоциированного с COVID-19.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Sacri A., Chambaraud T., Ranchin B., Florkin B., Sée H., Decramer S. et al. Clinical characteristics and outcomes of childhood-onset ANCA-associated vasculitis: a French nationwide study. *Eur Heart J* 2015; 30: 104–112. DOI: 10.1093/ndt/gfv011
2. Jennette J.C., Falk R.J., Bacon P.A., Basu N., Cid M.C., Ferrario F. et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 1–11. DOI: 10.1002/art.3771
3. Литвинова М.А., Буланов Н.М., Новиков П.И., Власенко Н.В., Филатова Е.Е., Кургина К.В. и др. Гранулематоз с полиангиитом и микроскопический полиангиит — сходства и различия. Клиническая фармакология и терапия 2023; 32(1): 64–72. [Litvinova M.A., Bulanov N.M., Novikov P.I., Vlasenko N.V., Filatova E.E., Kurginyan K.V. et al. Granulomatosis with polyangiitis and microscopic poly-
4. Robson J., Grayson P., Ponte C., Suppiah R., Craven A., Judge A. et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for granulomatosis with polyangiitis. *Ann Rheum Dis* 2022; 81(3): 315–320. DOI: 10.1002/art.41986
5. Suppiah R., Robson J., Grayson P., Ponte C., Craven A., Khalid S. et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for microscopic polyangiitis. *Ann Rheum Dis* 2022; 81(3): 321–326. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-221796
6. Jariwala M.P., Laxer M.R. Primary Vasculitis in Childhood: GPA and MPA in Childhood. *Front Pediatr* 2018; 6: 226. DOI: 10.3389/fped.2018.00226

7. Бекетова Т.В. Международные рекомендации по лечению АНЦА-ассоциированных системных васкулитов. Современная ревматология 2019; 13(1): 19–25. [Beketova T.V. International guidelines for the treatment of ANCA-associated systemic vasculitis. Sovremennaya revmatologiya 2019; 13(1): 19–25. (in Russ.)] DOI: 10.14412/1996-7012-2019-1-19-25
8. Misra D.P., Thomas K.N., Gasparyan A.Y., Zimba O. Mechanisms of thrombosis in ANCA-associated vasculitis. Clin Rheumatol 2021; 40(12): 4807–4815. DOI: 10.1007/s10067-021-05790-9
9. Hansrivijit P., Trongtorsak A., Gadhiya K.P., Lnu K., Dimach C.T., Thongprayoon C. et al. Incidence and risk factors of venous thromboembolism in ANCA-associated vasculitis: a metaanalysis and metaregression. Clin Rheumatol 2021; 40(7): 2843–2853. DOI: 10.1007/s10067-021-05589-8
10. Hilhorst M., Winckers K., Wilde B., van Oerle R., ten Cate H., Tervaert J.W. Patients with antineutrophil cytoplasmic antibodies associated vasculitis in remission are hypercoagulable. J Rheumatol 2013; 40(12): 2042–2046. DOI: 10.3899/jrheum.130200
11. Liapi M., Jayne D., Merkel P.A., Segelmark M., Mohamad A.J. Venous thromboembolism in ANCA-associated vasculitis: a population-based cohort study. Rheumatology (Oxford) 2021; 60(10): 4616–4623. DOI: 10.1093/rheumatology/keab057
12. Söderberg D., Kurz T., Motamedi A., Hellmark T., Eriksson P., Segelmark M. Increased levels of neutrophil extracellular trap remnants in the circulation of patients with small vessel vasculitis, but an inverse correlation to anti-neutrophil cytoplasmic antibodies during remission. Rheumatology (Oxford) 2015; 54: 2085–2094. DOI: 10.1093/rheumatology/kev217
13. Nakazawa D., Tomaru U., Yamamoto C., Jodo S., Ishizu A. Abundant neutrophil extracellular traps in thrombus of patient with microscopic polyangiitis. Front Immunol 2012; 3: 333. DOI: 10.3389/fimmu.2012.00333
14. Zuo Y., Yalavarthi Sh., Shi H., Gockman K., Zuo M., Madison J.A. et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. JCI Insight 2020; 5(11): e138999. DOI: 10.1172/jci.insight.138999
15. Фролова Н.Ф., Томилина Н.А., Котенко О.Н., Подкорытова О.Л., Исхаков Р.Т., Усатюк С.С. и др. Экулизумаб в лечении АНЦА-ассоциированного васкулита, осложненного Covid-19. Нефрология и диализ 2020; 22: 33–45. [Frolova N.F., Tomilina N.A., Kotenko O.N., Podkorytova O.L., Ishakov R.T., Usatyuk S.S. et al. Eculizumab in the treatment of ANCA-associated vasculitis complicated by Covid-19. Nephrologiya i dializ 2020; 22: 33–45. (in Russ.)] DOI: 10.28996/2618-9801-2020-Special_Issue-33-45
16. Hao J., Wang C., Gou S.-J., Zhao M.-H., Chen M. The association between anti-plasminogen antibodies and disease activity in ANCA-associated vasculitis. Rheumatology (Oxford) 2014; 53(2): 300–306. DOI: 10.1093/rheumatology/kev345
17. Bryant M.C., Spencer L.T., Yalcindag A. A case of ANCA-associated vasculitis in a 16-year-old female following SARS-CoV-2 infection and a systematic review of the literature. Pediatr Rheumatol Online J 2022; 20(1): 65. DOI: 10.1186/s12969-022-00727-1
18. Uppal N.N., Kello N., Shah H.H., Khanin Y., De Oleo I.R., Epstein E. et al. De novo ANCA-associated vasculitis with glomerulonephritis in COVID19. Kidney Int Rep 2020; 5(11): 2079–2083. DOI: 10.1016/j.ekir.2020.08.012
19. Moeinzadeh F., Dezfooli M., Naimi A., Shahidi S., Moradi H. Newly diagnosed glomerulonephritis during COVID-19 infection undergoing immunosuppression therapy, a case report. Iran J Kidney Dis 2020; 14(3): 239–242
20. Jalalzadeh M., Valencia-Manrique J.C., Boma N., Chaudhari A., Chaudhari S. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis in a case of scleroderma after recent diagnosis with COVID-19. Cureus 2021; 13(1): e12485–e12485. DOI: 10.7759/cureus.12485
21. Zhou Y., Han T., Chen J., Hou C., Hua L., He S. et al. Clinical and autoimmune characteristics of severe and critical cases of COVID-19. Clin Transl Sci 2020; 13(6): 1077–1086. DOI: 10.1111/cts.12805
22. Shah S., Danda D., Kavadiachanda C., Das S., Adarsh M.B., Negi V.S. Autoimmune and rheumatic musculoskeletal diseases as a consequence of SARS-CoV-2 infection and its treatment. Rheumatol Int 2020; 40(10): 1539–1554. DOI: 10.1007/s00296-020-04639-9
23. Izci Duran T., Turkmen E., Dilek M., Sayarlioglu H., Arik N. ANCA-associated vasculitis after COVID-19. Rheumatol Int 2021; 41(8): 1523–1529. DOI: 10.1007/s00296-021-04914-3
24. Ozcan S., Sonmez O., Karaca C., Ozdede A., Seyahi N. ANCA-associated vasculitis flare might be provoked by COVID-19 infection: a case report and a review of the literature. Clin Kidney J 2022; 15(11): 1987–1995. DOI: 10.1093/cjk/sfac186
25. Hashizume H., Sano Y., Furukawa S., Imokawa S. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis mimicking coronavirus disease 2019: a case report. J Eur Acad Dermatol Venereol 2020; 34(10): e557–e559. DOI: 10.1111/jdv.16705
26. Qurratulain Q., Ahmed A., Jones Q. Lesson of the month: severe granulomatosis with polyangiitis (GPA): a diagnostic challenge during the COVID-19 pandemic. Clin Med (Lond) 2021; 21(1): 79–80. DOI: 10.7861/clinmed.2020-0793
27. Becker R.C. COVID-19-associated vasculitis and vasculopathy. J Thromb Thrombolysis 2020; 50(3): 499–511. DOI: 10.1007/s11239-020-02230-4
28. Chamorro M.E., Tascón D.A., Sanz I.L., Vélez O.S., Nacenta B.S. Radiologic diagnosis of patients with COVID-19. Radiologia 2021; 63(1): 56–73. DOI: 10.1016/j.rx.2020.11.001
29. Eslambolchi A., Aghaghazvini L., Gholamrezaezhad A., Kavosi H., Radmard A.R. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in patients with systemic autoimmune diseases or vasculitis: radiologic presentation. J Thromb Thrombolysis 2021; 51(2): 339–348. DOI: 10.1007/s11239-020-02289-z
30. Chan L., Chaudhary K., Saha A., Chauhan K., Vaid A., Zhao S. et al. AKI in hospitalized patients with COVID-19. J Am Soc Nephrol 2021; 32(1): 151–160. DOI: 10.1681/ASN.2020050615
31. Geetha D., Jefferson J.A. ANCA-associated vasculitis: core curriculum 2020. Am J Kidney Dis 2020; 75(1): 124–137. DOI: 10.1053/j.ajkd.2019.04.031
32. Kraaij T., Kamerling W.A., van Dam S., Bakker A., Bajema M., Page T., Brunini F. et al. Excessive neutrophil extracellular trap formation in ANCA-associated vasculitis is independent of ANCA. Kidney Int 2018; 94: 139–149. DOI: 10.1016/j.kint.2018.01.013
33. Söderberg D., Segelmark M. Neutrophil extracellular traps in ANCA-associated vasculitis. Front Immunol 2016; 7: 256–256. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00256
34. Batu E.D., Sener S., Ozen S. COVID-19 associated pediatric vasculitis: A systematic review and detailed analysis of the pathogenesis. Semin Arthritis Rheum 2022; 55: 152047. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2022.152047
35. Reiff D.D., Meyer C.G., Marlin B., Mannion M.L. New onset ANCA-associated vasculitis in an adolescent during an acute COVID-19 infection: a case report. BMC Pediatr 2021; 21(1): 333. DOI: 10.1186/s12887-021-02812-y
36. Fireizen Y., Shahriary C., Imperial M.E., Randhawa I., Nianiaris N., Ovunc B. Pediatric P-ANCA vasculitis following COVID-19. Pediatr Pulmonol 2021; 56(10): 3422–3424. DOI: 10.1002/ppul.25612
37. Raeeskarami S.R., Mousavi S.H., Ashouri M., Akbariasbagh P., Assari R., Naderi S. Could COVID-19 Trigger Presentation or Exacerbation of Vasculitides? (A 14-Year-Old Girl with New-

- ly Diagnosed GPA After COVID-19 Infection) Iran J Pediatr 2021; 31(3): 1–7. DOI: 10.5812/ijp.110597
38. Powell W.T., Campbell J.A., Ross F., Pena Jimenez P., Rudzinski E.R., Dickerson J.A. Acute ANCA Vasculitis and Asymptomatic COVID 19. Pediatrics 2021; 147(4): e2020033092. DOI: 10.1542/peds.2020–033092
 39. Wintler T., Zhrebtsov M., Carmack S., Muntean R., Hill S.J. Acute PR3-ANCA vasculitis in an asymptomatic COVID-19 teenager. J Pediatr Surg Case Rep 2021; 75: 102103. DOI: 10.1016/j.epsc.2021.102103
 40. Bryant M.C., Spencer L.T., Yalcindag A. A case of ANCA-associated vasculitis in a 16-year-old female following SARS-COVID-2 infection and a systematic review of the literature. Pediatr Rheumatol Online J 2022; 20(1): 65. DOI: 10.1186/s12969-022-00727-1
 41. Савенкова Н.Д. ANCA-ассоциированные васкулиты у детей. Нефрология 2014; 18(3): 16–23. [Savenkova N.D. ANCA-associated vasculitis in children. Nefrologiya 2014; 18(3): 16–23. (in Russ.)]
 42. Sun L., Wang H., Jiang X., Mo Y., Yue Z., Huang L., Liu T. Clinical and pathological features of microscopic polyangiitis in 20 children. J Rheumatol 2014; 41(8): 1712–1719. DOI: 10.3899/jrheum.131300
 43. Ames P.R., Margaglione M., Mackie S., Alves J.D. Eosinophilia and thrombophilia in churg strauss syndrome: a clinical and pathogenetic overview. Clin Appl Thromb Hemost 2010; 16(6): 628–636. DOI: 10.1177/107602960934864
 44. Kronbichler A., Leierer J., Gauckler P., Shin J.I. Comorbidities in ANCA-associated vasculitis. Rheumatology (Oxford) 2020; 59(3): 79–83. DOI: 10.1093/rheumatology/kez617
 45. Методические рекомендации «Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей. Версия 2» (03.07.2020). Министерство здравоохранения Российской Федерации. Доступно на: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/050/914/original/03062020_дети_COVID-19_v2.pdf46 / [Metodicheskie rekomendatsii «Osobennosti klinicheskikh proyavlenii i lecheniia zabolevaniia, vyzvannogo novoi koronavirusnoi infektsiei (COVID-19) u detei. Versiya 2» (03.07.2020). Ministerstvo zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii. Dostupno na: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/050/914/original/03062020_дети_COVID-19_v2.pdf46 (in Russ.)]
 46. Мазанкова Л.Н., Самитова Э.Р., Османов И.М., Афук И.И., Драчева Н.А. и др. Клинико-эпидемиологические особенности течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей в периоды подъема заболеваемости в городе Москве в 2020–2021 гг. Детские инфекции 2021; 20(3): 5–10. [Mazankova L.N., Samitova E.R., Osmanov I.M., Afukov I.I., Drachev N.A. et al. Clinical and epidemiological features of the course of a new coronavirus infection COVID-19 in children during periods of rising incidence in the city of Moscow in 2020–2021. Detskie infektsii 2021; 20(3): 5–10. (in Russ.)] DOI: 10.22627/2072–8107–2021–20–3–5–10
 47. Бурлуцкая А.В., Савельева Н.В., Таран Н.С. ANCA-ассоциированный васкулит у подростка 14 лет: клинический случай. Кубанский научный медицинский вестник 2020; 27(5): 184–194. [Burluzkaya A.V., Savel'yeva N.V., Taran N.S. ANCA-associated vasculitis in a 14-year-old adolescent: a clinical case. Kubanskyi nauchnyi meditsinskiy vestnik 2020; 27(5): 184–194. (In Russ.)] DOI: 10.25207/1608-6228-2020-27-5-184-194

Поступила: 31.05.23

Received on: 2023.05.31

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.