

© И.А. Козыро, А.В. Сукало, 2021
УДК 612.017.1 : 616.61]-053.2

doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-3-61-67

И.А. Козыро, А.В. Сукало*

IgA-НЕФРОПАТИЯ: АНАЛИЗ ТЕМПОВ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

1-я кафедра детских болезней, учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Беларусь

РЕФЕРАТ

Целью исследования явился анализ темпов прогрессирования IgA-нефропатии (IgAN) в детском возрасте и факторов, влияющих на прогноз. В исследование включено 54 ребенка с морфологически верифицированным диагнозом IgAN (36 – мальчиков, 18 – девочек) в возрасте от 2 до 17 лет, находившихся под наблюдением в нефрологическом отделении УЗ «2-я детская городская клиническая больница» Республиканского Центра детской нефрологии и почечной заместительной терапии г. Минска в период с 2013 по 2020 г. Показано участие deGal-IgA1, маркеров активации Т- и В-лимфоцитов, провоспалительных и профибротических молекул в развитии болезни. АГ зарегистрирована у 18 из 54 (33,3 %) детей, ночная АГ – у 11/43 (23,4 %), признаки кардиоремоделирования – у 10/49 (20,4 %). Снижение уровня адипонектина, витамина D, повышение обестатина в сравнении со здоровыми детьми позволяет отнести пациентов с IgAN в группу риска развития кардиоваскулярных нарушений, что предполагает необходимость своевременного контроля и коррекции. В большинстве случаев в детском возрасте IgAN характеризуется доброкачественным течением без признаков прогрессирования. Показана прогностическая значимость высокоактивного нефрита, нарушения функции почек в дебюте болезни, Т1 (тубулярной атрофии/интерстициального фиброза в 25–50 %) по MEST, протеинурии и свыше 0,8 г/сут как факторов риска прогрессирования.

Ключевые слова: IgA-нефропатия, прогрессирование, дети

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

IgA NEPHROPATHY: ANALYSIS OF PROGRESSION IN PEDIATRIC PATIENTS

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

ABSTRACT

The aim of the study was to analyze the rate of progression of IgA nephropathy (IgAN) in childhood and factors affecting prognosis. The study included 54 children with a morphologically verified diagnosis of IgAN (36 boys, 18 girls) aged 2 to 17 years, who were under observation in the nephrology department of the "2nd Children's City Clinical Hospital" of the National Center for Pediatric Nephrology and Renal Replacement therapy in Minsk in the period from 2013 to 2020. The participation of deGal-IgA1, markers of T- and B-lymphocyte activation, pro-inflammatory and pro-fibrotic molecules in the development of the disease has been shown. AG was registered in 18 of 54 (33,3 %) children, nocturnal AG in 11/43 (23,4 %), signs of cardiac remodeling in 10/49 (20,4 %). A decrease in the level of adiponectin, vitamin D, an increase in obestatin in comparison with healthy children makes it possible to attribute patients with IgAN to the risk group for the development of cardiovascular disorders, which implies the need for timely monitoring and correction. In most cases in childhood IgAN is characterized by a benign course without signs of progression. The prognostic significance of highly active nephritis, impaired renal function at the onset of the disease, T1 (tubular atrophy / interstitial fibrosis in 25–50 %) by MEST, proteinuria over 0,8 g/24 hours as risk factors for progression was shown.

Keywords: IgA nephropathy, progression, children

Для цитирования: Козыро И.А., Сукало А.В. IgA-нефропатия: анализ темпов прогрессирования в детском возрасте. *Нефрология* 2021;25(3): 61-67. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-3-61-67

For citation: Kazyra I.A., Sukalo A.V. IgA nephropathy: analysis of progression in pediatric patients. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2021;25(3):61-67 (In Russ.). doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-3-61-67

Контактная информация:

*Козыро И.А. 220116, Беларусь, г. Минск, пр. Дзержинского, д. 83. Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», 1-я кафедра детских болезней. Тел.: +375173695761, e-mail: kozyroia@mail.ru. ORCID 0000-0001-8915-445X

Corresponding author:

*Kazyra I.A. 220116 Belarus, Minsk, av. Dzerzhynskogo 83, Belarussian State Medical University 1st Department of Pediatrics. Phone +375173695761, e-mail: kozyroia@mail.ru. ORCID 0000-0001-8915-445X

ВВЕДЕНИЕ

IgA-нефропатия характеризуется мезангио-пролиферативным воспалением с отложением IgA-содержащих иммунных комплексов. Несмотря на то, что в детском возрасте имеет доброкачественное течение, у взрослых занимает I место среди гломерулопатий как причина терминальной стадии хронической болезни почек (ХБП) в молодом возрасте [1, 2]. Основным диагностическим критерием служит выявление депозитов IgA в клубочках почек в качестве доминантной или кодоминантной экспрессии по отношению к другим иммуноглобулинам (Ig) при оценке иммуногистологии (ИГ), с интенсивностью сигнала выше умеренной ($\geq 2+$). Кроме этого, в 30–100 % возможно также выявление депозитов C3-комплемента и «следовое» свечение Ig других классов [3].

Целью нашего исследования явился анализ темпов прогрессирования IgAN в детском возрасте и факторов, влияющих на прогноз.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 54 ребенка с морфологически верифицированным диагнозом IgAN (36 – мальчиков, 18 – девочек) в возрасте от 2 до 17 лет, находившихся под наблюдением в нефрологическом отделении УЗ «2-я детская городская клиническая больница» Республиканского Центра детской нефрологии и почечной заместительной терапии г. Минска в период с 2013 по 2020 г. Гистологическое описание образцов почечной ткани проводилось с использованием MEST+C классификации 2016 г. [3]. Длительность наблюдения составила от 13 мес до 10 лет. Проанализированы: клинический вариант поражения почек, биохимические данные крови (общий белок, альбумин, мочевины, креатинин, мочевины, холестерин, липидограмма), расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) по формуле Шварца, характер мочевого синдрома (гематурия, протеинурия), суточная экскреция белка с мочой, суточный мониторинг (СМАД) и разовые офисные измерения артериального давления, результаты ЭХО-кардиографии с расчетом массы миокарда, индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) и относительной толщины стенки левого желудочка (ОТСЛЖ), УЗИ сонных артерий с оценкой толщины комплекса интима-медиа (КИМ), морфологические изменения в почечной ткани, а также схемы лечения.

Методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем производителей «Invitrogen» (Австрия), «DRG» (Германия) в сы-

воротке крови определена концентрация факторов сосудистого эндотелиального VEGF и тканевого роста TGF β 1. Провоспалительные медиаторы TNF α , IL1 β , caspase 1, молекулы активации T- и В-лимфоцитов BAFF, RANTES в сыворотке крови исследованы с помощью ИФА тест-систем «R&D Systems Quantikine» (США), уровень адипонектина «DRG» (Германия), лептина и обестатина Fine Test (Китай), витамина D «Euroimmun» (Германия). Концентрация дегалактозилированного иммуноглобулина A1 в сыворотке крови с использованием «Human Galactose-Deficient IgA1» Fine Test (Китай). Постановку реакций проводили в соответствии с инструкциями по применению, прилагаемыми производителями, учет результатов на ИФА-анализаторе «АИФ-М/340» («Витязь», Республика Беларусь) при длине волны 450 нм. Группу контроля составили 36 условно здоровых детей с диагнозом вегетативная дисфункция, находившихся на обследовании в кардиологическом отделении.

Статистический анализ полученных данных осуществляли с помощью программы «Statistica 10.0», Microsoft Excell, SPSS. Рассчитаны медиана (Me) с межквартильным размахом (25 %–75 %), для выявления межгрупповых различий использовали 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

Медиана возраста дебюта IgAN составила 13,5 лет (от 2 до 17 лет). 10 детей до проведения нефробиопсии получали терапию глюкокортикостероидами (ГКС). Показаниями для проведения нефробиопсии были: наличие у пациента симптомокомплекса нефротического или сочетания нефритического и нефротического синдромов, высокоактивного нефрита (нарастание креатинина, мочевины сыворотки крови в динамике, АГ, снижение СКФ), персистирующей протеинурии ненефротического уровня с гематурией.

Клинические и лабораторные данные

У большинства пациентов ($n=22$) клиническая презентация IgAN отмечалась в виде минимального мочевого синдрома – эпизодической макрогематурии с и/или незначительной протеинурией до 0,2 г/сут. У 16 детей гематурия с протеинурией в диапазоне от 0,2 до 0,5 г/сут. У 11 детей протеинурия – свыше 0,5 г/сут. У 5 развился симптомокомплекс нефротического синдрома с гематурией

и/или АГ. У одного мальчика отмечалось 11 эпизодов макрогематурии, при этом суточная экскреция белка с мочой не превышала 0,2 г/сут, но отмечалась АГ. Нарушение функции почек в дебюте заболевания отмечалось у 5 детей, острое повреждение почки – у 1 пациента. На момент последнего исследования прогрессирование (снижение рСКФ менее 60 мл/мин) отмечено в 2 случаях (по ранее использовавшейся классификации ХПН, СКФ – менее 80 в 3 из 54 детей с IgAN).

Артериальная гипертензия по результатам СМАД зарегистрирована у 18 (33,3%) детей. Ночная АГ – у 11 (23,4%). Признаки ремоделирования миокарда – у 10/49 (20,4%).

Морфологические изменения: MEST+C

M1-мезангиальная гиперклеточность в более чем 50% клубочков отмечена у 39 пациентов; E1-эндокапиллярная гиперклеточность – у 2; S1-сегментарный склероз – у 34; T1-тубулярная атрофия и интерстициальный фиброз – в 25–50% у 6; C1-полулуния менее чем в 25% клубочков – у 6 пациентов. Наиболее частой находкой иммуногистологии было присутствие депозитов IgA в комбинации с C3-компонентом комплемента (38 случаев), реже изолированная экспрессия IgA (16/54). Экстракапиллярная пролиферация (ЭП) выявлена в 11,1% (6/54) и ассоциировалась с депозитами C3-комплемента в комбинации с IgA.

Концентрация дегалактозилированного иммуноглобулина А в сыворотке крови

Ряд исследователей в последние годы описывают общность патогенеза IgAN и IgA васкулита Шенлейна–Геноха (ШГ), предполагая участие аберрантного IgA в развитии заболеваний [4, 5]. У детей с IgAN (n=53) концентрация deGal-IgA оказалась значимо выше в сравнении с условно здоровыми детьми группы госпитального контроля (n=35, пациенты кардиологического отделения с диагнозом ВД) (U=495,5, p<0,001). Диапазон колебания концентрации deGal-IgA при IgAN: 0–220,0 нг/мл, Me (25%–75%) 6,4 (0,8–23,6), у здоровых:

0–6,9 нг/мл, Me (25%–75%): 1,0 (0,4–2,5). В качестве групп сравнения deGal-IgA исследован у детей с наследственным нефритом (n=43), где Me (25%–75%): 4,4 (2,8–6,9) и IgA-васкулитом ШГ (n=30): 4,6 (1,0–19,7), значимых различий между группами не получено.

Нами также проведен анализ связи уровня deGal-IgA с общим сывороточным IgA у пациентов с IgAN. Общий IgA сыворотки варьировал в диапазоне 0,95–4,57 г/л (норма 0,44–3,95 г/л), Me 2,25 (ДИ 1,59–2,8). Только у 2 пациентов отмечалось повышение как общего IgA 4,1 и 4,57 г/л, так и deGal-IgA 190,5 и 81,6 соответственно. Связи между высоким уровнем deGal-IgA и повышением общего сывороточного IgA в группе детей с IgAN нами не выявлено.

Полученные данные позволяют предположить возможное участие deGal-IgA1 в иммунопатогенезе IgA-нефропатии у детей.

Концентрация отдельных иммунных молекул в сыворотке крови у детей с IgA-нефропатией

Результаты определения концентрации в сыворотке крови маркеров активации Т- и В-лимфоцитов (RANTES, BAFF), провоспалительных молекул (caspase 1, TNF α , IL1 β), а также маркеров эндотелиальной дисфункции (сосудистого эндотелиального VEGF и тканевого трансформирующего фактора роста TGF1 β) у детей с IgAN и условно здоровых приведены в табл. 1.

Концентрация маркеров активации Т- и В-лимфоцитов (RANTES, BAFF), провоспалительных молекул (caspase 1, TNF α), а также маркеров эндотелиальной дисфункции (тканевого трансформирующего фактора роста TGF1 β) у детей с IgAN оказалась значимо выше в сравнении со здоровыми, что отражает их вклад в развитие заболевания.

Исследование отдельных показателей метаболического статуса у детей с IgAN

Результаты исследования отдельных показателей метаболического статуса (адипонектина,

Таблица 1 / Table 1

Результаты исследования иммунных молекул у детей с IgAN и условно здоровых **The results of the study of immune molecules in children with IgAN in comparison with healthy children**

Показатели	Группа 1, n=53	Группа 2, n=36	Статистическая значимость различий
VEGF, пг/мл	146,0 (105,0–200,0)	125,0 (122,5–205,0)	U=924,5, p=0,69
TGF1 β , пг/мл	349,3 (104,2–856,4)	140,0 (120,0–150,0)	U=219,0, p<0,001
RANTES, нг/мл	518,4 (443,2–750,0)	460,0 (365,0–480,0)	U=529,0, p<0,001
BAFF, пг/мл	474,7 (316,0–747,8)	150,0 (125,0–250,0)	U=144,0, p<0,001
Caspase 1, пг/мл	148,5 (110,0–180,0)	50,0 (45,0–70,0)	U=124,0, p<0,001
IL1 β , нг/мл	11,75 (4,9–19,0)	13,8 (7,3–16,3)	U=920,5, p=0,67
TNF α , нг/мл	20,3 (12,6–31,2)	40,0 (31,2–42,5)	U=409,5, p<0,001

Таблица 2 / Table 2

**Сравнение показателей адипоцитокинового статуса группы детей с IgAN
и условно здоровых детей, Me (25 %–75 %)**

**The results of the study of adipocytokines in children with IgAN
in comparison with healthy children**

Показатели	Группа 1, n=53	Группа 2, n=30	Статистическая значимость различий
Адипонектин, нг/мл	37,0 (29,5–52,4)	83,9 (44,3–177,6)	U=465,0, p=0,002
Лептин, пг/мл	1144 (637,0–1587,0)	1289,8 (506,0–1799,3)	U=757,0, p=0,7
Обестатин, пг/мл	281,0 (242,3–325,5)	69,3 (48,4–252,0)	U=198,5, p<0,001
Витамин D, нг/мл	13,4 (9,6–17,6)	20,9 (12,7–30,4)	U=430,5, p<0,001

лептина, обестатина, витамина D 25(OH)D в сыворотке крови детей с IgAN и условно-здоровых (n=30) представлены в табл. 2.

Значимое снижение уровня адипонектина, витамина D и повышение обестатина отмечено у пациентов с IgAN в сравнении со здоровыми.

Признаки структурной перестройки миокарда по результатам расчётных индексов массы миокарда (ИММЛЖ) и относительно толщины стенки левого желудочка (ОТСЛЖ) выявлены у 10 человек: ремоделирование миокарда ЛЖ концентрическое – у 5, гипертрофия миокарда ЛЖ дилатационная – у 4, врожденный порок сердца (ВПС, ДМПП) – у одного, в то время как по УЗИ результатам только у двоих обнаружены изменения – ВПС у одного и размер полости правого желудочка свыше 95 центили у одного ребенка. Расчет массы миокарда, ИММЛЖ и ОТСЛЖ считается ранним предиктором начальных признаков ремоделирования миокарда в сравнении с описанием УЗИ сердца. У

детей с IgA толщина КИМ в мм: Me (25%–75%) справа – 0,4 (0,4–0,5), слева – 0,45 (0,4–0,5) без значимых различий в сравнении со здоровыми.

Лечение

Целью лечения пациентов с IgAN является купирование активных проявлений болезни и предупреждение прогрессирования [6]. За время наблюдения все наши пациенты пришли к назначению лечения иАПФ или блокаторами рецепторов к ангиотензину (БРА) с антипротеинурической и ренопротективной целью с учетом наличия протеинурии. Дети с изолированной гематурией в дебюте болезни находились под динамическим наблюдением врача-нефролога и медикаментов не получали, с момента появления протеинурии назначались иАПФ или БРА. Рыбий жир курсом до двух лет был назначен 8 детям. 15 человек получили преднизолон, ГКС в комбинации с цитостатиком – 11 детей.

Анализ темпов прогрессирования

Прогрессирование отмечено в 2 случаях (по ранее использовавшейся классификации ХПН в 3) из 54 детей с IgAN. Распределение пациентов с IgAN с прогрессированием в зависимости от наличия факторов риска приведено в табл. 3.

Риск прогрессирования у пациентов с IgAN в зависимости от наличия негативного фактора (0 – отсутствует, 1 – имеется) представлен в табл. 4.

Полученные результаты подтверждают данные литературных источников о медленном прогрессировании IgAN в детском возрасте. Однако, если сравнить результаты 10-летней «почечной выживаемости» при IgAN и фокально-сегментарном гломерулосклерозе (ФСГС), то можно отметить отсутствие существенных различий в прогрессировании между этими болезнями. Так, однолетняя «почечная выживаемость» [выживаемость, % (SE%)] у детей с ФСГС составляет 98,1 % (1,8%), в то время как с IgAN 100 % (-), 3-летняя – 89,3 % (4,6%) против 100 % (-), 5-летняя – 89,3 % (4,6%) против 100 % (-), а 10-летняя – 67,4 % (11,5%) против 61,9 % (18,5%) при IgAN.

Таблица 3 / Table 3

**Распределение пациентов с IgAN с
прогрессированием в зависимости
от наличия факторов риска**

**Distribution of patients with IgAN with progression
depending on the presence of risk factors**

Фактор		Прогрессирование		Всего
		нет	есть	
Лечение до нефробиопсии	0	42	1	43
	1	9	1	10
Нарушение функции почек в дебюте болезни	0	48	1	49
	1	4	1	5
Т (MEST) (тубулярная атрофия/интерстициальный фиброз)	0	47	1	48
	1	5	1	6
Протеинурия >0,8 г/сут	0	41	0	41
	1	11	2	13
pСКФ <105 мл/мин	0	46	0	46
	1	6	2	8
ЛПОНП <0,5 ммоль/л	0	15	0	15
	1	6	1	7

Таблица 4 / Table 4

Риск прогрессирования у пациентов с IgAN в зависимости от наличия негативного фактора
Risk of progression in patients with IgAN depending on the presence of a negative factor

Фактор		Риск прогрессирования	95% ДИ AP	p	OP
Лечение до нефробиопсии	0	0,024	0,001–0,123	0,345	4,2
	1	0,100	0,003–0,445		
Нарушение функции почек в дебюте болезни	0	0,020	0,001–0,109	0,178	10,0
	1	0,200	0,005–0,716		
Т (тубулярная атрофия/интерстициальный фиброз) по классификации MEST	0	0,021	0,001–0,111	0,218	8,0
	1	0,167	0,004–0,164		
Протеинурия >0,8 г/сут	0	0,000	0,000–0,086	0,055	–
	1	0,154	0,019–0,455		
pСКФ < 105 мл/мин	0	0,000	0,000–0,077	0,020	–
	1	0,250	0,032–0,651		
ЛПОНП < 0,5 ммоль/л	0	0,000	0,000–0,218	0,318	–
	1	0,143	0,004–0,479		

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным ряда авторов, неблагоприятный прогноз IgAN ассоциируется с АГ, нарушением почечной функции, выраженной протеинурией в дебюте болезни, тяжелым гистопатологическим поражением и персистирующей протеинурией в динамике [1–6]. В целом, в детском возрасте IgAN характеризуется доброкачественным течением, что также демонстрируют полученные нами данные. У большинства наших пациентов (70,4%) клиническая презентация IgAN отмечалась в виде невыраженного мочевого синдрома – эпизодической макрогематурии с персистирующей микрогематурией в сочетании с незначительной протеинурией до 0,5 г/сут, что также согласуется с данными исследований крупных центров [7–9]. Менее чем у трети пациентов выявляется АГ, морфологически M1, назначения иммуносупрессивной терапии не требуется. Несмотря на 11 эпизодов макрогематурии и наличие АГ у одного из пациентов, уровень протеинурии не превышал 0,2 г/сут, и в течение периода детства признаков прогрессирования ХБП не отмечалось.

У 16 детей (включая 5 пациентов с НС и гематурией) протеинурия превысила 0,5 г/сут, АГ выявлена у половины, M1, S1 отмечались практически у всех, T1 – у 30%. У пациентов этой подгруппы отмечено прогрессирование ХБП. Описываем течение IgAN у «прогрессоров». У девочки И. манифестация IgAN случилась с минимального мочевого синдрома в 9-летнем возрасте. В течение периода наблюдения (8 лет) сохранялась протеинурия ненефротического уровня (до 1 г/сут), АГ не отмечалось, морфологически M1E0S1T1, получала только иАПФ с антипротеинурической и ренопротективной целью без иммуносупрессивной терапии.

У мальчика Л. – дебют IgAN с гематурией с протеинурией в 10-летнем возрасте, прогрессирование протеинурии до нефротического уровня. Морфологически – ФСГС, M1E1S1T1, клинически гормонорезистентный НС с АГ, гематурией, сопутствующий метаболический синдром, гиперурикемия. В терапии – преднизолон в сочетании с циклоспорином А, иАПФ с положительной динамикой.

У мальчика К. – дебют гематурии с протеинурией в 11-летнем возрасте, прогрессирование до гормонорезистентного НС с гематурией, АГ и нарушением функций почек, морфологически ФСГС, M1E0S1T1, фиброзное полулуние. Получал преднизолон в сочетании с циклоспорином А, иАПФ с положительной динамикой.

Наличие протеинурии более 0,5 г/сут, АГ, снижения pСКФ ниже 60 мл/мин, сегментарного склероза, тубулярной атрофии (интерстициального фиброза), эндокапиллярной гиперклеточности, фиброзных полулуний, высокоактивного нефрита, нарушение почечных функций, гормонорезистентности позволяет отнести таких пациентов в группу высокого риска прогрессирования болезни.

Среди наших пациентов преобладающими гистопатологическими изменениями были мезангиальная гиперклеточность M1 и сегментарный склероз S1, в отличие от взрослых, где ведущими являются хронические тубулоинтерстициальные и сосудистые патологии. По данным ряда работ, эндокапиллярная гиперклеточность (E1) коррелирует с уровнем протеинурии и необходимостью в ИС-терапии, что отмечалось у одного из наших пациентов. Наиболее частой находкой иммуногистологии было присутствие депозитов IgA в комбинации с C3-комплемента (68%), реже только

IgA (32%), достаточно редко (11,1%) встречались C1. ЭП ассоциировалась с депозитами C3-комплемента в комбинации с IgA у всех детей, что соответствует данным большинства исследователей [1–3, 7, 8]. Гистологическое исследование почечной ткани показано для определения не только степени тяжести поражения, но и прогнозирования течения заболевания. Собственные результаты показывают прогностическую значимость наличия у пациента T1 (тубулярной атрофии, интерстициального фиброза в 25–50%).

Повышение в сыворотке крови концентрации deGal-IgA1 у детей с IgAN позволяет предположить его участие в иммунопатогенезе заболевания. На сегодняшний день определение концентрации deGal-IgA1 выглядит довольно многообещающим в плане диагностики, однако наличие deGal-IgA1 у здоровых родственников пациента без клинических проявлений болезни не позволяет использовать только уровень deGal-IgA крови, а диктует необходимость поиска дополнительных неинвазивных биомаркеров. Дефект гликозилирования IgA может быть генетически опосредован, а реализация болезни случится под влиянием других факторов. Определение антител к aberrантно-му deGal-IgA1 также в ряде случаев может прояснить клиническую ситуацию. Нами выявлено повышение концентрации deGal-IgA1 в сыворотке крови у детей с IgAN и показана корреляция с уровнем протеинурии. По данным R. Corro и соавт., депозиты, содержащие deGal-IgA1, главным образом локализуясь в мезангии и капиллярах, помогают в дифференциальной диагностике IgAN и нефрита ШГ от других вариантов гломерулопатий [4, 7, 8].

Полученные собственные результаты позволяют рекомендовать исследовать концентрацию deGal-IgA1, маркеров активации лимфоцитов RANTES, BAFF, провоспалительных молекул (caspase 1, TNF α), а также маркеров эндотелиальной дисфункции (TGF β) в сыворотке крови у детей с IgAN в качестве дополнительных критериев диагностики болезни.

Своевременное выявление маркеров быстрого прогрессирования и неблагоприятного течения болезни является ключевым звеном в выборе метода терапии и дальнейшей тактики ведения пациентов, что на практике нередко представляет значительные трудности. По мнению R. Corro, IgAN у детей больше не относится к редким и «доброкачественным» заболеваниям, а считается нефритом с различными проявлениями и исходами. Решение о начале и выборе лечения зависит

от индивидуального риска прогрессирования. В клиническом руководстве KDIGO 2012 г. указано, что факторы риска прогрессирования IgAN одинаковы как у детей, так и у взрослых, и предлагается следовать рекомендациям для взрослых [5]. Однако в 2017 г. KDIGO не включает обновленную информацию для детей с IgAN из-за низкого уровня доказательности. R. Corro выносит на обсуждение: почему рекомендации KDIGO плохо подходят для лечения детей с IgAN, и есть необходимость в разработке новых моделей прогнозирования прогрессирования IgAN для определения тактики в детском возрасте. Выявление различных уровней риска у детей с IgAN может персонализировать выбор доступных лекарств и способствовать использованию новых таргетных методов лечения [10].

Прогрессирование ХБП утяжеляет прогноз пациента в отношении рисков кардиоваскулярных (КВ) осложнений. Частой причиной смертности детей с терминальной ХБП являются сердечно-сосудистые болезни. Поражение сердечно-сосудистой системы обусловлено ранним формированием как традиционных (АГ, дислипидемия), так и нефрогенных факторов (характер почечной патологии, нарушение функций почек и пр.). АГ, ремоделирование миокарда, метаболические нарушения (снижение уровня адипонектина, витамина D, повышение обесatina) относят пациентов с IgAN в группу риска раннего развития КВ-нарушений [11].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В детском возрасте в большинстве случаев IgAN имеет низкие темпы прогрессирования и не приводит к полной утрате функции почек. Риск быстрого прогрессирования и наступления терминальной стадии ХБП повышается у пациентов с высокоактивным нефритом, нарушением функции почек в дебюте болезни, протеинурией свыше 0,8 г/сут, при наличии T1 (тубулярной атрофии, интерстициального фиброза в 25–50%) в биоптате. Показано возможное участие deGal-IgA1, факторов активации T- и B-лимфоцитов (RANTES, BAFF), провоспалительных молекул (TNF α , caspase 1), маркеров эндотелиальной дисфункции (TGF β) в развитии заболевания. АГ (зарегистрированная в 33,3% случаев, ночная АГ – в 23,4%, признаки кардиоремоделирования – в 20,4%), а также снижение уровня адипонектина, витамина D, повышение обесatina позволяют отнести пациентов с IgAN в группу риска раннего развития КВ-нарушений, что определяет необходимость

своевременной диагностики и коррекции для предупреждения прогрессирования изменений.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Boyd JK, Cheung CK, Molyneux K et al. An update on the pathogenesis and treatment of IgA nephropathy. *Kidney Int* 2012; 81: 833–843
2. Suzuki H, Kiryluk K, Novak J et al. The pathophysiology of IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 1795–803
3. Trimarchi H, Barratt J, Cattran DC, Cook HT, Coppo R. Oxford Classification of IgA nephropathy 2016: an update from the IgA Nephropathy Classification Working Group. *Kidney Int* 2017;91(5):1014–1021. doi: 10.1016/j.kint.2017.02.003. Epub 2017 Mar 22
4. Kiryluk K, Moldoveanu Z, Sanders JT et al. Aberrant glycosylation of IgA1 is inherited in both pediatric IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Kidney Int* 2011 Jul;80(1):79–87. doi: 10.1038/ki.2011.16. Epub 2011 Feb 16
5. Сукало АВ, Козыро ИА. Особенности течения нефрита, ассоциированного с IgA-васкулитом Шенлейна-Геноха у детей. *Нефрология* 2020;24(3):64–71. <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2020-24-3-64-71>
6. Sukalo AV, Kazyra IA. Characteristics of the course of nephritis associated with IgA-vasculitis Henoch-Schoenlein in children. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2020;24(3):64–71. (In Russ.) <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2020-24-3-64-71>
7. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. Chapter 10: immunoglobulin A nephropathy. *Kidney Int Suppl* 2012;2: S209–S217. doi:10.1038/kisup.2012.23
8. Coppo R. Biomarkers and targeted new therapies for IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2017 May;32(5):725–731. doi: 10.1007/s00467-016-3390-9
9. Coppo R. Clinical and histological risk factors for progression of IgA nephropathy: an update in children, young and adult patients. *J Nephrol* 2017 Jun;30(3):339–346. doi: 10.1007/s40620-016-0360-z
10. Cambier A, Gleeson P, Flament H, Le Stang M, Monteiro R. New therapeutic perspectives for IgA nephropathy in children. *Pediatr Nephrol* 2021;36(3):497–506. doi: 10.1007/s00467-020-04475-w
11. Coppo R. Treatment of IgA nephropathy in children: a land without KDIGO guidance. *Pediatr Nephrol* 2021;36(3):491–496. doi: 10.1007/s00467-020-04486-7

11. Lalan S, Jiang S, Derek K Ng, Kupferman F, Warady B, Furth S, Mitsnefes M. Cardiometabolic Risk Factors, Metabolic Syndrome, and Chronic Kidney Disease Progression in Children. *J Pediatr* 2018;202: 163–170. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.06.007

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

Сведения об авторах:

Доц. Козыро Инна Александровна, канд. мед. наук
220116, Беларусь, г. Минск, пр. Дзержинского, д. 83. Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», 1-я кафедра детских болезней. Тел.: +375173695761, e-mail: kozyroia@mail.ru. ORCID 0000-0001-8915-445X

Академик Национальной Академии Наук Беларуси Сукало Александр Васильевич, д-р мед. наук
220116, Беларусь, г. Минск, пр. Дзержинского, д. 83. Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», 1-я кафедра детских болезней, зав. кафедрой. Тел.: +375173695761, e-mail: kozyroia@mail.ru. ORCID 0000-0003-3434-5392

Information about authors:

Associate Professor Ina Kazyra MD, PhD
220116 Belarus, Minsk, av. Dzerzhynskogo 83, Belarussian State Medical University 1st Department of Pediatrics. Phone +375173695761, e-mail: kozyroia@mail.ru. ORCID 0000-0001-8915-445X

Academician of National Academy of Sciences Alexander Sukalo MD, PhD, DMedSci
220116 Belarus, Minsk, av. Dzerzhynskogo 83, Belarussian State Medical University 1st Department of Pediatrics. Phone +375173695761, e-mail: kozyroia@mail.ru. ORCID 0000-0003-3434-5392

Поступила в редакцию: 23.02.2021

Принята в печать: 26.03.2021

Article received: 23.02.2021

Accepted for publication: 26.03.2021