

Борисова Т.П. , Самсоненко С.В. , Вакуленко Л.И. , Маковейчук А.А. 
ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр, Украина

Гломерулярные поражения почек у детей с ювенильным ревматоидным артритом (обзор литературы)

For citation: *Pochki*. 2021;10(1):42-47. doi: 10.22141/2307-1257.10.1.2021.227210

Резюме. Обзор литературы посвящен описанию различных форм гломерулонефрита (ГН) у детей с полиартикулярной и системной формами ювенильного ревматоидного артрита (ЮРА). В доступной литературе представлен 21 клинический случай развития ГН, а именно: ANCA-ассоциированный ГН, мезангиопролиферативный ГН, в том числе IgA- и IgM-нефропатия, мембранозная нефропатия, фокально-сегментарный гломерулосклероз, болезнь минимальных изменений, экстракапиллярный ГН. Механизм гломерулярных поражений при ЮРА объясняется гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, а также нефротоксическим действием базисных противовоспалительных лекарственных средств. Подробно проанализированы клинические проявления и эффективность проводимой терапии каждого варианта ГН у детей с ЮРА. Больше всего публикаций посвящено ANCA-ассоциированному ГН, который развивался у пациентов с торпидным течением и высокой степенью активности полиартикулярной и системной форм ЮРА. Особенностью ANCA-ассоциированного ГН явилось наличие гиперкреатининемии и практически в половине случаев — развитие терминальной почечной недостаточности, несмотря на проводимую иммунодепрессивную терапию. Единичные случаи других вариантов ГН описаны более 10 лет назад. Клинически отмечались протеинурия и реже — нефротический синдром, что стало основанием для прижизненного морфологического исследования почек. Иммунодепрессивная терапия была эффективной при мезангиопролиферативном ГН и болезни минимальных изменений. Во всех случаях при фокально-сегментарном гломерулосклерозе, экстракапиллярном ГН отмечено формирование терминальной почечной недостаточности. Благоприятный прогноз оказался у детей с мембранозной нефропатией, индуцированной препаратами, после отмены последних. Представлены публикации с положительным терапевтическим эффектом применения генно-инженерных биологических препаратов при ANCA-ассоциированном ГН, IgM-нефропатии, гормонорезистентном варианте болезни минимальных изменений у детей с ЮРА.

Ключевые слова: ювенильный ревматоидный артрит; дети; гломерулонефрит

Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) — хроническое заболевание детей до 16-летнего возраста с ведущим суставным синдромом и возможным вовлечением в процесс внутренних органов [1–4]. Поражение почек при ЮРА у детей усугубляет течение основного заболевания и его прогноз [5, 6]. Структура почечной патологии представлена вторичным амилоидозом, гломерулонефритом, тубулоинтерстициальным нефритом [7]. Особое внимание при ЮРА уделяется вторичному

АА-амилоидозу почек, который в настоящее время развивается редко и уже во взрослом возрасте, благодаря достижению контроля за течением ЮРА с помощью иммунобиологических препаратов [8–10].

Цель работы — анализ данных медицинских публикаций в базах PubMed, Medscape, WebMD, MedlinePlus по гломерулярным поражениям почек при ЮРА у детей.

В доступной литературе мы обнаружили описание 21 клинического случая различных вариантов гломе-

© 2021. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для корреспонденции: Борисова Т.П., доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии 2, ДЗ «ДМА МЗ Украины», ул. В. Вернадского, 9, г. Днепр, 49044, Украина; e-mail: toma.inform@gmail.com; 420@dsma.dp.ua; контактный телефон +380504225709

For correspondence: Tamara Borysova, Professor, Head of the Department of Pediatrics 2, «Dnepropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine», Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: toma.inform@gmail.com; 420@dsma.dp.ua; phone +380504225709

Full list of author information is available at the end of the article.

рулонефрита (ГН) у детей с ЮРА, а именно: ANCA-ассоциированный гломерулонефрит (ANCA-ГН), мезангиопролиферативный гломерулонефрит (МПГН), в том числе IgA- и IgM-нефропатия, мембранозная нефропатия (МН), фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС), экстракапиллярный ГН, болезнь минимальных изменений (БМИ).

Наибольшее количество публикаций посвящено ANCA-ГН у детей с ЮРА. Клиническая характеристика данных пациентов представлена в табл. 1.

Как видно из табл. 1, среди больных с ANCA-ГН преобладали девочки. В основном дети были школьного возраста, два ребенка — раннего возраста. Полиартикулярная и системная формы ЮРА встречались одинаково часто, особенностью их течения была стойко сохраняющаяся высокая степень активности заболевания. Срок возникновения ANCA-ГН от дебюта ЮРА был различный — от 1 до 6 лет. Основными клиническими проявлениями ANCA-ГН являлись изолированная минимальная протеинурия, в четырех случаях в сочетании с гематурией, повышенный уровень креатинина в крови. При этом у одного ребенка гиперкреатининемия была единственным признаком ANCA-ГН [11].

Как предполагают исследователи, причиной развития ANCA-ГН у детей с ЮРА является высокий уровень провоспалительных цитокинов и антител к цитоплазме нейтрофилов (ANCA) [14–16]. Следует

отметить, что результаты скрининга уровня ANCA у детей с ЮРА показали его повышение в 35–45 % случаев [17, 18]. Обращает на себя внимание исследование M. Speckmaier et al. [19], в котором установлено, что даже при отсутствии клинических признаков ГН увеличение титра ANCA у детей с ЮРА наблюдается в три раза чаще, чем антинуклеарных антител.

В описанных более 15 лет назад клинических случаях ANCA-ГН у детей с ЮРА предпринята пульс-терапия преднизолоном в сочетании с различными иммунодепрессантами (циклофосфамид, азатиоприн, метотрексат, микофенолата мофетил). Данное лечение оказалось неэффективным, поскольку наблюдалось формирование терминальной почечной недостаточности. Успешное лечение ANCA-ГН у ребенка с ЮРА антагонистом рецептора интерлейкина-1 (препарат анакинра) отмечено A. Belot et al. [14].

Таким образом, для своевременной диагностики ANCA-ГН у детей с высокой степенью активности системной или полиартикулярной формы ЮРА, несмотря на проводимую базисную терапию, показано включение в комплекс обследования изучения уровня ANCA, протеинурии и сывороточного креатинина.

Мезангиопролиферативный гломерулонефрит описан в доступной литературе у четырех пациентов с ЮРА [20–23]. Формы ЮРА были различны: системная (2), полиартикулярная (1) и олигоартикулярная (1). Признаки МПГН отмечены в течение первых трех

Таблица 1. Клинические случаи ANCA-ГН у детей с ЮРА по данным литературы

Автор	Возраст (лет)/пол	Форма ЮРА	Срок возникновения ГН от дебюта ЮРА (в годах)	Клинические проявления ГН					ANCA	Исход
				Отеки	АГ	↑ креатинина в крови	Протеинурия	Гематурия		
Dhib M. et al., 1996 [11]	12/д	П	5	–	–	+	–	–	+	Терминальная почечная недостаточность. Почечная заместительная терапия
	10/д	П	–	–	–	–	+	+	+	Выздоровление
Washizawa K. et al., 1998 [12]	12/д	С	3	–	–	–	+	+	+	Нет данных
Hwang Y.S. et al., 2005 [13]	15/м	П	3	–	–	+	+	+	+	Выздоровление
Belot A. et al., 2012 [14]	0,9/д	С	1	–	–	+	+	–	+	Летальный
	4/д	С	6	–	–	+	+	–	+	Терминальная почечная недостаточность. Почечная заместительная терапия
	1,3/м	С	4	–	–	+	+	+	+	Ремиссия

Примечания: д — девочки; м — мальчики; С — системная форма ЮРА; П — полиартикулярная форма ЮРА; АГ — артериальная гипертензия; «+» — наличие признака; «–» — отсутствие признака.

лет течения ЮРА, а в одном случае появились за 4 года до развития суставного синдрома [22]. Клинические симптомы МПГН при ЮРА представлены у одного ребенка классическим нефротическим синдромом (НС) [22], у трех больных — бессимптомной умеренной протеинурией, в двух случаях в сочетании с гематурией. Проведенное иммунофлюоресцентное исследование нефробиоптата у двух больных позволило диагностировать IgA- и IgM-нефропатию [22, 23]. В лечении трех больных с МПГН применялись кортикостероиды как в виде монотерапии, так и в комбинации с цитостатиками (метотрексат) [20, 21], пациенту с IgM-нефропатией добавлен ингибитор фактора некроза опухоли α (иФНО α) — препарат инфликсимаб [22]. При IgA-нефропатии использовалась монотерапия ингибитором ангиотензинпревращающего фермента [23]. Во всех представленных клинических случаях была достигнута ремиссия МПГН [20–23].

Авторы определяют значение интерлейкина-6 (IL-6) в патогенезе как ЮРА, так и МПГН [24–27]. Показано, что локальная активация классического и трансигнального пути IL-6 участвует в развитии аутоиммунных и воспалительных заболеваний почек [28]. Доказано, что провоспалительный цитокин IL-6 участвует в патологических нарушениях мезангиума, усиливая его пролиферацию и склероз [29]. Кроме этого, мезангиальные клетки также могут секретировать IL-6 и активировать воспалительные клетки, которые играют важную роль в иммунном и метаболическом повреждении почек [30].

Мембранозная нефропатия описана у трех детей школьного возраста с полиартикулярной и системной формами ЮРА [31–33]. Возникновение МН отмечено в течение одного года от дебюта ЮРА и проявилось бессимптомной протеинурией различной степени. Кроме этого, у двух пациентов наблюдалось повышение уровня холестерина крови [31, 33]. Функциональное состояние почек не было нарушено. Возникновение МН при ЮРА исследователи связывают с использованием таких препаратов, как D-пеницилламин [32], буцилламин (японский аналог D-пеницилламина) [31]. Положительный терапевтический эффект достигнут у двух детей путем отмены причинно-значимого препарата, индуцировавшего развитие МН. Особый клинический случай отмечен у ребенка с системной формой ЮРА, который развил МН в результате применения внутривенного иммуноглобулина, а 3,5 года позже — экстракапиллярный ГН. Несмотря на проводимую иммунодепрессивную терапию, развилась терминальная почечная недостаточность [33].

Фокально-сегментарный гломерулосклероз описан у трех пациентов, из них у двоих детей с полиартикулярной и одного — с олигоартикулярной формой ЮРА [34–36]. Срок возникновения ФГС от дебюта ЮРА составил от 4 месяцев до 3 лет. Клинически ФГС у одного пациента проявлялся классическим НС [35], в двух других случаях — умеренной протеинурией [34, 36]. При этом у одного ребенка протеинурия сочета-

лась с гематурией и артериальной гипертензией [34]. Всем пациентам с ФГС назначена пульс-терапия преднизолоном в комбинации с азатиоприном, однако положительного эффекта от лечения не было достигнуто ни в одном случае. Исход заболевания — развитие терминальной почечной недостаточности [34–36].

Болезнь минимальных изменений представлена в наблюдении M. Lévy et al. [36] у ребенка 15 лет. Дебют БМИ отмечен через 2 года от начала полиартикулярной формы ЮРА. Основным клиническим проявлением БМИ был классический нефротический синдром, гормоночувствительный вариант со стойкой ремиссией. Авторы не объяснили механизм развития БМИ у данного пациента.

Представляют интерес клинические случаи НС, которые несколько лет предшествовали появлению признаков ЮРА у двух детей раннего возраста [37, 38]. Патогенетическую связь НС и ЮРА исследователи объясняют следующим образом. Оба состояния связаны с дисфункцией Т-лимфоцитов, избыточным образованием циркулирующих факторов и аномальной экспрессией цитокинов [39]. Также имеют значение генетическая предрасположенность и связь с антигенами HLA-DR из основного комплекса гистосовместимости типа II [40, 41]. У одного ребенка через 4 года, у другого — через 8 лет диагностирован ЮРА и отмечен рецидив НС [37, 38]. В одном случае установлен олигоартикулярный вариант ЮРА [37], в другом — энтезитассоциированный [38]. Положительный эффект от глюкокортикоидной и цитостатической терапии был отмечен у одного больного [37]. У второго ребенка стандартная терапия диагностированной БМИ из-за неэффективности была заменена препаратом этанерцепт, применение которого привело к положительному терапевтическому эффекту и достижению ремиссии как ЮРА, так и НС [38]. При этом следует отметить наличие в литературе описанного случая экстракапиллярного, или «полунунного», ГН как побочного действия препарата этанерцепт у ребенка 15 лет с псориатическим ЮРА [42]. Основными клиническими проявлениями данного ГН были артериальная гипертензия, нарушения функции почек, умеренная протеинурия и гематурия. На фоне пульс-терапии метилпреднизолоном и отмены препарата этанерцепт через 1 месяц отмечена положительная динамика в виде нормализации функции почек [42].

Заключение

В литературе имеется описание отдельных клинических случаев различных форм гломерулонефрита у детей с полиартикулярной и системной формами ЮРА. Механизм гломерулярных поражений при ЮРА объясняется гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, а также нефротоксическим действием базисных противовоспалительных лекарственных средств.

Больше всего публикаций посвящено ANCA-ассоциированному ГН у пациентов с торпидным течением и высокой степенью активности ЮРА. Осо-

бенностью ANCA-ассоциированного ГН является наличие гиперкреатининемии и практически в половине случаев — развитие терминальной почечной недостаточности, несмотря на проводимую иммунодепрессивную терапию.

Единичные клинические случаи МПГН, БМИ, ФСГС, экстракапиллярного ГН у детей с ЮРА описаны более 10 лет назад, клинически они проявлялись протеинурией и реже — нефротическим синдромом.

Терапевтическая эффективность применения генно-инженерных биологических препаратов у детей с ЮРА при ANCA-ассоциированном ГН, IgM-нефропатии, гормонорезистентном варианте БМИ является подтверждением общности патогенетических механизмов ГН и ЮРА.

Таким образом, всем детям с высокой степенью активности полиартикулярной и системной форм ЮРА для своевременной диагностики ГН необходимо проводить анализ мочи, мониторинг уровня креатинина в крови, в случае выявления патологических изменений показано исследовать уровень ANCA.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов и собственной финансовой заинтересованности при подготовке данной статьи.

References

1. Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol*. 2004 Feb;31(2):390-392.
2. Barut K, Adrovic A, Şahin S, Kasapçopur Ö. Juvenile Idiopathic Arthritis. *Balkan Med J*. 2017 Apr 5;34(2):90-101. doi:10.4274/balkanmedj.2017.0111.
3. Lee JY, Schneider R. Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Pediatr Clin North Am*. 2018 Aug;65(4):691-709. doi:10.1016/j.pcl.2018.04.005.
4. Crayne CB, Beukelman T. Juvenile Idiopathic Arthritis: Oligoarthritis and Polyarthritis. *Pediatr Clin North Am*. 2018 Aug;65(4):657-674. doi:10.1016/j.pcl.2018.03.005.
5. Dursun I, Yel S, Yılmaz K, Poyrazoğlu H. Renal involvement in children with rheumatic diseases other than systemic vasculitis, SLE and autoinflammatory diseases. *Annals of Paediatric Rheumatology*. 2012;(1)2:97-105. doi:10.5455/APR.033120121350.
6. Sihvonen S, Korpela M, Mustonen J, Laippala P, Pasternack A. Renal disease as a predictor of increased mortality among patients with rheumatoid arthritis. *Nephron Clin Pract*. 2004;96(4):c107-14. doi:10.1159/000077372.
7. Icardi A, Araghi P, Ciabattini M, Romano U, Lazzarini P, Bianchi G. Kidney involvement in rheumatoid arthritis. *Reumatismo*. 2003;55(2):76-85. doi:10.4081/reumatismo.2003.76. (in Italian).
8. Borysova TP, Samsonenko SV, Badogina LP. On the issue of secondary renal amyloidosis in juvenile rheumatoid arthritis in children. *Zdorov'e rebenka*. 2020;(15)4:252-257. doi:10.22141/2224-0551.15.4.2020.208477. (in Russian).
9. Gicchino MF, Di Sessa A, Guarino S, Miraglia Del Giudice E, Olivieri AN, Marzuillo P. Prevalence of and factors associated to chronic kidney disease and hypertension in a cohort of children with juvenile idiopathic arthritis. *Eur J Pediatr*. 2021 Feb;180(2):655-661. doi:10.1007/s00431-020-03792-4.
10. Delplanque M, Pouchot J, Ducharme-Bénard S, et al. AA amyloidosis secondary to adult onset Still's disease: About 19 cases. *Semin Arthritis Rheum*. 2020 Feb;50(1):156-165. doi:10.1016/j.semarthrit.2019.08.005.
11. Dhib M, Prieur AM, Courville S, et al. Crescentic glomerulonephritis in juvenile chronic arthritis. *J Rheumatol*. 1996 Sep;23(9):1636-1640.
12. Washizawa K, Wakabayashi Y. A case of juvenile rheumatoid arthritis with MPO-ANCA associated nephritis. *Ryumachi*. 1998 Feb;38(1):29-33. (in Japanese).
13. Hwang YS, Rhie YJ, Ahn SY, Kim DS, Lee JS, Jeong HJ. A Case of ANCA-associated pauci-immune crescentic glomerulonephritis in juvenile rheumatoid arthritis. *Journal of the Korean Society of Pediatric Nephrology*. 2005;(9)2:231-236.
14. Belot A, Bader-Meunier B, Niaudet P, et al. ANCA-associated glomerulonephritis in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Am J Kidney Dis*. 2012 Mar;59(3):439-443. doi:10.1053/j.ajkd.2011.11.002.
15. Heeringa P, Huugen D, Tervaert JW. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies and leukocyte-endothelial interactions: a sticky connection? *Trends Immunol*. 2005 Nov;26(11):561-564. doi:10.1016/j.it.2005.08.010.
16. Mustila A, Korpela M, Mustonen J, et al. Perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody in rheumatoid arthritis: a marker of severe disease with associated nephropathy. *Arthritis Rheum*. 1997 Apr;40(4):710-717. doi:10.1002/art.1780400417.
17. Mulder L, van Rossum M, Horst G, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in juvenile chronic arthritis. *J Rheumatol*. 1997 Mar;24(3):568-575.
18. Bakkaloglu A, Ozen S, Saatci U, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in juvenile chronic arthritis. *Clin Rheumatol*. 1999;18(4):304-307. doi:10.1007/s100670050106.
19. Speckmaier M, Röther E, Terreri T, et al. Prevalence of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in juvenile chronic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 1996 Mar-Apr;14(2):211-216.
20. Gedalia A, Mendez EA, Craver R, Vehaskari M, Espinoza LR. Renal involvement in juvenile rheumatoid arthritis: report of two cases. *Clin Rheumatol*. 2001;20(2):153-156. doi:10.1007/pl00011196.
21. Bandin F, Merhenberger M, Modesto A, Brochard K, Decramer S. Steroid-responsive nephrotic syndrome in a child with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Nephrol*. 2008 Apr;23(4):651-654. doi:10.1007/s00467-007-0678-9.
22. Voyer LE, Alvarado C, Cuttica RJ, Balestracci A, Zardini M, Lago N. Nephrotic syndrome due to immunoglobulin M mesangial glomerulonephritis preceding juvenile idiopathic arthritis. *Iran J Kidney Dis*. 2013 May 21;7(3):231-234.
23. Matsukura H, Igarashi N, Kazama T, Saito K. Concurrent occurrence of juvenile reactive arthritis and IgA nephropathy. *Clin Nephrol*. 2014 May;81(5):379-380. doi:10.5414/CN108200.
24. Kallen KJ. The role of transsignalling via the agonistic soluble IL-6 receptor in human diseases. *Biochim Biophys Acta*. 2002 Nov 11;1592(3):323-343. doi:10.1016/s0167-4889(02)00325-7.
25. Peake NJ, Khawaja K, Myers A, et al. Interleukin-6 signalling in juvenile idiopathic arthritis is limited by proteolytically cleaved soluble interleukin-6 receptor. *Rheumatology (Oxford)*. 2006 Dec;45(12):1485-1489. doi:10.1093/rheumatology/kel154.

26. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Interleukin (IL-6) Immunotherapy. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2018 Aug 1;10(8):a028456. doi:10.1101/cshperspect.a028456.
27. Akioka S. Interleukin-6 in juvenile idiopathic arthritis. *Mod Rheumatol.* 2019 Mar;29(2):275-286. doi:10.1080/14397595.2019.1574697.
28. Gohda T, Makita Y, Shike T, Funabiki K, Shirato J, Tomino Y. Dilazep hydrochloride, an antiplatelet drug, inhibits lipopolysaccharide-induced mouse mesangial cell IL-6 secretion and proliferation. *Kidney Blood Press Res.* 2001;24(1):33-38. doi:10.1159/000054203.
29. Su H, Lei CT, Zhang C. Interleukin-6 Signaling Pathway and Its Role in Kidney Disease: An Update. *Front Immunol.* 2017 Apr 21;8:405. doi:10.3389/fimmu.2017.00405.
30. Lu H, Zhou J. HBV X gene transfection upregulates IL-1beta and IL-6 gene expression and induces rat glomerular mesangial cell proliferation. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* 2008 Jun;28(3):247-250. doi:10.1007/s11596-008-0304-5.
31. Kawasaki Y, Suzuki J, Sike T, et al. Bucillamine-induced nephropathy in a child with juvenile rheumatoid arthritis and Kartagener's syndrome. *Pediatr Int.* 2000 Jun;42(3):316-318. doi:10.1046/j.1442-200x.2000.01211.x.
32. Suzuki K, Tanaka H, Ito E, Waga S. Therapy-related membranous nephropathy in juvenile idiopathic arthritis with Turner syndrome. *Pediatr Int.* 2004 Jun;46(3):377-379. doi:10.1111/j.1442-200x.2004.01906.x.
33. Foster BJ, Duffy CM, Sharma AK. Systemic juvenile rheumatoid arthritis complicated by two different renal lesions. *Pediatr Nephrol.* 1998 Feb;12(2):113-116. doi:10.1007/s004670050416.
34. Gedalia A, Mendez EA, Craver R, Vehaskari M, Espinoza LR. Renal involvement in juvenile rheumatoid arthritis: report of two cases. *Clin Rheumatol.* 2001;20(2):153-156. doi:10.1007/pl00011196.
35. Varma S. Juvenile rheumatoid arthritis with focal segmental glomerulosclerosis: a rare association. *Pediatr Nephrol.* 2010 Oct;25(10):2189-2190. doi:10.1007/s00467-010-1504-3.
36. Lévy M, Prieur AM, Gubler MC, et al. Renal involvement in juvenile chronic arthritis: clinical and pathologic features. *Am J Kidney Dis.* 1987 Feb;9(2):138-146. doi:10.1016/s0272-6386(87)80091-4.
37. Kari JA, Bamashmous H, Mahan JD. Steroid-sensitive nephrotic syndrome and juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Nephrol.* 2002 Nov;17(11):975-976. doi:10.1007/s00467-002-0957-4.
38. Ito S, Tsutsumi A, Harada T, Inaba A, Fujinaga S, Kamei K. Long-term remission of nephrotic syndrome with etanercept for concomitant juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Nephrol.* 2010 Oct;25(10):2175-2177. doi:10.1007/s00467-010-1571-5.
39. Kim SH, Park SJ, Han KH, et al. Pathogenesis of minimal change nephrotic syndrome: an immunological concept. *Korean J Pediatr.* 2016 May;59(5):205-211. doi:10.3345/kjp.2016.59.5.205.
40. Otero Gilz A, Esteban J, Martínez Salgado J, Mariña G, Rodríguez Guede G. Chronic juvenile arthritis and minimal change glomerulonephritis (MCGN), the same pathogenic basis? *An Med Interna.* 1991 Aug;8(8):413-414. (in Spanish).
41. Shi D, Zhang Y, Liu D, Xu L, Tang X. Analysis of the clinical characteristics of arthritis with renal disease caused by a NPHS2 gene mutation. *Clin Rheumatol.* 2021 Jan 11. doi:10.1007/s10067-020-05574-7.
42. Menè P, Franeta AJ, Conti G, et al. Extracapillary glomerulonephritis during etanercept treatment for juvenile psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2010 Jan-Feb;28(1):91-93.

Получено/Received 04.01.2021

Рецензировано/Revised 15.01.2021

Принято в печать/Accepted 19.01.2021 ■

Information about authors

Borysova Tamara, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics 2, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: toma.inform@gmail.com; phone: +380504225709; https://orcid.org/0000-0001-8347-4348

Samsonenko Svitlana, Assistant at the Department of pediatrics 2, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: ssindorella2@gmail.com, 420@dmsa.dp.ua; phone: +38(0562)39-23-99, mob. phone: +38(068)4226279; https://orcid.org/0000-0001-6812-0939

Liudmyla Vakulenko, MD, PhD, Associated Professor at the Department of pediatrics 2, State Institution "Dnipropetrovsk medical academy of the Ministry of Health of Ukraine", Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: vakulenkol@ukr.net; 420@dmsa.dp.ua; phone: +38(0562)39-23-99, mob. phone: +38(097)1588888; https://orcid.org/0000-0003-3823-6134

Makoviichuk Oleksii, Assistant at the Department of Propaedeutics of children's diseases, State Institution "Dnipropetrovsk medical academy of the Ministry of Health of Ukraine", Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: vakulenkol@ukr.net; ssindorella2@gmail.com; 420@dmsa.dp.ua; phone: +38(0562)39-23-99, mob. phone: +38(067)6364242; https://orcid.org/0000-0002-4641-8838

T.P. Borysova, S.V. Samsonenko, L.I. Vakulenko, O.O. Makoviichuk
SI "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

Renal glomerular lesions in children with juvenile rheumatoid arthritis (literature review)

Abstract. The literature review describes the different forms of glomerulonephritis (GN) in children with polyarticular and systemic forms of juvenile rheumatoid arthritis (JRA). In the available literature, there are 21 clinical cases of GN: ANCA-associated GN, mesangial proliferative GN, including IgA- and IgM-nephropathy, membranous nephropathy, focal-segmental glomerulosclerosis, minimal change disease, and extracapillary GN. The mechanism of glomerular lesions in JRA is explained by hyperproduction of pro-inflammatory cytokines and by nephrotoxic action of basal anti-inflammatory medications. The clinical

manifestations and the effectiveness of treatment of each variant of GN in children with JRA were analyzed in detail. Most publications are devoted to ANCA-associated GN, which developed in patients with a torpid course and a high activity of polyarticular and systemic forms of JRA. The peculiarity of ANCA-associated GN was the presence of hypercreatininemia and in almost half of cases the development of terminal renal failure, despite conducted immunosuppressive therapy. Single cases of other variants of GN were described more than 10 years ago. Proteinuria and the rare nephrotic syndrome were clinically observed, which was the rea-

son for intravital renal morphological examination. Immunosuppressive therapy was effective in mesangial proliferative GN and minimal change disease. All cases of focal-segmental glomerulosclerosis, extracapillary GN were accompanied by the formation of terminal renal failure. Favorable prognosis appeared in children with drug-induced membranous nephropathy after their with-

drawal. There are publications on a positive therapeutic effect of genetically engineered biological drugs in ANCA-associated GN, IgM-nephropathy, and a hormone-resistant variant of MCD in children with JRA.

Keywords: juvenile rheumatoid arthritis; children; glomerulonephritis

Борисова Т.П., Самсоненко С.В., Вакуленко Л.І., Маковійчук О.А.

ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», м. Дніпро, Україна

Гломерулярні ураження нирок у дітей з ювенільним ревматоїдним артритом (огляд літератури)

Резюме. Огляд літератури присвячений опису різних форм гломерулонефриту (ГН) у дітей із поліартикулярною і системною формами ювенільного ревматоїдного артрити (ЮРА). У доступній літературі представлено 21 клінічний випадок розвитку ГН, а саме: ANCA-асоційований ГН, мезангіо-проліферативний ГН, у тому числі IgA- і IgM-нефропатія, мембранозна нефропатія, фокально-сегментарний гломерулосклероз, хвороба мінімальних змін, екстракапілярний ГН. Механізм гломерулярних уражень при ЮРА пояснюється гіперпродукцією прозапальних цитокінів, а також нефротоксичною дією базисних протизапальних лікарських засобів. Детально проаналізовані клінічні прояви й ефективність проведеної терапії кожного варіанту ГН у дітей з ЮРА. Найбільше публікацій присвячено ANCA-асоційованому ГН, що розвинувся у пацієнтів із торпідним перебігом і високим рівнем активності поліартикулярної і системної форм ЮРА. Особливістю ANCA-асоційованого ГН стали наявність гіперкреатинемії і практично в половині випадків — роз-

виток термінальної ниркової недостатності, незважаючи на проведену імунодепресивну терапію. Поодинокі випадки інших варіантів ГН описані більше 10 років тому. Клінічно відзначалися протеїнурія і рідше — нефротичний синдром, що стало підставою для прижиттєвого морфологічного дослідження нирок. Імунодепресивна терапія була ефективною при мезангіо-проліферативному ГН і хворобі мінімальних змін. У всіх випадках при фокально-сегментарному гломерулосклерозі, екстракапілярному ГН відзначено формування термінальної ниркової недостатності. Сприятливий прогноз виявився у дітей із мембранозною нефропатією, індукованою препаратами, після скасування останніх. Надані публікації з позитивним терапевтичним ефектом застосування генно-інженерних біологічних препаратів при ANCA-асоційованому ГН, IgM-нефропатії, гормонорезистентному варіанті хвороби мінімальних змін у дітей з ЮРА.

Ключові слова: ювенільний ревматоїдний артрит; діти; гломерулонефрит