

И.А. Плотникова – доцент, д.м.н.

И.С. Хасанова – ординатор

Information about the authors

N. S. Patanina – Student

N. Kh. Kharlamtseva – Student

I.S. Khasanova* – Postgraduate student

I.A. Plotnikova – Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

hasanovailyuza@yandex.ru

УДК 616.61-002.26

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ И МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ВЗАИМОСВЯЗИ ПРИ IgA-НЕФРОПАТИИ У ДЕТЕЙ

Пахтусова Елена Сергеевна^{1,2}, Журавлева Наталья Сергеевна^{1,2}, Минеева Наталья Юрьевна²

¹Кафедра госпитальной педиатрии

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

²ГАОУЗ СО «Областная детская клиническая больница»

Екатеринбург, Россия

Аннотация

Введение. Несмотря на то, что в детской практике IgA-нефропатия встречается реже (0,2 случая на 100000 населения) и имеет более благоприятное течение, чем во взрослой, с возрастом не исключается риск прогрессирования заболевания с нарушением функций почек, что делает изучение этой темы в педиатрии актуальным. **Цель исследования** - оценка клинических, иммунопатологических и морфологических изменений при IgA-нефропатии и их влияния на прогрессирование и тяжесть заболевания. **Материал и методы.** Методом сплошной выборки ретроспективно проанализировано 85 историй болезней пациентов, которым была проведена морфологическая верификация гломерулярной патологии. Все дети были обследованы на базе ГАОУЗ СО «ОДКБ» за период с 2021 по 2024 год. Критериями включения являлись пациенты с верифицированной IgA-нефропатией по результатам гистологического исследования нефробиоптатов; у наблюдаемой группы оценены данные выписных эпикризов за период от дебюта заболевания до момента биопсии почек. **Результаты.** Выявлено влияние клинических, иммунопатологических и морфологических изменений при IgA-нефропатии на прогрессирование и тяжесть заболевания. **Выводы.** Степень тяжести клинико-лабораторных нарушений и прогноз заболевания у детей во многом зависит от выраженности иммунопатологических и морфологических изменений, которые имеют четкую взаимосвязь друг с другом.

Ключевые слова: IgA-нефропатия, дети, морфологическое исследование нефробиоптатов, иммунопатологические изменения

CLINICAL-LABORATORY AND MORPHOFUNCTIONAL INTERRELATIONS IN IgA NEPHROPATHY IN CHILDREN

Pakhtusova Elena Sergeevna^{1,2}, Zhuravleva Natalia Sergeevna^{1,2}, Mineeva Natalia Yurievna²

¹Department of Hospital Pediatrics

Ural State Medical University

²State Healthcare Institution of the SOYUZ "Regional Children's Clinical Hospital"

Yekaterinburg, Russia

Abstract

Introduction. Despite the fact that IgA nephropathy is less common in pediatric practice (0.2 cases per 100,000 population) and has a more favorable course than in adults, with age, the risk of disease progression with impaired renal function is not excluded, which makes the study of this topic in pediatrics relevant. **The aim of the study** was to evaluate clinical, immunopathological and morphological changes in IgA nephropathy and their impact on the progression and severity of the disease. **Material and methods.** A total of 85 medical records of patients who underwent morphological verification of glomerular pathology were retrospectively analyzed using the continuous sampling method. All children were examined at the State Autonomous Healthcare Institution of the Sverdlovsk Region "Regional Children's Clinical Hospital" for the period from 2021 to 2024. The inclusion criteria were patients with verified IgA nephropathy based on the results of histological examination of nephrobiopsy specimens; in the observed group, discharge summary data were assessed for the period from the onset of the disease to the moment of kidney biopsy. **Results.** The impact of clinical, immunopathological and morphological changes in IgA nephropathy on the progression and severity of the disease was revealed. **Conclusions.** The severity of clinical and laboratory abnormalities and the prognosis of the disease in children

largely depend on the severity of immunopathological and morphological changes, which have a clear relationship with each other.

Keywords: IgA nephropathy, children, morphological examination of nephrobiopsy specimens, immunopathological changes

ВВЕДЕНИЕ

Среди взрослого населения IgA-нефропатия является наиболее частым вариантом первичных иммунных гломерулопатий в мире, а в России по литературным данным составляет 41,5% случаев среди данной группы заболеваний. Дебют IgA-нефропатии обычно приходится на возраст от 20 до 40 лет и в 20-50% случаев приводит к развитию почечной недостаточности. Несмотря на то, что в детской практике данная патология встречается реже (0,2 случая на 100000 населения) и имеет более благоприятное течение, с возрастом не исключается риск прогрессирования заболевания с нарушением функций почек, что делает изучение этой темы в педиатрии актуальным [1].

Верификация диагноза IgA-нефропатии возможна только по результатам нефробиопсии. Однако, заподозрить заболевание позволяют неспецифические клинические симптомы и лабораторные изменения, такие как нарушение функций почек неясного генеза, эпизоды макрогематурии, персистирующая микрогематурия и/или умеренная протеинурия, наличие нефротического и хронического нефритического синдрома.

Перечисленные признаки становятся основанием для углубленного обследования, в ходе которого проводится дифференциальная диагностика и отбор пациентов, нуждающихся в проведении нефробиопсии.

Цель исследования — оценка клинических, иммунопатологических и морфологических изменений при IgA-нефропатии и их влияния на прогрессирование и тяжесть заболевания у детей.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Методом сплошной выборки ретроспективно проанализировано 85 историй болезней пациентов, которым была проведена морфологическая верификация гломерулярной патологии. Все дети были обследованы на базе ГАУЗ СО «ОДКБ» за период с 2021 по 2024 год.

Критерии включения: из 85 историй болезней отобрано 13 пациентов с верифицированной IgA-нефропатией по результатам гистологического исследования нефробиоптатов.

В группе наблюдения (n=13) проанализированы данные выписных эпикризов за период от дебюта заболевания до момента биопсии почек. Оценивались следующие данные:

1. Данные анамнеза, объективного осмотра
2. Результаты лабораторных методов исследования: общий анализ крови; биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, креатинин, мочевины, мочевая кислота, холестерин, липидограмма); сывороточные иммуноглобулины, компоненты комплемента; оценка рСКФ; гемостазиограмма; общий анализ мочи; суточная экскреция белка с мочой; световая, иммуногистохимическая и электронная микроскопия нефробиопта (согласно классификации MEST+C 2016 г), выполненная в ООО «Национальный центр клинической морфологической диагностики» г. Санкт-Петербург к.м.н. О.А. Воробьевой
3. Результаты инструментальных методов исследования: измерение артериального давления, проведение суточного мониторинга артериального давления

Статистическая обработка данных проводилась в программном пакете Microsoft Excel с использованием параметров описательной статистики. Средние показатели представлены в виде средней±стандартной ошибки средней ($M \pm m$). Для оценки статистической значимости при сравнении двух независимых выборок, использовался точный критерий Фишера. За уровень статистической значимости принято $p < 0,05$

РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе 85 гистологических заключений в 17,65% (n=15) случаев выявлены признаки подоцитопатии, в 15,29% (n=13) подтверждена IgA-нефропатия, в 7,06% (n=6) изменения соответствовали люпус-нефриту и в 5,88% (n=5) патологии коллагена IV типа. В 21,18% случаев (n=18) почечная ткань оказалась без патологии (вероятно, неиммунокомплексное поражение, не попавшее в образец материала).

При оценке частоты встречаемости основных групп морфологических диагнозов в нашем исследовании (подоцитопатии, IgA-нефропатия, люпус-нефрит, патология коллагена IV типа) в зависимости от возрастных периодов выявлено, что в старшем школьном возрасте наиболее частым гистологическим заключением являлась IgA-нефропатия и составляет 21,74%. В другие возрастные периоды преобладали подоцитопатии.

Среди всех больных IgA-нефропатией (n=13) 69,23% (n=9) являлись мальчиками, 30,77% (n=4) – девочками. Возраст на момент дебюта заболевания в 53,85% (n=7) приходился на старший школьный период (12-17 лет), в 30,77% (n=4) – на младший школьный период (7-11 лет), в 15,38% (n=2) - на дошкольный период (3 – 6 лет). Средний возраст дебюта - $11,9 \pm 1,11$ лет ($M \pm m$).

В 69,23% (n=9) случаев изучаемой группы выявлены триггерные факторы, спровоцировавшие развитие заболевания. Среди всех детей с подтверждённым диагнозом IgA-нефропатия в 38,46% (n=5) накануне дебюта отмечалось течение ОРВИ, в 23,08% (n=3) имелись данные о наличии хронического тонзиллита, в 15,39% (n=2) ранее регистрировались рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей, в 7,69% (n=1) обнаружен дисбактериоз ротовой полости.

Анализ клинических и лабораторных симптомов в дебюте заболевания IgA-нефропатией показал, что в 100% (n=13) случаев регистрировалась гематурия (макрогематурия в 53,85% (n=7), микрогематурия в 46,15% (n=6)), в 53,85% - протеинурия, с одинаковой частотой 23,08% (n=3) встречались абдоминально-болевой синдром и лейкоцитурия, также в 15,6% (n=2) наблюдалась дизурия и в 15,6% (n=2) - повышение артериального давления. Среди других симптомов в единичных случаях были тошнота, рвота, повышение температуры тела, кристаллурия, геморрагические высыпания.

При оценки функции почек на момент верификации диагноза по клиренсу креатинина в 53,85% (n=7) случаев отмечалась нормофилтрация, в 15,38% (n=2) рСКФ соответствовала 2 стадии хронической болезни почек, в 7,69% (n=1) регистрировалась гиперфилтрация, в 7,69% (n=1) была установлена хроническая болезнь почек 5 стадии (пациент находился на ЗПТ), в 7,69% (n=1) выявлена 1 стадия острого почечного повреждения по KDIGO, в 7,69% (n=1) диагностирована 2 стадия острого почечного повреждения по KDIGO.

Проведена оценка иммунологических показателей у детей больных IgA-нефропатией. При исследовании уровня сывороточных иммуноглобулинов у пациентов с морфологически подтвержденным диагнозом IgA-нефропатии в 69,23% случаев (n=9) отмечались повышенные значения общего IgA, в 53,85% (n=7) - пониженные уровни IgG. В 15,38% (n=2) регистрировалось повышение в крови циркулирующих иммунных комплексов. При анализе компонентов системы комплемента выявлено повышение C4 в 46,15% (n=6) и C3 в 30,77% (n=4).

Проведена оценка связи между клиническими проявлениями, прогрессированием почечного повреждения и уровнем C3 и C4 компонентов комплемента по отдельности, а также соотношением C3/C4 и IgA/C3. Оценивались такие параметры как, артериальная гипертензия, массивная протеинурия, отеки, наличие острого почечного повреждения в анамнезе, морфологические изменения в почечной ткани. Выявлена корреляция между соотношением C3/C4 <3,6 и развитием острого почечного повреждения ($p < 0,05$).

Проанализированы результаты гистологического исследования нефробиоптатов у детей с IgA-нефропатией. Оценка произведена согласно «Оксфордской классификации IgA-

нефропатии. По результатам в 69,23% (n=9) заключений выявлен сегментарный склероз (S₁), в 38,46% (n=5) – мезангиальная пролиферация (M₁), в 38,46% (n=5) – эндокапиллярная пролиферация (E₁), в 15,38% (n=2) – наличие клеточных или фиброзных полулуний в менее 25% клубочков (C₁), в 7,69% (n=1) – наличие клеточных или фиброзных полулуний в более 25% клубочков (C₂). Признаков тубулярной атрофии и интерстициального фиброза (Т) не наблюдалось ни в одном морфологическом заключении.

Проведена оценка связи между клиническими проявлениями, прогрессированием почечного повреждения и морфологическими изменениями почечной ткани. Оценивались такие параметры как, артериальная гипертензия, массивная протеинурия, отеки, наличие острого почечного повреждения в анамнезе, уровни С3 и С4. Выявлена корреляция между массивной протеинурией и наличием клеточных и фиброзно-клеточных полулуний C1-C2 (p<0,05).

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании при анализе 85 нефробиопсий IgA-нефропатия встречалась в 15,66% случаев (n=13) и являлась одним из наиболее частых гистологических заключений, уступая лишь подоцитопатиям (17,65% случаев, n=15). В старшем школьном возрасте IgA-нефропатия и вовсе занимала лидирующую позицию среди всех других патологий, выявленных по результатам морфологического исследования, и составляла 21,74% случаев. Подобные результаты встречались в зарубежной литературе, что подтверждает распространенность данного заболевания в детской практике [1].

По данным многочисленных исследований дебюту IgA-нефропатии часто предшествуют перенесённые накануне ОРВИ, однако роль конкретных специфических возбудителей в развитии заболевания доказана не была. Также возможно возникновение патологии на фоне уже имеющегося хронического воспалительного заболевания слизистых (например, хронический тонзиллит, фарингит, б. Крона, язвенный колит, рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей и генитального тракта) [2]. В проведенном нами исследовании, действительно, в большинстве случаев (69,23%, n=9) выявлены факторы, которые могли служить триггером развития заболевания, такие как перенесённое ОРВИ накануне дебюта, наличие хронического тонзиллита, дисбактериоза ротовой полости или рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей в анамнезе.

По литературным данным у пациентов в детской практике одним из первых и ведущих клинико-лабораторных симптомов заболевания является макрогематурия, в то время как протеинурия в сравнении с взрослыми больными менее выражена, а развитие нефротического синдрома отмечается у менее 10% случаев [1]. По результатам нашего исследования гематурия фиксировалась во всех случаях заболевания IgA-нефропатией, и в дебюте могла протекать с примерно одинаковой частотой как макрогематурия (53,85%), так и микрогематурия (46,15%).

Также авторы научных работ отмечают, что в детской практике IgA-нефропатия имеет благоприятное течение без выраженных нарушений функций почек. Аналогично при оценке функции почек по клиренсу креатинина на момент верификации диагноза в нашем исследовании в чуть больше половины случаев отмечалась нормофилтрация (53,85%), и только в 23,08% случаев были выявлены серьёзные нарушения в виде острого почечного повреждения, хронической болезни почек 5 стадии.

По результатам работ, посвящённых изучению основных механизмов развития IgA-нефропатии, одним из характерных лабораторных изменений у больных является повышение в сыворотке крови дегалактозилированного иммуноглобулина А, запускающего каскад аутоиммунных реакций, в частности выработку IgG, IgM к аномальному иммуноглобулину и образование иммунных комплексов. Последние, попадая в почечный кровоток, соединяются с мезангиальными клетками и запускают воспаление и повреждение ткани [3]. При анализе значения сывороточного IgG у пациентов с IgA-нефропатией исследователи отмечают, что

снижение уровня IgG в сыворотке коррелирует с повышенным отложением его депозитов в клубочках почек, и, следовательно, является маркером неблагоприятного исхода [4].

При оценке иммунологических показателей в нашем исследовании более чем в половине случаев (69,23%, n=9) отмечались повышенные значения общего IgA, вероятно, за счёт дегалактозилированного IgA1, а в 53,85% (n=7) - пониженные уровни IgG, что объясняется его участием в образовании иммунных комплексов и отложением в почечной паренхиме.

Среди исследований, посвященных изучению роли сывороточных C3 и C4 компонентов комплемента в неблагоприятном прогнозе IgA-нефропатии, встречаются противоречивые результаты при оценке этих показателей по отдельности. На настоящий момент авторы научных работ всё больше склоняются к целесообразности проведения единовременного анализа уровня C3 и C4, а также вычисления их соотношения (C3/C4). С повышением C4 и снижением C3 компонента связывают худший прогноз заболевания: нарастание протеинурии, прогрессирование хронической болезни почек и артериальной гипертензии, более выраженные морфологические изменения почечной ткани - S, T, C, потребность в проведении тяжёлой иммуносупрессивной терапии.

Пациенты с соотношением C3/C4 <3,6 по результатам исследований чаще имели неблагоприятные исходы заболевания по сравнению с другими [5]. Также имеются работы по изучению связи сывороточного IgA и уровня C3 на прогноз IgA-нефропатии, выявлено, что соотношение сывороточного IgA/C3 $\geq 3,32$ коррелирует с прогрессированием заболевания (гипертонией, снижением СКФ, протеинурией, гистологическими изменениями)[6].

Нами аналогично была проведена оценка связи между клиническими проявлениями, прогрессированием почечного повреждения (артериальной гипертензией, наличием отеков, массивной протеинурией, острым почечным повреждением в анамнезе) и уровнем C3 и C4 компонентов комплемента по отдельности, а также соотношением C3/C4 и IgA/C3. Подтверждена корреляция между соотношением C3/C4 <3,6 и развитием острого повреждения почек (p<0,05)

В научных статьях, посвященных оценке риска прогрессирования почечного повреждения при IgA-нефропатии, выявлена связь между клиническими проявлениями заболевания и гистологическими изменениями почечной ткани. Так была подтверждена связь между микроскопической гематурией и мезангиальной пролиферацией (M1), между артериальной гипертензией и сегментарным склерозом, между терминальной почечной недостаточностью и сегментарным склерозом, массивной протеинурией и формированием клеточных/фиброзно-клеточных полулуний [7].

В нашем исследовании при оценке связи между клиническими проявлениями, прогрессированием почечного повреждения и морфологическими изменениями почечной ткани, выявлена корреляция между массивной протеинурией и наличием клеточных и фиброзно-клеточных полулуний C1-C2 (p<0,05).

ВЫВОДЫ

1. IgA-нефропатия являлась одним из наиболее частых морфологических диагнозов у детей и составляла 15,66% случаев. Дебют данного заболевания среди детей в большинстве случаев приходился на старший школьный возраст (53,85 %) и младший школьный возраст (30,77%).

2. В большинстве случаев (69,23%) у больных IgA-нефропатией выявлены факторы, которые могли служить триггером развития заболевания, такие как перенесённое ОРВИ накануне дебюта, наличие хронического тонзиллита, дисбактериоза ротовой полости или рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей в анамнезе.

3. Наиболее распространённым клинико-лабораторным симптомом в дебюте у детей с IgA-нефропатии являлась гематурия, отмечавшаяся у всех пациентов с установленным диагнозом и протекавшая в виде макрогематурии или микрогематурии. Только у 23,08%

пациентов были выявлены серьёзные нарушения функции почек по клиренсу креатинина в виде острого повреждения почек, хронической болезни почек 5 стадии.

4. При оценке иммунологических показателей более чем в половине случаев (69,23%) отмечались повышенные значения общего IgA, вероятно, за счёт дегалактозилированного IgA1, а в 53,85% - пониженные уровни IgG, что объясняется его участием в образовании иммунных комплексов и отложением в почечной паренхиме. Однако, часть пациентов имело нормальное значение IgA, что также не исключало течения IgA-нефропатии.

5. Установлена связь между соотношением C3/C4 <3,6 и развитием острого повреждения почек ($p < 0,05$), между массивной протеинурией и наличием клеточных и фиброзно-клеточных полулуний C1-C2.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Национальная Ассоциация нефрологов. Союз педиатров России. Клинические рекомендации «Гломерулярные болезни: иммуноглобулин А-нефропатия, 2024 г. – 79 с. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/894_1 (дата обращения: 17.03.2024). – Текст: электронный.
2. Современные представления о патогенезе IgA нефропатии / М.Л. Зубкин, Д.А. Солдатов, Н.Ф. Фролова [и др.] // Нефрология и диализ. – 2024 - №26. - С.35-54.
3. Clinical Significance of Serum Galactose-Deficient IgA1 Level in Children with IgA Nephropathy / H. Irabu, M. Shimizu, S. Kaneko [et al.] // Journal Immunology Research - 2020. - №12. - P.10-20.
4. Association Between Serum IgG Concentrations and Prognosis in IgA Nephropathy / F. Tang, H. Hu, R. Xu [et al.] // Journal Kidney Dis. – 2020. - №14. – P. 454-462.
5. Relationship between serum C3/C4 ratio and prognosis of immunoglobulin A nephropathy based on propensity score matching / Y. Zhang, S.W. Duan, P. Chen [et al.] // Chin Med Journal. – 2020. - №20. – P. 631-637.
6. Serum immunoglobulin A/C3 ratio predicts progression of immunoglobulin A nephropathy / J. Zhang, C. Wang, Y. Tang [et al.] // Nephrology (Carlton) -2013. - №18. – P. 25-31.
7. Clinical manifestations and pathological correlations of immunoglobulin A nephropathy in children / K. Sausukpaiboon, S. Panombualert, S. Wisanuyotin [et al.] // BMC Nephrol. – 2022.- №23. - P.366 -372.

Сведения об авторах

Е.С. Пахтусова* – ординатор

Н.С. Журавлева – кандидат медицинских наук, доцент кафедры

Н.Ю. Минеева – заведующая нефрологическим отделением ГАУЗ СО «ОДКБ»

Information about the authors

E.S. Pahtusova* – Postgraduate student

N.S. Zhuravleva – Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor

N.Y. Mineeva – Head of the Nephrology Department of the State Autonomous Healthcare Institution of the Sverdlovsk Region “Regional Children’s Clinical Hospital”

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

pakhtusova_00@mail.ru

УДК 616.98

ЧТО ЗНАЮТ ПЕДАГОГИ ОБ АЛГОРИТМЕ ДЕЙСТВИЙ ПРИ УКУСЕ КЛЕЩА?

Петрова Татьяна Олеговна, Мулярчик Ольга Сергеевна

Кафедра поликлинической педиатрии

Гродненский государственный медицинский университет

Гродно, Республика Беларусь

Аннотация

Введение. Клещевые инфекции, такие как клещевой энцефалит и болезнь Лайма, являются серьезной проблемой общественного здравоохранения во многих регионах мира. **Цель исследования.** Оценить знания педагогов алгоритма действий при укусе клеща. **Материал и методы.** На базе Google-форм проведено добровольное анонимное анкетирование 48 педагогов г. Гродно... **Результаты.** Установлено, что 62,5% опрошенных знают, что клеща необходимо удалять сразу ничем не смазывая его... **Выводы.** Таким образом большинство педагогов знают правильный алгоритм действий при укусе клеща...

Ключевые слова: алгоритм, укус, клещ, педагоги.

WHAT DO TEACHERS KNOW ABOUT THE ALGORITHM OF ACTIONS IN CASE OF A TICK BITE?

Petrova Tatyana Olegovna*, Mularchik Olga Sergeevna