

Т.В. Починок, Т.І. Лутай, Н.І. Горобець

Складнощі діагностики в дебюті системного червоного вовчака в дітей

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 5(133): 102-109. doi 10.15574/SP.2023.133.102

For citation: Pochynok TV, Lutai TI, Gorobets NI. (2023). Diagnostic complications in the debut of systemic lupus erythematosus in children. Modern Pediatrics. Ukraine. 5(133): 102-109. doi 10.15574/SP.2023.133.102.

Системний червоний вовчак (СЧВ) є автоімунним мультисистемним захворюванням, яке перебігає в дітей тяжче, ніж у дорослих. Смертність пацієнтів зі СЧВ без лікування сягає 95,3% протягом перших 5 років від початку хвороби. Частіше СЧВ розвивається в осіб жіночої статі. Співвідношення між дівчатками та хлопчиками, що захворіли на СЧВ у препубертатному віці, приблизно складає 4,5:1 — 5:1, а в пубертатному віці — 9:1 — 10:1.

Мета — на основі клінічного спостереження показати складнощі діагностики та лікування в дебюті СЧВ у дітей.

Клінічний випадок. Дитина 16-літнього віку перебувала на лікуванні в дитячому відділенні Дорожньої лікарні № 1 з діагнозом «Гострий гломерулонефрит із провідним неповним нефротичним синдромом, гематурією, гіпертензією, тубулоінтерстиціальним компонентом; період розгорнутих клінічних проявів, з порушенням функції нирок. Постазотемічна анемія. Вторинна мієлосупресія». Госпіталізована зі скаргами на набряки ніг, обличчя, зміни аналізів сечі (протеїнурія — 1,65 г/добу, лейкоцитурія — 45–50 у полі зору, еритроцитурія — 35–40–50 у полі зору). Вважала себе хворою, коли помітила набряклість гомілковостопних суглобів. За три тижні до госпіталізації перенесла гострий фарингіт (титр антистрептолізину О — негативний). Алергологічний анамнез не обтяжений. У 6 років — вітряна віспа. Дитині призначена кортикостероїдна терапія (преднізолон — 50 мг/добу), на тлі якої на 4-му тижні лікування рівень креатиніну нормалізувався, але зберігалися гіпопротеїнемія, підвищений холестерин та протеїнурія, що свідчило про відсутність ефекту від цієї терапії. Додана цитостатична терапія (лейкеран — 8 мг/добу (протягом 3 тижнів); 4 мг/добу (протягом 3 тижнів)). Незважаючи на комплексну терапію, у дитини через півроку розвинувся повний нефротичний синдром, ниркова недостатність. Під час обстеження пацієнтки виявлені антинуклеарні антитіла в титрі >80, що дало змогу підрахувати бали додаткових критеріїв (17 балів) відповідно до діагностичних критеріїв СЧВ запропонованих Європейською антиревматичною лігою (EULAR) та Американською колегією ревматологів (ACR), 2019. Встановлено діагноз «СЧВ. Люпус-нефрит (ЛН), нефротичний синдром, період розгорнутих клінічних проявів. Артеріальна гіпертензія; анемія І ст. тяжкості; азотемія; 2–3-й ступінь активності патологічного процесу».

Висновки. СЧВ у дітей має складнощі встановлення діагнозу, особливо за відсутності клінічного поліморфізму та системності уражень. Доцільно використовувати в діагностиці критерії, запропоновані EULAR і ACR, 2019, які є найбільш чутливими та специфічними. Лікування пацієнтів з ЛН є індивідуалізованим; застосування різних схем лікування залежить від тяжкості патологічного процесу. Рання діагностика ураження нирок при СЧВ з використанням критеріїв, запропонованих EULAR та ACR, 2019, і біопсії сприятиме своєчасному визначенню тактики й стратегії ведення дитини та поліпшенню прогнозу ЛН.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дитини.

Автори заявляють про відсутність конфліктів інтересів.

Ключові слова: діти, люпус-нефрит, ниркова недостатність, системний червоний вовчак.

Diagnostic complications in the debut of systemic lupus erythematosus in children

T.V. Pochynok, T.I. Lutai, N.I. Gorobets

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune multisystem disease that is more severe in children than in adults. The mortality of patients with SLE without treatment reaches 95.3% during the first 5 years from the onset of the disease. SLE develops more often in women. The ratio between girls and boys affected by SLE in prepubertal age is approximately 4.5:1 — 5:1, and in pubertal age — 9:1 — 10:1.

Purpose — to show, on the basis of clinical observation, the difficulties of diagnosis and treatment in the debut of SLE in children.

Clinical case. A 16-year-old child was treated in the children's department of Road Hospital No. 1 with a diagnosis of «acute glomerulonephritis with leading incomplete nephrotic syndrome, hematuria, hypertension, tubulointerstitial component; a period of extensive clinical manifestations, with impaired kidney function. Postazotemic anemia. Secondary myelosuppression». She was admitted with complaints of swelling of the legs and face, changes in urine tests (proteinuria 1.65 g/day, leukocyturia 45–50 in the field of vision, erythrocyturia 35–40–50 in the field of vision). She considered herself sick when she noticed swelling of the ankle joints. Three weeks before admission to the hospital, she suffered acute pharyngitis (negative antistreptolysin O titer). Allergological history is not burdensome. At 6 years old — chicken pox. The child was prescribed corticosteroid therapy (prednisolone 50 mg/day), against the background of which, in the 4th week, the creatinine level normalized, but hypoproteinemia, elevated cholesterol, and proteinuria persisted, which indicated the lack of effect from CS therapy. Cytostatic therapy was started (leukeran — 8 mg/day (3 weeks); 4 mg/day — 3 weeks). Despite complex therapy, the child developed complete nephrotic syndrome, kidney failure six months later. During the examination of the patient, antinuclear antibodies with a titer >80 were detected, which gave rise to the calculation of additional criteria points (17 points) in accordance with the diagnostic criteria for SLE proposed by the European Antirheumatic League (EULAR) and the American College of Rheumatology (ACR), 2019. A diagnosis was made: SLE. Lupus nephritis, nephrotic syndrome,

period of extensive clinical manifestations. Arterial hypertension; anemia I st. severity; azotemia; 2–3 degree of activity of the pathological process.

Conclusions. SLE in children is difficult to diagnose, especially in the absence of clinical polymorphism and systemic lesions. It is advisable to use the criteria proposed by EULAR and ACR, 2019, which are the most sensitive and specific in diagnosis. Treatment of patients with LN is individualized; the use of different treatment schemes depends on the severity of the pathological process. Early diagnosis of kidney damage in SLE using the criteria proposed by EULAR and ACR, 2019, and biopsy will contribute to the timely determination of the tactics and strategy of the child's management, and improve the prognosis of Lupus nephritis.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: children, lupus nephritis, renal failure, systemic lupus erythematosus.

Вступ

Системний червоний вовчак (СЧВ) — це системне автоімунне захворювання невідомої етіології, патогенетично пов'язане з такими порушеннями імунорегуляції, яке спричиняє гіперпродукцію широкого спектра органонеспецифічних антитіл до різних компонентів ядра (антинуклеарних антитіл та антитіл до двоспиральної ДНК) та імунних комплексів, що викликають імунотоксичне ушкодження тканин і порушення функцій внутрішніх органів [1,4].

Захворювання на СЧВ у пацієнтів дитячого віку зазвичай перебігає тяжче, ніж у дорослих. Якщо не лікувати дітей із СЧВ, то рівень смертності сягає 95,3% протягом перших 5 років від початку хвороби [11].

Діагноз СЧВ встановлюється за критеріями, запропонованими Європейською антиревматичною лігою (EULAR) та Американською колегією ревматологів (ACR). Ці критерії включають наявність у пацієнта антинуклеарних антитіл у титрі 1:80 та більше (початковий критерій діагностики). І якщо є такий критерій, то розглядаються додаткові клінічні та лабораторні критерії та підраховуються бали, за наявності від 10 балів діагноз класифікується як СЧВ [2].

У середньому СЧВ діагностується від 0,36 до 2,5 випадку на 100 000 населення. Частіше захворювання починається в 12-літньому

віці. Діти віком до 5 років на СЧВ практично не хворіють. Співвідношення випадків захворювання серед дітей становить від 4,5:1 до 5:1 (жіноча стать : чоловіча), порівнюючи з дорослою популяцією — від 9:1 до 10:1 [3].

Залучення нирок при СЧВ як у дітей, так і в дорослих є найтяжчим проявом хвороби, що нерідко призводить до смертельних наслідків. Нефрити розвиваються від 20% до 75% у дітей із СЧВ, із подальшим прогресуванням від 18% до 50% порівняно з дорослими, у яких люпус-нефрит (ЛН) зустрічається від 34% до 48% [7].

Класифікація ЛН розроблена Міжнародною спільнотою нефрологів та спільнотою патології нирок у 2003 році. В основу класифікації ЛН покладена біопсія нирки з подальшим гістологічним дослідженням за допомогою світлової та електронної мікроскопії (табл.) [6].

Зазвичай клінічна симптоматика ЛН відповідає гістологічній картині. Проте бувають випадки, коли тяжкий ЛН має мінімальні клінічні та лабораторні прояви і навпаки.

Клінічна картина ЛН можна бути представлена такими синдромами:

1. Ізольована асимптоматична гематурія та/або не нефротична протеїнурія; як правило, відповідає II класу ЛН, проте іноді може спостерігатися при інших класах, особливо коли біопсія проведена після кількомісячної імуносупресивної терапії.

Таблиця

Класифікація люпус-нефриту (Міжнародною спільнотою нефрологів / спільнотою патології нирок, 2003 рік)

Клас	Тип люпус-нефриту
I	Мінімальний мезангіальний ЛН
II	Мезангіальний проліферативний ЛН
III	Вогнищевий ЛН (<50% клубочків) III (A): гостре ураження III (A/C): гостре та хронічне ураження III (C): хронічне ураження
IV	Дифузний ЛН (≥50% клубочків) Дифузний сегментарний (IV-S) або тотальний (IV-G) ЛН
V	Мембранозний ЛН
VI	Поширений склерозуючий ЛН (≥90% повністю склерозованих клубочків без залишкової активності)

2. Гострий нефритичний синдром: присутня гематурія (макроскопічна та мікроскопічна), частіше супроводжується гіпертензією та протеїнурією — від мінімальної до нефротичної. Наявність гіпертензії вказує на тяжкий перебіг процесу (проліферативний — дифузний ЛН або хронічна хвороба нирки). Гострий нефритичний синдром відповідає гістологічній картині III та IV класів за класифікацією 2003 року). Гострий нефритичний синдром може починатися з макроскопічної гематурії, проте не завжди спостерігається в дітей із СЧВ. Коли макрогематурія маніфестує а пацієнта з СЧВ, слід запідозрити інші патологічні стани, зокрема тромбоз ренальних вен (як ускладнення нефротичного синдрому або антифосфоліпідного синдрому), тромботична мікроангіопатія, дефіцит протромбіну тощо.

3. Нефротичний синдром: проявляється масивною протеїнурією понад 2,5 г/добу, гіперліпідемією, гіпоальбумінемією, набряками. Відповідає V класу за класифікацією 2003 року, проте III та IV класи теж можуть бути присутніми при нефротичному синдромі.

4. Хронічна хвороба нирки (ХХН): проявляється персистуючим підвищенням сироваткового креатиніну або зниженням фільтрації клубочків нирок. При ХХН у дітей спостерігається артеріальна гіпертензія, анемія, азотемія, метаболічна хвороба кісток. ХХН гістологічно відповідає VI класу за класифікацією 2003 року, хоча V клас теж може бути виявлений [2].

Рання діагностика ЛН у дітей мінімізує ризик прогресування хвороби. АСР рекомендує використовувати такі показання для проведення біопсії нирки в дітей із СЧВ із метою виявлення початкових ознак ЛН: підвищення сироваткового креатиніну (за умови виключення іншої патології — сепсис, гіповолемія та ін.); протеїнурія від 1 г у добовій сечі, протеїнурія від 0,5 г у добовій сечі з гематурією або протеїнурія від 0,5 г у добовій сечі з циліндрами. Отже, прямими показаннями для біопсії нирки в дітей є нефротичний синдром, гострий нефритичний синдром та персистуюче підвищення показників креатиніну. Більш суперечливими щодо показань для біопсії нирки є рекомендації Європейських дитячих ревматологів, які включають легку, асимптоматичну гематурію та/або протеїнурію [7].

Показаннями для повторної біопсії в пацієнтів, що отримують терапію кортикостероїдами (КС) та імуносупресантами, є перси-

стуюча або наростаюча протеїнурія, погіршення функції нирок [8].

Слід зазначити, що формування ЛН у дітей від 80% до 90% відбувається в перший рік хвороби та нерідко буває першим та основним синдромом захворювання на СЧВ, особливо при первинно хронічному перебігу патологічного процесу, і створює «маску» СЧВ.

Мета дослідження — на основі клінічного спостереження показати складнощі діагностики та лікування в дебюті СЧВ у дітей.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дитини.

Клінічний випадок

Дівчинка Г., віком 16 років, студентка технікуму, перебувала на лікуванні в дитячому відділенні Дорожньої клінічної лікарні № 1 м. Києва з діагнозом «Гострий гломерулонефрит із провідним неповним нефротичним синдромом, гематурією, гіпертензією, тубулоінтерстиціальним компонентом; період розгорнутих клінічних проявів, із порушенням функції нирок. Постазотемічна анемія. Вторинна мієлосупресія».

Дитина надійшла до стаціонару зі скаргами на набряки ніг, обличчя, зміни аналізів сечі (протеїнурія — 1,65 г/добу, лейкоцитурія — 45–50 у полі зору, еритроцитурія — 35–40–50 у полі зору). Вважала себе хворою, коли помітила набряклість у ділянці гомілковостопних суглобів, а дослідження сечі виявило вищезазначені зміни. Встановлено, що за три тижні до госпіталізації до стаціонару дівчина перенесла гострий фарингіт, із приводу чого отримала місцеве лікування. Алергологічний анамнез не обтяжений. З перенесених захворювань відмітила вітряну віспу в 6-річному віці.

Об'єктивні дані на момент госпіталізації: стан середньої тяжкості; артеріальний тиск (АТ) — 120–130/80 мм рт. ст.; бліда, набряки на обличчі, гомілках, передній черевній стінці; носове дихання утруднене; при пальпації грудної клітки та перкусії легень зміни не виявлені, при аускультатії легень дихання везикулярне; при перкусії серця зміни не виявлені, тони серця ритмічні, звучні, частота серцевих скорочень 75 уд./хв; живіт м'який, доступний пальпації, печінка та селезінка не виступають із-під краю реберної дуги, відрізки кишечника без особливостей; сечовипускання вільне.

Діурез — 600 мл. Випорожнення нормальні. Маса тіла на момент госпіталізації — 54 кг.

Результати обстеження

Загальний аналіз крові: еритроцити (ер.) — $3,8 \times 10^{12}$ кл/л; гемоглобін (Hb) — 118 г/л; кольоровий показник (КП) — 0,97; лейкоцити — $5,5 \times 10^9$ кл/л; еозинофіли (е) — 1%; нейтрофіли палички (нп) — 9%; нейтрофіли сегменти (нс) — 57%; лімфоцити (л) — 28%; моноцити (м) — 6%; швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) — 30 мм/год (анемія нормохромна 1 ст., зсув лейкоцитарної формули вліво, прискорена ШОЕ).

Біохімічне дослідження крові: загальний білок — 43,8 г/л; альбуміни — 44%; глобуліни — 56%; $\alpha 1$ — 6%; $\alpha 2$ — 11%; β — 22%; γ — 17%; альбуміно-глобуліновий коефіцієнт (А/Г) — 0,79. Креатинін — 0,79 ммоль/л; сечовина — 7,1 ммоль/л; аланінамінотрансфераза (АЛТ) — 11 ммоль/л; аспартатамінотрансфераза (АСТ) — 19 ммоль/л; холестерин — 6,0 ммоль/л; глюкоза — 4,25 ммоль/л; калій — 3,6 ммоль/л; натрій — 137 ммоль/л; загальний білірубін — 17,7 мкмоль/л; антистрептолізин О — 200 од.; С-реактивний білок — негативний; реакція Васермана — негативна (гіпопротеїнемія, гіпоальбумінемія, гіперглобулінемія — підвищення $\alpha 1$ та $\alpha 2$ фракцій глобулінів; β -фракцій; зниження альбуміно-глобулінового показника).

Загальний аналіз сечі: питома вага — 1014 од.; білок — 1,65 г/л; ер. — 15–30 у полі зору; лейкоцити — 20–25–30 у полі зору; слиз; гіаліновіциліндри — 0–1 (протеїнурія, еритроцитурія, лейкоцитурія). Добова екскреція білка — 1,029 г/добу (підвищена добова екскреція білка).

Аналіз сечі за Зимницьким: питома вага — 1016–1022 од.

Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини та нирок: печінка — +1 см, структура однорідна; жовчний міхур — гіпотонічний, стінка — 0,3 см, порожнина жовчного міхура вільна. Підшлункова залоза — контур нечіткий, структура однорідна, гіпоехогенна. Селезінка звичайної форми та розмірів, структурно не змінена. Права нирка: 12,6×5,2 см, паренхіма — 1,7 см. Ліва нирка: 13,9×6,1 см, паренхіма — 1,9 см. Ниркові порожнини не розширені (збільшення розмірів печінки, гіпотонічний жовчний міхур, підшлункова залоза гіпоехогенна, ехогенно — нирки без особливостей).

Електрокардіографія (ЕКГ): синусова аритмія; нормальне положення електричної осі серця.

ЕХО-кардіографія: скоротлива здатність міокарда задовільна (фракція викиду міокарда — 69%), додаткова хорда в порожнині лівого шлуночка (виявлена додаткова хорда лівого шлуночка).

Дитина консультована ЛОР-лікарем та окулістом: патології не виявлено.

Обґрунтування діагнозу та динаміка захворювання

За даними анамнезу та результатами обстеження, у дитини на момент госпіталізації до клініки відмічався гострий гломерулонефрит, період розгорнутих клінічних проявів без порушення функції нирок. Подальше динамічне спостереження за перебігом захворювання упродовж 2 тижнів свідчило про наростання набрякового синдрому, що підтверджено збільшенням маси тіла дитини (з 54 кг до 57 кг); гіпертензією в межах 130/80 мм рт. ст.; збереженням гіпопротеїнемії; незначною гіперхолестеринемією, добовою протеїнурією в межах 1 г/добу; лейкоцитурією та еритроцитурією; порушенням азотвидільної функції нирок, а у подальшому — і концентраційної.

Такий розвиток подій став обґрунтуванням для трактування провідного клінічного синдрому, як неповного нефротичного з еритроцитурією та гіпертензією, з тубулоінтерстиціальним компонентом, порушенням функції нирок, та для призначення патогенетичної терапії — КС (преднізолон — 50 мг/добу) на тлі базисної та симптоматичної терапії (амоксил, лазикс, верошпірон внутрішньом'язово; внутрішньовенно), після того, як прояви набрякового синдрому були ліквідовані, дитина почала отримувати верошпірон. Крім того, вона приймала дипіридамо́л та еналоприн — 5 мг двічі на добу.

Упродовж 2 тижнів із моменту застосування КС у дитини відмічалася збільшення ступеня азотемії до максимальної — 0,178 ммоль/л, з подальшим зниженням рівня креатиніну та сечовини до нормальних показників на 4 тижні від початку лікування КС. Отже, порушення функції нирок можна розцінити як прояв ниркової недостатності гострого періоду, обумовленого тубулоінтерстиціальним компонентом, неспецифічним запаленням кортикальних відділів нирок.

Водночас відмічалася збільшення рівня холестерину в крові та білка в добовій сечі (до 1,98 г/добу), зберігалася гіпопротеїнемія, гіпертензія на четвертому тижні від почат-

ку лікування КС, що вказувало на відсутність ефекту від КС у лікуванні неповного нефротичного синдрому на цьому етапі терапії.

Під час лікування провели корекцію дози преднізолону в бік зменшення максимальної дози з 50 мг/добу до 40 мг/добу та подовження застосування препарату до 6 тижнів. На 5–6-му тижнях лікування КС намітилася тенденція до зниження рівня білка в добовій сечі (0,66 г/добу — 0,33 г/добу).

Враховуючи виявлену гормонорезистентність, курс лікування максимальними дозами преднізолону обмежили 6 тижнями, і на тлі зниження дози КС та переходу на циклове лікування додали цитостатичну терапію (лейкеран — 8 мг/добу). До третього тижня лікування лейкераном протеїнурія стабілізувалась у межах 0,33 г/добу; лейкоцитурія — 10–12 у полі зору; еритроцитурія — 10–15–20 у полі зору; нормалізувався АТ.

На третьому тижні цитостатичної терапії розвинулася вторинна мієлосупресія, у зв'язку з чим лейкеран тимчасово відмінили, а циклове призначення преднізолону (20 мг/добу) замінили на короткий непереривний курс (20 мг/добу).

Після нормалізації рівня лейкоцитів у крові терапію лейкераном продовжили в дозі 4 мг/добу (половина від максимальної дози лейкерану — 8 мг/добу) щоденно на тлі перериваного курсу преднізолону в дозі 20 мг/добу через день, а далі — 17,5 мг/добу через день.

До шостого тижня лікування лейкераном на тлі альтернативного курсу преднізолону у дозі 17,5 мг/добу досягнули часткової клініко-лабораторної ремісії неповного нефротичного синдрому з еритроцитурією. Нормалізувався АТ, а також показники сечовини, креатиніну, холестерину; не було набряків; підвищився рівень загального білка крові (50 г/л). Водночас у дитини зберігався мінімальний сечовий синдром, про що засвідчило обстеження перед випискою зі стаціонару.

Загальний аналіз крові: ер. — $3,0 \times 10^{12}$ кл/л; Нb — 94 г/л; КР — 0,94; (анізоцитоз); лейкоцити — $3,7 \times 10^9$ кл/л: е — 4%; нп — 8%; нс — 56%; л — 26%; м — 6%; тромбоцити — 270×10^9 кл/л; ШОЕ — 20 мм/год (анемія нормохромна 1 ст., анізоцитоз; лейкопенія, зсув лейкоцитарної формули вліво; прискорена ШОЕ).

Біохімічне дослідження крові: загальний білок — 50 г/л; креатинін — 0,074 ммоль/л; сечовина — 4,0 ммоль/л; АЛТ — 16 ммоль/л;

АСТ — 18 ммоль/л; холестерин — 4,2 ммоль/л; глюкоза — 4,5 ммоль/л; загальний білірубін — 5,2 мкмоль/л (гіпопротеїнемія).

Загальний аналіз сечі: питома вага — 1018 од.; білок — 0,33 г/л; ер. — 18–20 у полі зору; лейкоцити — 10–12 у полі зору; гіалінові циліндри — 0–1 (протеїнурія, еритроцитурія, лейкоцитурія).

Добова екскреція білка — 0,33 г/добу (норма).

Аналіз сечі за Нечипоренком: лейкоцити — 3×10^6 од.; ер. — 5×10^6 од. (підвищення рівня лейкоцитів та еритроцитів у середній порції сечі).

Аналіз сечі за Зимницьким: питома вага — 1012–1018 од. (норма).

Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини та нирок: печінка — +1 см, структура однорідна, жовчний міхур (8,3×2,7 см) гіпотонічний, стінка — 0,5 см, порожнина жовчного міхура вільна. Підшлункова залоза — контур нечіткий, структура однорідна, гіпоехогенна. Селезінка звичайної форми та розмірів, структурно не змінена. Права нирка: 10,8×4,7 см, паренхіма — 1,7 см, дещо ущільнена. Ліва нирка: 11,3×5,0 см, паренхіма — 1,8 см, ущільнена. Ниркові порожнини не розширені (збільшення розмірів печінки, гіпотонічний жовчний міхур, підшлункова залоза гіпоехогенна, паренхіма нирок ущільнена, зменшення розмірів нирок порівняно з обстеженням на момент госпіталізації).

ЕКГ: синусова аритмія; нормальне положення електричної осі серця; незначні зміни в міокарді.

Дитина консультована ЛОР-лікарем та окулістом: патології не виявлено.

Консультована також професором Київського науково-дослідного інституту урології та нефрології, доктором медичних наук Багдасаровою І.В.

Схема патогенетичної терапії:

1. Преднізолон *per os* в дозі 50 мг на добу з 23.10.2020 по 25.11.2020; — 40 мг на добу з 26.11.2020 до 11.12.2020; з 12.12.2020 зниження дози преднізолону до 20 мг на добу; з 23.12.2020 — циклове лікування преднізолоном в дозі 20 мг на добу через день.
2. Лейкеран *per os* в дозі 8 мг на добу з 19.12.2020 по 6.01.2021; у зв'язку з лейкопенією лейкеран був відмінений включно до 12.01.2021; з 12.01.2021 по 15.02.2021 дитина отримувала дозу лейкерана 4 мг на добу.

Симптоматична терапія: дипіридамолом щоденно упродовж курсу лікування в стаціонарі.

Побічні дії терапії: вторинна мієлосупресія; симптоми гіперкортицизму в період лікування максимальними дозами ГК.

Дитина виписана з рекомендаціями:

- диспансерного спостереження нефролога та дільничного лікаря;
- продовження лікування преднізолоном у дозі 17,5 мг/добу через день до 14.03.2021 з подальшим зниженням дозування на 2,5 мг кожні 6 тижнів;
- продовження лікування лейкераном у дозі 4 мг/добу до 25.02.2021 з подальшим зниженням дози до 2 мг/добу;
- симптоматична терапія: еналоприл у дозі 5 мг 2 рази/добу; дипіридамол упродовж 1 місяця; контроль АТ.
- загальний аналіз сечі — 1 раз на тиждень після виписки упродовж 1 місяця, далі — 1 раз на 2 тижні; загальний аналіз крові — 1 раз на тиждень із підрахунком кількості лейкоцитів та формули крові, тромбоцитів; біохімічні дослідження крові (загальний білок, білкові фракції, трансамінази, глюкоза, холестерин) — 1 раз на місяць.

Незважаючи на підтримувальну терапію КС і цитостатиками, у дитини через півроку розвинувся повний нефротичний синдром із набряками, артеріальною гіпертензією, гіпопротеїнемією, гіперхолістеринемією, масивною протеїнурією, лейкоцитурією, еритроцитурією, порушенням азотвидільної функції нирок. У загальному аналізі крові спостерігалися анемія, лейкопенія, прискорена ШОЕ. Виявлено антинуклеарні антитіла та антитіла до двоспіральної ДНК у високих титрах. Враховуючи дані анамнезу, клінічних та лабораторних обстежень дитині встановлено діагноз «СЧВ. Люпус-нефрит (нефротичний варіант із порушенням азотвидільної функції нирок), гострий перебіг, 2–3-й ступінь активності патологічного процесу».

Тригером загострення захворювання став укус бджоли в ділянці гомілки з розвитком набряку гомілковостопного суглоба. Набряклість зникла після застосування антигістамінних препаратів. Але контрольний аналіз сечі показав різке підвищення протеїнурії до 3,3 г/л з подальшим швидким розгортанням виразних симптомів повного нефротичного синдрому з наявністю анасарки, гіпоальбумінемії <0,25 г/л, високої гіперліпідемії. Така динаміка нефротичного синдрому супроводжувалася розвитком гіпертензії (АТ — 150/110 мм рт. ст.),

креатинінемії (0,323 ммоль/л). Швидке прогресування симптомів гломерулонефриту ниркової недостатності спонукало до проведення пульс-терапії метилпреднізолоном у дозі 800 мг № 3, гемодіалізу в Київському інституті урології і нефрології.

Під час динамічного спостереження та обстеження за особливостями перебігу і лікування гломерулонефриту виявлено антинуклеарні антитіла та антитіла до двоспіральної ДНК у високих титрах. Враховуючи дані анамнезу, клінічних та лабораторних обстежень, дитині встановлено діагноз «СЧВ. Люпус-нефрит (нефротичний синдром, період розгорнутих клінічних проявів). Артеріальна гіпертензія. Анемія I ст. тяжкості. Азотемія. 2–3-й ступінь активності патологічного процесу».

Діагноз встановлено на підставі класифікаційних критеріїв, запропонованих EULAR та ACR, 2017: після виявлення антинуклеарних антитіл титри >1:80 підраховано бали додаткових критеріїв СЧВ (гематологічний: лейкопенія — 3 бали, гемолітична анемія — 4 бали; ниркові — протеїнурія >500 мг/добу — 4 бали; антитіла до двоспіральної ДНК — 6 балів). Сума балів дорівнює 17, що дало змогу виставити дитині діагноз СЧВ.

Лікування ЛН у дітей передбачає застосування різних схем-комбінацій КС та цитостатиків (або мофетил мікофенолят, або циклофосфамід, або азатиоприн, або метотрексат та інші); КС та інгібіторів кальциневрину (або циклоспорину, такролімусу, воклоспорину).

Кортикостероїди (преднізолон) у дітей для лікування ЛН (мезангіального, локального проліферативного, мембранозного) застосовують *per os* у дозі від 0,5 мг/кг/добу до 1 мг/кг/добу; дозування 1–2 мг/кг/добу використовують при дифузних проліферативних ЛН (максимально — 80 мг). У тяжких випадках, що загрожують життю, застосовують внутрішньовенно пульс-терапію метилпреднізолоном (20–30 мг/кг), але не більше 1000 мг протягом 1–5 діб. Курс лікування преднізолоном у дітей із ЛН у середньому становить від 4 до 8 тижнів із подальшою поступовою відміною 5–10% від початкової дози препарату щодня 4 тижні. Підтримувальну дозу преднізолону (12,5–15 мг) дитина з ЛН повинна отримувати упродовж 2–3 років під контролем лабораторних показників [8].

Останніми роками підвищився інтерес у використанні біологічної терапії для дітей

із СЧВ та ЛН. Враховуючи роль В-клітин у патофізіологічному розвитку ЛН, застосування моноклонального антитіла (анти-CD — 20), ритуксимаб, сприяє пригніченню циркулюючих В-лімфоцитів. Використання циклофосфаміду, або мофетил мікофеноляту та ритуксимабу в пацієнтів з ЛН сприяло повній або частковій ремісії в 87% (клас III), 76% (клас IV) та 67% (клас V). Пацієнти отримували ритуксимаб за двома схемами: 1) 375 мг/м² 1 раз на тиждень, 4 тижня 2) 750 мг/м² 1 раз на тиждень, 2 тижні. Показанням до застосування ритуксимабу є проліферативний гломерулонефрит, резистентний до лікування КС і цитостатиками [2].

Belimumab (моноклональне антитіло, що блокує зв'язування розчинного стимулятора В-лімфоцитів (BLyS) з В-клітинами. Ухвалено Food and Drug Administration (FDA) для лікування СЧВ у дітей віком від 5 років за ЛН легкого перебігу у США [9].

Антиінтерферонова терапія — анти-IFN- α (сифалімумаб і аніфролумаб) — показала позитивні результати в лікуванні дорослих пацієнтів із СЧВ (у майбутньому може стати альтернативним лікуванням для дітей з ЛН) [10].

Застосування препаратів гідрохлорохінового ряду (делагіл, плаквеніл) при ЛН у дітей знижує частоту загострення патологічного процесу, поліпшує кінцевий результат хвороби. Додавання препаратів гідрохлорохінового ряду до комплексної терапії зменшує протеїнурію, сприяє збереженню функції нирок, поліпшує реологію крові, сприяє виживанню дітей з ЛН при СЧВ [2].

Трансплантація нирки є методом вибору при термінальній стадії захворювання нирок, яке є одним з ускладнень вовчакового нефриту, але рецидив захворювання після пересадки органа виникає у 30% дітей. Слід зазначити, що виживання пацієнтів після трансплантації нирки менше в дітей із вовчаком порівняно з іншими дітьми, яким пересадили нирковий алотрансплантат [5].

Прогноз СЧВ гірший у хворих з ЛН. Незважаючи на лікування, у 20–25% хворих розвивається термінальна ниркова недостатність із детальним наслідком.

Обговорення

Системний червоний вовчак є аутоімунним захворюванням із розвитком імунного запалення в різних органах і системах, що характеризується прогресуючим перебігом та несприятливим прогнозом у разі нераціонального лікування. Варіант перебігу СЧВ у дітей

може бути: гострим, підгострим і хронічним. Гострий перебіг: хвороба виникає раптово і розвивається стрімко, уражуючи внутрішні органи і викликаючи ряд симптомів — артрит, лихоманка, цефалгія, еритема на шкірі обличчя. Підгострий перебіг: хвороба з'являється хвилювально у вигляді періодів ремісії та загострення. Ураження внутрішніх органів починається через 2–3 роки. Має певні особливі симптоми: зниження апетиту, ниркова недостатність, полісерозит, кардит. Хронічний перебіг: відбувається повільно, почергове ураження органів. Клінічна картина не ясна. На початку захворювання можуть бути висипання і проблеми з одним органом, що не викликає підозри на вовчак, оскільки інші органи і системи в нормі. Потім хвороба уражує інший орган і т.д. Це може тривати роками, причому з періодами полегшення стану. Хронічний та моносимптомний перебіг є найскладнішим у діагностуванні форми захворювання [2].

Отже, клінічні прояви СЧВ є вельми різноманітними, іноді складно встановити діагноз, особливо на ранніх етапах патологічного процесу за відсутності системності. СЧВ може «маскуватися» під патологію різних органів, у тому числі нирок, які найчастіше залучаються до патологічного процесу. ЛН асоціюється з вищими показниками активності захворювання та смертності дітей на СЧВ, рання діагностика та своєчасна комплексна протизапальна та імуносупресивна терапія дадуть змогу істотно поліпшити прогноз захворювання.

Водночас нерідко в дебюті СЧВ клініка ураження нирок є домінуючою, що формує нефритичні або нефротичні «маски» СЧВ. Може пройти певний час до того моменту, коли, незважаючи на комплексну протизапальну та імуносупресивну терапію, спостерігається прогресування гломерулонефриту, що змушує лікаря подумати про вторинний характер нефриту та провести визначення антинуклеарних антитіл та антитіл до двоспиральної ДНК.

Виходячи з цього, нами проаналізовано клінічний випадок, в якому представлені складнощі діагностики ЛН в дебюті СЧВ.

Висновки

Системний червоний вовчак у дітей має складнощі встановлення діагнозу, особливо за відсутності клінічного поліморфізму та системності уражень.

Рання діагностика ураження нирок при СЧВ з використанням критеріїв, запропонованих EULAR та ACR (2019), і біопсії сприятиме своєчасному визначенню тактики й стратегії ведення дитини, а також поліпшенню прогнозу ЛН.

Лікування пацієнтів з ЛН є індивідуалізованим; застосування різних схем лікування залежить від тяжкості патологічного процесу.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Calvo-Rio V, Santos-Gomez M, Calvo I et al. (2017). Anti-Interleukin-6 Receptor Tocilizumab for severe Juvenile idiopathic arthritis — associated uveitis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: A Multicenter study of twenty-five patients. *Arthritis Rheumatology*. 69 (3): 668–676.
2. Groot N, Graeff N, Avcin T et al. (2017). European evidence — based recommendations for diagnosis and treatment of childhood — onset systemic lupus erythematosus: the SHARE initiative. *Ann. Rheum. Dis.* 76 (11): 1788–1796.
3. Lewandowski LB, Schanberg LE, Thielman N, Phuti A, Kalla AA, Okpechi I et al. (2017). Severe disease presentation and poor outcomes among pediatric systemic lupus erythematosus patients in South Africa. *Lupus*. 26 (2): 186–194.
4. Lythgoe H, Lj M, Hedrich CM, Aringer M. (2022, Jan). Classification of systemic lupus erythematosus in children and adults. *Clin Immunol*. 234: 108898. Epub 2021 Nov 29. doi: 10.1016/j.clim.2021.108898. PMID: 34856381.
5. Mai K et al. (2022). Kidney transplant outcomes in children and adolescents with systemic lupus erythematosus. *Pediatr transplant*. 26: 1.
6. Markowitz GS, D'Agati VD. (2007). The ISN/RPS 2003 classification of lupus nephritis: An assessment at 3 years. *Kidney international*. 71 (6): 491–495.
7. Mina R, Brunner HI. (2010). Pediatric lupus — are there differences in presentation, genetics, response to therapy, and damage accrual compared with adult lupus? *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* 36 (1): 53–80.
8. Mina R, von Scheven E, Ardoyn SP et al. (2012). Consensus treatment plans for induction therapy of newly diagnosed proliferative lupus nephritis in juvenile systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res.* 64 (3): 375–383.
9. Ruperto N, Abud-Mendoza C, Viola DO et al. (2019). The Pluto Study: intravenous belimumab in children with systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.* 78: 74–75.
10. Trindade VC, Carneiro-Sampaio M, Bonfa E, Silva CA. (2021, Jul). An Update on the Management of Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Paediatr Drugs*. 23 (4): 331–347. Epub 2021 Jul 10. doi: 10.1007/s40272-021-00457-z. PMID: 34244988; PMCID: PMC8270778.
11. Tucker IB, Uribe AG, Fernandez M et al. (2008). Adolescent onset of lupus results in more aggressive disease and worse outcomes: results of nested matched case-control study within LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA LVII). *Lupus*. 17 (4): 314–322.

Відомості про авторів:

Починюк Тетяна Вікторівна — д.мед.н., проф., проф. каф. педіатрії № 1 НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. М. Коцюбинського, 8А. <https://orcid.org/0000-0003-0802-2071>.

Лутай Тетяна Іларіонівна — к.мед.н., доц., доц. каф. педіатрії № 1 НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. М. Коцюбинського, 8А. <https://orcid.org/0000-0002-8296-879X>.

Горобець Наталія Іванівна — к.мед.н., доц., доц. каф. педіатрії № 1 НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. М. Коцюбинського, 8А. <https://orcid.org/0000-0002-8296-879X>.

Стаття надійшла до редакції 22.04.2023 р., прийнята до друку 06.09.2023 р.