

© И.А. Козыро, А.В. Сукало, 2019
УДК 616.61-053.2-08 : 615.37 : 612.398.132

И.А. Козыро, А.В. Сукало*

ИММУНОГЛОБУЛИН М (IgM)-НЕФРОПАТИЯ У ДЕТЕЙ: КЛИНИКО-ИММУНОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ, МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

1-я кафедра детских болезней Белорусского государственного медицинского университета, г. Минск, Беларусь

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ. В мировой литературе исследования, посвященные проблеме IgM-нефропатии у детей, немногочисленны. В Беларуси данные по заболеваемости у взрослых и детей ранее не представлялись. **ЦЕЛЬ:** анализ клинических, иммунологических, морфологических характеристик IgM-нефропатии у детей, а также режимов проводимой терапии и факторов, влияющих на прогноз. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В исследование включены 153 пациента, в течение 6-летнего периода наблюдавшихся в Республиканском Центре детской нефрологии, среди которых у 21 диагностирована IgM-нефропатия. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Проведен анализ клинических, морфологических особенностей, показано участие маркеров активации Т- и В-лимфоцитов, провоспалительных и профибротических молекул. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** В большинстве случаев IgM-нефропатия характеризуется гормонозависимостью или гормонорезистентностью, или частыми рецидивами, что диктует необходимость присоединения к терапии цитостатика. В детском возрасте характеризуется доброкачественным течением без признаков прогрессирования.

Ключевые слова: IgM-нефропатия, дети, иммунология, гистология

I.A. Kazyra, A.V. Sukalo*

IGM NEPHROPATHY IN CHILDREN: CLINICAL, IMMUNOLOGICAL, PATHOMORPHOLOGICAL FEATURES

1st Department of Pediatrics Belarussian State Medical University, Minsk, Belarus

ABSTRACT

BACKGROUND. Studies on the problem of IgM nephropathy in children in the world literature are few. Data on the disease in adults and children in Belarus have not previously been presented. **THE AIM:** to analyze the clinical, immunological, morphological characteristics, treatment regimen and prognostic factors of IgM nephropathy in children. **PATIENTS AND METHODS.** The study included 153 patients during the 6 years observed in the Republican Center for Pediatric Nephrology, among whom 21 were diagnosed with IgM nephropathy. **RESULTS.** Analysis of clinical, morphological features, the participation of markers of activation of T- and B-lymphocytes, pro-inflammatory and profibrotic molecules was performed. **CONCLUSIONS.** In most cases, IgM nephropathy is characterized by steroid dependence or resistance, or frequent relapses, which dictates the need to join cytostatic agent. In childhood is characterized by a benign course with no signs of progression.

Keywords: IgM nephropathy, children, immunology, histology

Для цитирования: Козыро И.А.*, Сукало А.В. Иммуноглобулин М (IgM)-нефропатия у детей: клинико-иммунопатологические, морфологические особенности. Нефрология 2019; 23 (5): 71–76. doi:10.24884/1561-6274-2019-23-5-71-76

For citation: Kazyra I.A. *, Sukalo A.V. IgM nephropathy in children: clinical, immunological, pathomorphological features. Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (5): 71–76 (In Rus.). doi:10.24884/1561-6274-2019-23-5-71-76

ВВЕДЕНИЕ

Первое описание массивных отложений IgM в клубочках при гематурических формах нефрита у больных было сделано L.B.A. Van de Putte и соавт. в 1974 г. Позднее Н.К. Bhasin и соавт. (1978) выявили диффузные депозиты IgM у пациентов с протеинурическими нефритами, а А.Н. Cohen и соавт.

*Козыро И.А. 220116, Беларусь, г. Минск, пр. Дзержинского, д. 83. Белорусский государственный медицинский университет, 1-я кафедра детских болезней. Тел.: (37517)3695761; E-mail: kozyroia@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8915-445

(1978) – при нефротическом синдроме (НС) с гематурией [1]. Распространенность IgM-нефропатии, по данным взрослых нефрологических регистров, колеблется от 2 до 5% от общего числа всех случаев гломерулонефрита (ГН), в общей популяции составляет около 0,3 на 1 млн населения [1, 2].

Единых критериев постановки диагноза не разработано, что усложняет оценку распространенности, клинико-морфологических особенностей и прогноза IgM-нефропатии. Основой диагноза

служит выявление IgM в качестве единственных или доминирующих Ig в мезангиуме диффузно или глобально распределенных при оценке иммуногистологии (ИГ), интенсивность сигнала выше умеренной ($\geq 2+$). В 30–100 % возможно также выявление депозитов C3-комплемента. Отдельные авторы описывают слабое неспецифическое свечение до 1+ IgG, IgA и C1q [1].

Гистологическая картина IgM-нефропатии может быть полиморфной. При световой микроскопии (СМ) клубочки могут выглядеть нормально, иногда наблюдаются умеренная сегментарная мезангиальная гиперклеточность, умеренный мезангиальный склероз, признаки фокально-сегментарного гломерулосклероза (ФСГС). При электронной микроскопии (ЭМ) отмечаются диффузное исчезновение малых отростков подоцитов и аморфные мезангиальные слабо электронно-плотные депозиты. Такие изменения позволяют ряду исследователей трактовать IgM-нефропатию как промежуточный вариант между болезнью минимальных изменений (НСМИ) и ФСГС [1, 2].

В 2015 г. специалистами Mayo Clinic/Renal Pathology Society предложены критерии диагностики IgM-нефропатии (Consensus report on pathologic classification, diagnosis and reporting of GN)[3]. Соблюдение всех трех критериев является необходимым: 1) доминирующие или единственные депозиты IgM в мезангиуме. Допустимо присутствие IgA, IgG не в эквивалентном или превышающем IgM количестве, а также C3, C1q комплемента; 2) мезангиальные депозиты при ЭМ; 3) во всех случаях должны быть исключены системные заболевания.

В мировой литературе немногочисленные исследования посвящены проблеме IgM-нефропатии у детей. В Беларуси данные по заболеванию у взрослых и детей ранее не представлялись.

Целью нашего исследования явился анализ клинических, иммунологических, морфологических характеристик IgM-нефропатии у детей, а также режимов проводимой терапии и факторов, влияющих на прогноз.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 153 пациента, в течение 6-летнего периода (2013–2018 г.) наблюдавшихся в Республиканском Центре детской нефрологии УЗ «2-я детская клиническая больница» г. Минска, которым была проведена нефробиопсия по следующим показаниям: нефротический синдром (гормонорезистентный, гормонозависимый или часто рецидивирующий), чистый или в сочетании с гематурией и/или артериальной гипертен-

зией, а также изолированная ненефротического уровня протеинурия или в сочетании с гематурией. У 59 пациентов морфологически верифицирован ФСГС, у 55 – НСМИ, у 8 – мезангиопролиферативный ГН, у 5 – мезангиокапиллярный ГН, у 5 – мембранозная нефропатия, у 21 – IgM-нефропатия.

Критерием постановки диагноза IgM-нефропатии послужило выявление доминирующих или единственных депозитов IgM в мезангиуме (более чем 1+). Допускалось присутствие IgA, IgG не в эквивалентном или превышающем IgM количестве, а также C3, C1q компонентов комплемента. Во всех случаях были исключены системные заболевания. Группу контроля составили 36 условно здоровых детей.

Статистический анализ полученных данных осуществляли с помощью программы «Statistica Ver. 10.0» («StatSoft, Inc.», США). При нормальном распределении показателя для выявления межгрупповых различий использовали t-критерий Стьюдента, при асимметричном распределении U-критерий Манна–Уитни. Анализ корреляционных взаимоотношений осуществляли с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

21 ребенок (14 мальчиков, 7 девочек) в возрасте от 2 до 16 лет (медиана 8) с длительностью наблюдения от 11 мес до 10 лет имели гистологические критерии IgM-нефропатии. Нефротический синдром (НС) являлся наиболее частым клиническим проявлением IgM-нефропатии – 81 % (17/21). В чистом виде НС отмечался в 6 случаях. НС в сочетании с АГ и гематурией – у 5 детей. НС в комбинации с АГ – у 6. Гематурия отмечалась в 3 случаях, ненефротическая протеинурия – в 1. Артериальная гипертензия диагностирована в 52 % (11/21) клинических наблюдений. Гематурия выявлена у 38 % пациентов, сопутствовала нефротической протеинурии в 29,4 % случаев. У 2 пациентов отмечалось транзиторное нарушение азотовыделительной функции почек.

В 2 случаях отмечены эпизоды макрогематурии на фоне интеркуррентных инфекций, при направлении на гистологическое исследование рабочий диагноз «IgA-нефропатия».

Представляем клинические наблюдения двух пациентов.

Пациент Х. (мальчик) наблюдается в клинике в течение 10 лет, биоптирован дважды: в 2-летнем возрасте – НСМИ, повторно в 9 лет по при-

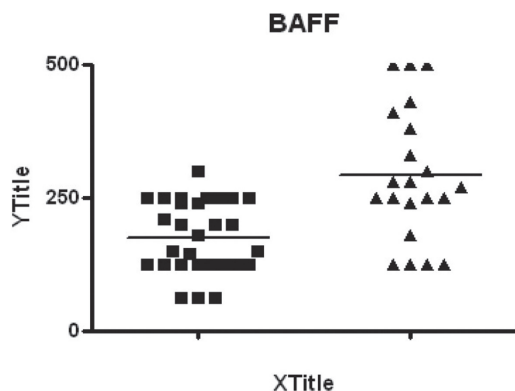


Рис. 1. Концентрация маркера активации В-лимфоцитов (BAFF) у здоровых и детей с IgM нефропатией.
Figure 1. B-cells activator (BAFF) level in healthy and children with IgM nephropathy.

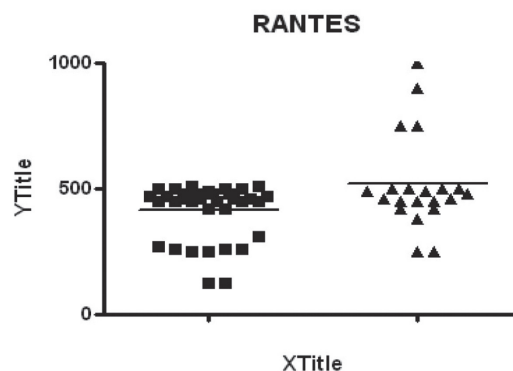


Рис. 2. Концентрация маркера активации Т-лимфоцитов (RANTES) у здоровых и детей с IgM нефропатией.
Figure 2. T-cells activator factor (RANTES) concentration in healthy and children with IgM nephropathy.

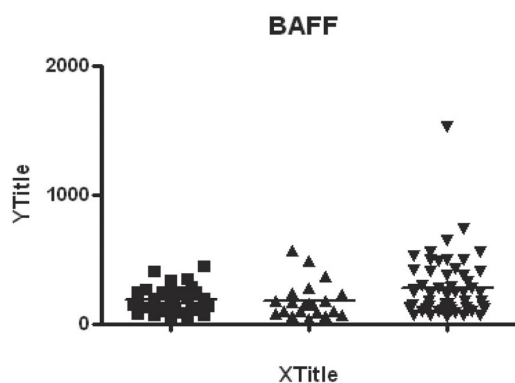


Рис. 3. Концентрация маркера активации В-лимфоцитов (BAFF) у детей с НСМИ, IgM-нефропатией и ФГСС.
Figure 3. B-cells activator (BAFF) level in children with Minimal change disease, IgM nephropathy and Focal segmental glomerulosclerosis.

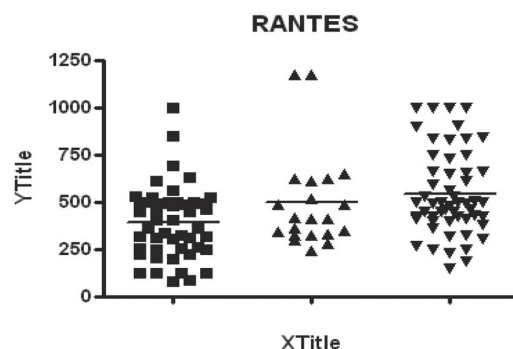


Рис. 4. Концентрация маркера активации Т-лимфоцитов (RANTES) у детей с НСМИ, IgM-нефропатией и ФГСС.
Figure 4. T-cells activator factor (RANTES) concentration in children with Minimal change disease, IgM nephropathy and Focal segmental glomerulosclerosis.

чине рецидивирующего характера течения НС и присоединения АГ. Морфологически в 21 из 28 клубочков отмечалась мезангиальная пролиферация сегментарного характера слабой степени с незначительным расширением матрикса, 1 клубочек глобально склерозирован, выявлена экспрессия IgM 1+ в виде окрашивания содержимого и стенок отдельных периферических капилляров. Получал только преднизолон. К моменту подготовки публикации функции почек сохранены.

Пациент У. (мальчик) наблюдается в течение 8 лет, болен с 4 лет – НС, рецидивирующее течение (5 рецидивов с хорошим ответом на ГКС, 6-й рецидив ГКС+левамизол). Нефробиопсия проведена в 12 лет по причине резистентности к ГКС. Морфология: в 7 из 20 клубочков мезангиальная пролиферация сегментарного характера слабой степени с незначительным расширением матрикса, 3 клубочка глобально склерозированы, в 2 из них фиброзные полулуния. В строме – мелкие очаги слабовыраженной круглоклеточной ин-

фильтрации, перигломерулярного фиброза вокруг 3-х клубочков. Экспрессия IgM 2+ в большей части клубочков в виде депозитов в мезангиуме и вдоль некоторых БМ капилляров. К лечению добавлен циклоспорин А (СусА), достигнута ремиссия. Функции почек сохранены.

Морфологические изменения у 21 пациента классифицированы как: мезангиальная пролиферация сегментарного характера (17), диффузная сегментарная (5) или глобальная (2) мезангиальная пролиферация, ФСГС (6), адгезия капиллярных петель к наружному листку капсулы Шумлянско-Боумана (9), глобальный склероз клубочков (11), сегментарный склероз (3). Экстракапиллярная пролиферация (фиброклеточные или фиброзные полулуния) описаны в 3 случаях. Со стороны тубулоинтерстициальной ткани: очаговая атрофия канальцев (6), склероз стромы (7), у 1 ребенка отмечался выраженный тубулоинтерстициальный компонент. Фетальные клубочки присутствовали у 2 пациентов.

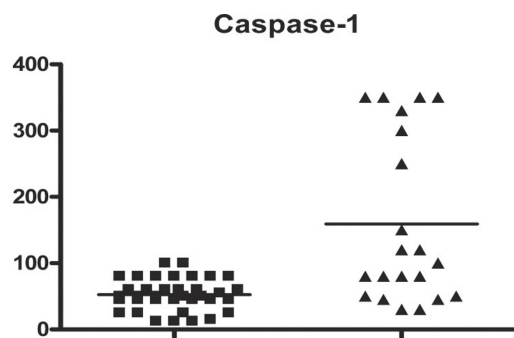


Рис. 5. Концентрация каспазы 1 у здоровых и детей с IgM-нефропатией.
Figure 5. Caspase1 concentration in healthy and in children with IgM-nephropathy.

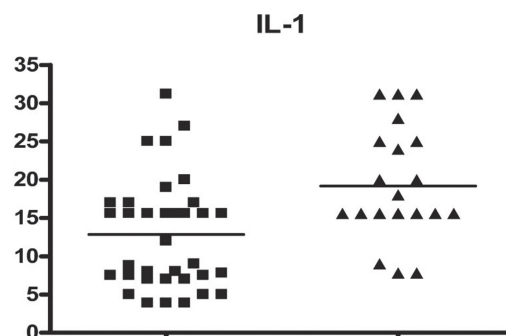


Рис. 6. Концентрация IL1 β у здоровых и детей с IgM-нефропатией.
Figure 6. IL1 β concentration in healthy and in children with IgM-nephropathy.

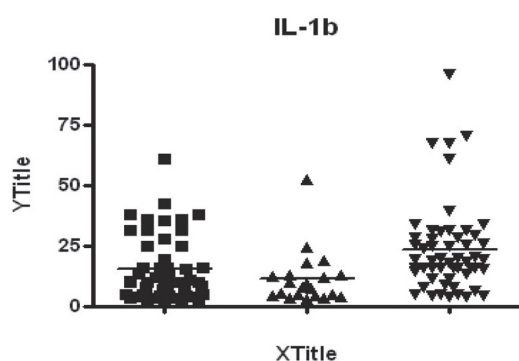


Рис. 7. Концентрация IL1 β у детей с НСМИ, IgM-нефропатией и ФГС.
Figure 7. IL1 β concentration in children with Minimal change disease, IgM-nephropathy and Focal Segmental glomerulosclerosis.

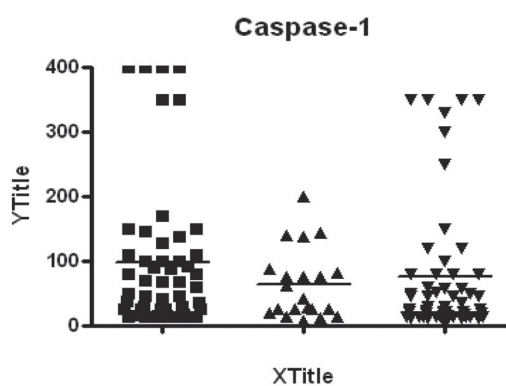


Рис. 8. Концентрация каспазы 1 у детей с НСМИ, IgM-нефропатией и ФГС.
Figure 8. Caspase 1 concentration in children with Minimal change disease, IgM-nephropathy and Focal Segmental glomerulosclerosis.

Иммуногистологически моноэкспрессия IgM 1+ или 2+ выявлена у 13 детей. Ко-доминантная экспрессия: присутствие до 1+IgA в 4, IgG в 7, C3 в 5, C1q в 4 случаях.

В сыворотке крови методом ИФА определена концентрация маркеров активации Т- и В-лимфоцитов (RANTES, BAFF). У пациентов с IgM-нефропатией уровень маркера активации В-лимфоцитов значимо превышал показатели здоровых детей ($p < 0,05$) (рис. 1). Достоверных различий по уровню RANTES не получено (рис. 2).

Мы определили уровень маркеров активации Т-и В-лимфоцитов у пациентов с НСМИ, IgM-нефропатией и ФГС для оценки вероятности участия в прогрессировании изменений от минимальных до ФГС. Достоверных различий в концентрации RANTES и BAFF между группами нами не получено (рис. 3, 4).

Со стороны провоспалительных молекул показано значимое повышение уровня каспазы-1 и

IL-1 β при IgM-нефропатии в сравнении со здоровыми ($p < 0,05$), рис. 5, 6.

Значимых различий в концентрации провоспалительных молекул каспазы-1, IL1 β , TNF α между группами детей с НСМИ, IgM-нефропатией и ФГС не получено (рис. 7, 8, 9).

При оценке концентрации факторов роста – сосудистого эндотелиального VEGF и тканевого трансформирующего TGF1 β у здоровых и детей с IgM-нефропатией получено существенное повышение концентрации TGF1 β ($p < 0,05$) при IgM-нефропатии (рис. 10, 11).

Показано значимое повышение концентрации тканевого трансформирующего фактора роста TGF1 β при IgM-нефропатии и ФГС (рис. 12, 13).

Лечение. Монотерапию ГКС получали 4 человека, ГКС в комбинации с циклоспорином А 12, ГКС с левамизолом – 1, только эналаприл – 4 ребенка. В большинстве случаев (62 %) у пациентов отмечалась гормонозависимость или гормонорезистентность.

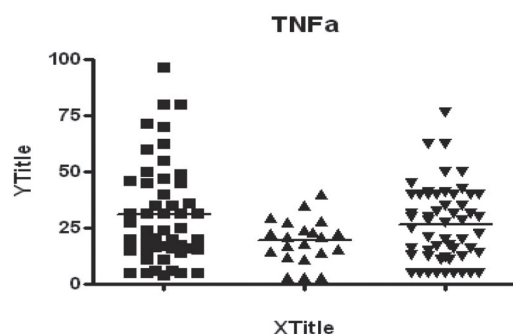


Рис. 9. Концентрация TNF α у детей с НСМИ, IgM-нефропатией и ФГС.

Figure 9. TNF α concentration in children with Minimal change disease, IgM-nephropathy and Focal Segmental glomerulosclerosis

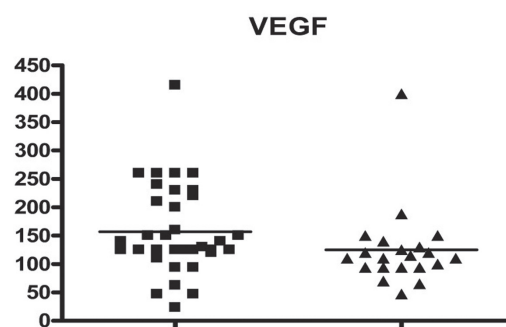


Рис. 10. Концентрация VEGF у здоровых и детей с IgM-нефропатией.

Figure 10. VEGF concentration in healthy and children with IgM-nephropathy.

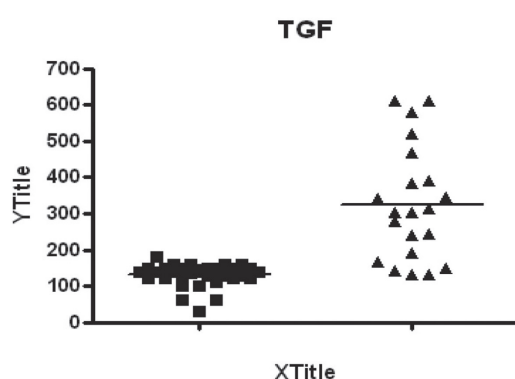


Рис. 11. Концентрация TGF1 β у здоровых и детей с IgM-нефропатией.

Figure 11. TGF1 β level in healthy and IgM-nephropathy.

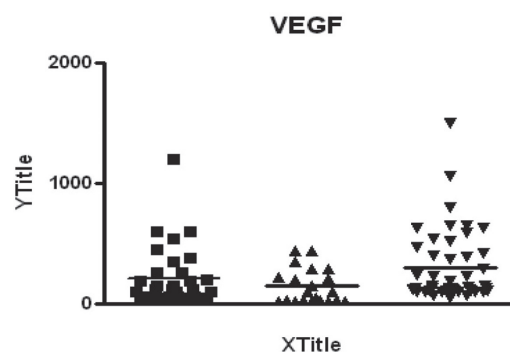


Рис. 12. Концентрация VEGF у детей с НСМИ, IgM-нефропатией и ФГС.

Figure 12. VEGF level in children with Minimal change disease, IgM-nephropathy and Focal Segmental glomerulosclerosis.

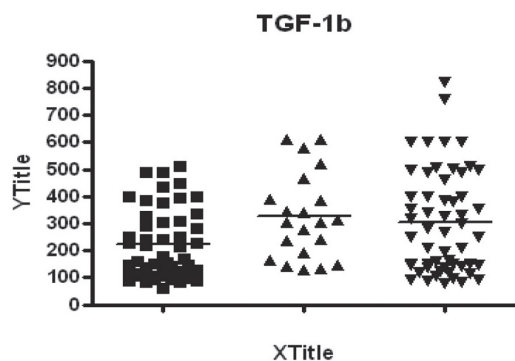


Рис. 13. Концентрация TGF1 β у детей с НСМИ, IgM-нефропатией и ФГС.

Figure 13. TGF1 β level in children with Minimal change disease, IgM-nephropathy and Focal Segmental glomerulosclerosis.

ОБСУЖДЕНИЕ

С момента появления первых публикаций диагноз IgM-нефропатии считается противоречивым. Полиморфная гистологическая картина позволяет ряду исследователей трактовать IgM-нефропатию как промежуточный вариант между болезнью минимальных изменений и ФГС. Дискуссионным остается вопрос о связи ФГС и IgM-нефропатии.

Часть исследователей отталкиваются от основного критерия постановки диагноза – глобального выявления в клубочке IgM-депозитов при ИГ, а сегментарное их распределение предлагают считать признаком идиопатической формы ФГС. Другие указывают, что определяющим является интенсивность реакции, а не распределение депозитов, поэтому ФГС с интенсивностью сигнала выше умеренной ($\geq 2+$) должен трактоваться как IgM-нефропатия [1–4].

Дискутабельной остаётся роль депозитов, содержащих IgM. Учитывая выявление в достаточно высоком количестве наблюдений мезангиальной пролиферации (сегментарного характера, реже диффузной сегментарной или глобальной) позволяет предполагать участие IgM в ее стимуляции [1, 5].

Согласно результатам нативных нефробиопсий разных исследователей, распространённость IgM-нефропатии составляет от 1,8 до 18% [1–3, 5, 6], по наблюдениям нашего центра – 5,7%. Наиболее частой клинической презентацией IgM-нефропатии является НС в чистом виде либо в со-

четании с АГ и/или гематурией. Изолированная гематурия отмечалась в 3 случаях, что сопоставляется с данными литературы. Возможно, депозиты IgM являются причиной присоединения гематурии или артериальной гипертензии при НС.

Возраст манифестации (медиана 6,5) занимает промежуточное положение между НСМИ (медиана 4) и ФСГС (медиана 12) ($p < 0,05$). Также как НСМИ и ФСГС, IgM-нефропатия достоверно чаще встречается у мальчиков ($p < 0,05$).

Нами не выявлено прогностической ассоциации между пролиферацией мезангиальных клеток или экспансией мезангиального матрикса и количеством депозитов IgM, как отмечалось в ряде публикаций взрослых нефрологов [2–6]. Выраженные склеротические изменения у наших пациентов отмечены в более старшем возрасте и отражают продолжительность симптомов до проведения нефробиопсии.

Достоверных различий по лабораторным показателям, за исключением периода активных проявлений НС, между группами НСМИ, IgM-нефропатии и ФСГС нами не выявлено. В большинстве случаев течение IgM-нефропатии характеризуется гормонозависимым или гормонорезистентным вариантом, либо частыми рецидивами, позволяя предположить вклад депозитов IgM в формирование ответа на терапию ГКС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клинически у детей с IgM-нефропатией чаще встречается НС в сочетании с АГ и гематурией. Морфологически отмечаются сегментарная мезангиальная пролиферация, ФСГС, адгезия капиллярных петель к наружному листку капсулы ШБ, склероз клубочков, очаговая атрофия канальцев и стромальный склероз. Показано участие факторов активации Т- и В-лимфоцитов, провоспалительных молекул (IL1 β , TNF α , каспаза 1) и маркеров эндотелиальной дисфункции (VEGF, TGF β).

При сравнении групп пациентов с НСМИ, IgM-нефропатией и ФСГС показано участие маркеров активации Т-лимфоцитов RANTES и TGF1 β , возможно играющих роль в трансформации изменений от минимальных до ФСГС.

В большинстве случаев IgM-нефропатия характеризуется гормонозависимостью или гормонорезистентностью, или частыми рецидивами, что диктует необходимость назначения двух-

компонентной иммуносупрессивной терапии с хорошим ответом на циклоспорин А. В детском возрасте IgM-нефропатия характеризуется доброкачественным течением, признаков прогрессирования почечной недостаточности у наших детей не выявлено.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Juozapaite S, Cerkasuskiene R, Laurinavicius A, Jankauskiene A. The impact of IgM deposits on the outcome of Nephrotic syndrome in children. *BMC Nephrol* 2017;18(1):260. doi: 10.1186/s12882-017-0674-7
2. Brugnano R, Del Sordo R, Covarelli C et al. IgM nephropathy: is it closer to minimal change disease or to focal segmental glomerulosclerosis? *J Nephrol* 2016;29(4):479–486. doi: 10.1007/s40620-016-0269-6
3. Sethi S, Haas M, Markowitz GS et al. Mayo Clinic/Renal Pathology Society Consensus Report on Pathologic Classification, Diagnosis, and Reporting of GN. *J Am Soc Nephrol* 2016;27(5):1278–1287. doi: 10.1681/ASN.2015060612
4. Connor TM, Aiello V, Griffith M et al. The natural history of immunoglobulin M nephropathy in adults. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32(5):823–829. doi: 10.1093/ndt/gfw063
5. Mubarak M. IgM nephropathy. *Indian J Pediatr* 2013;80(4):357. doi: 10.1007/s12098-012-0816-7
6. Muthu V, Ramachandran R, Nada R et al. Clinicopathological Spectrum of Glomerular Diseases in Adolescents: A Single-center Experience over 4 Years. *Indian J Nephrol* 2018;28(1):15–20. doi: 10.4103/ijn.IJN_239_16

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.**

Сведения об авторах:

About the authors:

Доц. Козыро Инна Александровна, канд. мед. наук
220116, Беларусь, г. Минск, пр. Дзержинского, д. 83. Белорусский государственный медицинский университет, 1-я кафедра детских болезней. Тел.: (37517)3695761, E-mail: kozyroia@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8915-445

Associate Professor Ina A. Kazyra, MD, PhD
Affiliations: 220116, Belarus, Minsk, av. Dzerzhynskogo 83. Belarussian State Medical University, 1st Department of Pediatrics. Phone: (37517)3695761; E-mail: kozyroia@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8915-445

Проф., академик Сукало Александр Васильевич, д-р мед. наук
220116, Беларусь, г. Минск, пр. Дзержинского, д. 83. Белорусский государственный медицинский университет, 1-я кафедра детских болезней, заведующий. Тел.: (37517)3695761
Prof., Academic Alexander V. Sukalo, MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 220116, Belarus, Minsk, av. Dzerzhynskogo 83. Belarussian State Medical University, 1st Department of Pediatrics, Cheif. Phone: (37517)3695761

Поступила в редакцию: 04.02.2019

Принята в печать: 22.07.2019

Article received: 04.02.2019

Accepted for publication: 22.07.2019