

Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi

Maria Koźba-Baranowska

Badanie przebiegu klinicznego zapalenia naczyń
związanego z IgA (d. plamicy Schönleina-Henocha)
u dzieci i młodzieży w regionie łódzkim
w latach 2015-2023.

Rozprawa na stopień doktora w dziedzinie nauk medycznych

Promotor: prof. dr hab. n. med. Marcin Tkaczyk

Łódź, 2026 r.

*Składam serdeczne podziękowania Panu Profesorowi Marcinowi Tkaczykowi
za poświęcony czas, wsparcie merytoryczne i dużą dozę cierpliwości
przy pisaniu tej rozprawy.*

*Szczególne podziękowania składam także Pani Doktor Małgorzacie Stańczyk
za wsparcie, pomoc i wszystkie cenne wskazówki.*

*Ogromnie dziękuję również moim drogim najbliższym: Mężowi, Rodzicom, Bratu-
- za ich wiarę we mnie, która zawsze jest większa niż moja własna.
Bez ich wsparcia nie byłoby tej pracy.*

Spis treści

WYKAZ SKRÓTÓW UŻYTYCH W TEKŚCIE:	5
1. WSTĘP	6
1.1. DEFINICJA ZAPALENIA NACZYŃ ZWIĄZANEGO Z IGA.....	6
1.2. PATOGENEZA ZAPALENIA NACZYŃ ZWIĄZANEGO Z IGA.....	9
1.3. ETIOLOGIA ZAPALENIA NACZYŃ ZWIĄZANEGO Z IGA.....	12
1.4. EPIDEMIOLOGIA ZAPALENIA NACZYŃ ZWIĄZANEGO Z IGA.....	14
1.5. OBJAWY ZAPALENIA NACZYŃ ZWIĄZANEGO Z IGA.....	15
1.6. DIAGNOSTYKA ZAPALENIA NACZYŃ ZWIĄZANEGO Z IGA U DZIECI.....	24
1.7. POSTĘPOWANIE LECZNICZE W ZAPALENIU NACZYŃ ZWIĄZANYM Z IGA.....	31
1.8. POWIKŁANIA ZAPALENIA NACZYŃ ZWIĄZANEGO Z IGA.....	38
1.9. ROKOWANIE W ZAPALENIU NACZYŃ ZWIĄZANYM Z IGA.....	38
1.10. DALSZE MONITOROWANIE CHORYCH PO PRZEBYCIU ZAPALENIA NACZYŃ ZWIĄZANEGO Z IGA. ...	39
2. CEL PRACY	41
3. MATERIAŁY I METODY	43
3.1. RODZAJ BADANIA.....	43
3.1.1. Opis badania i grupa badana.....	43
3.1.2. Kryteria włączenia i wyłączenia z badania.....	44
3.1.3. Skala ciężkości przebiegu zapalenia naczyń związanego z IgA.....	44
3.2. METODY BADAWCZE	46
3.3. METODY ANALIZY STATYSTYCZNEJ	50
4. WYNIKI	52
5. Dyskusja	74
5.1. CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA IGAV WŚRÓD DZIECI W WOJEWÓDZTWIE ŁÓDZKIM.....	74
5.2. CHARAKTERYSTYKA PACJENTÓW Z POSTAWIONYM ROZPOZNANIEM IGAV.....	75
5.3. CHARAKTERYSTYKA CZYNNIKÓW SPUSTOWYCH DLA ZAPALENIA NACZYŃ ZWIĄZANEGO Z IGA. ...	76
5.4. WSKAŹNIKI LABORATORYJNE I ICH ZNACZENIE PREDYKCYJNE W PRZEBIEGU ZAPALENIA NACZYŃ ZWIĄZANEGO Z IGA.....	79
5.5. WYODRĘBNIENIE NOWYCH GRUP RYZYKA NAWROTU I CIĘŻKIEGO PRZEBIEGU CHOROBY.....	84
5.6. WPŁYW OKRESU PANDEMII COVID-19 NA CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA IGAV U DZIECI I JEGO PRZEBIEG.....	85
5.7. OMÓWIENIE SPOSOBU LECZENIA PACJENTÓW Z IGAV.....	87
5.8. IMPLIKACJE KLINICZNE WYNIKAJĄCE Z WYKONANYCH BADAŃ I ANALIZ.....	90
5.9. REKOMENDACJA POSTĘPOWANIA Z PACJENTEM Z IGAV.....	91
5.10. KRYTYCZNE OMÓWIENIE METODYKI BADANIA.....	94
6. WNIOSKI	96
7. BIBLIOGRAFIA	98

8. STRESZCZENIE	107
9. ABSTRACT	110
10. PODZIĘKOWANIA	113
11. SPIS TABEL	114
12. SPIS WYKRESÓW	117
13. SPIS RYCIN	118

Wykaz skrótów użytych w tekście:

AAP – American Academy of Pediatrics- Amerykańska Akademia Pediatrii,
EULAR- European Alliance of Associations for Rheumatology- Europejska Liga do Walki z Reumatyzmem,
FcαRI / CD89- receptor Fc dla immunoglobuliny A typu I,
GKS- glikokortykosteroidy,
ICZMP – Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki,
IGAV/IgAV- IgA Vasculitis- Zapalenie naczyń związane z IgA,
IgAVN- IgA associated vasculitis with nephropathy- Nefropatia wtórna do zapalenia naczyń związanego z IgA,
IGAN/IgAN- IgA Nephropathy- Nefropatia IgA,
IPNA- International Pediatric Nephrology Association- Międzynarodowe Stowarzyszenie Nefrologii Dziecięcej,
IL-6, IL-8- interleukina 6, interleukina 8,
KDIGO- Kidney Disease Improving Global Outcomes- Choroby nerek: Poprawa globalnych wyników,
KIM-1- kidney injury molecule 1, białko związane z uszkodzeniem nerek,
MCP-1- monocyte chemoattractant protein-1, białko chemotaktyczne monocytów 1,
NAG- N-acetyl- β-D-glukozaminidaza- enzym przy uszkodzeniu cewek bliższych,
NLPZ- niesteroidowe leki przeciwzapalne,
PRINTO- Paediatric Rheumatology International Trials Organisation- Międzynarodowa Organizacja Badań nad Reumatologią Dziecięcą,
PRES/PReS- Paediatric Rheumatology European Society- Europejskie Towarzystwo Reumatologii Dziecięcej,
SHARE- Single Hub and Access point for Paediatric Rheumatology in Europe – Europejska Inicjatywa SHARE,
sTfR / CD71 – receptor transferynowy 71,
UAGT- urinary angiotensinogen, angiotensynogen w moczu,
VNIN-1- vimentin-1, białko cytoszkieletu klasy III, marker uszkodzenia komórkowego,
WHO- World Health Organization- Światowa Organizacja Zdrowia.

1. Wstęp

1.1. Definicja zapalenia naczyń związanego z IgA.

Zapalenie naczyń związane z IgA (IgAV, dawniej: *plamica Henocha-Schönleina*; HSP, *Henoch-Schönlein purpura*^{1,2}) jest układowym zapaleniem małych naczyń, którego główną cechą histopatologiczną jest odkładanie kompleksów immunologicznych zawierających IgA1 w zajętych tkankach. Jest autoimmunologicznym schorzeniem dotyczącym głównie populacji dziecięcej, którego częstość występowania wynosi 3-26,7 przypadków na 100 000 dzieci. U dorosłych choroba występuje zdecydowanie rzadziej, a liczba zachorowań wynosi 0,8-1,8 na 100 000 osób na rok²⁻⁴.

W chorobie dochodzi do odkładania kompleksów immunologicznych zawierających immunoglobulinę w klasie A w małych naczyniach krwionośnych. Powoduje to ich zapalenie, zwiększenie przepuszczalności oraz uszkodzenie ścian naczyń⁴⁻⁶. Patogeneza choroby omówiona jest szerzej w dalszej części rozdziału.

Historia opisu jednostki chorobowej sięga XIX wieku — w 1801 roku Wiliam Heberden jako pierwszy opisał przypadek kliniczny odpowiadający objawami choroby Henocha i Schönleina u 5-letniego chłopca. Opisywano wówczas pacjenta z obrzękiem, bólem stawów, krwimoczem, bólem brzucha, smolistymi stolcami i plamistą wysypką na kończynach dolnych. Niespełna czterdzieści lat później, w 1837 roku, niemiecki lekarz Johann Schönlein opisał związek między bólem stawów a krwotoczną osutką u pacjentów z tymi objawami. Natomiast w 1874 roku Eduard Henoch dodał do wcześniejszych opisów obserwacje dotyczące zmian w przewodzie pokarmowym, a później również zmian w nerkach w tym zespole⁷. Kluczową rolę w patogenezie odgrywa immunoglobulina A1, tworząca wspólnie z przeciwciałami IgG kompleksy immunologiczne aktywujące układ dopełniacza, wywołując stan zapalny⁵. W 2012 roku, podczas Międzynarodowej Konferencji Uzgodnieniowej Chapel Hill (Chapel Hill Consensus Conference, CHCC), zaproponowano zaktualizowane nazewnictwo oraz definicje zapaleń naczyń. W ramach nowej klasyfikacji zrezygnowano z eponimu „plamica Schönleina-Henocha” (ang. *Henoch-Schönlein purpura*, HSP), zastępując go terminem „zapalenie naczyń związane z IgA” (ang. *IgA vasculitis*, IgAV), co lepiej

odzwierciedla patogenezę choroby opartą na odkładaniu się kompleksów immunologicznych zawierających immunoglobulinę A².

Pomimo faktu, że zapalenie naczyń związane z IgA (IgAV) stanowi najczęstsze zapalenie naczyń występujące w populacji pediatrycznej, nadal brak jest jednoznacznych, międzynarodowych wytycznych dotyczących optymalnej diagnostyki i leczenia tej jednostki chorobowej u dzieci⁵. Jednym z powodów tego stanu rzeczy jest zazwyczaj samoograniczający się przebieg choroby, który może sprawiać wrażenie, że interwencje terapeutyczne nie są konieczne w każdym przypadku. Niemniej jednak, w części przypadków IgAV może prowadzić do powikłań narządowych, w szczególności nerkowych, co podkreśla potrzebę wczesnej identyfikacji pacjentów z grupy ryzyka oraz wdrożenia odpowiedniego postępowania. Brak jednolitych rekomendacji klinicznych skutkuje istotnym zróżnicowaniem praktyk terapeutycznych pomiędzy ośrodkami, co może wpływać na jakość i efektywność opieki nad pacjentami pediatrycznymi⁸⁻¹⁰.

Europejska inicjatywa SHARE (ang. Single Hub and Access point for Paediatric Rheumatology in Europe), zainicjowana w 2012 roku, miała na celu poprawę i optymalizację opieki nad dziećmi i młodymi dorosłymi z chorobami reumatycznymi wieku rozwojowego w Europie oraz poza jej granicami^{8,11}. Głównym założeniem projektu było opracowanie spójnych zaleceń dotyczących diagnostyki i leczenia tych schorzeń. Szczególną uwagę poświęcono układowym zapaleniom naczyń, które ze względu na swoją rzadkość w praktyce pediatrycznej, wielonarządowy charakter oraz złożoność kliniczną stanowią istotne wyzwanie w opracowywaniu zaleceń opartych na wiarygodnych danych naukowych. Panel ekspertów, po wnikliwej analizie dostępnej literatury, jednoznacznie uznał, że kryteria klasyfikacyjne opracowane w Ankarze w 2008 roku i zatwierdzone przez European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR), Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) i Paediatric Rheumatology European Society (PReS), powinny być stosowane do klasyfikacji IgAV. Jednocześnie podkreślono, że kryteria klasyfikacyjne nie powinny być wykorzystywane jako narzędzie diagnostyczne⁹.

Podstawą rozpoznania jest wystąpienie skazy naczyniowej oraz jednego z 4 kryteriów dodatkowych, zgodnie z wytycznymi EULAR /PRINTO/PReS 2010^{6,9}.

Tabela 1. Kryteria klasyfikacji zapalenia naczyń związanego z IgA wg EULAR /PRINTO/PReS 2010^{6,9}.

Plamica (kryterium konieczne)	plamica wyczuwalna dotykiem lub wybroczyny, przewaga na kończynach dolnych; brak związku z trombocytopenią
<u>Plus co najmniej 1 z 4 następujących objawów:</u>	
Ból brzucha	rozlany, ostry, kolkowy ból brzucha, może wystąpić wgłobienie i krwawienie z przewodu pokarmowego
Pozytywny wynik badania histologicznego	leukocytoklastyczne zapalenie naczyń skórnych z przewagą złogów IgA, lub w biopsji nerki: kłębuszkowe zapalenie nerek z przewagą złogów IgA
Ból stawów lub zapalenie stawów	ostre zapalenie stawów – ból, obrzęk i ograniczenie ruchu lub tylko ostry ból
Cechy zajęcia nerek	białkomocz >0,3 g/d lub test paskowy na obecność białka >2++, erytrocyty w moczu >5 wpw, lub wałeczki erytrocytarne

d – doba, EULAR – European League Against Rheumatism, IgA – immunoglobulina A, PRINTO – The Paediatric Rheumatology International Trials Organisation, PRES – Paediatric Rheumatology European Society, wpw – w polu widzenia

na podstawie: Ozen S., Pistorio A., Iusan S.M. i wsp.: EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. *Ann. Rheum. Dis.*, 2010; 69: 798–806.

Badania laboratoryjne odgrywają rolę wspomagającą w diagnostyce i monitorowaniu przebiegu IgAV, umożliwiając ocenę stanu ogólnego pacjenta, skuteczności leczenia oraz wczesne wykrywanie potencjalnych powikłań. Choć przebieg choroby u większości pacjentów jest łagodny i samoograniczający, konieczne jest zachowanie szczególnej

czujności klinicznej ze względu na ryzyko wystąpienia poważnych powikłań, zwłaszcza ze strony przewodu pokarmowego i nerek. Wśród powikłań gastroenterologicznych opisywane są m.in. krwawienia z przewodu pokarmowego, wgłobienia jelit oraz perforacje. Z kolei objawy nefropatii związanej z IgAV stwierdza się, w różnym czasie od początku choroby, nawet u 60% dzieci¹.

1.2. Patogeneza zapalenia naczyń związanego z IgA.

W celu wyjaśnienia patomechanizmów występowania zapalenia naczyń związanego z IgA zastosowano różne metody analizy genetycznej. Badania genomowe wykazały związek między IgAV a określonymi loci HLA, takimi jak HLA-DQA1, DQB1 oraz DRB101:11/B113. Sugeruje to, że predyspozycje genetyczne mogą odgrywać istotną rolę w rozwoju choroby¹²⁻¹⁵. Chorwackie badanie na grupie pacjentów pediatrycznych z 2024 roku potwierdziło istotny udział predyspozycji genetycznych, wykazując zwiększoną częstość alleli HLA-A03, HLA-B27 oraz HLA-DRB1-12 wśród dzieci z IgAV, wskazując także na związki określonych podtypów DRB1 z zajęciem przewodu pokarmowego i rozwojem nefropatii¹³. Dodatkowo, w badaniu hiszpańskim z 2015 roku¹⁵ potwierdzono powiązanie między występowaniem IgAV z obecnością ludzkich antygenów leukocytarnych (HLA) klasy II, w szczególności HLA-DRB1-01. Ta sama grupa zbadała również próbki 349 hiszpańskich pacjentów z zapaleniem naczyń IgA, stwierdzono wówczas u nich istotnie częstsze występowanie allelu HLA-B-41:02¹⁶.

Od 2002 roku opublikowano szereg doniesień sugerujących związek pomiędzy zapaleniem naczyń związanym z IgA a polimorfizmami genów niezwiązanych z układem HLA. Amoli i wsp. wykazali istotną korelację pomiędzy obecnością allelu 2 genu antagonisty receptora interleukiny 1 (ILRN*2) a występowaniem ciężkich powikłań nerkowych, takich jak zespół nerczycowy, ostra niewydolność nerek oraz przewlekła niewydolność nerek. W badaniu odnotowano również znaczący związek pomiędzy polimorfizmem genu kodującego interleukinę 8 (IL-8) a ryzykiem rozwoju powikłań nerkowych u pacjentów z IgAV¹⁷.

Zintegrowana analiza różnych wariantów genetycznych w kontekście konkretnego fenotypu choroby zyskuje na znaczeniu jako narzędzie wspomagające opracowanie strategii diagnostycznych i terapeutycznych w IgAV. Mimo rosnącej liczby publikacji

dotyczących udziału genów spoza regionu HLA w patogenezie oraz progresji choroby, to geny zlokalizowane w obrębie układu HLA pozostają najbardziej jednoznacznie związane z ryzykiem rozwoju zapalenia naczyń związanego z IgA¹⁴.

W patogenezie IgAV kluczową rolę odgrywa odkładanie się kompleksów immunologicznych zawierających IgA w ścianach małych naczyń krwionośnych¹⁸.

U podstaw patomechanizmu IgAV leżą nieprawidłowości strukturalne IgA, w szczególności zaburzenia w glikozylacji podklasy IgA1, polegające na deficycie galaktozy w łańcuchach cukrowych. Nieprawidłowo galaktozylowana IgA1 (tzw. Gd-IgA1) wykazuje tendencję do tworzenia kompleksów immunologicznych poprzez wiązanie autoprzeciwciał klasy IgG, które rozpoznają odsłonięte epitopy N-acetylogalaktozaminy. Kompleksy te krążą we krwi i tworzą depozyty w mikrokrażeniu, prowadząc do lokalnej aktywacji układu dopełniacza.

Dochodzi do aktywacji lektyny wiążącej mannan oraz alternatywnego szlaku układu dopełniacza. Aktywacja klasycznego szlaku dopełniacza odgrywa mniejszą rolę, co tłumaczy się niewielkim udziałem IgG i brakiem aktywacji C1q przez IgA. W wyniku aktywacji dopełniacza dochodzi do generowania produktów takich jak C3a, C5a oraz kompleksu atakującego błonę (MAC, C5b-9), które indukują lokalne uszkodzenie śródbłonna, zwiększenie przepuszczalności naczyń i nacieki zapalne z udziałem neutrofilów. Te procesy mogą doprowadzić do leukocytoklastycznego zapalenia naczyń¹⁸.

U pacjentów z nerkowymi powikłaniami IgAV obserwuje się obecność tzw. galaktozonioborowego IgA1 (Gd-IgA1), w których region zawierający łańcuchy O-glikozylowane wykazuje deficyt galaktozy¹⁹. Gd-IgA1 cechuje się zwiększoną zdolnością wiązania do komórek mezangialnych w porównaniu z prawidłowo glikozylowaną IgA1, co sugeruje, że ta modyfikacja strukturalna jest kluczowa w inicjowaniu uszkodzenia naczyń i tkanki nerkowej²⁰.

Co więcej, kompleksy immunologiczne zawierające Gd-IgA1, wyizolowane od pacjentów z nefropatią związaną z zapaleniem naczyń IgA (IgAVN), wykazują wysokie powinowactwo do komórek mezangialnych, co dodatkowo wspiera hipotezę o roli IgA1 jako kluczowego elementu reakcji autoimmunologicznej w IgAV²¹.

Fc α RI (receptor dla fragmentu Fc immunoglobuliny A) pełni funkcję dwukierunkową, wykazując zarówno działanie prozapalne, jak i przeciwzapalne^{22,23}. Receptor ten ulega ekspresji na różnych typach komórek układu odpornościowego, m.in. monocytach, makrofagach oraz komórkach dendrytycznych obecnych w obrębie jelit.

Związywanie kompleksów immunologicznych zawierających monomeryczne domeny Fc IgA z dystalną częścią błonową Fc α RI inicjuje aktywację szlaków sygnałowych, prowadzących do nasilenia odpowiedzi zapalnej. Z kolei oddziaływanie monomerycznego IgA z Fc α RI prowadzi do aktywacji hamującej kaskady sygnałowej ITAM (*immunoreceptor tyrosine-based activation motif*), co promuje mechanizmy przeciwzapalne. W konsekwencji nadmierne formowanie kompleksów immunologicznych IgA lub kompleksów opsonizujących (bakteria–IgA) skutkuje nadmierną aktywacją komórek efektorowych poprzez Fc α RI, co może prowadzić do poważnych uszkodzeń tkanek, obserwowanych w przebiegu przewlekłych stanów zapalnych i chorób autoimmunizacyjnych²⁴.

W następstwie zapalnego uszkodzenia ścian naczyń krwionośnych dochodzi do przezśródbłonkowej migracji neutrofilii. Czynniki wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF) zwiększa przepuszczalność naczyń oraz ułatwia migrację komórek zapalnych z łożyska naczyniowego, a jego ekspresja wiązana jest z patogenezą IgA-zależnego zapalenia naczyń²⁵. Ponadto kompleksy immunologiczne nasilają produkcję składników C3 i C5 układu dopełniacza w komórkach śródbłonka, stymulując ekspresję prozapalnych mediatorów, takich jak interleukina 8 (IL-8), selektyna E oraz cząsteczka adhezyjna ICAM-1²⁶.

Profil cytokinowy uczestniczący w patogenezie IgAV oraz nefropatii związanej z zapaleniem naczyń IgAV przedstawiono w tabeli nr 2¹⁴.

Tabela 2. Profil cytokinowy w IgAV oraz nefropatii związanej z zapaleniem naczyń IgA¹⁴.

	Zapalenie naczyń związane z IgA (IgAV)	Nefropatia związana z zapaleniem naczyń IgA
IL-1 β	Wzrost	Wzrost
IL-2	Bez zmian	Bez zmian

IL-4	Wzrost	Wzrost
IL-6	Wzrost/Bez zmian	Wzrost/Bez zmian
IL-8	Wzrost	Wzrost
IL-9	Bez zmian	Brak informacji
IL-10	Bez zmian/Obniżenie	Bez zmian/Obniżenie
IL-12p70	Bez zmian	Bez zmian
IL-17A	Wzrost	Wzrost
IL-23	Bez zmian	Brak informacji
TNF- α	Wzrost/Bez zmian/Obniżenie	Bez zmian/Obniżenie
IFN- γ	Wzrost	Wzrost/Bez zmian

W patogenezie nefropatii wtórnej do IgAV istotną rolę odgrywa IgA1. Dominującym zaburzeniem jest odkładanie się IgA1 i C3 w mezangium i komórkach śródbłonna^{1,19-21}. U pacjentów z nefropatią obserwuje się dominujące odkładanie się ubogiego w galaktozę IgA1, w porównaniu do chorych bez zajęcia nerek i osób zdrowych^{14,19-21}. Uważa się jednak, że samo zaburzenie glikozylacji IgA1 nie jest wystarczające do wystąpienia IgAV/IgAVN, dopiero stymulacja antygenowa, na przykład w przebiegu infekcji dróg oddechowych i/lub przewodu pokarmowego powoduje zwiększoną syntezę nieprawidłowej IgA1, co z kolei jest bodźcem do powstania autooprzeciwciał IgG skierowanych przeciwko nieprawidłowej IgA1 i kompleksów immunologicznych^{19,27-31}.

1.3. Etiologia zapalenia naczyń związanego z IgA.

Etiologia IgAV jest złożona i wieloczynnikowa, obejmująca komponenty genetyczne, środowiskowe i antygenowe¹. Jak wcześniej przytoczono, w analizach genomowych wykazano związek między IgAV a HLA-DQA1, DQB1 oraz DRB101:11/B113¹⁴.

W przeważającej liczbie przypadków pacjenci zgłaszają przebycie wcześniejszych infekcji – najczęściej dotyczących górnych dróg oddechowych, ale również przewodu pokarmowego (nieżyt żołądkowo-jelitowy) oraz zapaleń gardła – które mogą pełnić rolę czynnika inicjującego rozwój IgAV^{27,29}. W około 30% przypadków nefropatii związanej

z IgAV odnotowano przebyty epizod infekcji o etiologii *Streptococcus pyogenes* (grupa A)²⁸.

Wśród innych potencjalnych czynników infekcyjnych wymienia się m.in. wirusy Coxsackie, wirusy zapalenia wątroby typu A i B, *Mycoplasma pneumoniae*, parwowirusa B19, wirusa Epsteina-Barr (EBV), *Helicobacter pylori*, *Yersinia spp.*, *Shigella spp.*, *Salmonella spp.*, *Brucella spp.*, *Legionella spp.*, *Campylobacter spp.*, wirusa ospy wietrznej (VZV), wirusy paragrypy, wirusy grypy typu A i B, wirusa SARS-CoV-2, RSV, rotawirusy, cytomegalowirusa (CMV) oraz adenowirusy^{28,29}.

Poza czynnikami infekcyjnymi, w literaturze wskazuje się również na udział innych potencjalnych bodźców immunologicznych, takich jak leki, szczepionki, alergie (zarówno wziewne jak i pokarmowe) czy jad owadów^{1,14,30}. Reakcje alergiczne mogą wywalać mechanizmy nadwrażliwości immunologicznej, głównie typu III, tworząc kompleksy immunologiczne zawierające IgA^{2,5}.

Analiza danych z międzynarodowej bazy nadzoru farmakoterapeutycznego z 2021 roku³⁰ pozwoliła na identyfikację grupy leków podejrzewanych o udział w inicjacji IgAV. Do najczęściej zgłaszanych należały antybiotyki, szczepionki oraz leki immunomodulujące – w szczególności inhibitory TNF- α , wymienione w tabeli nr 3.

Tabela 3. Raportowane rodzaje leków, jako czynnik inicjujący IgAV³⁰.

Szczepionki	Antybiotyki	Inhibitory TNF- α	Inne leki
MMR	Amoksylicyna	Adalimumab	Furosemid
WZW B	Amoksylicyna z kwasem klawulanowym	Infliximab	Paracetamol
WZW A	Ceftriakson		Ketoprofen
Grypa	Klarytromycyna		Kwas niflumowy
DTP	Ciprofloksacyna		Allopurinol
DTP+polio	Norfloksacyna		
Menigokoki	Sulfametaksazol i Trimetoprim		
	Dosycyklina		

MMR- Measles, Mumps, Rubella (odra, świnka, różyczka); WZW A- wirusowe zapalenie wątroby typu A; WZW B- wirusowe zapalenie wątroby typu B, DTP- Diphtheria, Tetanus, Pertussis (błonica, tężec, krztusiec).

1.4. Epidemiologia zapalenia naczyń związanego z IgA.

Zapalenie naczyń związane z IgA stanowi rzadkie schorzenie z grupy układowych zapaleń naczyń, które najczęściej występuje u dzieci, aczkolwiek obserwuje się je również w populacji młodzieży oraz dorosłych. Na tle innych autoimmunologicznych zapaleń naczyń, IgAV pozostaje najczęstszym typem tego schorzenia w wieku dziecięcym. Roczna zapadalność w tej grupie wynosi od 3 do 27 przypadków na 100 000 dzieci^{3,32,33}, przy czym szczyt zachorowań przypada na wiek 4–7 lat, ze średnim wiekiem zachorowania wynoszącym około 6 lat³⁴. Szacuje się, że około 3 przypadki na 100 000 dzieci występują przed ukończeniem 10. roku życia¹. Zgodnie z obserwacjami klinicznymi, IgAV wykazuje sezonową zmienność w częstości występowania – przypadki choroby częściej diagnozowane są w okresie jesienno-zimowym oraz wiosennym, co może być związane z większą ekspozycją na infekcje dróg oddechowych¹. Choroba występuje częściej u płci męskiej – u dzieci zapadalność u chłopców jest wyższa niż u dziewcząt¹.

Dla porównania, w populacji osób dorosłych częstość występowania IgAV jest znacznie niższa i waha się od 0,8 do 1,8 przypadków na 100 000 osób rocznie³. IgAV najczęściej diagnozowana jest u osób w średnim wieku, jednak zakres wieku zachorowań jest szeroki i obejmuje przedział od 20. do 80. roku życia³⁴.

Należy zaznaczyć, iż rozbieżności w danych epidemiologicznych mogą wynikać z braku ujednoczonego podejścia diagnostycznego przed rokiem 2019, tj. przed opublikowaniem wytycznych konsensusu SHARE⁸, które wprowadziły standaryzację rozpoznania choroby.

Przebieg kliniczny IgAV różni się istotnie w zależności od wieku pacjentów. U dzieci choroba zwykle ma łagodniejszy charakter i w większości przypadków wymaga jedynie leczenia objawowego. U dorosłych natomiast przebieg jest częściej cięższy, z większą częstością zajęcia nerek i ryzykiem progresji do przewlekłej choroby nerek³⁴.

W odniesieniu do rokowania, dostępne dane sugerują, że u dzieci i młodzieży nie odnotowano zwiększonego ryzyka śmiertelności przez co najmniej 20 lat po rozpoznaniu IgAV, pomimo obecności przypadków schyłkowej niewydolności nerek³⁵. Odmienne sytuacja przedstawia się w populacji dorosłych – u pacjentów z IgAV całkowite ryzyko

zgonu było sześciokrotnie wyższe w porównaniu do populacji ogólnej. Zwiększona śmiertelność przekładała się na istotnie niższe pięcioletnie przeżycie, szczególnie u mężczyzn z chorobami współistniejącymi, w tym przewlekłą chorobą nerek^{35,36}.

1.5. Objawy zapalenia naczyń związanego z IgA.

Obraz kliniczny IgAV jest kluczowy do rozpoznania choroby.

Do podstawowych objawów choroby należą:

- Plamica niezwiązana z trombocytopenią ani koagulopatią – występuje niemal u wszystkich pacjentów i stanowi główne kryterium rozpoznania^{9,37}. Częstość jej występowania oceniana jest na 96% przypadków u dorosłych³⁸ oraz u wszystkich pacjentów pediatrycznych^{37,39}.
- Zapalenie stawów lub bóle stawowe – obejmujące najczęściej stawy kolanowe i skokowe, z towarzyszącym obrzękiem i ograniczeniem ruchomości. Obserwowane są u 15-84% pacjentów¹.
- Objawy ze strony przewodu pokarmowego – ból brzucha, nudności, wymioty, czasem krwawienie z przewodu pokarmowego⁴⁰. Stwierdzone są u około 48% chorych dorosłych¹ oraz u 50-75% dzieci³⁷.
- Zajęcie nerek – manifestujące się krwinkomoczem, białkomoczem, a niekiedy zespołem nefrytycznym lub nefrytyczno-nefrotycznym⁴¹⁻⁴⁵. Częstość nefropatii w przebiegu IgAV w populacji dziecięcej wynosi nawet do 71%. Białkomocz nienercycowy obserwuje się u 48% pacjentów, natomiast zespół nercycowy u 2-21% chorych¹.

Objawy te mogą rozwinąć się w ciągu kilku dni, a nawet tygodni¹. Najczęściej pierwszą manifestacją choroby jest plamica, lokalizująca się głównie na kończynach dolnych i pośladkach^{1, 37}. W praktyce klinicznej obserwowane są również sytuacje, że choroba może początkowo rozwijać się bez obecności plamicy¹. Wówczas najczęściej manifestuje się bólami brzucha i/lub bólami stawowymi. Różnorodność objawów powoduje opóźnienie postawienia diagnozy. Początkowo u takich pacjentów poszukuje się infekcyjnych przyczyn dolegliwości lub nawet, zwłaszcza przy nasilonych bólach brzucha, rozważa się interwencję chirurgiczną^{38,39}.

1.5.1. Objawy skórne.

Według wytycznych EULAR/PRINTO/PRES z 2010 roku, obecność wysypki plamiczej o wyczuwalnym uniesieniu (ang. *palpable purpura*) stanowi kryterium konieczne do rozpoznania zapalenia naczyń związanego z IgA⁴⁶. W początkowym stadium choroby często obserwuje się niespecyficzne zmiany skórne, przybierające postać rumienia lub pokrzywki, które następnie ewoluują w charakterystyczną wysypkę plamiczą⁴⁷.

Zmiany skórne mają polimorficzny charakter, typowo występują jako uniesiona plamica krwotoczna, w postaci drobnych wybroczyn i wylewów krwawych. U części pacjentów mogą przyjmować postać zmian pęcherzowych z tendencją do tworzenia owrzodzeń. Wykwitom może towarzyszyć obrzęk tkanki podskórnej, zwłaszcza okolic grzbietu rąk, lub rzadziej okolic oczodołów¹. Zmiany lokalizują się głównie na kończynach dolnych oraz pośladkach, rzadziej obejmując inne partie ciała^{1,37}. Wysypka plamicza często pojawia się w postaci kilku następujących po sobie rzutów⁴⁷.



Rycina 1. Wysypka plamisto-grudkowa na podudziach oraz obrzęk stawów skokowych, w przebiegu IgAV (zasoby własne).



Rycina 2. Wysypka plamisto-grudkowa na kończynach górnych i dolnych, z tendencją do zlewania się, w przebiegu IgAV (zasoby własne).



Rycina 3. Wysypka plamisto-grudkowa na kończynach dolnych z nadżerkami, w przebiegu IgAV (zasoby własne).



Rycina 4. Wysypka plamisto-grudkowa na kończynach dolnych z nadżerkami/owrzodzeniami, w przebiegu IgAV (zasoby własne).

W przypadkach diagnostycznie niejednoznacznych, szczególnie przy nietypowej lokalizacji zmian skórnych lub braku innych objawów pozaskórnych, wskazane jest wykonanie biopsji skóry. Typowym znaleziskiem histopatologicznym jest leukocyto-klastyczne zapalenie małych naczyń z obecnością złogów IgA w ścianach naczyń krwionośnych warstwy brodawkowatej skóry, widocznych w immunofluorescencji bezpośredniej². Obecność tych złogów ma charakter patognomoniczny i umożliwia potwierdzenie rozpoznania, szczególnie w przypadkach nietypowych przebiegów klinicznych⁴⁸. Badanie immunofluorescencyjne powinno być wykonane na świeżym materiale (nieutrwalonym formaliną), najlepiej w ciągu 24–48 godzin od pojawienia się zmian skórnych, co zwiększa szansę wykrycia złogów IgA⁴⁹.

1.5.2. Objawy stawowe.

Objawy stawowe stanowią drugą co do częstości manifestację kliniczną zapalenia naczyń związanego z IgA u osób dorosłych, występują u 15-84% pacjentów¹. W populacji dziecięcej natomiast, objawy stawowe są mniej typowe, w porównaniu z dolegliwościami brzuszными. Zapalenie stawów jest obserwowane u 60-80% dzieci³⁹. Zmiany zapalne

obejmują zazwyczaj duże stawy kończyn dolnych – najczęściej stawy skokowe (72%), kolanowe (50%). Rzadziej dolegliwości dotyczą stawów rąk i nadgarstka (26%) oraz stawów łokciowych (10%)³⁷. Charakterystyczna jest ich asymetryczność oraz brak cech destrukcji stawowej w badaniach obrazowych⁵⁰. W większości przypadków objawy przybierają postać przemijającego lub wędrującego bólu i obrzęku stawów. Może dotyczyć kilku stawów jednocześnie (od jednego do czterech)¹. Stawy są bolesne, obrzęknięte, czasem z ograniczeniem ruchomości, ale nie występuje nadżerkowość ani trwałe uszkodzenie struktur stawowych. Objawy mają zwykle charakter samoograniczający i ustępują w ciągu kilku dni do dwóch tygodni bez pozostawienia trwałych następstw i deformacji stawów^{1,51}.

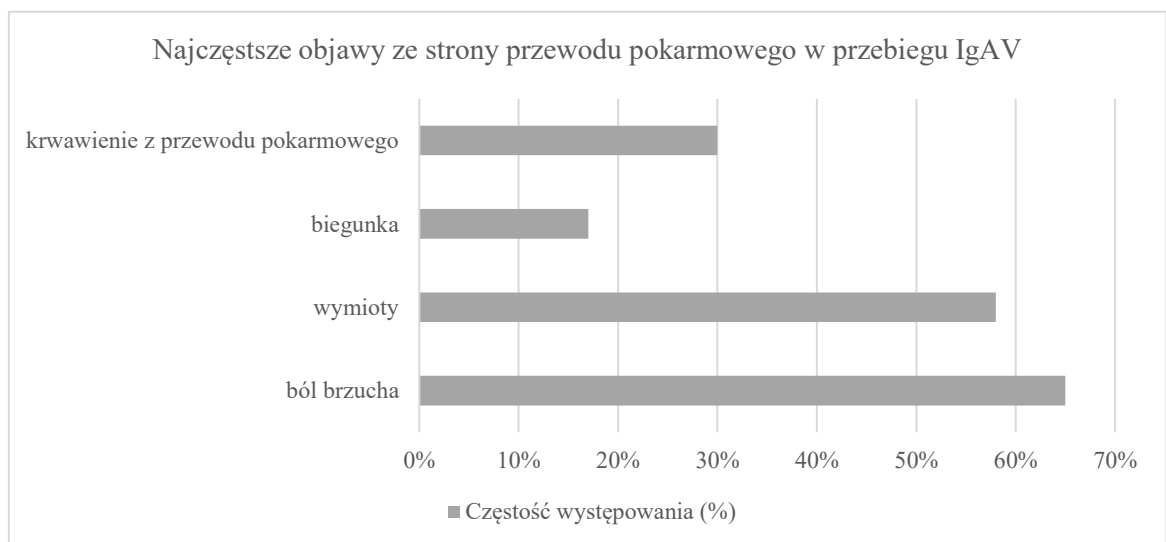
W przypadkach nietypowego przebiegu lub w sytuacjach, gdy zgłaszane przez pacjenta dolegliwości mają charakter subiektywny, istotnym narzędziem diagnostycznym jest ultrasonografia. W badaniu USG najczęściej uwidaczniane są niespecyficzne zmiany zapalne, jednakże dobrze korelujące ze stanem klinicznym pacjenta. Do najczęstszych cech ultrasonograficznych należą: obecność wysięku w jamie stawowej, pogrubienie błony maziowej i obrzęk tkanek okołostawowych. Ważną cechą jest brak cech destrukcyjnych, takich jak nadżerki kostne i uszkodzenia chrząstki, co pozwala różnicować IgAV od przewlekłych, zapalnych artropatii, np. młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS)^{4,51}. Ponadto ultrasonografia znajduje również swoje zastosowanie w monitorowaniu ewentualnych nawrotów oraz ocenie odpowiedzi na zastosowane leczenie.

1.5.3. Objawy ze strony układu pokarmowego.

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe występują u 50-75% dzieci z zapaleniem naczyń związanym z IgA i stanowią istotny element obrazu klinicznego w populacji pediatrycznej^{37,52}. U około 25% chorych objawy jelitowe wyprzedzają pojawienie się zmian skórnych, co może powodować trudności diagnostyczne, a w niektórych przypadkach skutkuje niepotrzebną interwencją chirurgiczną^{37,53}. Zazwyczaj odstęp między początkiem dolegliwości brzusznych a pojawieniem się wysypki wynosi do 7 dni, najczęściej 1–14 dni⁵⁴. Obserwacja ta wskazuje na potencjalne znaczenie przewodu pokarmowego jako wczesnego miejsca manifestacji choroby⁵⁴⁻⁵⁵.

Najczęstsze symptomy choroby to ból brzucha, obecny u 65% chorych, wymioty (58%), biegunka (17%) oraz krwawienia z przewodu pokarmowego — zarówno jawne, jak i utajone — które dotyczą około 30% pacjentów⁵³. Poważne powikłania ze strony przewodu pokarmowego w przebiegu IgAV obejmują zapalenie wyrostka robaczkowego, wgłobienie jelitowe, niedokrwienie jelit, perforację przewodu pokarmowego oraz zapalenie trzustki⁵³⁻⁶⁵.

Wykres 1. Najczęstsze objawy ze strony przewodu pokarmowego w przebiegu IgAV⁵⁴.



Ból brzucha w przebiegu IgAV ma najczęściej charakter kolkowy, rozlany lub zlokalizowany w okolicy pępka. W populacji dorosłych najczęściej lokalizuje się w nadbrzuszu (56%), rzadziej w okolicy okołopępkowej (11%) lub ma charakter rozlany (4%)⁶¹. Może również obejmować dolne i górne kwadranty jamy brzusznej. U dzieci dolegliwości są mniej specyficzne i ból bywa bardziej rozlany^{58,61}.

Krwawienie z przewodu pokarmowego można podzielić na utajone- stwierdzone nawet u 70% pacjentów oraz jawne, takie jak obecność krwistych lub smolistych stolców, obserwowane u około 30% chorych⁴⁸. Charakterystyka typów krwawień obejmuje: dodatni wynik testu na obecność krwi utajonej w kale (38%), jawne krwawienie z odbytu w postaci hematochezji (25%), smoliste stolce (melena – 6%) oraz krwawe wymioty (hematemeza – 4%)^{56,63}.

Masywne krwawienie z przewodu pokarmowego zdarza się rzadko, ale nawet u pacjentów z niewielkimi dolegliwościami bólowymi często stwierdza się dodatni wynik testu na obecność krwi utajonej w kale, dotyczy to około 56% chorych na IgAV. Objawy te zwykle występują po około ośmiu dniach od pojawienia się wysypki^{48,54}. Okres ten może także być dłuższy i wynosić od kilku tygodni do nawet kilku miesięcy².

W IgAV badania inwazyjne przewodu pokarmowego są wykorzystywane jedynie w wybranych sytuacjach klinicznych i nie stanowią rutynowego elementu diagnostyki. Endoskopia górnego i dolnego odcinka przewodu pokarmowego może ujawniać różnorodne zmiany w obrębie błony śluzowej, z których wiele nie jest patognomicznych dla IgAV i mogą występować również w innych jednostkach chorobowych o etiologii zapalnej, infekcyjnej lub autoimmunologicznej. W przypadku endoskopii górnego odcinka przewodu pokarmowego szczególną wartość diagnostyczną mogą mieć zmiany zlokalizowane w dalszych odcinkach dwunastnicy (tj. w części drugiej i/lub trzeciej)^{54,57}. Tomografia komputerowa jamy brzusznej oraz endoskopia kapsułkowa wykazały, że najczęściej zajęтым odcinkiem przewodu pokarmowego w przebiegu IgAV jest jelito cienkie^{54,58}.

W badaniu mikroskopowym zmiany w błonie śluzowej przewodu pokarmowego podczas IgAV są charakterystyczne. W badaniach histopatologicznych wykazano obecność złogów IgA, które mają istotną wartość diagnostyczną w rozpoznawaniu i monitorowaniu choroby. W przeciwieństwie do tego, obecność leukocytoklastycznego zapalenia naczyń ma mniejszą wartość diagnostyczną w tej lokalizacji⁵⁴.

1.5.4. Objawy ze strony układu moczowo-płciowego.

Manifestacje kliniczne IgAV w obrębie układu moczowo-płciowego, choć rzadziej opisywane niż zajęcie skóry, przewodu pokarmowego czy nerek, zostały udokumentowane w licznych przypadkach i mogą obejmować różne struktury anatomiczne, w tym: mosznę, jądra, najądrza, powrózek nasienny, moczowody, pęcherz moczowy, prostatę oraz prącie⁶⁶.

Do najczęstszych objawów z okolicy jąder i moszny w przebiegu IgAV zalicza się ostry zespół mosznowy, zapalenie najądrza (*epididymitis*), zapalenie jądra (*orchitis*), a także powikłania związane z powrózkiem nasiennym (krwiaki i obrzęk powrózka). Kliniczna

prezentacja może przypominać skręt jądra, dlatego w przypadkach ostrego zespołu mosznowego niezbędna jest pilna konsultacja doświadczonego chirurga dziecięcego w celu wykluczenia tej potencjalnie groźnej dla gonady patologii, wymagającej natychmiastowej interwencji chirurgicznej, a nie leczenia zachowawczego⁶⁶.

Zajęcie moczowodów manifestuje się najczęściej w postaci ich niedrożności, która może być jednostronna lub obustronna, częściowa lub całkowita — zależnie od stopnia nasilenia procesu zapalnego. W przypadkach cięższych dochodzi do utrwalonych zmian zwężających światło moczowodów, prowadzących do mechanicznej przeszkody w odpływie moczu i wymagających interwencji chirurgicznej. Z opóźnieniem — zwykle w ciągu 1–2 miesięcy od początku choroby — może dojść również do jednostronnego lub obustronnego zapalenia moczowodów. Zmiany te niekiedy współistnieją z IgAVN, co może prowadzić do opóźnienia rozpoznania i zwiększenia ryzyka powikłań⁶⁶⁻⁶⁸.

1.5.5. Nefropatia związana z IgAV.

Zajęcie nerek w przebiegu zapalenia naczyń związanego z IgA stanowi jedno z najistotniejszych powikłań choroby. Wystąpienie zajęcia nerek decyduje o długoterminowym rokowaniu pacjentów^{69,70}. Nefropatia rozwija się u około 10-55% wszystkich chorych, przy czym występuje częściej u dorosłych niż u dzieci⁴⁸. W populacji pediatrycznej uszkodzenie nerek stwierdza się u około 30% dzieci⁷¹. Objawy nefropatii pojawiają się w ciągu kilku dni do maksymalnie czterech tygodni od wystąpienia objawów pozanerkowych, takich jak plamica skórna, bóle brzucha czy zajęcie stawów^{1,71}.

Zmiany nerkowe w przebiegu IgAV mogą mieć charakter subkliniczny i manifestować się bezobjawowym krwinkomoczem oraz łagodnym białkomoczem w kontrolnym badaniu ogólnym moczu. W populacji dziecięcej objawy te stwierdza się nawet u 71% chorych. Nienerczycowy białkomocz występuje u około 48% osób, natomiast zespół nerzycowy obserwuje się w 2-21% przypadków¹.

U dorosłych pacjentów z zajęciem nerek przebieg choroby bywa bardziej agresywny, a rokowanie jest często mniej korzystne ze względu na współistnienie czynników pogarszających funkcję nerek, takich jak długoletnie nadciśnienie tętnicze, czy wcześniejsze przewlekłe choroby nerek¹.

W literaturze sugeruje się, że nawroty płamicy oraz jawny krwimocz mogą korelować z progresją zmian nerkowych i stopniowym pogarszaniem funkcji filtracyjnej nerek^{71,72}. Ryzyko progresji choroby do przewlekłej choroby nerek w populacji dziecięcej wynosi mniej niż 5% w ciągu 20 lat od rozpoznania choroby⁷¹.

Nefropatia IgA (IgAN) oraz nefropatia w przebiegu zapalenia naczyń związanego z IgA (IgAVN) wykazują wspólną cechę w postaci mezangialnych złogów immunoglobuliny A, jednak stanowią odrębne jednostki chorobowe pod względem klinicznym i patogenetycznym.

Tabela 4. Porównanie nefropatii IgA (IgAN) oraz nefropatii w przebiegu zapalenia naczyń związanego z IgA (IgAVN)^{1,2,72}.

	IgAN	IgAVN
Charakter choroby	Pierwotna nefropatia	Powikłanie układowego zapalenia naczyń
Objawy pozanerkowe	Brak	Obecne (skóra, przewód pokarmowy, stawy)
Wiek w momencie rozpoznania choroby (najczęściej)	Młodzi dorośli (> 15 lat)	Dzieci (< 15 lat)
Przebieg	Przewlekły	Często ostry i przemijający
Obraz histologiczny: - rozplam wewnątrzwołniczkowy - półksiężycy nabłonkowe - okołonaczyniowe złogi IgA - gęste złogi podnabłonkowe/śródnabłonkowe -złogi włóknika	Zmienne Zmienne Zmienne Zmienne Zmienne	Obecne Obecne Obecne Obecne Obecne
Wielkość krążących kompleksów IgA	7 S – 19 S	>19 S

*S- masa sedymentacyjna kompleksów (Svedberg unit).

1.5.6. Objawy ze strony układu nerwowego.

Manifestacje neurologiczne w przebiegu IgAV występują sporadycznie, tylko u około 1-3% pacjentów. Najczęściej opisywane objawy to bóle głowy, zawroty głowy i drgawki (rzadziej ataksja). W pojedynczych przypadkach dochodzi do rozwoju ogniskowych deficytów neurologicznych, zespołu Guillain-Barrego lub udaru mózgu. Sugeruje to możliwe zajęcie drobnych naczyń ośrodkowego układu nerwowego w mechanizmie leukocytoklastycznego zapalenia naczyń. Neuropatia obwodowa ma najczęściej charakter przemijający samoistnie^{1,2,73}. Z uwagi na niespecyficzny charakter i niską częstość występowania, objawy neurologiczne wymagają czujności diagnostycznej.

1.5.7. Objawy ze strony układu oddechowego.

Zajęcie płuc w przebiegu choroby jest rzadkie, ale może świadczyć o cięższym, rozsianym przebiegu zapalenia. Może manifestować się kaszlem, dusznością, krwiopluciem oraz ostrą niewydolnością oddechową. Opisywano pojedyncze przypadki krwawienia pęcherzykowego (diffuse alveolar hemorrhage, DAH). Zmiany w badaniach obrazowych obejmują nacieki śródmiąższowe oraz obustronne zmiany przypominające zapalenie płuc. Zdarza się, że obecne są jedynie zmiany w badaniach radiologicznych, np. tomografii komputerowej, bez objawów klinicznych choroby^{1,2,74,75}.

1.6. Diagnostyka zapalenia naczyń związanego z IgA u dzieci.

Diagnostyka IgAV opiera się głównie na obrazie klinicznym, przy braku swoistych markerów laboratoryjnych. Kluczowe znaczenie ma występowanie charakterystycznych wybroczyn skórnych, bólu stawów, bólów brzucha i objawów nerkowych. Badania laboratoryjne są w tym wypadku w dużej mierze niespecyficzne i nie stanowią warunku do rozpoznania choroby^{1,9}.

U około 50–70% pacjentów stwierdza się podwyższone miano immunoglobuliny A. Ponadto w badaniach laboratoryjnych typowe są cechy nieswoistego stanu zapalnego-leukocytoza, wzrost stężenia białka C-reaktywnego (CRP) oraz niedokrwistość normochromiczna (z uwagi na np. przewlekłe i utajone krwawienie z przewodu pokarmowego).

Bardzo istotnym diagnostycznie elementem jest badanie ogólne moczu, w którym stwierdza się erytrocyturię, białkomocz oraz w przypadku uszkodzenia nerek - obniżenie się filtracji kłębuszkowej^{1,25}.

Badania obrazowe, takie jak rentgen przeglądowy jamy brzusznej, ultrasonografia czy tomografia komputerowa, znajdują swoje zastosowanie w sytuacjach pojawienia się objawów ze strony układu pokarmowego, w celu wykluczenia na przykład perforacji, wgłobienia, krwawienia z przewodu pokarmowego¹.

W przypadku nietypowego przebiegu choroby lub ciężkiego zajęcia narządowego szczególne znaczenie mają również badania histopatologiczne. Wystąpienia zespołu nerczycowego stanowi wskazanie do wykonania biopsji nerki w celu oceny stopnia zaawansowania zmian kłębuszkowych oraz określenia rokowania. Biopsja skóry może być również pomocna w potwierdzaniu rozpoznania- charakterystycznym znaleziskiem jest obecność złogów IgA w ścianach małych naczyń skóry, widocznych w badaniu immunofluorescencyjnym. Należy jednak podkreślić, że brak wykrycia IgA w preparacie biopsyjnym nie wyklucza rozpoznania IgAV^{2,39,51}.

W diagnostyce różnicowej IgAV niezwykle istotne jest wykluczenie innych postaci zapaleń naczyń, zwłaszcza w przypadkach atypowego lub ciężkiego przebiegu klinicznego choroby. Podstawowe jednostki chorobowe, które należy uwzględnić w diagnostyce różnicowej to: mikroskopowe zapalenie naczyń (MPA), ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (GPA), eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (EGPA), a także zapalenie naczyń wtórne do tocznia rumieniowatego układowego (SLE) lub krieglobulinemii. W odróżnieniu od IgAV, pozostałe układowe zapalenia naczyń są zwykle związane z obecnością przeciwciał ANCA oraz charakteryzują się odmiennym obrazem histopatologicznym i zajęciem narządowym obejmującym m.in. płuca, serce czy ośrodkowy układ nerwowy^{5,7,9,76}.

Dodatkowo IgAV z zajęciem nerek należy różnicować z pierwotną nefropatią IgA. Mimo, że obie jednostki chorobowe cechuje odkładanie się w kłębuszkach nerkowych kompleksów immunologicznych z dominującym udziałem IgA, to stanowią odrębne klinicznie i patofizjologicznie schorzenia. IgAV stanowi układową chorobę naczyń z zajęciem skóry, przewodu pokarmowego i stawów, podczas gdy IgAN to pierwotna choroba nerek bez pozanerkowych objawów zapalnych^{1,32}.

Na podstawie obrazu klinicznego choroby stworzono kryteria klasyfikacyjne IgAV wg EULAR/PRINTO/PReS 2010⁹, według których rozpoznanie IgAV opiera się na obecności plamicy, oraz co najmniej jednym z następujących objawów: ból brzucha, zmiany histopatologiczne potwierdzające zapalenie naczyń z dominującym odkładaniem kompleksów IgA, zapalenie stawów oraz zajęcie nerek w postaci krwimoczku lub krwinkomoczu i/lub białkomoczu⁹.

Tabela 5. Kryteria klasyfikacyjne IgAV wg EULAR/PRINTO/PReS 2010^{9,32}.

Kryteria	Charakterystyka	Czułość (%)	Swoistość (%)	AUC (%)
<u>PLAMICA</u> (kryterium obligatoryjne)	Plamica (zwykle wyczuwalna dotykiem) lub petocje, zwłaszcza na kończynach dolnych niezwiązane z małopłytkowością	89	86	87,5
1. Ból brzucha	Rozlany, kolkowy ból brzucha z ostrym początkiem, może być obecne wgłobienie jelit i krwawienie z przewodu pokarmowego	61	64	62,2
2. Histopatologia	Typowo leukocytoklastyczne zapalenie naczyń z obecnością złogów IgA lub rozplemowe kłębuszkowe zapalenie nerek ze złogami IgA	93	89	91,1

3. Zapalenie lub ból stawów	Zapalenie stawów o ostrym początku- obrzęk lub ból stawu, z ograniczeniem jego ruchomości	78	42	59,9
4. Nefropatia	Białkomocz >0,3g/dobę lub >30mg/mmol UA:UC* w porannej porcji moczu. Krwiomocz lub krwinkomocz lub obecność erytrocytów w osadzie moczu oceniana na >2 w teście paskowym	33	70	51,4
<i>HSP</i> <i>EULAR/PRINTO/PReS</i> <i>Ankara 2008</i>	<u>Plamica lub petocie (obligatoryjnie) oraz 1 z 4 kryteriów:</u> ból brzucha zmiany histologiczne zapalenie stawów lub ból stawów zajęcie nerek (krwinkomocz i/lub białkomocz)	100	87	93,5

HSP (ang. Henoch-Schonlein purpura); *AUC* (ang. area under curve)- pole pod krzywą; *UA:UC* (ang. urine albumin:urine creatinine ratio)- wskaźnik albumin w moczu:kreatynina w moczu (30mg/mmol UA:UC= 265 UA:UC mg/g).

W celu ujednoczenia oceny aktywności klinicznej zapaleń naczyń u dzieci, w tym zapalenia naczyń związanego z IgA, opracowano skalę oceny choroby *Pediatric Vasculitis Activity Score* (PVAS)⁷⁷. Skala ta stanowi zmodyfikowaną wersję ogólnej skali *BVAS- Birmingham Vasculitis Activity Score*, dostosowaną do populacji pediatrycznej. PVAS obejmuje ocenę objawów klinicznych w dziewięciu układach narządowych (ogólne, skórne, błon śluzowych/oczu, sercowo-naczyniowe, płucne, brzuszne, nerkowe, neurologiczne oraz inne). Każdy objaw jest oceniany pod kątem obecności i nasilenia, co pozwala na uzyskanie łącznego wyniku odzwierciedlającego ogólną aktywność choroby

oraz może stanowić istotne narzędzie w monitorowaniu odpowiedzi na leczenie immunosupresyjne. PVAS został poddany wstępnej walidacji, wykazując wysoką zgodność między obserwatorami oraz dobrą korelację z globalną oceną lekarza prowadzącego i markerami stanu zapalnego, takimi jak OB i CRP. Ponadto, narzędzie to wykazało zdolność do wykrywania zmian w aktywności choroby w odpowiedzi na leczenie, co czyni je przydatnym zarówno w praktyce klinicznej, jak i w badaniach klinicznych⁷⁷.

Tabela 6. Pediatria Skala Aktywności Zapalenia Naczyń- *Peadiatric Vasculitis Activity Score* (PVAS) 2008⁷⁷.

Instrukcja: Zaznacz pole „Aktywne” tylko jeśli objaw jest nowy, pogorszył się w ciągu ostatnich 4 tygodni lub trwa krócej niż 3 miesiące. Jeśli wszystkie objawy utrzymują się powyżej 3 miesięcy i mają niski stopień aktywności, zaznacz pole w prawym dolnym rogu („Brak nowych/gorszych objawów”).

Kategoria	Brak	Aktywne
1. Ogólne		
– Bóle mięśni	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
– Bóle stawów lub zapalenia stawów	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
– Gorączka $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
– Utrata masy ciała $\geq 5\%$ masy początkowej	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Skóra		
– Polimorficzna wysypka	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
– Livedo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
– Zapalenie tkanki podskórnej (paniculitis)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
– Plamica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
– Guzki skórne	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

<ul style="list-style-type: none"> – Krwiatek pod paznokciowy – Owrzodzenie (pełna martwica) – Zgorzel (rozległa martwica) – Inne zmiany skórne (podać poniżej) 	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<p>3. Błony śluzowe/Oczy</p> <ul style="list-style-type: none"> – Owrzodzenia jamy ustnej/ narządów płciowych/ ziarniniaki – Zapalenia przydatków/ wytrzeszcz – Zaczerwienione oko (zapalenie twardówki, spojówek, powiek, rogówki) – Zapalenie błony naczyniowej (uveitis) – Niewyraźne widzenie – Nagła utrata wzroku – Zapalenie naczyń siatkówki/ zakrzepy/ wysięki/ krwotoki 	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<p>4. Laryngologia</p> <ul style="list-style-type: none"> – Wydzielina z nosa/ strupy/ owrzodzenia/ ziarniniaki – Zapalenie zatok – Zwężenie podgłośniowe/ chrypka/ stridor krtaniowy – Niedosłuch przewodzeniowy – Niedosłuch odbiorczy 	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<p>5. Klatka piersiowa</p> <ul style="list-style-type: none"> – Świszczący oddech lub wydechowa duszność – Zmiany w oskrzelach lub tchawicy – Guzki w płucach – Wysięk opłucnowy/ zapalenie opłucnej – Nacieki płucne – Krwioplucie/ krwotok pęcherzykowy – Niewydolność oddechowa 	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

<ul style="list-style-type: none"> – Dezorientacja/ zaburzenia poznawcze – Napady drgawkowe (niezwiązane z NT) – Udar mózgu – Uszkodzenie rdzenia kręgowego – Porażenie nerwów czaszkowych – Czuciowa neuropatia obwodowa – Ruchowa mononeuropatia 	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
10. Inne	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Brak nowych/gorszych objawów we wszystkich układach (niskiego stopnia choroba przewlekła)?	<input type="checkbox"/> TAK	

Mając na celu poprawę opieki nad dziećmi z układowymi zapaleniami naczyń, powstała również europejska inicjatywa SHARE (Single Hub and Access point for pediatric Rheumatology in Europe), która opracowała ujednolicone wytyczne diagnostyczno-terapeutyczne oparte na aktualnych dowodach naukowych i eksperckim konsensusie. Inicjatywa ta podkreśla znaczenie wczesnej diagnostyki opartej na badaniu fizykalnym, ocenie aktywności choroby (np. z użyciem PVAS⁷⁷) oraz odpowiednim zastosowaniu badań laboratoryjnych i obrazowych w kontekście różnicowania IgAV z innymi układowymi zapaleniami naczyń u dzieci^{8,11}.

1.7. Postępowanie lecznicze w zapaleniu naczyń związanym z IgA.

Postępowanie terapeutyczne w zapaleniu naczyń związanym z IgA opiera się przede wszystkim na ocenie ciężkości przebiegu choroby oraz stopniu zajęcia narządowego.

Zgodnie z zaleceniami konsensusu SHARE, większość przypadków o przebiegu łagodnym (bez czynników wskazujących na zajęcie nerek- bez spadku filtracji kłębuszkowej lub zmian w moczu, bez objawów ze strony układu pokarmowego-krwawienia, bez zajęcia stawów) wymaga jedynie postępowania objawowego i obejmuje

odpoczynek, reżim łóżkowy, nawodnienie oraz leczenie przeciwbólowe niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi^{1,7,8}.

W cięższych przebiegach choroby z zajęciem przewodu pokarmowego, nerek oraz zapaleniem stawów zastosowanie ma krótkotrwałe stosowanie glikokortykosteroidów doustnych lub dożylnych. Dawkowanie preparatów w przeliczeniu na prednizon to 1–2 mg/kg mc./d stosowane przez 2 tygodnie, z późniejszym zmniejszaniem dawki przez kolejne 2 tygodnie⁷⁸⁻⁸¹.

W razie braku odpowiedzi na glikokortykosteroidy można rozważyć zastosowanie immunoglobulin dożylnych, co może skrócić czas trwania objawów i zapobiec ewentualnym powikłaniom⁸.

Tabela 7. Rekomendacje według SHARE 2019 dotyczące leczenia IgAV⁸.

Rekomendacja	Poziom dowodów (LoE)	Siła rekomendacji (SoR)
Analgezja		
1. Należy zapewnić odpowiednie leczenie przeciwbólowe w IgAV z zajęciem stawów.	4	D
2. NLPZ nie są przeciwwskazane, jeśli czynność nerek jest prawidłowa.	4	D
3. Należy zapewnić odpowiednie leczenie bólu brzucha w IgAV.	4	D
Leczenie glikokortykosteroidami (GKS)		
4. Leczenie GKS jest wskazane w przypadku: zapalenia jąder, zapalenia naczyń mózgowych, krwotoku płucnego oraz innych ciężkich objawów narządowych lub zagrażających życiu.	4	D

<p>5. W przypadku silnego bólu brzucha i/lub krwawienia z odbytu (po wykluczeniu wgłobienia jelit) można rozważyć leczenie GKS.</p> <p>6. Zalecana dawka doustnych GKS (prednizolon/prednizon) wynosi 1–2 mg/kg/dobę.</p> <p>7. W ciężkich przypadkach można rozważyć dożylną pulsacyjną podanie metyloprednizolonu (10–30 mg/kg, maks. 1 g/dobę przez 3 dni).</p> <p>8. Profilaktyczne stosowanie GKS w celu zapobiegania nefropatii IgAV nie jest zalecane.</p>	<p>4</p> <p>4</p> <p>4</p> <p>1B</p>	<p>D</p> <p>D</p> <p>D</p> <p>A</p>
<p>Nefropatia IgAV</p> <p>9. W przypadku rozpoczęcia leczenia nefropatii IgAV należy skonsultować się z nefrologiem dziecięcym.</p> <p>10. Istnieje pilna potrzeba przeprowadzenia randomizowanego badania klinicznego dotyczącego leczenia nefropatii IgAV.</p> <p>11. Inhibitory ACE należy rozważyć u pacjentów z uporczywym białkomoczem w celu ograniczenia wtórnego uszkodzenia kłębuszków.</p> <p>12. Doustny prednizolon jako leczenie pierwszego rzutu w łagodnej nefropatii IgAV.</p> <p>13. AZA, MMF i/lub pulsacyjną GKS można stosować jako leczenie drugiego rzutu po biopsji nerki.</p>	<p>4</p> <p>4</p> <p>4</p> <p>4</p> <p>4</p>	<p>D</p> <p>D</p> <p>D</p> <p>D</p> <p>D</p>

14. Doustny prednizolon i/lub pulsacyjne GKS jako leczenie pierwszego rzutu w umiarkowanej nefropatii IgAV.	4	D
15. AZA, MMF lub dożylnie cyklofosfamid mogą być stosowane jako leczenie pierwszego lub drugiego rzutu w umiarkowanej nefropatii.	4	D
16. Cyklosporyna i doustny CYC nie są rutynowo zalecane w leczeniu umiarkowanej nefropatii IgAV.	4	D
17. W ciężkiej nefropatii IgAV zaleca się dożylny cyklofosfamid z metyloprednizolonem pulsacyjnym i/lub doustnym prednizolonem – zgodnie z postępowaniem w innych ciężkich zapaleniach naczyń małych naczyń.	4	D
18. W leczeniu podtrzymującym w ciężkiej nefropatii IgAV można zastosować AZA i MMF w połączeniu z GKS.	4	D
19. Proponowany schemat leczenia nefropatii IgAV przedstawiono na rycinie 5.	4	D

GKS – glikokortykosteroidy; NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne; AZA – azatiopryna; MMF – mykofenolan mofetylu; CYC – cyklofosfamid; IKA – inhibitor konwertazy angiotensyny; LoE – poziom dowodów; SoR – siła rekomendacji.

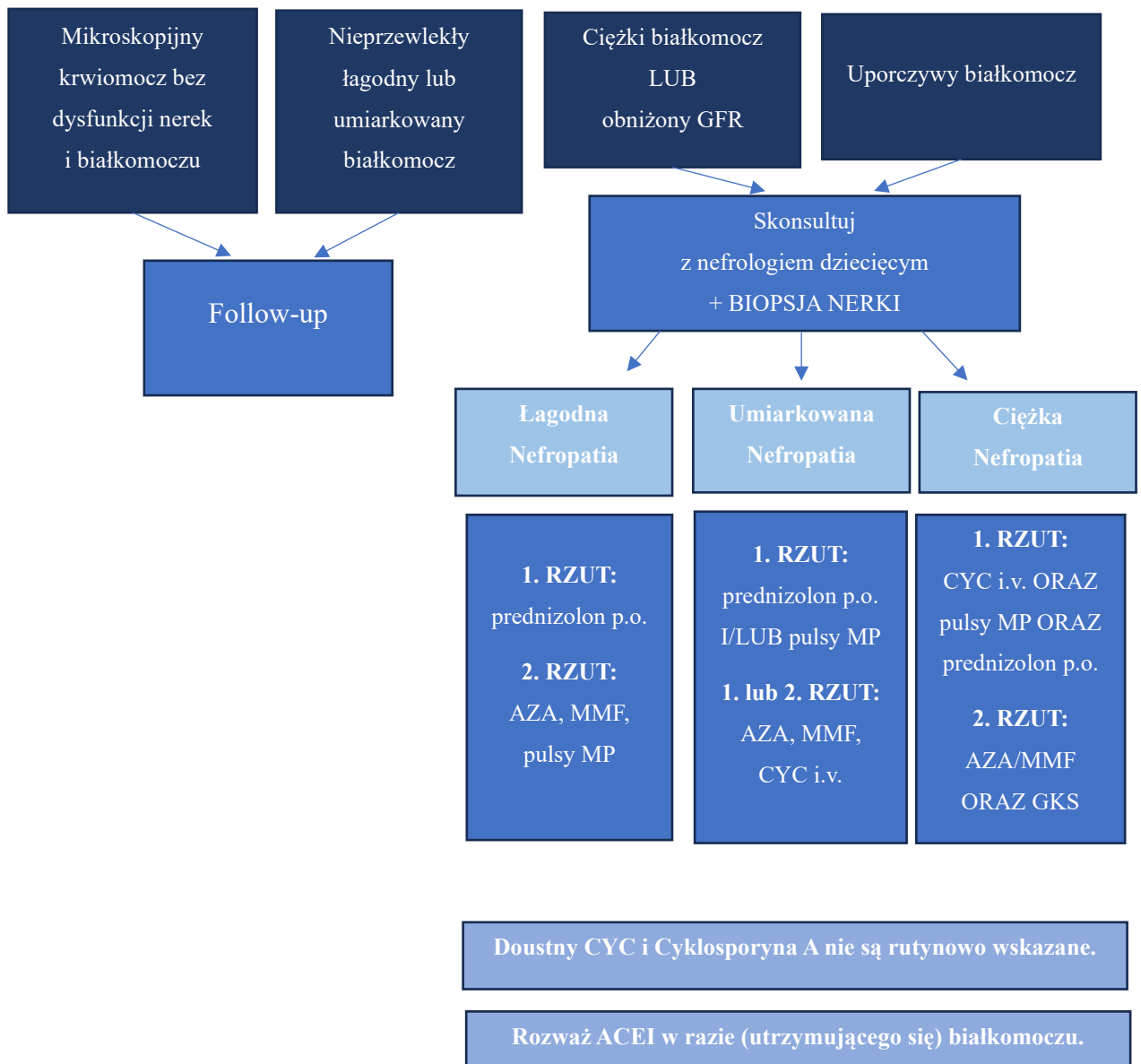
W przypadku wystąpienia silnych dolegliwości brzusznych i krwawienia z przewodu pokarmowego wskazane jest zaprzestanie żywienia enteralnego i zastosowania nawadniania dożylnego, oraz przy dłuższym okresie choroby rozważenie włączenia żywienia dożylnego³⁷.

W nefropatii związanej z zapaleniem naczyń IgA, postępowanie lecznicze powinno być dopasowane do stopnia nasilenia objawów nerkowych i powinno być prowadzone w ośrodku specjalistycznym, przez specjalistę nefrologii. W przypadkach łagodnego krwinkomoczu i/lub białkomoczu można podjąć próbę leczenia w warunkach oddziału pediatrycznego stosując leczenie nefroprotecyjne inhibitorem konwertazy angiotensyny lub antagonistą receptora angiotensyny^{1,82}.

W sytuacji wystąpienia białkomoczu nerczycowego lub obecności cech zespołu nefrytycznego wskazane jest włączenie leczenia immunosupresyjnego- najczęściej glikokortykosteroidów, a w cięższych przypadkach również leków cytotoksycznych (np. cyklofosfamidu) lub mykofenolanu mofetylu^{83,84}.

Terapeutyczna wymiana osocza jest zalecana u pacjentów z ostrym przebiegiem choroby, gdy dochodzi do znacznego, zwłaszcza gwałtownego, pogorszenia funkcji nerek (znaczne obniżenie współczynnika przesączania kłębuszkowego- GFR) lub znacznym uszkodzeniem nerki w badaniu histopatologicznym (np. obecnością półksiężyców w bioptacie)¹. Dodatkowo istnieją pojedyncze doniesienia o zastosowaniu plazmaferezy w populacji dziecięcej przy znacznym zajęciu przewodu pokarmowego oraz w nawrotach HSP w nerce przeszczepionej^{1,85}.

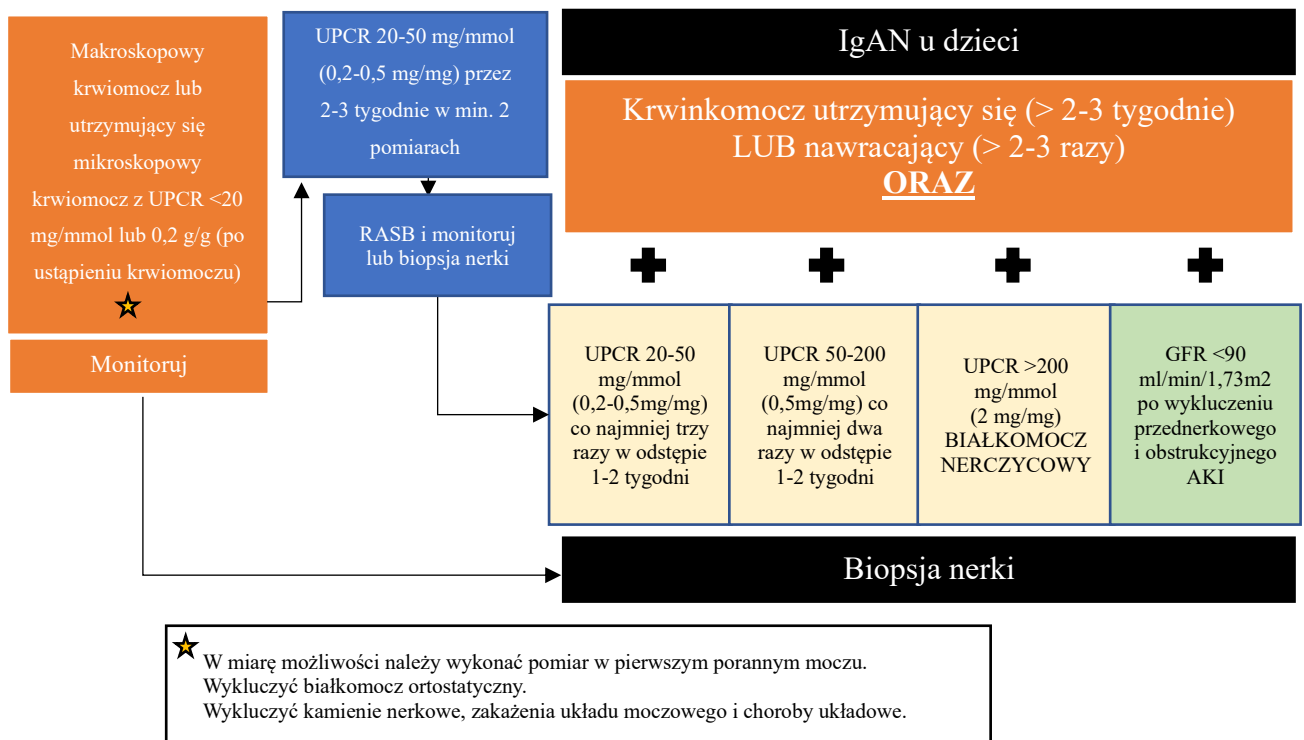
Rycina 5. Proponowany schemat leczenia nefropatii w przebiegu zapalenia naczyń związanego z IgA wg SHARE⁸.



GKS – glikokortykosteroidy; MP-metylprednizolon, AZA – azatiopryna; MMF – mykofenolan mofetylu; CYC – cyklofosfamid; ACEI – inhibitor konwertazy angiotensyny, p.o.- doustniem, i.v.-dożylnie.

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi ekspertów Międzynarodowego Stowarzyszenia Nefrologii Pediatricznej, opublikowanymi w 2025 roku, opracowano algorytm postępowania rekomendowany dla nefropatii związanej z IgAV, celem określenia priorytetów i zapewnienia wysokiej jakości opieki⁸³.

Rycina 6. Algorytm postępowania w nefropatii związanej z IgAV według IPNA⁸³.



IgAVN- immunoglobulin A vasculitis nephritis- nefropatia związana z zapaleniem naczyń związanym z IgA, RASB- renin-angiotensin system blockade- blokery układu renina-angiotensyna; UPCR- urine protein creatinine ratio- wskaźnik białko do kreatyniny w moczu; eGFR- estimated glomerular filtration rate- wskaźnik filtracji kłębuszkowej; AKI- acute kidney injury- ostre uszkodzenie nerek.

Konsensus IPNA zaleca wykonanie biopsji nerki u dzieci z IgAV i białkomoczem nerczycowym (UPCR > 2 mg/mg lub 200 mg/mmol) oraz sugeruje wykonanie biopsji nerki u dzieci z IgAV i umiarkowaną proteinurią (UPCR 1–2 mg/mg lub 100–200 mg/mmol) utrzymująca się przez 2–4 tygodnie lub łagodną proteinurią (UPCR 0,2–0,5 mg/mg lub 20–50 mg/mmol) przez okres dłuższy niż 4 tygodni⁸³.

1.8. Powikłania zapalenia naczyń związanego z IgA.

Powikłania w przebiegu IgAV mogą obejmować wiele narządów wewnętrznych. W znacznej grupie przypadków stanowią istotne zagrożenie dla zdrowia i życia pacjentów, w szczególności w przypadkach o ciężkim lub przedłużającym się przebiegu. Do najpoważniejszych powikłań zalicza się zajęcie nerek i rozwinięcie się nefropatii IgAV. Prowadzi to do ujawnienia się zespołu nerczycowego lub przewlekłej niewydolności nerek^{1,71-72,91}.

Powikłania mogą dotyczyć również układu pokarmowego, z manifestacją w postaci krwawienia z przewodu pokarmowego, wgłobienia jelita, perforacji ściany jelita lub powikłań przewlekłych, takich jak zespół złego wchłaniania lub przewlekła enteropatia z utratą białka^{39, 54}.

Można obserwować znaczne zajęcie skóry z masywnymi zmianami martwiczymi tkanek, które często wymaga interwencji chirurgicznej⁸⁶.

Sporadycznie odnotowywanymi powikłaniami są manifestacje neurologiczne (ból głowy, zaburzenia poznawcze, udary mózgu)⁷³ lub pulmonologiczne (śródmiażdżowe choroby płuc, krwawienia do pęcherzyków płucnych)⁷⁴.

Kluczowe znaczenie ma wczesne rozpoznawanie powikłań i interdyscyplinarne podejście terapeutyczne, które może ograniczyć ryzyko trwałego uszkodzenia narządów i poprawić rokowanie.

1.9. Rokowanie w zapaleniu naczyń związanym z IgA.

Rokowanie w IgAV jest na ogół dobre, zwłaszcza w populacji dziecięcej, gdzie większość przypadków ma łagodny przebieg i kończy się całkowitym ustąpieniem objawów^{1,87-89}. U około 94-97% dzieci obserwuje się pełne wyzdrowienie, bez trwałych następstw choroby⁴⁸.

Objawy skórne zwykle ustępują samoistnie w ciągu kilku tygodni, jednak nawrót może wystąpić nawet u 30-40% pacjentów, najczęściej w ciągu pierwszego roku od zachorowania (od 2 tygodni do 18 miesięcy)^{37,78}. Bóle brzucha i stawów są najczęściej okresowe i przemijają nie pozostawiając trwałych uszkodzeń³⁷.

Największy wpływ na długoterminowe rokowanie ma zajęcie nerek. IgAV-nefropatia rozwija się u około 10-55% pacjentów^{41,72}. U chorych z objawami nefropatii, przewlekła niewydolność nerek występuje po 10 latach u 2-3%, ale po 25 latach już

u 25% dzieci⁸⁹. W sytuacji pojawienia się objawów nerkowych, takich jak krwinkomocz, białkomocz czy obniżenie filtracji kłębuszkowe, wskazane jest wykonanie biopsji nerki, która pozwala na ocenę zaawansowania i aktywności zmian nerkowych¹. Na podstawie badań w populacji dorosłych, w przypadku nefropatii, ryzyko wystąpienia przewlekłej niewydolności nerek, w tym schyłkowej niewydolności, jest większe przy współistnieniu nadciśnienia tętniczego, podwyższonego stężenia kreatyniny w surowicy (>1,35 mg/dl) i występowania białkomoczu (>1 g/d), w momencie rozpoznania choroby oraz zaawansowanych zmian w bioptacie nerki¹. Sugeruje się, że dodatkowymi czynnikami negatywnie korelującymi z przebiegiem IgAVN są wiek (rokowanie gorsze u dorosłych), płeć (gorsze u kobiet) i przede wszystkim stałe utrzymywanie się białkomoczu⁸⁵.

Śmiertelność w IgAV jest bardzo niska, zwłaszcza u dzieci. W populacji pediatrycznej wynosi mniej niż 1%, natomiast w ciężkich przypadkach dorosłych z zajęciem wielu narządów, takich jak nerki czy ośrodkowy układ nerwowy, może być wyższa sięgając do 2-3%⁶⁸.

1.10. Dalsze monitorowanie chorych po przebyciu zapalenia naczyń związanego z IgA.

Po przebyciu zapalenia naczyń związanego z IgA konieczne jest regularne monitorowanie pacjentów, ze szczególnym uwzględnieniem oceny funkcji nerek. Umożliwia to wczesne wykrycie powikłań oraz ocenę dynamiki procesu chorobowego, co ma kluczowe znaczenie dla rokowania długoterminowego.

Zaleca się cykliczne kontrole obejmujące badanie ogólne moczu, ocenę białkomoczu (optymalnie za pomocą wskaźnika białko/kreatynina w próbce porannego moczu), pomiar ciśnienia tętniczego oraz oznaczenie szacowanej filtracji kłębuszkowej (eGFR)⁹. Zgodnie z zaleceniami badanie ogólne moczu powinno być wykonywane raz w tygodniu w pierwszym miesiącu choroby, następnie co dwa tygodnie do końca trzeciego miesiąca, a od czwartego do dwunastego miesiąca raz w miesiącu⁸⁷. Badania kontrolne powinny odbywać się co najmniej raz w miesiącu przez pierwsze 6 miesięcy, nawet jeśli wynik analizy moczu pozostaje prawidłowy⁸³.

Łączny czas monitorowania parametrów w moczu i ciśnienia tętniczego powinien wynosić co najmniej 6-12 miesięcy. W przypadku wystąpienia nieprawidłowości

(białkomocz, krwinkomocz, nadciśnienie), czas obserwacji należy wydłużyć do kilku lat lub do momentu ustąpienia całkowitej normalizacji parametrów^{8,9}.

Konsensus IPNA sugeruje minimalną częstotliwość monitorowania osób z zajęciem nerek: co miesiąc przez 6 miesięcy, co 3 miesiące przez kolejne 6 miesięcy, a następnie co 6 miesięcy przez co najmniej 5 lat⁸³.

Badania kontrolne mogą być prowadzone przez lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej⁸³.

Dodatkowo, w populacji pediatrycznej, zaleca się prowadzenie ponadstandardowego nadzoru lekarskiego po przebyciu IgAV. Przewlekły stan zapalny, stosowanie glikokortykosteroidów, utrata białka, a także zaburzenia wchłaniania wtórne do zajęcia przewodu pokarmowego mogą prowadzić do zaburzeń gospodarki hormonalnej, wpływając niekorzystnie na proces wzrastania oraz dojrzewania płciowego. Z tego względu wskazane jest regularne monitorowanie parametrów wzrastania, masy ciała i tempa dojrzewania płciowego, przez okres co najmniej 1-2 lat po ustąpieniu aktywnej fazy choroby. W przypadku dzieci z utrzymującymi się objawami nefropatii związanej z IgA nadzór ten powinien być kontynuowany aż do zakończenia okresu dojrzewania⁹⁰.

W przypadku obecności objawów nefropatii, pacjenci powinni być niezwłocznie kierowani do specjalistycznej opieki nefrologicznej (dziecięcej lub dorosłych). W określonych sytuacjach klinicznych wskazane jest wykonanie biopsji nerki, szczególnie u chorych z zespołem nerczycowym, jawnym krwiomoczem połączonym z pogorszeniem czynności nerek lub utrzymującym się białkomoczem pomimo leczenia^{71,90}.

W przypadkach nawrotów IgAV, nawet przy braku objawów nerkowych, zaleca się ponowne wdrożenie 6-miesięcznej obserwacji dziecka od momentu ostatniego nawrotu, w celu wykluczenia późnych powikłań nerkowych³⁷.

2. Cel pracy

Podjęcie tematu przebiegu i epidemiologii zapalenia naczyń związanego z IgA w populacji pediatrycznej wynika z potrzeby pogłębienia wiedzy na temat tej jednostki chorobowej w regionie województwa łódzkiego. W literaturze dostępne są publikacje dotyczące ogólnej, globalnej epidemiologii zapalenia naczyń związanego z IgA w populacji dziecięcej. Natomiast aktualne informacje odnoszące się do populacji pediatrycznej w Polsce są ograniczone i pochodzą sprzed kilkunastu lat. Tymczasem choroba ta pozostaje najczęstszą układową chorobą naczyń u dzieci, mogącą prowadzić do istotnych powikłań, zwłaszcza nerkowych.

Dodatkowo, nadal nie określono jednoznacznych czynników rokowniczych, które w ostrym okresie choroby pozwalałyby przewidzieć przebieg choroby oraz ryzyko powikłań. Istnieją również rozbieżności dotyczące leczenia objawowego- zarówno pod względem doboru leków jak i ich potencjalnego wpływu na przebieg choroby. Ponadto brakuje jednoznacznych wytycznych opartych na dowodach dotyczących stosowania leków uszczelniających naczynia czy niesteroidowych leków przeciwzapalnych w IgAV. Dodatkową przesłanką do podjęcia tematu jest brak wiedzy na temat ewentualnego wpływu pandemii COVID-19 na częstość występowania IgAV, jej przebieg kliniczny i zasady leczenia.

2.1 Cele szczegółowe badania

1. Ocena wpływu płci na częstość i ciężkość przebiegu IgAV.
2. Identyfikacja czynników spustowych IgAV (infekcyjne i nieinfekcyjne).
3. Określenie czasu od zadziałania czynnika spustowego do wystąpienia objawów IgAV.
4. Identyfikacja markerów laboratoryjnych predykcyjnych dla ciężkiego przebiegu IgAV.
5. Ocena skuteczności wybranych metod terapeutycznych (hemostatyki, antybiotyki, glikokortykosteroidy).
6. Porównanie przebiegu klinicznego IgAV przed i po pandemii COVID-19.

2.2 Hipotezy badawcze

1. Zapalenie naczyń związane z IgA (IgAV) występuje z podobną częstością oraz o porównywalnej ciężkości przebiegu klinicznego u chłopców i dziewczynek.
2. IgAV rozwija się z podobną częstością po infekcyjnych i nieinfekcyjnych czynnikach spustowych.
3. Czas od zadziałania potencjalnego czynnika spustowego do wyzwolenia IgAV nie przekracza 30 dni.
4. Istnieje istotna korelacja pomiędzy stężeniem immunoglobuliny A (IgA) w surowicy a nasileniem objawów klinicznych IgAV w populacji pediatrycznej.
5. Podwyższone stężenie D-dimerów i białka C-reaktywnego w momencie rozpoznania IgAV koreluje z cięższym przebiegiem choroby.
6. Zastosowanie leków hemostatycznych (uszczelniających naczynia) w leczeniu IgAV skraca czas hospitalizacji pacjentów.
7. Antybiotykoterapia stosowana w przebiegu IgAV skraca czas hospitalizacji pacjentów.
8. Zastosowanie glikokortykosteroidów w leczeniu IgAV skraca czas hospitalizacji pacjentów.
9. Starszy wiek pacjenta oraz infekcyjny czynnik spustowy, w tym zakażenie układu moczowego, zwiększają ryzyko rozwoju nefropatii związanej z IgAV.
10. Częstość występowania oraz przebieg kliniczny IgAV u dzieci w województwie łódzkim nie uległy istotnej zmianie w okresie przed i po pandemii COVID-19.

3. Materiały i metody

3.1. Rodzaj badania

3.1.1. Opis badania i grupa badana

Badanie miało charakter retrospektywny w oparciu o dokumentację medyczną. Analizie poddano dane pacjentów hospitalizowanych w 3 ośrodkach w regionie łódzkim w latach 2015-2023, którzy zostali skierowani do szpitala w powodu podejrzenia zapalenia naczyń związanego z IgA lub u których w toku diagnostyki innych schorzeń, w trakcie hospitalizacji po raz pierwszy postawiono rozpoznanie zapalenia naczyń związanego z IgA.

Dane zebrano z ośrodków: Klinika Pediatrii, Immunologii i Nefrologii w Instytucie Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi; Klinika Kardiologii i Reumatologii w Uniwersyteckim Centrum Pediatrii im. M. Konopnickiej w Łodzi; Oddział Alergologii i Interny Dziecięcej w Ośrodku Pediatrycznym im. dr J. Korczaka w Łodzi.

Łącznie analizie poddano dane 160 pacjentów. W badanej grupie było 76 dziewcząt (co stanowiło 47,5%) i 84 chłopców (52,5%) ($p < 0,001$).

Podstawowym kryterium zakwalifikowania pacjenta do grupy badanej było wysunięcie podejrzenia zapalenia naczyń związanego z IgA w warunkach ambulatoryjnych lub w trakcie hospitalizacji. Do badania zakwalifikowano dzieci w wieku 0-18 lat, na podstawie rozpoznania ICD-10 tj.: M31.0- autoimmunologiczne zapalenia naczyń, D69.0- płamica alergiczna.

Na przeprowadzenie badania uzyskano opinię Komisji Bioetycznej w Instytucie Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi (Opinia nr 49/2024 z dnia 14.05.2024 r.). Uzyskano zgodę na udostępnienie zanonimizowanych danych pacjentów przez podmioty odpowiedzialne za leczenie.

3.1.2. Kryteria włączenia i wyłączenia z badania.

Kryteria włączenia do badania:

- Wiek powyżej 0. i poniżej 18. roku życia.
- Hospitalizacja z powodu podejrzenia zapalenia naczyń związanego z IgA w latach 2015- 2023.
- Wysłunięcie podejrzenia zapalenia naczyń związanego z IgA w trakcie hospitalizacji z powodu innych schorzeń, w latach 2015- 2023.

Kryteria wyłączenia z badania:

- Wiek pacjenta powyżej 18. roku życia.
- Rozpoznanie zapalenia naczyń związanego z IgA lub hospitalizacja z powodu podejrzenia choroby przed 2015 lub po 2023 roku.

3.1.3. Skala ciężkości przebiegu zapalenia naczyń związanego z IgA.

Na potrzeby obecnej pracy opracowano autorską skalę ciężkości przebiegu IgAV, na podstawie obserwowanych objawów klinicznych u hospitalizowanych pacjentów:

Tabela 8. SKALA CIĘŻKOŚCI IgAV- kliniczna.

Kategoria		Kryterium	Punkty
1. Leczenie glikokortykosteroidami		NIE	0
		TAK	1
2. Długość hospitalizacji		0-7 dni	0
		7-14 dni	1
		>14 dni	2
3. Nasilenie reakcji zapalnej	CRP (N <1mg/dl)	<1 mg/dl	0
		1-5 mg/dl	1

	D-dimery (N<500ng/ml)	>5 mg/dl	2
		<500 ng/ml	0
		500-1000 ng/ml	1
		>1000 ng/ml	2
4. Liczba zajętych narządów (poza skórą)		Ból stawów/ Ból brzucha	1
		Jelita (krew utajona w kale)	1
		Stawy (zmiany z USG-wysięk)	1
		Nerki (zmiany w moczu)	1
		Objawy nefropatii (istotny białkomocz, >0,5g/dobę)	2
		Inne narządy (moszna, płuca, OUN)	2

SUMA (max. 15 punktów)

Przebieg lekki: 0-4 punktów

Przebieg umiarkowany: 5-8 punktów

Przebieg ciężki: 9-15 punktów

Za przebieg lekki uznano chorobę mieszczącą się w zakresie 0-4 punktów, co odpowiada postaci o ograniczonej manifestacji narządowej, z niskim nasileniem stanu zapalnego, brakiem zajęcia nerek lub minimalnymi zmianami w moczu oraz brakiem konieczności stosowania glikokortykosteroidów. Pacjenci z tej grupy zwykle wymagali opieki ambulatoryjnej, a przebieg kliniczny jest samoograniczający się.

Przebieg umiarkowany określano przy wartościach 5-8 punktów, odpowiadający postaci IgAV z bardziej nasilonym stanem zapalnym lub zajęciem więcej niż jednego narządu poza manifestacją skórą. Pacjenci częściej wymagali hospitalizacji i rozważenia wdrożenia leczenia glikokortykosteroidami, zgodnie z obowiązującymi rekomendacjami terapeutycznymi.

Przebieg ciężki, obejmujący punktację 9-15, dotyczył chorych z wyraźnie nasilonym stanem zapalnym oraz obecnością powikłań narządowych, takich jak cechy nefropatii, zajęcie narządów innych niż przewód pokarmowy i nerki (np. płuca, moszna OUN). Pacjenci z tej grupy wymagali najczęściej intensywnego leczenia, w tym stosowania glikokortykosteroidów w politerapii oraz dłuższej hospitalizacji.

Skalę ciężkości przebiegu IgAV opracowano w oparciu o analizę danych klinicznych oraz aktualnych rekomendacji i przeglądów literaturowych, w tym wytycznych EULAR/PRINTO/PRES^{9,46}, zawierających wytyczne diagnostyczne i lecznicze w zapaleniu naczyń wieku dziecięcego, a także najnowszych zaleceń IPNA⁸³.

W procesie opracowywania skali wykorzystano dane pochodzące z obserwacji własnych oraz opisy przypadków i analizy prognostyczne przedstawione w literaturze, wskazujące na istotne znaczenie markerów zapalnych (CRP, D-dimery), objawów klinicznych (ból brzucha, zajęcie nerek, zmiany w USG), a także czas hospitalizacji i potrzeby wdrożenia leczenia glikokortykosteroidami, jako wskaźniki ciężkości przebiegu choroby^{53,69}.

Ostateczna konstrukcja skali została dodatkowo zweryfikowana w konsultacjach ze specjalistami z zakresu pediatrii, reumatologii i nefrologii dziecięcej, uczestniczącymi w prowadzeniu badań klinicznych w ośrodkach współpracujących, co pozwoliło na nadanie jej charakteru praktycznego i dostosowanego do realiów codziennej praktyki klinicznej.

3.2. Metody badawcze

W badaniu analizowano zanonimizowaną dokumentację kliniczną pacjentów hospitalizowanych w ośrodkach biorących udział w badaniu i spełniających kryteria włączenia do badania.

Do analizy wykorzystano dane:

1. Płeć i wiek pacjenta.
2. Powód skierowania do szpitala- podejrzenie zapalenia naczyń związanego z IgA
3. Obecność objawów klinicznych.
 - a. Objawy uważane za charakterystyczne dla IgAV
 - b. Objawy niecharakterystyczne dla IgAV
 - c. Brak objawów

(Objawami uważanymi za charakterystyczne dla IgAV są: plamica (zwykle wyczuwalna dotykiem) lub petocje, zwłaszcza na kończynach dolnych niezwiązane z małopłytkowością, ból brzucha, ból i/lub obrzęk stawów- omówione we wstępie).

4. Rodzaj czynnika spustowego IgAV.
 - a. Infekcyjny
 - b. Nieinfekcyjny
5. Choroby współistniejące.
6. Obecność cech infekcji w badaniach laboratoryjnych i obrazowych, przeprowadzonych w trakcie hospitalizacji.
7. Zalecenia i leczenie farmakologiczne po ustaleniu rozpoznania.
8. Obecność powikłań zapalenia naczyń związanego z IgA (wykrytych w trakcie hospitalizacji).

Badanie ogólnolekarskie

Z każdym pacjentem oraz jego rodzicem/opiekunem prawnym przeprowadzono wywiad lekarski przy przyjęciu do szpitala, uwzględniając obowiązujące wówczas kryteria rozpoznania zapalenia naczyń związanego z IgA. Badanie przedmiotowe umożliwiło wstępną identyfikację choroby oraz innych przyczyn prezentowanych objawów.

Przy ustalaniu potencjalnej przyczyny infekcji spustowej w przebiegu IgAV opierano się na szczegółowym wywiadzie lekarskim, obejmującym zgłaszane przez pacjentów objawy, ich czas wystąpienia oraz możliwy kontakt z czynnikami infekcyjnymi lub nieinfekcyjnymi. Dodatkowo, podczas hospitalizacji, wykonywano badania laboratoryjne, takie jak morfologia krwi obwodowej, oznaczenie parametrów stanu zapalnego (CRP), badania serologiczne, posiewy bakteriologiczne. Zakres badań był dopasowany do raportowanych objawów oraz stanu ogólnego pacjenta. W uzasadnionych przypadkach przeprowadzano również badania obrazowe, w tym ultrasonografię jamy brzusznej, RTG klatki piersiowej czy tomografię komputerową, celem identyfikacji ogniska zapalnego lub wykluczenia innych przyczyn objawów klinicznych.

Badania laboratoryjne:

1. Kreatynina- w surowicy krwi oznaczano za pomocą testu enzymatycznego z wykorzystaniem kreatyninazy/kreatynazy, przy pomocy aparatu firmy Beckman Coulter: Dx 700AU.

Wartości norm w zależności od wieku przedstawiono poniżej:

Obie płcie:

0 dni – 2 miesiące: 0,26- 1,02 mg/dl

2 miesiące i 1 dzień – 3 lata: 0,15- 0,37 mg/dl

3 lata i 1 dzień – 15 lat: 0,24- 0,73 mg/dl

Kobiety

15 lat – 120 lat: 0,55-1,02 mg/dl

Mężczyźni

15 lat – 120 lat: 0,72- 1,18 mg/dl.

Na podstawie stężenia kreatyniny wyliczano szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (eGFR) wg zmodyfikowanego wzoru Schwartz, za obowiązującą jednostkę uznano ml/min/1,73 m² ⁹¹.

Wartości norm podano poniżej:

Dzieci urodzone o czasie:

0 dni- 7 dni: 26-56

8 dni- 2 miesiące: 35- 85

2 miesiące i 1 dzień – 1 rok: 74- 118

1rok i 1dzień – 18 lat: > 90

Wcześnieiki:

0 dni – 7 dni: 25- 56

8 dni - 1 miesiąc i 25 dni: 25- 85

1 miesiąc i 26 dni – 1 rok: 74- 118

2. Immunoglobuliny- IgA było oznaczane metodą immunoturbidymetryczną, przy pomocy aparatu firmy Beckam Coulter: DxC 700 AC.

Wartości norm, zależnych od wieku przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Prawidłowe wartości immunoglobulin w surowicy krwi u dzieci w zależności od wieku.

Wiek	IgA (g/l)
0 dni – 1 miesiąc	0,01 – 0,2
1 miesiąc i 1 dzień – 3 miesiące	0,06 – 0,58
3 miesiące i 1 dzień – 6 miesięcy	0,1 – 0,96
6 miesięcy i 1 dzień – 1 rok	0,36 – 1,65
1 rok i 1 dzień – 3 lata	0,20 – 1,00
3 lata i 1 dzień – 6 lat	0,27 – 1,95
6 lat i 1 dzień – 9 lat	0,34 – 3,05
9 lat i 1 dzień – 11 lat	0,53 – 2,04
11 lat i 1 dzień – 13 lat	0,58 – 3,58
13 lat i 1 dzień – 15 lat	0,47 – 2,49
15 lat i 1 dzień – 19 lat	0,61 – 3,48
19 lat i 1 dzień – 120 lat	0,70 – 4,00

3. D-dimer- oznaczano metodą turbidymetryczną, za pomocą aparatu ACL 550. Norma: <500 ng/ml.
4. CRP- ilościowe oznaczanie metodą immunoturbidymetryczną. Aparatem firmy Beckman Coulter: DxC 700AU. Norma: <1 mg/dl.
5. W badaniu ogólnym moczu oceniano stężenie białka turbidymetryczną metodą Extona, wartości prawidłowe do 10 mg/dl. Liczba erytrocytów w osadzie moczu była oceniana automatyczną analizą mikroskopową, w mikroskopie świetlnym, przy powiększeniu 400-krotnym. Wartość normy do 5 erytrocytów w polu widzenia. Dla obliczeń statystycznych za krwinkomocz obejmujący całe pole widzenia uznano wartość 200, a za krwiomocz 251 erytrocytów w polu widzenia. Analizę przeprowadzono przy pomocy aparatu DxV 810C Iris.

6. Krew utajoną w kale oceniano testem immunochromatograficznym, metodą jakościową.

Badania obrazowe

USG jamy brzusznej- badania zostały przeprowadzone w zakładach radiologii, odpowiednich dla poszczególnych ośrodków badawczych: Zakładzie Radiologii ICZMP, Zakładzie Diagnostyki Obrazowej w Uniwersyteckim Centrum Pediatrii im. M. Konopnickiej w Łodzi, Zakładzie Radiologii Szpitala Pediatrycznego im. J. Korczaka w Łodzi. Wykonano je przez pracowników tych zakładów, w oparciu o rutynowe standardy obowiązujące w danym ośrodku.

3.3. Metody analizy statystycznej

Przeprowadzona analiza statystyczna miała na celu ocenę charakterystyki klinicznej pacjentów oraz identyfikację istotnych różnic między grupami chorych, ze szczególnym uwzględnieniem czynników związanych z przebiegiem choroby, stosowanym leczeniem oraz obecnością cech nefropatii. Analizy uwzględniały porównania podgrup wiekowych, grup terapeutycznych (np. stosowanie etamsylatu, antybiotyków, sterydów) oraz ocenę zmiennych klinicznych (takich jak CRP, D-dimery, obecność białkomoczu, krwinkomoczu, wybroczyn, bólu brzucha czy bólu stawów) w zależności od ciężkości przebiegu choroby. Dane ciągłe (takie jak wiek, czas od infekcji spustowej, liczba dni hospitalizacji) zostały poddane ocenie pod kątem rozkładu normalnego za pomocą testu Shapiro-Wilka i odpowiednio przedstawione jako mediany lub średnie z odchyleniem standardowym. Zmienne nominalne zostały przedstawione w ujęciu liczbowym lub procentowym.

Porównanie różnic pomiędzy więcej niż dwiema grupami dla zmiennych ilościowych przeprowadzono przy użyciu testów nieparametrycznych Kruskala-Wallisa, a w przypadku zmiennych dwugrupowych – testu U Manna-Whitneya lub t-testu Studenta (po spełnieniu założeń normalności i homogeniczności wariancji). Dla zmiennych jakościowych zastosowano testy niezależności: test chi-kwadrat Pearsona, jego wariant z poprawką Yatesa oraz dokładny test Fishera lub jego permutacyjną wersję.

Ze względu na występowanie wielu grup oraz zróżnicowaną licznosc przypadków w niektórych podgrupach, w przypadkach naruszenia założeń testu chi-kwadrat, zastosowano permutacyjne testy niezależności, bazujące na wielokrotnym próbkowaniu losowym z zastosowaniem metody Monte Carlo. We wszystkich analizach przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,05$.

Obliczenia statystyczne wykonano z wykorzystaniem programu Statistica 13 (StatSoft Inc., USA) oraz uzupełniająco – dla specyficznych testów permutacyjnych – za pomocą oprogramowania opracowanego w języku Python z wykorzystaniem pakietów NumPy oraz Scipy.

4. Wyniki

Analizie poddano dane retrospektywne 160 pacjentów- 76 dziewczynek (47,5%) i 84 chłopców (52,5%). W tabeli 10 przedstawiono charakterystykę badanej grupy z uwzględnieniem podziału na grupy wiekowe, na podstawie danych uzyskanych ze stworzonej bazy.

Tabela 10. Charakterystyka badanej grupy (N= 160).

		Liczność	Procent wszystkich (N=160)
płeć	dziewczynki	76	47,5%
	chłopcy	84	52,5%
grupa wiekowa	0 – 1	2	1,3%
	2 – 5	71	44,4%
	6 – 10	55	34,4%
	> 10	32	20,0%

W analizowanej grupie pacjentów rozkład wieku był istotnie różny statystycznie.

Najbardziej liczną grupą były dzieci w wieku 2-5 lat i stanowiły 44,4% wszystkich badanych pacjentów z zapaleniem naczyń związanym z IgA. Najmniej pacjentów stanowiły dzieci najmłodsze (0-1 r.ż.)- 1,3% całej badanej grupy. Natomiast 20% dzieci miało powyżej 10 lat.

Minimalny wiek badanych pacjentów to 6 miesięcy, maksymalny stanowił 17 lat. Średni wiek pacjentów włączonych do grupy wyniósł 6,77, mediana 6, odchylenie standardowe 3,55.

W tabeli nr 11 przedstawiono wyniki porównujące ciężkość przebiegu IgAV w zależności od płci.

Porównanie ciężkości przebiegu IgAV w zależności od płci nie wykazało istotnych statystycznie różnic ($p=0,280$). Podziału na podgrupy w zależności od ciężkości przebiegu choroby, dokonano zgodnie z autorską skalą opisaną w rozdziale „Materiały i metody”.

W grupie o przebiegu lekkim dominowały dziewczynki (55% vs. 45% chłopców), natomiast w umiarkowanym i ciężkim przebiegu częściej obserwowano udział chłopców (odpowiednio 55,3% i 62,5%). Różnice te nie osiągnęły jednak istotności statystycznej, co potwierdza hipotezę badawczą zakładającą, że chłopcy i dziewczynki chorują z podobną ciężkością na IgAV.

Tabela 11. Porównanie ciężkości przebiegu IgAV w zależności od płci.

Płeć	Przebieg lekki (N=60)		Przebieg umiarkowany (N=76)		Przebieg ciężki (N=24)		p-value
	Liczność	Procent	Liczność	Procent	Liczność	Procent	
Dziewczynki	33	55,0%	34	44,7%	9	37,5%	0,280
Chłopcy	27	45,0%	42	55,3%	15	62,5%	

Najczęstszym objawem, który zgłaszali pacjenci była plamica- wybroczyny na skórze: 150 pacjentów (93,8%). Ból i/lub obrzęk stawów był drugim co do częstości zgłaszanym objawem: 110 pacjentów (68,8%). Ból brzucha zareportowało jedynie 50 pacjentów, stanowiąc 31,3%. Rozpatrywano również objawy tzw. „ostrej moszny”,

charakterystyczne dla chłopców, czyli nagły stan kliniczny charakteryzujący się ostrym bólem, obrzękiem i/lub zaczerwienieniem moszny, wymagający pilnej oceny w celu wykluczenia stanów zagrażających jądro. Objaw ten zgłaszało 3 pacjentów, stanowiąc 3,6% badanych chłopców i 1,9% całej grupy badanej. Dane przedstawiono w tabeli 12.

Tabela 12. Rozkład badanej grupy ze względu na objawy, będące powodem skierowania.

		Liczność	Procent wszystkich (N=160)
Objawy	wybroczyny	150	93,8%
	ból brzucha	50	31,3%
	ból / obrzęk stawów	110	68,8%
	„ostra moszna” (*tylko chłopcy)	3	1,9

Przeanalizowano także rozkład pacjentów w zależności od raportowanej etiologii czynnika spustowego zapalenie naczyń związanego z IgA. Dane zostały zaprezentowane w tabeli nr 13.

W analizowanej grupie pacjentów przeważający odsetek rozpoznanego czynnika spustowego stanowiły infekcje wirusowe górnych dróg oddechowych o niejednoznacznie ustalonej etiologii, które stwierdzono u 61 chorych (38,1%). Charakteryzowały się łagodnym przebiegiem klinicznym, ograniczeniem objawów do górnych dróg oddechowych oraz brakiem istotnie podwyższonych parametrów zapalnych w badaniach laboratoryjnych. Drugim co do częstości był nieżyt żołądkowo-jelitowy (23 przypadków, 14,4%), jednak ze względu na retrospektywny charakter analizy i brak wystarczających danych, nie rozgraniczono jego etiologii na wirusową i bakteryjną. U 11 pacjentów

(6,9%) rozpoznano natomiast infekcję dolnych dróg oddechowych, przebiegającą w sposób bardziej zaawansowany, z wyraźnymi objawami klinicznymi, wyższymi parametrami zapalnymi i cięższym stanem ogólnym pacjenta. Należy podkreślić, że w wielu przypadkach ustalenie jednoznacznej etiologii infekcji było utrudnione lub niemożliwe, co wynikało z ograniczonej dokumentacji oraz braku pełnej diagnostyki mikrobiologicznej. Zebrane dane obejmowały również pojedyncze przypadki rzadziej występujących czynników, takich jak reakcja alergiczna na lek, lamotryginę - objawiająca się wysypką na kończynach dolnych, ospa wietrzna, zakażenia układu moczowego czy ukąszenie owada. W 16 przypadkach (10%) brak było informacji pozwalających na określenie etiologii.

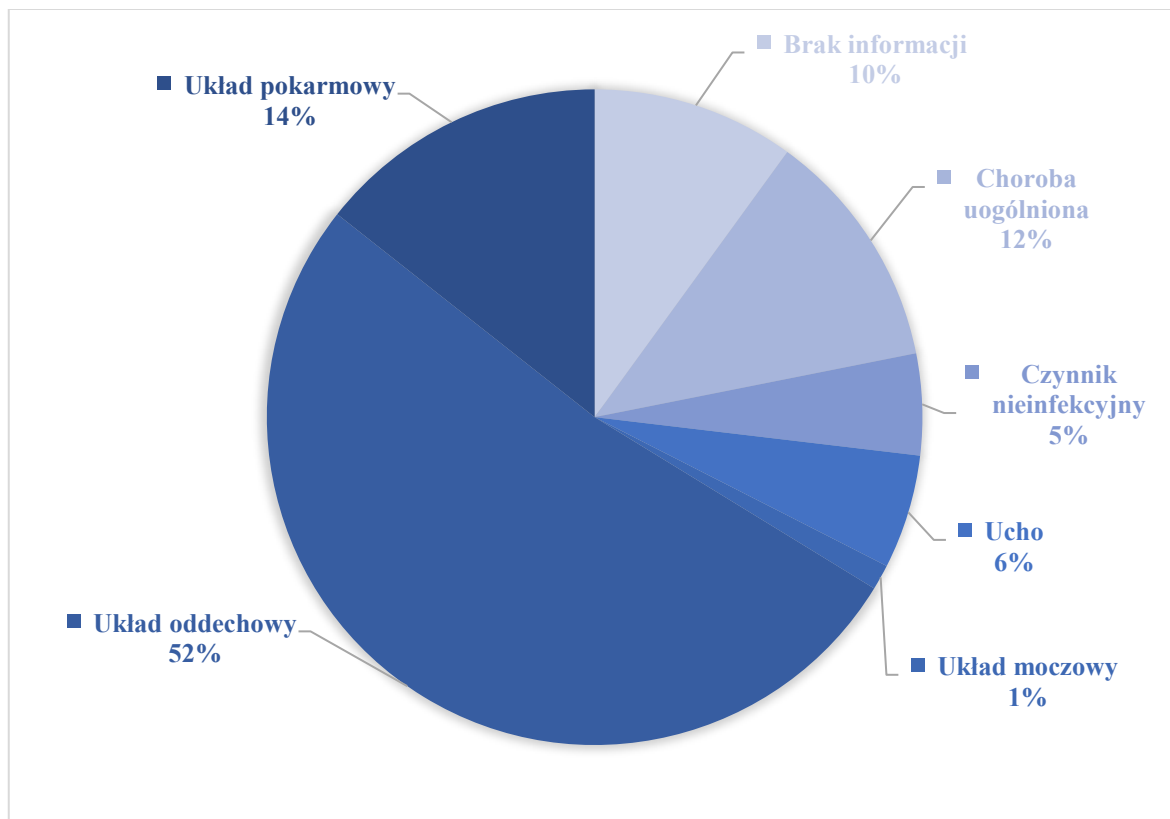
Tabela 13. Rozkład badanej grupy ze względu na etiologię czynnika spustowego.

	Czynnik spustowy	Liczność	Procent wszystkich (N=160)
Etiologia infekcyjna	Infekcja wirusowa górnych dróg oddechowych	61	38,1%
	Nieżyt żołądkowo-jelitowy	23	14,4%
	Infekcja dolnych dróg oddechowych o nieustalonej etiologii	11	6,9%
	Mycoplasma pneumoniae	10	6,3%
	Ostre zapalenie ucha środkowego	9	5,6%
	EBV	8	5,0%
	Infekcja z gorączką o nieustalonej etiologii	6	3,8%
	COVID-19	3	1,9%
	Zakażenie układu moczowego	2	1,3%
	Enterowirusy	1	0,6%

	Ospa wietrzna	1	0,6%
	Wirus opryszczki	1	0,6%
Etiologia nieinfekcyjna	Leki (lamotrygina)	1	0,6%
	Szczepienia: MMR (odra, świnka różyczka), 6w1 (błonica, tężec krztusiec, polio, wirusowe zapalenie typu B, H. influenza b)	1	0,6%
	Ukąszenie owada	1	0,6%
	Brak informacji	21	13,1%

W celu ujednoczenia i usystematyzowania danych, w analizowanej bazie przyporządkowano zidentyfikowane czynniki spustowe do odpowiadającego mu układu narządowego organizmu człowieka, np. układ pokarmowy, oddechowy itp. Takie podejście umożliwiło bardziej precyzyjną klasyfikację miejsc infekcji spustowej, co w dalszej analizie pozwoliło na identyfikację dominujących lokalizacji pierwotnego ogniska zakażenia. Dzięki temu możliwe było przeprowadzenie analiz porównawczych. Wyniki zostały przedstawione na wykresie 2.

Wykres 2. Rozkład badanej grupy ze względu na miejsce infekcji spustowej.



Najczęstszym miejscem infekcji spustowej był układ oddechowy, który stanowił źródło w 51,9% przypadków. Kolejnym pod względem częstości był układ pokarmowy (14,4%), a następnie infekcja uogólniona, definiowana jako niespecyficzna reakcja zapalna z objawami ogólnymi, takimi jak gorączka i osłabienie, bez możliwości do ustalenia etiologii – występowała ona u 11,9% chorych. W 10,0% przypadków nie udało się określić miejsca infekcji. Z kolei u 5,6% pacjentów ogniskiem zakażenia było ucho, a w 1,3% – układ moczowy. W 5,0% przypadków stwierdzono czynniki nieinfekcyjne, do których zaliczano m.in. reakcje poszczepienne, odczyny polekowe oraz ukąszenia przez owady.

Analizie poddano również czas od zadziałania czynnika spustowego, do pojawienia się objawów IgAV. Tabela nr 14 ilustruje zebrane wyniki.

W badanej grupie średni czas, jaki upłynął od wystąpienia infekcji spustowej do pojawienia się objawów IgAV, wynosił 9,66 dnia (SD=7,01), przy medianie 7 dni, a wartości skrajne mieściły się w zakresie od 0 do 42 dni (analiza dotyczyła 105 przypadków, w których dostępne były pełne dane).

Tabela 14. Charakterystyka grupy ze względu na czas od infekcji spustowej.

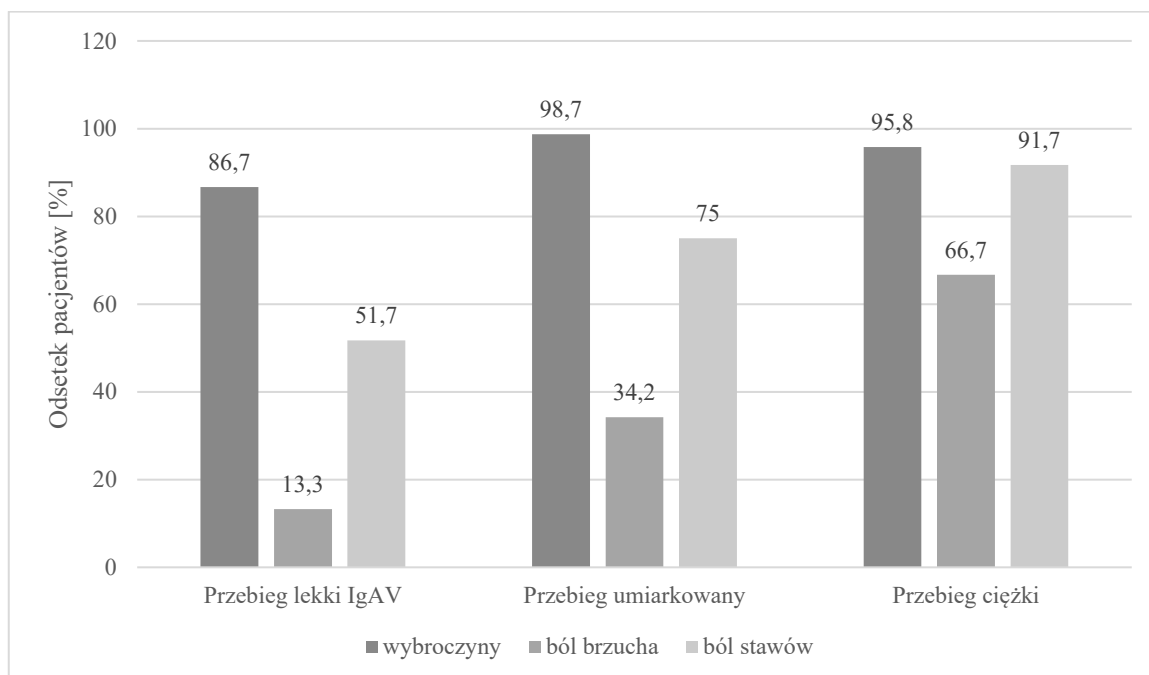
	N	Minimum	Maksimum	Mediana	Średnia	SD
Czas od infekcji spustowej	105	0	42	7	9,66	7,01

Przeanalizowano również częstość występowania poszczególnych objawów zapalenia naczyń związanego z IgA, w zależności od ciężkości przebiegu choroby.

Wybroczyny występowały u prawie 100% pacjentów, niezależnie od stopnia ciężkości choroby- odpowiednio 86,7% w grupie o przebiegu lekkim, 98,7% w przebiegu umiarkowanym oraz 95,8% u pacjentów o przebiegu ciężkim.

Częstość występowania bólu brzucha wzrastała wraz z ciężkością przebiegu IgAV. W grupie o przebiegu lekkim pojawiał się u 13,3%, w przebiegu umiarkowanym 34,2%, ciężkim 66,7%. Podobny trend obserwowano w występowaniu bólu stawów u pacjentów z IgAV- odpowiednio 51,7% pacjentów o przebiegu lekkim, 75% w przebiegu umiarkowanym oraz 91,7% w przebiegu ciężkim. Dane zostały przedstawione na wykresie nr 3.

Wykres 3. Częstość występowania objawów IgAV w zależności od ciężkości przebiegu choroby.



W pracy przeanalizowano również wyniki badań laboratoryjnych. W celu otrzymania większej przejrzystości danych, pacjentów podzielono na trzy grupy, w zależności od ciężkości przebiegu IgAV.

Liczność grup wynosiła odpowiednio 60 pacjentów o przebiegu lekkim, 76 pacjentów o przebiegu umiarkowanym i 24 pacjentów o przebiegu ciężkim, stanowiąca jednocześnie najmniej liczącą grupę.

Analiza parametrów wykazała, że średnie stężenia immunoglobuliny A były porównywalne we wszystkich grupach, oscylując odpowiednio wokół 1,6-2,0 g/l i nie stanowiły istotnej statystycznie korelacji. Istotne różnice statystyczne dotyczyły natomiast markerów stanu zapalnego (CRP) i układu krzepnięcia (D-dimer). Średnie stężenie CRP wzrastało wraz z nasileniem przebiegu klinicznego: 3 mg/l w grupie lekkiej, 12,6 mg/dl w umiarkowanej oraz 16,88 mg/dl w ciężkiej. Podobną zależność odnotowano w przypadku stężenia D-dimerów, których wartości średnie były najwyższe u pacjentów z ciężkim przebiegiem (7496 ng/ml) w porównaniu z grupą umiarkowaną (3917 ng/ml) i lekką (2459 ng/ml). Zestawienie danych przedstawiono na wykresie nr 4 oraz w tabeli nr 15.

Wykres 4. Wykresy przedstawiające wartości istotne statystycznie CRP i D-dimery, w zależności od ciężkości przebiegu IgAV ($p < 0,001$).

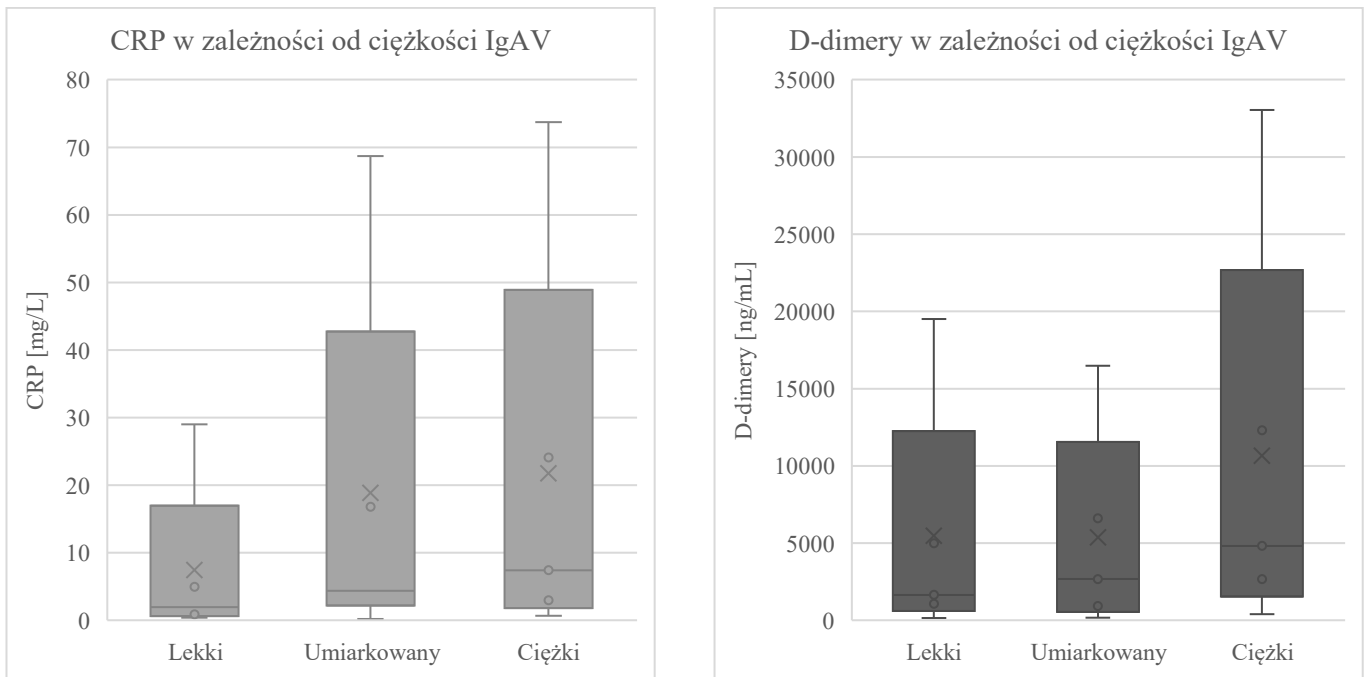


Tabela 15. Analiza parametrów laboratoryjnych pacjentów z IgAV, podzielonych według ciężkości przebiegu choroby.

Parametr	Przebieg lekki IgAV (N=60)	Przebieg umiarkowany (N=76)	Przebieg ciężki (N=24)	p-value
Stężenie IgA [g/l]	1,52 (0,15 – 5,8)	1,92 (0,5 – 5,1)	1,9 (0,72 – 4,23)	0,053
CRP [mg/dl]	0,905 (0,4 – 29)	4,4 (0,2 – 68,7)	7,43 (0,68 – 73,7)	<0,001
D-dimery [ng/ml]	1080 (154 – 19 507)	2680 (170 – 16 490)	4819 (410 – 33 033)	<0,001

Dane przedstawiono jako medianę (min-max).

Dodatkowo w analizie porównawczej parametrów klinicznych i laboratoryjnych, w zależności od ciężkości przebiegu IgAV zaobserwowano istotne różnice w zakresie zmian w badaniach ogólnych moczu (BOM)- występowanie białkomoczu, krwinkomoczu i leukocyturii. Częstość występowania nieprawidłowych wyników moczu

istotnie wzrastała wraz z nasileniem przebiegu choroby. Odpowiednio 10% pacjentów z przebiegiem lekkim miało zmiany w badaniu ogólnym moczu, 34,2% pacjentów z przebiegiem umiarkowanym i u 58,3% z przebiegiem ciężkim IgAV.

Najistotniejsze statystycznie zmiany w badaniu ogólnym moczu obserwowano w zakresie pojawiania się białkomoczu- u 3,3% pacjentów z lekkim przebiegiem IgAV obserwowano białkomocz, a odsetek pacjentów odpowiednio wzrastał u pacjentów z przebiegiem umiarkowanym- 18,4% oraz z przebiegiem ciężkim 37,5%.

Wyniki zostały przedstawione w tabeli nr 16.

Tabela 16. Zestawienie zmian w badaniu ogólnym moczu u pacjentów z IgAV, podzielonych na według ciężkości przebiegu choroby.

Parametr		Przebieg lekki (N=60)		Przebieg umiarkowany (N=76)		Przebieg ciężki (N=24)		p-value
		Liczność (N)	Procent	Liczność	Procent	Liczność	Procent	
Badanie ogólne moczu	Norma	54	90,0%	50	65,8%	10	41,7%	< 0,001
	Zmiany	6	10,0%	26	34,2%	14	58,3%	
Białkomocz	Nie	58	96,7%	62	81,6%	15	62,5%	< 0,001
	Tak	2	3,3%	14	18,4%	9	37,5%	
Krwinkomocz	Nie	55	91,7%	66	86,8%	16	66,6%	0,012
	Tak	5	8,3%	10	13,2%	8	33,3%	
Leukocyturia	Nie	58	96,7%	71	93,4%	18	75,0%	0,022
	Tak	2	3,3%	5	6,6%	6	25,0%	

Rozpatrując kolejne badania dodatkowe wykonywane u pacjentów z IgAV, istotne statystycznie zmiany obserwowano również w zakresie wykrywania krwi utajonej w kale oraz w badaniach obrazowych w USG jamy brzusznej. Opisywanymi zmianami w jamie brzusznej były m.in. obecność płynu w jamie otrzewnej, zwiększenie hiperechogeniczności ściany jelita, ale także cechy ultrasonograficzne wgłobienia jelita. Zaobserwowano znaczny wzrost odsetka dodatniego wyniku krwi utajonej w kale u pacjentów z cięższym przebiegiem IgAV- odpowiednio 8,3% pacjentów z przebiegiem lekkim miało dodatnią krew utajoną w kale, 38,2% pacjentów z przebiegiem umiarkowanym i 66,7% z przebiegiem ciężkim .

W grupie pacjentów o przebiegu lekkim IgAV 100% pacjentów miało prawidłowy obraz USG jamy brzusznej. Odsetek pacjentów ze zmianami radiologicznymi wzrastał wraz z ciężkością przebiegu choroby- 14,5% pacjentów z umiarkowanym przebiegiem oraz 41,7% pacjentów z ciężkim przebiegiem miało zmiany w USG jamy brzusznej.

Dane zostały zestawione w tabeli nr 17.

Tabela 17. Zestawienie procentowe występowania zmian w badaniu kału oraz w USG jamy brzusznej u pacjentów z IgAV, podzielonych na według ciężkości przebiegu choroby.

Parametr		Przebieg lekki (N=60)		Przebieg umiarkowany (N=76)		Przebieg ciężki (N=24)		p-value
		Liczność (N)	Procent	Liczność	Procent	Liczność	Procent	
Krew utajona w kale	Nie	46	76,7%	43	56,6%	8	33,3%	< 0,001
	Tak	5	8,3%	29	38,2%	16	66,7%	
Zmiany w USG jamy brzusznej	Nie	60	100%	65	85,5%	14	58,3%	< 0,001
	Tak	0	0,0%	11	14,5%	10	41,7%	

Analizie poddano również charakterystykę hospitalizacji pacjentów z zapaleniem naczyń związanym z IgA.

Średnia długość hospitalizacji wszystkich pacjentów wynosiła 9,10 dnia (SD= 4,23), mediana 8 dni, a wartości minimalna i maksymalna, zawierały się odpowiednio w przedziale od 1 do 26 dni. Dane przedstawiono w tabeli nr 18.

Tabela 18. Charakterystyka grupy badanej ze względu na czas hospitalizacji.

	N	Minimum	Maksimum	Mediana	Średnia	SD
Liczba dni hospitalizacji	160	1	26	8	9,10	4,23

Dodatkowo w analizowanej grupie pacjentów oceniono częstość stosowania trzech rodzajów terapii: glikokortykosteroidoterapii, antybiotykoterapii oraz leków uszczelniających naczynia (etamsylat). Z uwzględnieniem formy leczenia- monoterapii, politerapii oraz braku leczenia daną substancją.

Glikokortykosteroidy zastosowano jako monoterapię u 10 pacjentów, natomiast u 33 chorych w ramach politerapii z innymi lekami, 117 pacjentów nie otrzymało tego rodzaju leczenia.

Antybiotyki były stosowane rzadziej jako monoterapia (7 pacjentów), zdecydowanie częściej w ramach leczenia skojarzonego (82 pacjentów), a u 71 chorych nie stosowano antybiotykoterapii. W przypadku etamsylatu monoterapię zastosowano u 36 pacjentów, politerapię u 86, natomiast 38 pacjentów nie było leczonych tą substancją. Dane te wskazują na przewagę leczenia skojarzonego w przypadku wszystkich trzech badanych leków. Dane zaprezentowano w tabeli nr 19.

Tabela 19. Charakterystyka grupy badanej ze względu na rodzaj zastosowanego leczenia (liczba pacjentów).

	Monoterapia	Politerapia	Nie stosowano leku
Glikokortykosteroidy	10	33	117
Antybiotyk	7	82	71
Etamsylat	36	86	38

Porównano również długość hospitalizacji w zależności od zastosowanego leczenia, wykazano istotne różnice między grupami ($p < 0,001$).

Najdłuższy średni czas pobytu w szpitalu obserwowano u pacjentów otrzymujących glikokortykosteroidy w połączeniu z innymi metodami terapeutycznymi- średnio 12,34 dnia (SD=3,64; mediana 12 dni). W grupie leczonej wyłącznie glikokortykosteroidami średnia długość hospitalizacji wynosiła 10,8 dnia (SD=7,07; mediana 8,5 dnia), natomiast w grupie pacjentów, u których nie stosowano sterydów, była ona najkrótsza- średnio 8,03 dnia (SD=3,54; mediana 8 dni).

Zestawienie danych przedstawiono w tabeli 20.

Tabela 20. Rozkład długości hospitalizacji z zastosowaniem steroidoterapii w leczeniu IgAV.

Parametr	Monoterapia glikokortykosteroidami (N=10)	Politerapia (N=33)	Bez glikokortykosteroidów (N=117)	p-value
Liczba dni (średnia \pm SD)	10,8 \pm 7,07	12,34 \pm 3,64	8,03 \pm 3,54	<0,001

W leczeniu IgAV często stosowano również preparat etamsylatu - lek o działaniu hemostatycznym, który zwiększa stabilność naczyń krwionośnych i poprawia ich odporność na uszkodzenia, co zmniejsza ryzyko krwawień. Analiza długości

hospitalizacji wykazała istotne różnice między grupami w zależności od stosowania etamsylatu ($p < 0,001$). Przenalizowano długość hospitalizacji, w zależności od jej zastosowania, stwierdzono, iż najdłuższy średni czas hospitalizacji dotyczył pacjentów otrzymujących etamsylat w politerapii- średnio 10,53 dnia (SD=4,03; mediana 10 dni). Krótszy pobyt obserwowano w grupie leczonej wyłącznie tym preparatem- średnio 7,03 dnia (SD=2,32; mediana 7 dni) oraz w grupie, w której nie stosowano etamsylatu- średnio 7,82 dnia (SD=4,88; mediana 7 dni).

Dane przedstawiono w tabeli 21.

Tabela 21. Rozkład długości hospitalizacji z zastosowaniem etamsylatu w leczeniu IgAV.

Parametr	Monoterapia etamsylatem (N=36)	Politerapia (N=86)	Bez etamsylatu (N=38)	p-value
Liczba dni (średnia \pm SD)	7,08 \pm 2,32	10,53 \pm 4,03	7,82 \pm 4,88	<0,001

Podczas analizy zastosowania antybiotykoterapii, zaobserwowano istotne statystyczne zależności, najdłuższy średni czas hospitalizacji dotyczył pacjentów otrzymujących antybiotyki w politerapii- 10,79 dnia (SD= 4,52; mediana 10 dni). U chorych leczonych wyłącznie antybiotykiem czas ten był znacząco krótszy – średnio 5,71 dnia (SD= 1,38; mediana 5 dni), a w grupie bez antybiotykoterapii wynosił średnio 7,48 dnia (SD= 3,12; mediana 7 dni).

Dane zaprezentowano w tabeli 22.

Tabela 22. Rozkład długości hospitalizacji z zastosowaniem antybiotykoterapii w leczeniu IgAV.

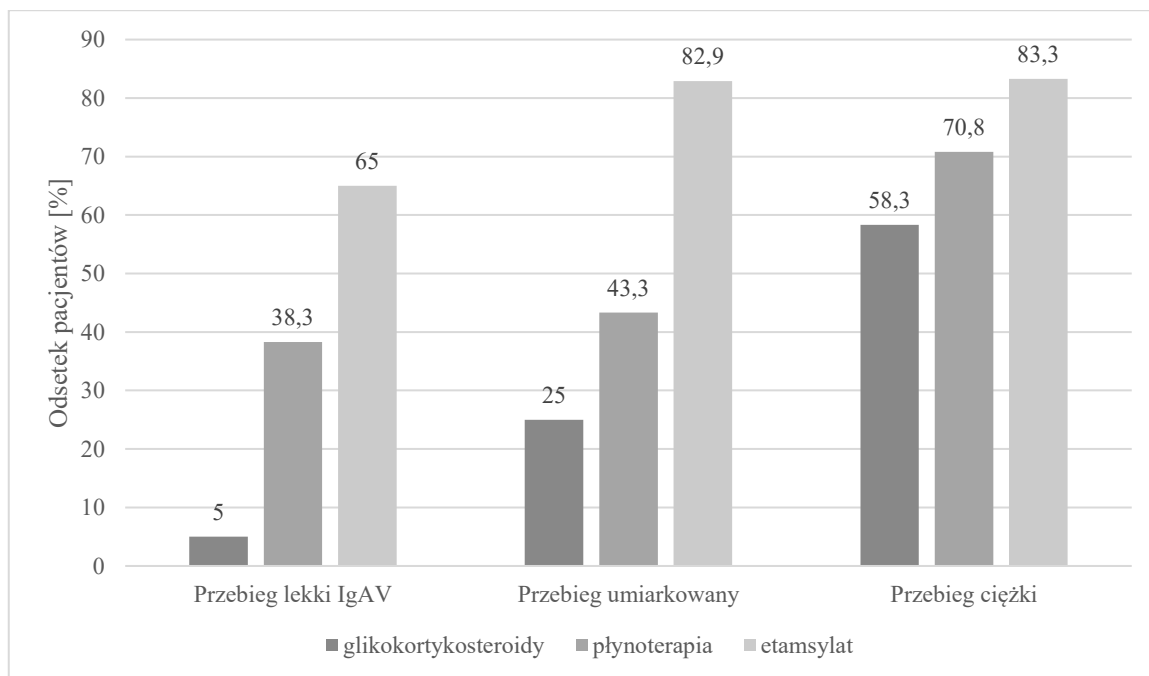
Parametr	Monoterapia antybiotykiem (N=7)	Politerapia (N=82)	Bez antybiotykoterapii (N=71)	p-value
Liczba dni (średnia \pm SD)	5,71 \pm 1,38	10,78 \pm 4,52	7,48 \pm 3,12	<0,001

Dodatkowo dokonano analizy częstości stosowania poszczególnych metod leczenia w zależności od ciężkości przebiegu zapalenia naczyń, stosując podział na trzy grupy według skali ciężkości.

Rozpatrywano zastosowanie glikokortykosteroidów, etamsylatu oraz płynoterapii, które wykazały istotne statycznie różnice pomiędzy grupami.

Glikokortykosteroidy były znacznie częściej stosowane w grupie o ciężkim przebiegu choroby (58,3%), niż w przebiegu umiarkowanym (25%) oraz lekkim (5%). Podobny trend zaobserwowano w odniesieniu do etamsylatu, leku o działaniu hemostatycznym, który znalazł częstsze zastosowanie u pacjentów z bardziej nasilonymi objawami - odpowiednio u 83,3% chorych z ciężkim i 82,9% z umiarkowanym przebiegiem, w porównaniu do 65% w grupie lekkiej ($p=0,034$). Również płynoterapia, częściej była wdrażana u pacjentów o cięższym przebiegu - 70,8%, w porównaniu do 43,4% z umiarkowanym i 38,3% z lekkim przebiegiem. Zestawienie danych przedstawiono na wykresie nr 5.

Wykres 5. Częstość stosowania metod leczenia IgAV w zależności od ciężkości przebiegu choroby.



Analizie poddano również istotny klinicznie aspekt, jakim jest występowanie nefropatii jako powikłania IgAV. W badanej grupie cechy zajęcia nerek stwierdzono u 13 pacjentów, natomiast 147 chorych nie prezentowało objawów nefropatii. Wśród dzieci

z nefropatią średni wiek był istotnie wyższy niż w grupie bez tego powikłania (9,4 vs. 6,5 roku; $p=0,005$). Czas od infekcji spustowej do wystąpienia objawów IgAV był nieznacznie dłuższy u pacjentów następnie rozwijających nefropatię (12,6 vs. 9,3 dnia), jednak różnica ta nie osiągnęła istotności statystycznej ($p=0,108$). Podobnie, średnia liczba dni hospitalizacji wydawała się większa w grupie z nefropatią (11,1 vs. 8,9 dnia), lecz różnica nie była znamienne statystycznie ($p=0,077$). Dane zaprezentowano w tabeli nr 23.

Tabela 23. Charakterystyka grupy z rozwiniętymi cechami nefropatii, w porównaniu do pacjentów bez nefropatii.

Parametr (średnia \pm SD)	Rozwinięta nefropatia (N=13)	Brak cech nefropatii (N=147)	p-value
Wiek (lata)	9,4 \pm 3,33	6,5 \pm 3,48	0,005
Liczba dni od infekcji spustowej	12,6 \pm 8,11	9,3 \pm 6,85	0,108
Liczba dni hospitalizacji	11,1 \pm 6,37	8,9 \pm 3,95	0,077

Biorąc pod uwagę wyniki badań laboratoryjnych w analizie porównawczej pacjentów z nefropatią (N=13) i bez cech nefropatii (N=147), nie wykazano istotnych zależności statystycznych między obecnością nefropatii a wartościami stężenia IgA ($p=0,094$), wartością CRP ($p=0,130$) oraz stężeniem D-dimerów ($p=0,850$).

Wyniki zaprezentowano w tabeli nr 24.

Tabela 24. Zestawienie parametrów laboratoryjnych u pacjentów z IgAVN i bez cech IgAVN.

Parametr		Rozwinięta nefropatia (N=13)		Brak cech nefropatii (N=147)		p- value
		Liczność (N)	Procent	Liczność (N)	Procent	
IgA	Norma	3	23,1%	69	46,9%	0,094
	Przekroczone	8	61,5%	49	33,3%	
CRP	Norma	7	53,8%	41	27,9%	0,130
	Przekroczone	6	46,2%	99	67,3%	
D-dimer	Norma	1	7,7%	19	12,9%	0,850
	Przekroczone	10	76,9%	98	66,7%	

Dodatkowo dokonano analizy zależności pomiędzy rodzajem oraz miejscem infekcji spustowej a występowaniem nefropatii u pacjentów z IgAV. Zestawienie wykazało istotne statystycznie różnice w zakresie układu moczowego. W grupie chorych, u których rozwinęły się cechy nefropatii, zakażenie układu moczowego jako czynnik spustowy stwierdzono u 7,7% pacjentów, podczas gdy w grupie bez nefropatii odsetek ten wynosi jedynie 0,7% ($p=0,029$). Dane przedstawiono w tabeli nr 25.

Tabela 25. Porównanie grup pacjentów z IgAVN oraz bez, na podstawie miejsca infekcji spustowej.

Parametr		Rozwinięta nefropatia (N=13)		Brak cech nefropatii (N=147)		p-value
		Liczność (N)	Procent	Liczność (N)	Procent	
Miejsce infekcji spustowej	Układ moczowy	1	7,7%	1	0,7%	0,029
	Układ oddechowy	9	69,2%	74	50,3%	0,191
	Układ pokarmowy	1	7,7%	22	15,0%	0,474
	Ucho	0	0%	9	6,1%	0,358
	Choroba uogólniona	2	15,4%	17	11,6%	0,683
	Czynnik nieinfekcyjny	0	0%	8	5,4%	0,388
	Brak informacji	0	0%	16	10,9%	0,210

Istotną epidemiologicznie kwestią było również porównanie grup pacjentów chorujących na IgAV przed i po pandemii COVID-19. Okresy zachorowań podzielono na okres przedpandemiczny (lata 2015-2020) i po rozpoczęciu pandemii (lata 2021-2024). Porównanie tych dwóch grup nie wykazało istotnych różnic w zakresie wieku i płci pacjentów. Średni wiek chorych przed pandemią wynosił 7,2 roku, a po pandemii 6,8 roku ($p=0,469$), co potwierdza brak zmian w profilu wiekowym pacjentów.

Odmienna sytuacja dotyczyła częstości oraz czasu hospitalizacji pacjentów. Po pandemii liczba hospitalizacji w roku była istotnie wyższa (19,5 vs. 13,67; $p=0,029$), co odpowiadało wzrostowi o 42,7%, przy jednoczesnym istotnym skróceniu średniego czasu hospitalizacji (7,9 vs. 10,2 dnia; $p<0,001$).

Opracowanie danych przedstawiono w tabeli nr 26.

Tabela 26. Porównanie grup pacjentów hospitalizowanych z powodu IgAV przed pandemią (2015-2020) i po pandemii (2021-2024).

Parametr (średnia \pm SD)	Przed pandemią (N=82)	Po pandemii (N=78)	p-value
Wiek (lata)	7,2 \pm 3,82	6,8 \pm 3,55	0,469
Ilość hospitalizacji rocznie	13,67	19,50	0,029
Długość hospitalizacji (liczba dni)	10,2 \pm 4,78	7,9 \pm 3,18	<0,001

Szczegółowa analiza rozkładu ciężkości choroby w grupie przed- i popandemicznej wykazała istotnie niższy odsetek pacjentów z ciężkim przebiegiem choroby w okresie popandemicznym (9,0% vs. 20,7%; $p=0,046$), co wskazuje na zmniejszenie częstości najcięższych postaci IgAV po pandemii. Istotnym elementem różnicującym badane okresy było również zajęcie nerek. Po pandemii istotnie rzadziej obserwowano nieprawidłowości w badaniu ogólnym moczu (16,7% vs. 40,2%; $p<0,001$), co koreluje z niższym odsetkiem ciężkich postaci choroby w tym okresie.

Oceniono również wyniki podstawowych parametrów laboratoryjnych odzwierciedlających aktywność zapalną. Stwierdzono istotne różnice w zakresie stężenia białka C-reaktywnego (CRP). W okresie przedpandemicznym mediana CRP wynosiła 6,05 mg/l (min. 0,1 – max. 108,0), natomiast po pandemii była istotnie niższa i wynosiła 1,15 mg/l (0,2 – 38,5; $p<0,001$). Różnice te pozostają spójne z niższym odsetkiem ciężkich postaci IgAV w okresie po pandemii.

Dane zaprezentowano w tabeli 27.

Tabela 27. Porównanie ciężkości przebiegu oraz zajęcia nerek u pacjentów przed i po pandemii COVID-19.

Parametr	Przed pandemią (N=82)		Po pandemii (N=78)		p-value
	Liczebność	Procent [%]	Liczebność	Procent [%]	
Przebieg ciężki IgAV	17	20,7	7	9,0	0,046
Zajęcie nerek	33	40,2	13	16,7	<0,001

Równocześnie stwierdzono istotne różnice w stosowanych strategiach terapeutycznych. Po pandemii istotnie rzadziej stosowano etamsylat (66,7% vs. 85,4%; $p=0,006$) oraz antybiotykoterapię (41,0% vs. 69,5%; $p<0,001$). Nie wykazano natomiast istotnych różnic w częstości stosowania glikokortykosteroidów.

Dane przedstawiono w tabeli 28.

Tabela 28. Porównanie metod terapeutycznych u pacjentów przed i po pandemii COVID-19.

Leczenie	Przed pandemią (N=82)		Po pandemii (N=78)		p-value
	Liczebność	Procent [%]	Liczebność	Procent [%]	
Etamsylat	70	85,4	52	66,7	0,006
Antybiotykoterapia	57	69,5	32	41,0	<0,001
Glikokortykosteroidy	25	30,5	18	23,1	0,291

Podsumowanie otrzymanych wyników:

Na podstawie uzyskanych w badaniu wyników można stwierdzić, że:

1. Rozpoznanie zapalenia naczyń związanego z IgA stawiano najczęściej w grupie dzieci w wieku 2-5 lat.
2. Czas od wystąpienia potencjalnego czynnika spustowego do wyzwolenia IgAV nie przekraczał miesiąca.
3. W analizowanej grupie pacjentów przeważający odsetek rozpoznanego czynnika spustowego stanowiły infekcje wirusowe górnych dróg oddechowych o niejednoznacznie ustalonej etiologii. Wyniki wskazują na dominującą rolę zakażeń układu oddechowego jako potencjalnego czynnika wyzwalającego.
4. Główną manifestacją choroby była plamica, jednak w części przypadków nie stanowiła objawu inicjującego chorobę.
5. W miarę wzrostu ciężkości IgAV częściej obserwowano większą ilość zajętych układów i tkanek.
6. Analiza parametrów wykazała, że średnie stężenia immunoglobuliny A były porównywalne we wszystkich grupach pacjentów. Stężenie immunoglobuliny A nie koreluje z cięższym przebiegiem IgAV.
7. Potwierdzono, że wyższe stężenie parametrów CRP, D-dimerów, pojawienie się zmian w badaniu ogólnym moczu i/lub USG jamy brzusznej oraz dodatnia krew utajona w kale istotnie korelują z cięższym przebiegiem choroby.
8. W miarę wzrostu ciężkości IgAV intensyfikowano metody leczenia, stosowano GKS, etamsylat i płynoterapię. Najdłuższy czas hospitalizacji dotyczył pacjentów otrzymujących politerapię, tzn. leczenie glikokortykosteroidami, antybiotykiem i etamsylatem, co wiązało się z cięższym przebiegiem choroby.
9. Starszy wiek pacjenta może być czynnikiem sprzyjającym rozwojowi nefropatii w przebiegu IgAV, podczas gdy czas od infekcji spustowej i długość hospitalizacji nie miały istotnego wpływu na wystąpienie tego powikłania.

5. Dyskusja

5.1. Częstość występowania IgAV wśród dzieci w województwie łódzkim.

W analizowanym okresie (lata 2015-2023) uzyskano dane dotyczące częstości występowania zapalenia naczyń związanego z IgA w populacji dzieci województwa łódzkiego. Rozpoznano łącznie 160 przypadków IgAV z baz danych sporządzonych w 3 największych łódzkich ośrodkach pediatrycznych. Populacja dzieci w analizowanym regionie w badanym czasie wynosiła około 400 000. Na tej podstawie całkowita zapadalność w okresie dziewięciu lat wynosiła 40 przypadków na 100 000 dzieci, co odpowiada średnio około 4,4 przypadkom na 100 000 dzieci rocznie. Badanie wykazało, że częstość występowania choroby w regionie łódzkim jest niższa w stosunku do danych publikowanych w literaturze krajowej i europejskiej. Może to wynikać z konstrukcji badania, w którym analiza objęła 3 (największe) z 8 ośrodków pediatrycznych.

Warto jednak odnieść uzyskane dane do wcześniejszej, jednoośrodkowej analizy przeprowadzonej w Klinice Kardiologii i Reumatologii Dziecięcej CSK UM w Łodzi, obejmującej okres 8 lat obserwacji (2011-2018) i grupę 50 pacjentów pediatrycznych. Zapadalność oszacowano na 12,5 przypadków/ 100 000 dzieci, co odpowiada około 1,5 przypadkom dzieci rocznie i stanowi jeszcze mniejszy odsetek zachorowalności niż w prezentowanym badaniu⁶⁹.

Zgodnie z danymi opublikowanymi przez Z. Heleniak z 2014 roku, częstość występowania nowych przypadków IgAV w Polsce wynosi 13-18/100 000 dzieci rocznie, z czego około 3 przypadki dotyczą pacjentów poniżej 10. roku życia¹.

W ujęciu europejskim częstość występowania IgAV w populacji dziecięcej w różnych krajach kształtuje się w szerszym przedziale 7-30 przypadków/ 100 000 dzieci rocznie^{3, 34, 42, 43, 92}. Przykładowo w analizie zespołu Gardner-Medwin⁴³ opisywano grupę szwedzką i brytyjską w przedziale wiekowym 0-15 lat, w której zapadalność na IgAV wynosiła odpowiednio 20,4/100 000 oraz 20-25/100 000. Wysoką częstość występowania IgAV obserwowano także w badaniu szkockiej populacji dzieci: 20,3- 26,7/10 000⁹³. Natomiast w obserwacji hiszpańskiej (Calviño i wsp.), prowadzonej przez

20 lat, zapadalność roczną zanotowano na poziomie 10,45/100 000 przypadków u dzieci poniżej 14 roku życia⁴².

Różnice obserwowane między poszczególnymi badaniami mogą wynikać z odmiennych kryteriów diagnostycznych (np. czy przyjęto kryteria EULAR/PRINTO/PRES⁹), sezonowości infekcji, zmienności klimatu i różnej dostępności opieki pediatrycznej. Dodatkowo część badań europejskich obejmowała również łagodne postacie choroby diagnozowane w trybie ambulatoryjnym, podczas gdy większość analiz krajowych, w tym niniejsze badanie, uwzględniała wyłącznie pacjentów hospitalizowanych^{1, 3, 34, 42, 43, 50}.

Zespół badaczy z Madrytu (2024) porównał częstość występowania IgAV pomiędzy populacją dziecięcą a dorosłych. Oszacowano, że u dorosłych IgAV występuje około dziesięciokrotnie rzadziej niż u dzieci, z zapadalnością około 0,1-14 / 100 000 pacjentów³⁴. Podobne spostrzeżenie opisał zespół francuski (Piram i wsp.) szacując, że IgAV może być 33 krotnie rzadsze u populacji dorosłych niż u dzieci³. W niniejszej pracy dane dotyczą wyłącznie populacji pediatrycznej, co uniemożliwia bezpośrednie odniesienie się do populacji dorosłych.

5.2. Charakterystyka pacjentów z postawionym rozpoznaniem IgAV.

Analiza badanej grupy pacjentów z rozpoznaniem zapaleniem naczyń związanym z IgA wykazała, że choroba najczęściej występowała u dzieci w wieku przedszkolnym, tj. w wieku 2-5 lat, co stanowiło grupę o największej liczebności w analizowanym materiale. Średni wiek wynosił 6,77 lat, co jest zgodne z typowym wiekiem występowania IgAV opisywanym w literaturze^{34,53,55,58,93,94}. W badaniu B. Witczak i E. Smolewskiej, obejmującym populację dzieci z regionu łódzkiego, średni wiek zachorowania wynosił 7,68 lat, co potwierdza podobny profil wiekowy w populacji lokalnej⁶⁹. Zgodność ta potwierdza stabilność profilu wiekowego IgAV w populacjach europejskich, co znajduje również odzwierciedlenie w danych z innych krajów. W prospektywnym badaniu Fretzayas i wsp., obejmującym 74 greckich pacjentów pediatrycznych, wykazano, że szczyt zachorowań przypada średnio na 6 rok życia⁴⁹.

W bieżącej analizie odnotowano również dwa przypadki zachorowań dzieci poniżej 1. roku życia, co stanowi rzadkość w piśmiennictwie. W literaturze opisano pojedyncze przypadki zachorowania niemowląt^{78,92}. Obserwacja ta podkreśla konieczność

zachowania czujności diagnostycznej, ponieważ pomimo nietypowego wieku, można obserwować zachorowania na IgAV również u dzieci do 2. roku życia.

W analizowanej grupie wykazano niewielką przewagę płci męskiej w stosunku do płci żeńskiej (76 dziewczynek- 47,5% i 84 chłopców- 52,5%), co pozostaje w konsensusie z danymi innych autorów sugerujących, że IgAV częściej dotyczy płci męskiej^{1, 3, 10, 13, 49}. Warto jednak zwrócić uwagę, że nie wszystkie populacje wykazują tę tendencję - w retrospektywnym badaniu włoskim (2021), obejmującym 17 lat obserwacji, nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy płciami⁹⁴. Wyjątek w analizie stanowi badanie B. Witczak i E. Smolewskiej opisujące przewagę dziewczynek w analizowanej populacji chorych na IgAV⁶⁹. Opisana zmienność może odzwierciedlać zarówno lokalne różnice epidemiologiczne, jak i ograniczenia wynikające z wielkości analizowanych grup.

Średni czas hospitalizacji w badaniu wynosił 9 dni (zakres 1-26 dni), co może wskazywać, że u większości pacjentów przebieg choroby był umiarkowany i nie wymagał długotrwałego leczenia szpitalnego. Uzyskane wyniki są porównywalne z obserwacjami grup europejskich, gdzie przeciętny czas hospitalizacji waha się od 7 do 10 dni⁸⁷.

Podsumowując, profil kliniczny pacjentów województwa łódzkiego charakteryzuje się typowym dla IgAV rozkładem wiekowym, niewielką przewagą chłopców oraz umiarkowanym czasem hospitalizacji. Wskaźniki te nie odbiegają istotnie od danych uzyskanych w innych badaniach europejskich, co potwierdza spójność analizowanej populacji z populacjami opisywanymi w literaturze.

5.3. Charakterystyka czynników spustowych dla zapalenia naczyń związanego z IgA.

W analizowanej kohorcie najczęstszym czynnikiem spustowym IgAV były infekcje wirusowe górnych dróg oddechowych (38,1% przypadków). Drugą co do częstości etiologią był nieżyt żołądkowo-jelitowy (14,4%), a następnie ostre zapalenie ucha środkowego (5,6%). W 10% przypadków brak było danych pozwalających na określenie czynnika spustowego, co stanowi istotne ograniczenie wynikające z retrospektywnego charakteru badania. Oceniano również czynniki nieinfekcyjne, m.in. reakcje alergiczne, szczepienie, ukąszenie owada, które występowały znacznie rzadziej.

Jako ognisko zakażenia, po ujednoczeniu kategorii źródła zakażenia, dominował układ oddechowy (52%), kolejny był układ pokarmowy (14%), a 12% stanowiła choroba uogólniona, definiowana jako niespecyficzna reakcja zapalna, przebiegająca z objawami ogólnymi takimi jak gorączka i osłabienie.

Uzyskane obserwacje są spójne z danymi literaturowymi wskazującymi, że u dużej części chorych występuje infekcja dróg oddechowych, jako czynnik prowokujący wystąpienia IgAV^{3,29,50}. Sezonowy charakter IgAV, obserwowany w niniejszej analizie, pozostaje zgodny z wcześniejszymi doniesieniami, wskazującymi na wzrost zachorowań w okresie jesienno-zimowym, co prawdopodobnie związane jest z większą liczbą infekcji wirusowych układu oddechowego^{3,29,42,50,54}.

Wśród potencjalnych czynników spustowych IgAV wymienia się również czynniki nieinfekcyjne, w tym leki, szczepienia czy reakcje alergiczne^{1,3,9,30}. W obecnej analizie czynniki te zostały uwzględnione jako możliwe elementy inicjujące odpowiedź immunologiczną, prowadzącą do rozwoju IgAV. Szczególne kontrowersje wzbudza rola niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) oraz glikokortykosteroidów, które paradoksalnie stanowią podstawę terapii przeciwzapalnej w IgAV, a jednocześnie były opisywane jako możliwe czynniki inicjujące reakcję immunologiczną prowadzącą do choroby. Podobną zależność obserwowano w przypadku innych leków, takich jak antybiotyki beta-laktamowe, leki przeciwpadaczkowe czy inhibitory konwertazy angiotensyny, które mogły poprzedzać rozwój IgAV^{9,30,71}.

W badaniu przeglądowym z 2021 roku (C. Rasmussen i wsp.) opartym na analizie danych z francuskiej bazy Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (FPVD) oraz globalnej bazy danych VigiBase, wykazano, że spośród 467 zgłoszonych przypadków IgAV, aż 178 (38%) stanowiły przypadki prawdopodobnie indukowane lekami. Najczęściej powiązanymi z chorobą substancjami były szczepionki, antybiotyki i blokery TNF-alfa³⁰.

Przykładowo, zespół KH Lee przeanalizował doniesienia dotyczące zastosowania antybiotyku dapson w przebiegu opornego IgAV. Według tej obserwacji dapson, który jest stosowany jako lek w opornym IgAV, paradoksalnie może również zaostrzać objawy choroby. U pacjentów stosujących ten antybiotyk obserwowano występowanie bólu stawów i wysypki, które są również składowymi IgAV⁹⁶.

Dane przedstawione w pracy przeglądowej Piram i wsp. wskazują, że pomimo sugerowanego wpływu szczepień na rozwój IgAV, dostępne dowody nie potwierdzają

istnienia silnego związku przyczynowego pomiędzy szczepieniami a rozwojem zapalenia naczyń związanego z IgA. W literaturze anglojęzycznej od 2000 roku opisano jedynie 11 przypadków IgAV, które wystąpiły po immunizacji, zazwyczaj w ciągu pierwszego miesiąca od szczepienia. Podana liczba jest zbyt mała, aby stanowić podstawę do stwierdzenia związku przyczynowego. Istotne wydaje się również, iż nawroty wcześniej rozpoznanego IgAV po szczepieniu opisywane są niezwykle rzadko³.

W obecnej pracy zaobserwowano jeden przypadek pacjenta, u którego potencjalnym czynnikiem wywołującym IgAV była lamotrygina (0,6%) oraz jeden przypadek reakcji po szczepieniu (0,6%). Niewielki odsetek pacjentów z IgAV indukowanym lekami w prezentowanej grupie może wynikać zarówno z retrospektywnego charakteru badania i trudnością z określeniem jednoznacznej koincydencji czasowej z przyjętym lekiem oraz umiarkowaną liczebnością badanej populacji (N=160). Czynniki te mogą prowadzić do niedoszacowania rzeczywistej liczby epizodów polekowych IgAV.

Dyskusyjna rola tych substancji polega na trudności rozróżnienia, czy są one rzeczywistym czynnikiem spustowym, czy jedynie elementem terapii zastosowanej po wystąpieniu pierwszych objawów choroby. W badaniu retrospektywnym często brak jest możliwości ustalenia związku czasowego między ekspozycją na lek a początkiem objawów. Znaleziono ograniczoną ilość publikacji dotyczących tego zagadnienia. Obecne analizy nie pozwalają jednoznacznie potwierdzić roli NLPZ czy sterydów jako niezależnych czynników wywołujących IgAV. Wyniki opisów przypadków i przeglądów systematycznych sugerują, że ewentualny mechanizm indukcji IgAV przez leki ma charakter idiosynkratyczny, zależny od indywidualnej predyspozycji immunologicznej pacjenta³⁰.

Na zakończenie tej sekcji dyskusji, należy podkreślić ograniczenia jakimi są retrospektywny charakter analizy i brak wystarczających badań mikrobiologicznych w wielu przypadkach, zmniejszający możliwość jednoznacznego przypisania konkretnego patogenu jako czynnika wyzwalającego. Obserwacje z niniejszej pracy pozostają w zgodzie z opisywanym złożonym mechanizmem patofizjologicznym rozwoju IgAV, związanym z interakcją pomiędzy odpowiedzią układu immunologicznego po infekcji, predyspozycjami genetycznymi oraz środowiskowymi czynnikami spustowymi^{9,29,34}.

5.4. Wskaźniki laboratoryjne i ich znaczenie predykcyjne w przebiegu zapalenia naczyń związanego z IgA.

Analiza parametrów laboratoryjnych w badanej populacji wykazała, że spośród ocenianych wskaźników stanu zapalnego, istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami o różnym stopniu ciężkości przebiegu choroby dotyczyły stężenia białka C-reaktywnego (CRP) i D-dimerów. Podwyższone wartości tych parametrów korelowały z bardziej zaawansowanym procesem zapalnym oraz obecnością zmian narządowych, co wskazuje na ich potencjalną rolę prognostyczną w ocenie aktywności choroby i ryzyka zajęcia narządowego. Podwyższone stężenie CRP może odzwierciedlać uogólnioną odpowiedź zapalną, natomiast wzrost D-dimerów aktywację układu krzepnięcia, wtórną do uszkodzenia śródbłonna i zapalenia naczyń. Uzyskane wyniki podkreślają znaczenie D-dimerów i CRP jako potencjalnych wskaźników ryzyka ciężkiego przebiegu IgAV. Podobne były obserwacje zespołu Witczak i Smolewska- u 48% pacjentów stwierdzono podwyższone parametry stanu zapalnego, CRP i odczynu opadania krwinek czerwonych⁶⁹.

Znaleziono ograniczoną ilość prac podejmujących temat wartości predykcyjnej D-dimerów w IgAV u dzieci. Przykładem podjęcia tego tematu, wartości predykcyjnej D-dimerów, w innej chorobie była praca chińskiego zespołu Yu i wsp. z 2023 roku⁹⁷, w której przeanalizowano wpływ stężenia D-dimerów w osoczu pacjentów na progresję nefropatii IgA. Pomimo, że z badanej grupy wykluczono wówczas nefropatię wtórną do IgAV i skupiono się jedynie na pacjentach z nefropatią IgA, można zaobserwować podobne korelacje w badaniach, tzn. wyższe stężenie D-dimerów w osoczu wiązało się ze zwiększonym ryzykiem progresji nefropatii, to znaczy ze zwiększoną ciężkością choroby, tak jak w prezentowanej analizie.

Dodatkowo w analizie porównawczej parametrów klinicznych i laboratoryjnych, w zależności od ciężkości przebiegu IgAV, zaobserwowano istotne różnice w zakresie nieprawidłowości w badaniach ogólnych moczu, obejmujące obecność białkomoczu, krwinkomoczu i leukocyturii. Częstość występowania zmian w moczu wzrastała wraz z nasileniem przebiegu choroby. Najbardziej znaczącym parametrem okazał się białkomocz, który stwierdzono u 3,3% pacjentów z przebiegiem lekkim, 18,4% z umiarkowanym i aż u 37,5% z ciężkim przebiegiem choroby, co podkreśla jego potencjalną rolę jako markera wczesnych zmian nerkowych w IgAV. Warto podkreślić,

że opisane wyniki badań moczu dotyczyły pacjentów z IgAV, bez rozwiniętych pełnych cech nefropatii, dlatego ocena białkomoczu pełni ważną funkcję w monitorowaniu rozwoju IgAVN. Sam izolowany, klinicznie nieznaczący i krótkotrwały białkomocz nie musi być traktowany jako jednoznaczne rozpoznanie nefropatii w przebiegu IgAV. Może on być przejawem ostrej infekcji – czynnika spustowego. Istotne przede wszystkim jest utrzymywanie się i nasilenie proteinurii, towarzyszące objawy (np. obrzęki, zespół nerczycowy) oraz wpływ na czynność nerek (obniżone eGFR). W wytycznych IPNA zaleca się rutynowy monitoring moczu i funkcji nerek u dzieci z IgAV, a decyzję o pogłębionej diagnostyce (w tym o biopsji nerki) uzależnia się od utrwalonej i znaczącej proteinurii, obniżenia eGFR lub innych klinicznych przesłanek zajęcia nerek⁸³. Podobnie zalecenia KDIGO z 2024 roku wskazują, że biopsję nerki oraz intensywniejsze postępowanie diagnostyczne należy rozważyć u pacjentów z białkomoczem nerczycowym, utrwaloną proteinurią o znacznym nasileniu lub pogorszeniem funkcji nerek⁹⁶. W praktyce klinicznej oznacza to, że pojedyncze lub przejściowe wykrycie białkomoczu wymaga ścisłego monitorowania, natomiast do rozpoznania nefropatii posłuży rozpoznanie kombinacji objawów, takich jak utrwalona proteinuria, hematuria, pogorszenie czynności nerek i dodatkowo potwierdzenie w badaniu histopatologicznym.

W piśmiennictwie znaleziono prace o znacznej zmienności odsetka dzieci z nefropatią związaną z IgAV. Przykładowo w pracy zespołu Witczak i Smolewska, białkomocz stwierdzono u 16% pacjentów, a u 2 dzieci (4%) rozwinął się zespół nerczycowy⁶⁹. Jednakże w tej pracy nie rozgraniczono pacjentów względem ciężkości przebiegu IgAV. Z drugiej jednak strony, w innej polskiej analizie Mizerska-Wasiak i wsp. zaobserwowali częstość występowania zaburzeń nerkowych przekraczającą aż 70%⁸², co może odzwierciedlać różny dobór pacjentów do ośrodków reumatologii i nefrologii dziecięcej. Dodatkowo znaczne dysproporcje procentowe obserwowane są w badaniach międzynarodowych. Na przykład w badaniu retrospektywnym z ośrodka włoskiego, analizując dane 123 pacjentów pediatrycznych (0-18 lat), autorzy odnotowali, że spośród dzieci z IgAV około 9% miało izolowaną proteinurię, natomiast u 2 dzieci (~1,5%) rozwinął się zespół nerczycowy⁹⁷. Natomiast zespół z Chin, prowadzący retrospektywne badanie obejmujące 117 dzieci ≤ 16 roku życia z IgAV, stwierdził zajęcie nerek u 41,9%, a w analizie wieloczynnikowej niezależnymi czynnikami ryzyka uszkodzenia nerek były między innymi starszy wiek pacjentów, podwyższone stężenie D-dimerów oraz krwawienie z przewodu pokarmowego⁹⁸.

Różnice pomiędzy poszczególnymi obserwacjami klinicznymi prawdopodobnie wynikają z rozbieżności w doborze badanych pacjentów, między innymi różna była specyfika ośrodków badawczych obejmujących szczególnie obszar reumatologii dziecięcej lub nefrologii dziecięcej. Ponadto różne były kryteria definiowania „zajęcia nerek”- w niektórych badaniach uwzględniano jedynie makroskopowa proteinurię lub zespół nerczycowy, w innych także minimalne zaburzenia wychwytywane w badaniu ogólnym moczu, a także obserwowano znaczne różnice w okresie i strategii monitorowania pacjentów. Ośrodki nefrologiczne mogą prowadzić dłuższy follow-up pacjentów, co zwiększa szansę wykrycia późnych epizodów nefropatii, natomiast jednostki reumatologiczne mogą ograniczać obserwację do okresu hospitalizacji. Wspomniane różnice w odsetku pacjentów z nefropatią związaną z IgAV nie muszą świadczyć o rzeczywistym wzroście lub spadku zapadalności, konieczne byłoby przeprowadzenie wieloośrodkowych i wystandaryzowanych badań prospektywnych z określonymi kryteriami zajęcia nerek i długim okresem obserwacji.

Zestawienie prezentujące częstość zajęcia nerek w przebiegu IgAV według różnych autorów przedstawiono w tabeli 29.

Tabela 29. Częstość nefropatii w przebiegu IgAV u dzieci w wybranych polskich i międzynarodowych badaniach.

Autor, rok	Kraj	Liczebność (N)	Odsetek zajęcia nerek	Uwagi metodologiczne
Witczak i Smolewska, 2020 ⁶⁹	Polska	50	16% proteinuria, 4% zespół nerczycowy	Oddział reumatologii dziecięcej
Mizerska i wsp, 2021 ⁸²	Polska	106	70% nefropatii	Oddział nefrologii dziecięcej
Breda i wsp, 2021 ⁹⁴	Włochy	208	20% proteinuria, 28% nefropatia	Oddział ogólnopediatryczny
Carucci i wsp, 2022 ⁹⁷	Włochy	123	9% proteinuria, 1,5% zespół nerczycowy	Oddział reumatologii i nefrologii dziecięcej

Min i wsp, 2024 ⁹⁸	Chiny	117	41,9% nefropatii	Oddział Dermatologii
----------------------------------	-------	-----	---------------------	-------------------------

Według aktualnej literatury objawy ze strony przewodu pokarmowego są trzecim najczęściej zgłaszanym objawem⁹⁴. W prezentowanej analizie istotne statycznie różnice między grupami o różnym stopniu ciężkości choroby stwierdzono również w zakresie wyników badania krwi utajonej w kale oraz badań obrazowych jamy brzusznej. Dodatni wynik testu krwi utajonej w kale częściej obserwowano wśród pacjentów z bardziej nasilonym przebiegiem choroby (odpowiednio 8,3% w grupie z lekkim przebiegiem, 38,2% z umiarkowanym oraz 66,7% z ciężkim przebiegiem choroby). Zgodnie z obserwacjami Chang i wsp. utajone krwawienie z przewodu pokarmowego może występować nawet u 56% chorych⁵³. Wynik ten odzwierciedla częstsze zajęcie przewodu pokarmowego i może wskazywać na wartość diagnostyczną tego prostego, nieinwazyjnego badania w ocenie ciężkości ryzyka przebiegu IgAV. Ponadto w badaniu włoskim Breda i wsp. zanotowali zajęcie przewodu pokarmowego u 28% pacjentów z IgAV, którego najczęstszym objawem był ból brzucha raportowany przez 25% tych dzieci. Zajęcie jamy brzusznej zdefiniowano jako obecność bólu brzucha, wymiotów, krwawienia z przewodu pokarmowego lub wgłobienia⁹⁴.

Analogiczne obserwacje poczyniono względem oceny ultrasonograficznej jamy brzusznej. Wykazano, że odsetek pacjentów ze zmianami w obrazie USG, takimi jak pogrubienie ściany jelit, obrzęk krezki, powiększenie węzłów chłonnych w jamie brzusznej lub obecność płynu w jamie otrzewnej, wzrastał proporcjonalnie do ciężkości klinicznej choroby. Zmiany te korelują z typowymi objawami IgAV, w szczególności nasilonymi dolegliwościami bólowymi brzucha, krwistymi stolcami i wymiotami, które mogą sugerować zajęcie przewodu pokarmowego w większym stopniu zaawansowania. Uzyskane wyniki podkreślają, że USG jamy brzusznej, jako metoda nieinwazyjna i łatwo dostępna, może stanowić przydatne narzędzie w ocenie zaawansowania procesu zapalnego oraz identyfikację pacjentów obarczonych ryzykiem cięższego przebiegu IgAV^{53,69}. Jest to zgodne z rekomendacjami SHARE- USG jest jedynym zalecanym badaniem obrazowym w dolegliwościach ze strony jamy brzusznej^{8,11}.

W badanej grupie stężenie IgA u części pacjentów przekraczało wartości referencyjne, jednak nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami o zróżnicowanej

ciężkości przebiegu choroby, co może sugerować, że nie stanowi ono niezależnego czynnika prognostycznego wystąpienia IgAV oraz ciężkości przebiegu choroby. Badania opisujące specyficzne frakcje IgA (w tym Gd-IgA1), wskazują, że mimo iż są powiązane z patogenezą choroby, ich stężenie niekoniecznie koreluje jednoznacznie z ciężkością zmian nerkowych i z prognozą kliniczną. Wydaje się, że stężenie IgA w surowicy nie powinno być traktowane jako samodzielny marker ryzyka ciężkiego przebiegu IgAV i nie ma podstaw do jego rutynowego oznaczania^{18-20,23,24}.

Obiecujące wydaje się zastosowanie nowoczesnych biomarkerów, umożliwiających bardziej precyzyjną ocenę ryzyka zajęcia nerek i ciężkiego przebiegu IgAV. W badaniu przeprowadzonym przez zespół warszawski z 2024 roku (K. Cichoń-Kawa i wsp.)⁹⁵ przeanalizowano wartość predykcyjną markerów patofizjologicznie związanych z nefropatią związaną z IgAV. Ocenie poddano: galakto-ubogą formę Gd-UgA1 (GD-IgA1), przeciwciała anti-GDIgA1, kompleks immunologiczny Gd-IgA1-anti-Gd-IgA1, a także receptory i cząsteczki zapalne uczestniczące w odpowiedzi zapalnej, takie jak FcαRI /CD89, sTfR/CD71, interleukiny 6 i 8 oraz białka uszkodzenia cewkowego-KIM -1, MCP1, NAG , UAGT i VNIN-1. Autorzy wykazali, że wszystkie wymienione kompleksy mogą stanowić nowoczesne markery predykcyjne rozwoju IgAVN⁹⁵. W niniejszej analizie nie było możliwe porównanie tych parametrów, gdyż oznaczenie wymienionych biomarkerów nie było rutynowo wykonywane u pacjentów uwzględnionych w badaniu.

Podsumowując, uzyskane dane wskazują na potrzebę rozszerzenia klasycznej diagnostyki laboratoryjnej IgAV o ocenę markerów odzwierciedlających aktywację układu immunologicznego oraz uszkodzenie komórek nerkowych. Zestawienie klasycznych wskaźników (CRP, D-dimer) z biomarkerami nowej generacji mogłoby w przyszłości stanowić podstawę do opracowania złożonych modeli predykcyjnych. Umożliwiłoby to wczesną identyfikację pacjentów wysokiego ryzyka, dopasowanie intensywności terapii immunosupresyjnej oraz wdrożenie odpowiedniego monitorowania nefrologicznego.

5.5. Wyodrębnienie nowych grup ryzyka nawrotu i ciężkiego przebiegu choroby.

W prezentowanej pracy podjęto próbę identyfikacji cech, których wspólne występowanie u pacjenta umożliwiłoby oszacowanie ciężkości zapalenia naczyń związanego z IgA. Analiza obejmowała ocenę zależności pomiędzy cechami demograficznymi (płeć, wiek), obrazem klinicznym choroby, liczbą zajętych narządów, nasileniem stanu zapalnego (CRP, D-dimery), długością hospitalizacji oraz koniecznością leczenia glikokortykosteroidami.

Na podstawie zgromadzonej bazy, zawierającej wyniki badań klinicznych i laboratoryjnych, wyodrębniono czynniki istotnie związane z cięższym przebiegiem choroby. Należały do nich:

- Podwyższone wartości CRP (>5 mg/dl),
- Wzrost stężenia D-dimerów (>1000 ng/ml),
- Wydłużony czas hospitalizacji (>14 dni),
- Konieczność zastosowania GKS w leczeniu,
- Zajęcie narządowe (nerek, przewodu pokarmowego, OUN).

Dodatkowo stwierdzono, że starsi pacjenci częściej prezentowali objawy zajęcia nerek, co jest zgodne z wcześniejszymi obserwacjami innych autorów^{34,83}.

Czynnikami sprzyjającymi wystąpieniu cięższych postaci IgAV okazały się: wyższe wartości CRP i D-dimerów oraz zmiany w badaniu ogólnym moczu, ze szczególnym uwzględnieniem białkomoczu.

Zgodnie z obserwacjami łódzkich badaczy (B. Witczak, E. Smolewska, 2020) glikokortykosteroidy były wykorzystywane w leczeniu postaci o cięższym przebiegu, z nasilonymi objawami stawowymi lub ze strony układu pokarmowego i nerek⁶⁹. Wartość predykcyjna cechy jaką jest konieczność zastosowania glikokortykosteroidów jest istotnie ograniczona, ponieważ zgodnie z obserwacjami, ta metoda leczenia zostaje wykorzystana w momencie, gdy już obecne są cechy ciężkiego przebiegu IgAV, więc stanowi bardziej potwierdzenie poważniejszego stanu pacjenta niż marker prognostyczny.

Celem usystematyzowania obserwacji klinicznych opracowano autorską skalę ciężkości przebiegu IgAV umieszczoną w sekcji metodyka.

Zastosowanie skali umożliwia wczesne różnicowanie pacjentów wymagających intensywniejszego monitorowania i leczenia. Chorzy z wynikiem ≥ 9 punktów powinni być kwalifikowani do leczenia szpitalnego, z możliwością wdrożenia immunosupresji systemowej oraz oceny nefrologicznej. Pacjenci z umiarkowanym przebiegiem (5-8 punktów) powinni pozostawać pod ścisłą kontrolą ambulatoryjną, z rozważeniem skierowania do szpitala. Osoby z wynikiem < 4 punktów mogą być leczeni objawowo w podstawowej opiece zdrowotnej z utrzymaniem monitorowania zalecanych parametrów.

Opracowana skala, chociaż wymaga walidacji w badaniach prowadzonych na większych grupach pacjentów w przyszłości, może stanowić użyteczne narzędzie w praktyce klinicznej, pozwalające na szybkie określenie stopnia ciężkości IgAV i optymalizację postępowania terapeutycznego zgodnie z aktualnymi wytycznymi EULAR/PRINTO/PRES^{9,46} oraz IPNA⁸³.

5.6. Wpływ okresu pandemii COVID-19 na częstość występowania IgAV u dzieci i jego przebieg.

Najwięcej danych na temat współwystępowania zakażenia COVID-19 oraz IgAV dostarczają prace Farooq i wsp., Messova i wsp. oraz Suszek i wsp.¹⁰¹⁻¹⁰³. Zespół Farooq i wsp. z 2021 roku, przeprowadził analizę systematyczną dostępną w bazach PubMed, Cochrane, ScienceDirect i Google Scholar, identyfikując 13 przypadków IgAV i IgAVN związanych z zakażeniem COVID-19 oraz 4 przypadki IgAVN po szczepieniu przeciwko COVID-19. Autorzy sugerowali, że infekcja wirusem SARS-CoV-2 może stanowić potencjalny czynnik inicjujący kaskadę immunologiczną prowadzącą do rozwoju IgAV, zwłaszcza u pacjentów predysponowanych genetycznie¹⁰¹.

W badaniach Messova i wsp. (2022) oraz Suszek i wsp. (2024) również odnotowano przypadki wystąpienia IgAV po przebytych zakażeniach COVID-19, jednak autorzy podkreślali, że związek przyczynowo-skutkowy pozostaje niejednoznaczny i wymaga dalszych badań^{102,103}. W analizowanej bazie z regionu łódzkiego stwierdzono 2 przypadki pacjentów z potwierdzoną infekcją o etiologii COVID-19 i następczym zapaleniem naczyń związanym z IgAV, co może potwierdzać, że zakażenie SARS-CoV-2 stanowi czynnik spustowy do rozwoju IgAV.

Obecna analiza porównawcza przypadków przebiegu IgAV przed okresem pandemii (lata 2015-2020) i po pandemii COVID-19 (lata 2021-2024) nie wykazała istotnych różnic w zakresie wieku pacjentów w momencie rozpoznania choroby, co sugeruje utrzymanie podobnego profilu demograficznego zachorowań w obu okresach. W dostępnej literaturze nie odnaleziono jednoznacznych danych porównujących profil wiekowy pacjentów w dwóch odrębnych okresach- przed pandemią COVID-19 oraz po jej zakończeniu. Większość publikacji obejmuje opisy przypadków lub obserwacje prowadzone w trakcie trwania pandemii, bez analizy zmian epidemiologicznych. W związku z tym, wydaje się, że obecne badanie stanowi jedną z pierwszych prób oceny wpływu pandemii COVID-19 na dynamikę zachorowań na IgAV w populacji pediatrycznej.

Istotne różnice obserwowano natomiast w długości hospitalizacji pacjentów - po pandemii średnia liczba dni hospitalizacji była istotnie krótsza (7,9 vs. 10,2 dnia; $p < 0,001$), przy jednoczesnym wzroście liczby hospitalizacji rocznie. Dodatkowo w okresie popandemicznym stwierdzono istotnie niższy odsetek pacjentów z ciężkim przebiegiem IgAV oraz pacjentów z powikłaniami nerkowymi. Obserwacje te znalazły odzwierciedlenie również w wynikach badań laboratoryjnych - w okresie po pandemii stwierdzono istotnie niższe wartości CRP oraz kreatyniny, świadczące o mniejszej aktywności zapalnej oraz łagodniejszym zajęciu nerek u hospitalizowanych pacjentów. Odnotowano także zmiany w strategiach terapeutycznych, w tym rzadsze stosowanie antybiotykoterapii i etamsylatu po pandemii, przy braku istotnych różnic w częstotliwości stosowania glikokortykosteroidów.

Podobny trend skrócenia czasu hospitalizacji w okresie popandemicznym wykazano w innym łódzkim badaniu dotyczącym epidemiologii zakażeń RSV w latach 2016-2024, w którym autorzy zaobserwowali nie tylko istotną zmianę sezonowości zakażeń, ale także zmianę ciężkości przebiegu i wieku pacjentów, co przypisano reorganizacji opieki zdrowotnej i przesunięciu profilu immunologicznego dzieci po pandemii¹⁰⁴. Zaobserwowana analogia pomiędzy badaniami może potwierdzać hipotezę, że pandemia COVID-19 wpłynęła na sposób funkcjonowania całego systemu ochrony zdrowia, a nie jedynie na dynamikę konkretnych jednostek chorobowych.

Z uwagi na retrospektywny charakter badania oraz różnice w czasie obserwacji obu grup (82 pacjentów w 6 letnim okresie obserwacji vs. 78 pacjentów w 4 letnim), interpretację wyników należy traktować z ostrożnością i nie można

stwierdzić jednoznacznej przyczyny tej obserwacji. Prawdopodobnym czynnikiem skrócenia czasu hospitalizacji mogła być poprawa organizacji opieki pediatrycznej po pandemii, w tym wcześniejsze rozpoznawanie przypadków, usprawnienie diagnostyki oraz zastosowanie bardziej nowoczesnych i celowanych metod leczenia infekcji dróg oddechowych, które stanowią jeden z głównych czynników spustowych dla IgAV. Może to odzwierciedlać również rosnącą świadomość wytycznych dotyczących ograniczenia nieuzasadnionej antybiotykoterapii.

Wyniki uzyskane w populacji łódzkiej sugerują, że po pandemii COVID-19 mogło dojść do zmiany kryteriów hospitalizacji pacjentów z IgAV, przy jednoczesnym utrzymaniu podobnego profilu demograficznego pacjentów. Pomimo licznych doniesień dotyczących możliwego wpływu zakażenia SARS-CoV-2 na inicjację lub modyfikację przebiegu chorób autoimmunologicznych, w tym zapalenia naczyń, aktualnie nie znaleziono jednoznacznych publikacji bezpośrednio porównujących częstość występowania IgAV w okresie przed- i popandemicznym w populacji pediatrycznej. Podobnie ograniczone są dane dotyczące nefropatii u dzieci, dostępne prace zwracają uwagę głównie na wzrost częstości ostrego uszkodzenia nerek oraz na zmiany w zakresie zakażeń układu moczowego podczas pandemii, nie porównując okresów przed- i popandemicznych. Nie potwierdzono jednoznacznej zmiany profilu epidemiologicznego przewlekłych chorób nerek w okresie popandemicznym. Obserwacje te sugerują potrzebę dalszych, wielośrodkowych analiz w celu oceny długofalowego wpływu pandemii na epidemiologię i przebieg kliniczny IgAV.

5.7. Omówienie sposobu leczenia pacjentów z IgAV.

Analiza zastosowanego leczenia w badanej grupie pacjentów z IgAV wykazała istotne zróżnicowanie w częstości stosowania poszczególnych form terapii. Stosowano glikokortykosteroidy, antybiotyki oraz leki o działaniu uszczelniającym naczynia (etamsylat). Zdecydowana większość pacjentów była leczona w sposób skojarzony, co odzwierciedla praktykę kliniczną opartą na indywidualnym doborze terapii, w zależności od nasilenia objawów u pacjenta.

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi (EULAR/PRINTO/PRES) dotyczącymi postępowania w IgAV^{4, 6, 9, 46}, glikokortykosteroidy są wykorzystywane w przypadkach o umiarkowanym i ciężkim przebiegu choroby, szczególnie w sytuacji zajęcia przewodu

pokarmowego lub nerek. Umiarkowany przebieg IgAV rozpatruje się jako obecność nasilonych dolegliwości brzusznych, krwi w stolcu, krwimoczcu lub białkomoczcu przekraczającego 20mg/kg/dobę. Za ciężki przebieg uznaje się natomiast masywne krwawienie z przewodu pokarmowego, niedrożność lub wgłobienie jelita, perforację, także zajęcie nerek z gwałtownie postępującym zapaleniem kłębuszków nerkowych, znacznym białkomoczem lub cechami zespołu nerczycowego. W literaturze potwierdzono korzystny wpływ glikokortykosteroidów w IgAV o ciężkim przebiegu. W analizie Ronkainen i wsp.⁷⁹ przeprowadzono randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie z użyciem prednizonu w IgAV. Autorzy wykazali, że wczesne (tzn. w ciągu pierwszy 7 dni od rozpoznania choroby, niezależnie od zajęcia nerek) zastosowanie glikokortykosteroidu- prednizonu (w dawce 1mg/kg/dobę, przez 2 tygodnie) nie zapobiegało całkowicie rozwojowi nefropatii, ale istotnie zwiększało odsetek remisji objawów nerkowych: 61% pacjentów w grupie leczonej sterydami uzyskało remisję vs. 34% w grupie placebo oraz przyspieszało ustępowanie objawów brzusznych i stawowych. Z kolei w metaanalizie opublikowanej przez Weiss i wsp.⁸¹ odnotowano, że glikokortykosteroidy stosowane we wczesnych etapach choroby mogą skracać średni czas ustępowania bólu brzucha i zwiększać prawdopodobieństwo ustąpienia objawów w ciągu 24 godzin, a także zmniejszać ryzyko trwałego zajęcia nerek. Należy jednak podkreślić, że pomimo powyższych obserwacji, aktualne zalecenia SHARE jednoznacznie nie rekomendują rutynowego, wczesnego ani profilaktycznego stosowania glikokortykosteroidów w IgAV, wskazując na brak wystarczających dowodów potwierdzających ich skuteczność nefroprotekcijną. Zgodnie z wytycznymi, glikokortykosteroidy powinny być zarezerwowane dla pacjentów z ciężkim przebiegiem choroby, zwłaszcza z istotnymi objawami ze strony układu pokarmowego, stawów lub zajęciem nerek^{8,11}.

W obecnym badaniu glikokortykosteroidy stosowano zgodnie z obowiązującymi zaleceniami- wyłącznie u pacjentów z ciężkim przebiegiem IgAV. Były one wdrażane zarówno jako monoterapia (6,3%), jak i w ramach politerapii (20,6%). Najdłuższy średni czas hospitalizacji obserwowano w grupie pacjentów otrzymujących glikokortykosteroidy w skojarzeniu z innymi lekami (12,3 dnia), co może odzwierciedlać cięższy przebieg kliniczny w tej grupie, a nie bezpośredni wpływ leczenia na długość pobytu w szpitalu. Brak skrócenia czasu hospitalizacji w tej grupie może także wynikać

z faktu, że sterydy były stosowane dopiero w zaawansowanej fazie choroby, co z natury przedłużało już sam przebieg hospitalizacji.

Antybiotykoterapia była stosowana przede wszystkim jako leczenie wspomagające w przypadkach nadkażeń bakteryjnych. Zastosowanie antybiotyków w monoterapii wiązało się z najkrótszym czasem hospitalizacji (średnio 5,7 dnia), natomiast w terapii skojarzonej - z najdłuższym (10,8 dnia). Różnice te najprawdopodobniej odzwierciedlają ciężkość przebiegu klinicznego u pacjentów wymagających skojarzonego leczenia.

Na szczególną uwagę zasługuje zastosowanie etamsylatu, preparatu hemostatycznego, o działaniu uszczelniającym naczynia i zmniejszającym „kruchość” ściany naczyniowej. W wielu ośrodkach pediatrycznych jest on stosowany rutynowo oraz zostaje automatycznie wdrażany do leczenia przy rozpoznaniu IgAV, pomimo braku jednoznacznych dowodów potwierdzających jego skuteczność. Wydaje się, że popularność etamsylatu wynika głównie z wieloletniej praktyki klinicznej oraz przekonania o jej potencjalnym działaniu ochronnym wobec naczyń w przebiegu IgAV. W konsekwencji wiele ośrodków kontynuuje jej zastosowanie na zasadzie leczenia wspomagającego, mimo że lek nie figuruje w rekomendacjach EULAR/PRINTO/PRES^{9,46}.

Przykładowo w polskim badaniu Witczak i Smolewska u całej grupy badanej stosowano preparaty działające hemostatycznie na naczynia krwionośne oraz u 12 pacjentów (24%) dołączano niesteroidowe leki przeciwzapalne, uzyskując dobry efekt kliniczny⁶⁹. Obserwacja ta podkreśla, że pomimo braku jednoznacznych dowodów, doświadczenie kliniczne wielu ośrodków sugeruje przydatność etamsylatu, jako terapii wspomagającej.

W analizowanej populacji lek ten stosowano u 76% pacjentów- najczęściej w skojarzeniu z innymi preparatami. Analiza długości hospitalizacji wykazała jednak, że jego zastosowanie nie wiązało się jednoznacznie z korzystnym wpływem na przebieg kliniczny choroby. W grupie pacjentów przyjmujących etamsylat średni czas hospitalizacji był porównywalny lub dłuższy (10,5 dnia w politerapii oraz 7,03 dnia w monoterapii), w porównaniu z grupą pacjentów, w której lek nie był stosowany (7,8 dnia). Wyniki te sugerują brak istotnego efektu terapeutycznego tego preparatu w kontekście skrócenia czasu hospitalizacji lub modyfikacji dynamiki przebiegu choroby. Trudno oprzeć te dane o dane z literatury, gdyż w dostępnych źródłach nie udało się znaleźć badania o podobnej konstrukcji i zawierających podobne dane.

W przeciwieństwie do glikokortykosteroidów, których skuteczność w umiarkowanym i ciężkim przebiegu IgAV została potwierdzona i które stanowią integralny element wytycznych EULAR/PRINTO/PRES, etamsylat nie jest zalecany jako element standardowego postępowania terapeutycznego^{4,6,9,46}. W przypadku pacjentów z łagodnym przebiegiem choroby aktualne wytyczne rekomendują postępowanie objawowe, obejmujące odpoczynek (reżim łóżkowy), odpowiednie nawodnienie, leczenie przeciwbólowe i przeciwzapalne (paracetamol, niesteroidowe leki przeciwzapalne przy braku przeciwwskazań), a także regularną obserwację i monitorowanie moczu celem wczesnego wykrycia zajęcia nerek. Leczenie farmakologiczne wykraczające poza terapię objawową - w tym stosowanie etamsylatu - nie jest rekomendowane w łagodnym przebiegu IgAV, z powodu braku jednoznacznych dowodów na modyfikowanie przebiegu choroby i zmniejszanie ryzyka powikłań choroby.

W świetle uzyskanych wyników zasadność rutynowego stosowania etamsylatu w IgAV wydaje się wątpliwa. Obserwacje te sugerują potrzebę rewizji lokalnych schematów leczenia i dostosowania ich do aktualnych wytycznych opartych na dowodach naukowych, co mogłoby przyczynić się do poprawy jakości opieki klinicznej nad pacjentem z IgAV.

5.8. Implikacje kliniczne wynikające z wykonanych badań i analiz.

Uzyskane wyniki niniejszej analizy mają istotne znaczenie praktyczne w kontekście diagnostyki i postępowania z pacjentem pediatrycznym z podejrzeniem lub rozpoznaniem zapalenia naczyń związanego z IgA. Istotnie częstsze występowanie w następstwie infekcji dróg oddechowych potwierdza, że wskazana jest wzmożona czujność diagnostyczna wobec dzieci infekcjami dróg oddechowych i cechami płamicy. Wczesne rozpoznanie zespołu objawów typowych dla IgAV pozwala na szybsze wdrożenie odpowiedniego postępowania diagnostyczno-terapeutycznego, co może ograniczyć ryzyko powikłań narządowych, zwłaszcza nefropatii^{1,4,6-9}.

Wyniki badań laboratoryjnych wskazują, że podwyższone wartości markerów zapalnych, w szczególności białka C-reaktywnego i D-dimerów, mogą stanowić użyteczne narzędzie prognostyczne, wspierające ocenę ciężkości przebiegu choroby. Wysokie stężenia tych parametrów korelowały z większym nasileniem objawów klinicznych i częstszym

występowaniem zajęcia narządowego, co jest zgodne z obserwacjami zespołu Witczak i Smolewskiej⁶⁹.

Dodatkowo, zaobserwowany związek pomiędzy zakażeniem układu moczowego, a występowaniem nasilonych zmian w badaniach ogólnych moczu (białkomocz, krwinkomocz, leukocyturia) i rozwojem nefropatii sugeruje, że takie infekcje mogą stanowić nie tylko czynnik spustowy, ale także potencjalny element zaostrzający przebieg choroby. Z tego względu rekomendowane jest rutynowe monitorowanie funkcji nerek u pacjentów pediatrycznych po przebyciu IgAV, zwłaszcza w przypadkach współistniejących infekcji dróg moczowych, zgodnie z wytycznymi EULAR/PRINTO/PRES^{9,46}.

Obserwuje się zasadność wczesnej oceny parametrów laboratoryjnych o potencjalnym znaczeniu prognostycznym, nie tylko tradycyjnych wskaźników zapalnych, ale także nowych biomarkerów takich jak, np. Gd-IgA1, antyGd-IgA1 oraz markerów uszkodzenia cewek nerkowych, np. KMI-1, MCP-1, NAG, które w ostatnich badaniach oceniane są jako czułe wskaźniki ryzyka rozwoju nefropatii IgA⁹⁵.

Uzyskane dane nie wskazują, aby rutynowe oznaczanie stężenia IgAV w surowicy pomagało w monitorowaniu ciężkości przebiegu IgAV. Wydaje się, że stężenie immunoglobuliny A nie powinno być traktowane jako samodzielny marker ryzyka ciężkiego przebiegu IgAV¹⁸⁻²⁴.

Podsumowując, uzyskane dane podkreślają znaczenie kompleksowej oceny kliniczno-laboratoryjnej w diagnostyce IgAV. Regularna kontrola parametrów zapalnych, badania ogólnego moczu oraz obserwacja potencjalnych powikłań narządowych stanowią kluczowe elementy wczesnego wykrywania i zapobiegania progresji choroby. Wdrożenie tych działań do rutynowej praktyki klinicznej może przyczynić się do poprawy rokowania dzieci z IgAV.

5.9. Rekomendacja postępowania z pacjentem z IgAV.

Na podstawie uzyskanych wyników, wykonanej analizy i aktualnych wytycznych europejskich i międzynarodowych, opracowano zestaw rekomendacji dotyczących postępowania z pacjentami pediatrycznymi z rozpoznaniem zapalenia naczyń związanego z IgA. Celem proponowanych działań jest optymalizacja diagnostyki,

leczenia i monitorowania pacjentów, z uwzględnieniem ryzyka rozwoju powikłań narządowych, w szczególności IgAVN.

1. Wczesna diagnostyka i ocena zajęcia narządowego.

Zgodnie z zaleceniami EULAR/PRINTO/PRES^{9,46}, SHARE^{8,11} oraz najnowszymi wytycznymi IPNA⁸³, podstawowym elementem postępowania jest wczesne rozpoznanie IgAV na podstawie obrazu klinicznego oraz szybkie wykrycie zajęcia nerek. U wszystkich dzieci z IgAV wskazana jest ocena zajęcia nerek uwzględniając objawy kliniczne i wyniki badań laboratoryjnych, w szczególności ocenę obrzęków obwodowych, pomiary ciśnienia tętniczego, oznaczenie stężenia albumin w osoczu, obliczenie eGFR oraz analizę wyników badania ogólnego moczu (oznaczenie ilościowe krwinkomoczu i białkomoczu)⁸³. Rekomenduje się wykonanie badania ogólnego moczu przy rozpoznaniu choroby oraz jego regularne powtarzanie w odstępach 1-2 tygodni przez pierwsze 2-3 miesiące, a następnie co miesiąc przez kolejne 6 miesięcy lub dłużej, w zależności od utrzymywania się nieprawidłowości. Wczesne wykrycie białkomoczu lub krwinkomoczu jest bardzo istotne dla rozpoznania nefropatii związanej z IgAV i wdrożenia odpowiedniego leczenia. Badania kontrolne mogą być prowadzone przez lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej⁸³.

Podwyższenie markerów stanu zapalnego (CRP i D-dimer), może mieć znaczenie prognostyczne, wskazując na aktywny proces zapalany oraz zwiększone ryzyko zakrzepowe, a co za tym idzie zwiększone ryzyko powikłań narządowych. Ich rutynowe oznaczanie jest zalecane w ostrej fazie choroby, a w przypadkach o cięższym przebiegu – również jako element monitorowania odpowiedzi na leczenie.

2. Leczenie farmakologiczne.

Wytyczne EULAR/PRINTO/PRES^{9,46} i konsensus SHARE^{8,11} jednoznacznie wskazują, że większość przypadków IgAV ma przebieg samoograniczający się i nie wymaga intensywnej farmakoterapii. Leczenie objawowe jest wystarczające w łagodnych postaciach choroby, ograniczonych do skóry.

W umiarkowanych i ciężkich postaciach zalecana dawka doustnych GKS (prednizolon/prednizon) wynosi 1–2 mg/kg/dobę. W ciężkich przypadkach można rozważyć dożylną pulsacyjną podanie metyloprednizolonu (10–30 mg/kg,

maks. 1 g/dobę przez 3 dni). Profilaktyczne stosowanie GKS w celu zapobiegania nefropatii IgAV nie jest zalecane^{8,9,46,83}. Ponadto według rekomendacji IPNA stosowanie leków immunosupresyjnych, w tym glikokortykosteroidów, przed biopsją nerek nie jest zalecane⁸³.

W razie braku odpowiedzi na glikokortykosteroidy można rozważyć zastosowanie immunoglobulin dożylnych⁸. Konsensus nefrologów dziecięcych (IPNA) sugeruje użycie innych leków immunosupresyjnych oprócz glikokortykosteroidów (np. inhibitorów kalcyneuryny (CNI), cyklofosfamidu lub mykofenolanu mofetylu) w następujących wskazaniach: w celu zmniejszenia dawki glikokortykosteroidów i/lub w przypadku PCR > 2 mg/mg (200 mg/mmol) i/lub niewystarczającej odpowiedzi na glikokortykosteroidy⁸³.

Rekomendacje IPNA sugerują zastosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny lub sartanów u dzieci z IgAVN i białkomoczem (UPCR \geq 0,2 mg/mg (20 mg/mmol))⁸³.

3. Postępowanie i monitorowanie.

Pacjenci z łagodnym przebiegiem choroby, bez objawów nerkowych i z przewodu pokarmowego, mogą być leczeni ambulatoryjnie. Wymagają oni jednak regularnych kontroli klinicznych i laboratoryjnych, w celu wczesnego wykrycia ewentualnych powikłań. Badania kontrolne mogą być prowadzone przez lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej⁸³. W przypadku utrzymywania się zmian skórnych, nawrotowego charakteru objawów lub utrzymywania się nieprawidłowości (białkomocz, krwinkomocz, nadciśnienie), czas obserwacji należy wydłużyć do kilku lat lub do momentu ustąpienia całkowitej normalizacji parametrów^{8,9}.

4. Wskazania do hospitalizacji.

Hospitalizacja jest bezwzględnie wskazana w przypadku:

- Obecności białkomoczu lub krwinkomoczu w badaniu ogólnym moczu;
- Objawów ogólnych, takich jak: gorączka, osłabienie, nasilone bóle brzucha, odwodnienie, masywne wybroczyny na skórze, nekroza naskórka;

- Obecności cech zajęcia przewodu pokarmowego: krwawienia z przewodu pokarmowego, wgłobienia jelita, wodobrzusza;
- Obecności obrzęków obwodowych i objawów zespołu nerczycowego;
- Konieczności podania leczenia dożylnego (GKS, antybiotykoterapia, płynoterapia).

5. Edukacja i profilaktyka nawrotów:

Zaleca się czujne i regularne monitorowanie pacjentów z objawami IgAV. Konieczna jest edukacja pacjentów i opiekunów w zakresie czynników mogących wywoływać nawroty choroby, takich jak: infekcje dróg oddechowych, zakażenia układu moczowego, nieżyty żołądkowo-jelitowe, reakcje alergiczne i ekspozycja na potencjalne czynniki immunogenne (np. leki, szczepienia). Dodatkowo, należy położyć nacisk na wytłumaczenie pacjentom i opiekunom konieczności regularnego przyjmowania leków, np. inhibitorów konwertazy angiotensyny. U pacjentów po przebyciu IgAV należy planować szczepienia ochronne zgodnie z obowiązującym krajowym kalendarzem szczepień, o ile nie są w trakcie ostrej fazy choroby. Żywych szczepionek nie należy podawać dzieciom w trakcie leczenia immunosupresyjnego⁸³.

5.10. Krytyczne omówienie metodyki badania.

W prezentowanej pracy analizowano dane pacjentów skierowanych do wybranych największych ośrodków w województwie łódzkim, z powodu podejrzenia zapalenia naczyń związanego z IgA, na podstawie wystąpienia objawów klinicznych choroby. Przedstawione dane nie są więc danymi populacyjnymi, ale mogą stanowić wstęp do wykonania takich badań w przyszłości.

Należy podkreślić, że badanie miało charakter retrospektywny, co ograniczało możliwość pełnej weryfikacji wszystkich danych klinicznych. Wpływ na interpretację wyników miał brak jednolitych kryteriów diagnostycznych i różny zakres badań dodatkowych przeprowadzanych u pacjentów. Pomimo, iż podstawę opieki nad pacjentami z IgAV stanowią rekomendacje opracowane według EULAR /PRINTO/PRES 2010^{6, 9, 46} oraz

aktualizacja SHARE 2019^{8,11}, wybór badań był najczęściej podyktowany stanem klinicznym pacjenta i doświadczeniem klinicznym lekarza, co powodowało rozbieżności w przeprowadzonej diagnostyce.

Jednocześnie wydaje się, że mocną stroną niniejszej analizy była liczebność grupy badanej. Wykorzystano bazy danych z trzech dużych ośrodków pediatrycznych. Wybrane ośrodki pediatryczne różniły się profilem pacjenta- reumatologia dziecięca, alergologia dziecięca i nefrologia dziecięca, dając szeroki ogląd na pacjentów z IgAV. Dodatkowo walorem pracy było kompleksowe uwzględnienie parametrów klinicznych i laboratoryjnych.

W przyszłości warto rozważyć badania prospektywne, które pozwolą zweryfikować przydatność wskaźników laboratoryjnych jako czynników prognostycznych ciężkiego przebiegu IgAV. Z pewnością pozwoliłoby to podnieść jakość diagnostyki oraz opieki nad pacjentami pediatrycznymi z IgAV i IgAVN.

6. Wnioski

Na podstawie uzyskanych w badaniu wyników sformułowano następujące wnioski:

1. Zapalenie naczyń związane z IgA w populacji pediatrycznej regionu łódzkiego najczęściej przebiegało w postaci klasycznej z dominującą manifestacją skórą, przy czym większość pacjentów prezentowała łagodny lub umiarkowany przebieg choroby, a ciężkie i nietypowe postacie występowały rzadziej.
2. Płeć pacjenta nie miała istotnego wpływu na częstość zachorowań ani na ciężkość przebiegu klinicznego IgAV.
3. IgAV rozwijało się istotnie częściej po ekspozycji na czynniki infekcyjne niż nieinfekcyjne, przy czym dominującym czynnikiem spustowym były wirusowe infekcje górnych dróg oddechowych, a objawy choroby w większości przypadków pojawiały się w okresie do 30 dni od zadziałania czynnika inicjującego.
4. Wyniki analizy wskazują, że liczba zajętych układów oraz nasilenie odpowiedzi zapalnej, wyrażona podwyższonym stężeniem CRP i D-dimerów, a także obecność nieprawidłowości w badaniu ogólnym moczu, zmiany w USG jamy brzusznej oraz dodatni wynik testu na krew utajoną w kale, stanowiły kluczowe predyktory cięższego przebiegu klinicznego IgAV, natomiast stężenie IgA w surowicy nie miało znaczenia prognostycznego.
5. Badanie wykazało, że glikokortykosteroidy, stosowane zgodnie z aktualnymi wytycznymi, były składową leczenia w ciężkich postaciach choroby, ale ich zastosowanie nie wiązało się ze skróceniem hospitalizacji. Podawanie etamsylatu oraz antybiotykoterapia nie wykazały wpływu na przebieg choroby i hospitalizacji.
6. Pandemia COVID-19 nie wpłynęła istotnie na typowy wiek badanej grupy pacjentów z IgAV, ani na częstość zachorowań. Natomiast wiązała się z łagodniejszym przebiegiem klinicznym choroby, krótszym czasem hospitalizacji oraz zmianą praktyk terapeutycznych w okresie popandemicznym.
7. Nefropatia związana z IgAV wystąpiła u niewielkiego odsetka pacjentów i była częściej obserwowana u dzieci starszych oraz u pacjentów, u których czynnikiem spustowym było zakażenie układu moczowego. Zaobserwowano, że parametry

zapalne, czas od infekcji inicjującej oraz długość hospitalizacji nie wpłynęły istotnie na ryzyko rozwoju IgAVN.

7. Bibliografia

1. Heleniak Z, Dębska-Ślizień A, Owczarek A, et al. Zapalenie naczyń związane z IgA (plamica Henocha-Schönleina) a nerki. *Forum Nefrol.* 2014;7(3):159–168.
2. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65:1-11.
3. Piram M, Mahr A. Epidemiology of immunoglobulin A vasculitis (Henoch-Schönlein): current state of knowledge. *Curr Opin Rheumatol.* 2013;25:171-178.
4. Koman K, Postępski J, Opoka-Winiarska V. Aktualne zalecenia dotyczące postępowania w zapaleniu naczyń zależnym od immunoglobulin klasy A. *Pediatr po Dyplomie.* 2023;6.
5. Jennette JC, Falk RJ. The role of pathology in the diagnosis of systemic vasculitis. *Clin Exp Rheumatol.* 2007;25(1 Suppl 44):52-55.
6. Luqmani RA, Suppiah R, Grayson PC, et al. Nomenclature and classification of vasculitis – update on the ACR/EULAR diagnosis and classification of vasculitis Study (DCVAS). *Clin Exp Immunol.* 2011;164(Suppl 1):11-13.
7. Jamrozik A, Sybilski A, Pohorecka M, et al. Zespół Schönleina-Henocha – nowe wyzwania diagnostyczne w starej chorobie. *Pediatr Med Rodz* 2012;8(3):214-221.
8. Ozen S, Marks SD, Brogan P, et al. European consensus-based recommendations for diagnosis and treatment of immunoglobulin A vasculitis—the SHARE initiative. *Rheumatology.* 2019; 58:1607-1616.
9. Ruperto N, Ozen S, Pistorio A, et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part I: Overall methodology and clinical characterisation. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69:790-806.
10. McCarthy HJ, Tizard EJ. Clinical practice: Diagnosis and management of Henoch- Schönlein purpura. *Eur J Pediatr.* 2010;169:643-650.
11. Wulffraat NM, Vastert B. SHARE consortium. Time to share. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2013;11:5.
12. He X, Yu Ch, Zhao P, et al. The genetics of Henoch-Schönlein purpura: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int.* 2013;33(6):1387-95.
13. Held M, Jankovic KS, Sestan M, et al. HLA Polymorphisms and Clinical Manifestations in IgA Vasculitis. *Int J Mol Sci.* 2024;25(2):882.

14. Sugino H, Sawada Y, Motonobu N. IgA Vasculitis: Etiology, Treatment, Biomarkers and Epigenetic Changes. *Int J Mol Sci* 2021;22(14):7538.
15. López-Mejías R, Genre F, Pérez BS, et al. HLA-DRB1 association with Henoch-Schonlein purpura. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67:823–827.
16. López-Mejías R, Genre F, Pérez BS, et al. Association of HLA-B*41:02 with Henoch-Schönlein Purpura (IgA Vasculitis) in Spanish individuals irrespective of the HLA-DRB1 status. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:102.
17. Amoli MM, Thomson W, Hajeer AH, et al. Interleukin 1 receptor antagonist gene polymorphism is associated with severe renal involvement and renal sequelae in Henoch-Schönlein purpura. *J. Rheumatol*. 2002;29:1404–1407.
18. Hiemstra PS, Gorter A, Stuurman ME, et al. Activation of the alternative pathway of complement by human serum IgA. *Eur. J. Immunol*. 1987;17:321–326.
19. Song Y, Huang X, Yu G, et al. Pathogenesis of IgA Vasculitis: An Up-To-Date Review. *Front Immunol*. 2021;12:771619.
20. Novak J, Vu HL, Novak L, et al. Interactions of human mesangial cells with IgA and IgA-containing immune complexes. *Kidney Int*. 2002;62:465–475.
21. Noval Rivas M, Wakita D, Franklin MK, et al. Intestinal Permeability and IgA Provoke Immune Vasculitis Linked to Cardiovascular Inflammation. *Immunity*. 2019;51:508–521.
22. Van Gool MMJ, van Egmond M. IgA and Fc α RI: Versatile Players in Homeostasis, Infection, and Autoimmunity. *Immunotargets Ther*. 2021;9:351-372.
23. Aleyd E, Heineke MH, van Egmond M. The era of the immunoglobulin A Fc receptor Fc α RI; Its function and potential as target in disease. *Immunol. Rev*. 2015;268:123–138.
24. Breedveld A, van Egmond M. IgA and Fc α RI: Pathological Roles and Therapeutic Opportunities. *Front Immunol*. 2019;10:553.
25. Topaloglu R, Sungur A, Baskin E, et al. Vascular endothelial growth factor in Henoch-Schonlein purpura. *J Rheumatol*. 2001;28:2269–2273.
26. Yang YH, Tsai IJ, Chang CJ, et al. The interaction between circulating complement proteins and cutaneous microvascular endothelial cells in the development of childhood Henoch-Schönlein Purpura. *PLOS ONE*. 2015;10(3)e0117944.

27. Roache-Robinson P, Kileen RB, Hotwagner DT. IgA Vasculitis (Henoch-Schönlein Purpura). Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
28. Reamy BV, Williams PM, Lindsay TJ. Henoch-Schönlein purpura. *Am Fam Physician*. 2009;80(7):697-704.
29. Nikolaishvili M, Pazhava A, Di Lernia V. Viral Infections May Be Associated with Henoch-Schönlein Purpura. *J Clin Med*. 2023;12(2).
30. Rasmussen C, Tisseyre M, Garon-Czml J, et al. Drug-induced IgA vasculitis in children and adults: Revisiting drug causality using a dual pharmacovigilance-based approach. *Autoimmun Rev*. 2021; 20(1):102707.
31. 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; 80(1):79-87.
32. Buda P, Podsumowanie europejskich reumatologicznych wytycznych postępowania w rozpoznawaniu i leczeniu zapalenia naczyń związanego z immunoglobuliną A. *Standardy Med*. 2019;16:427-432.
33. Litwin M, Komentarz do artykułu „Podsumowanie europejskich reumatologicznych wytycznych postępowania w rozpoznawaniu i leczeniu zapalenia naczyń związanego z immunoglobuliną A”. *Standardy Med*. 2019,16:433-435.
34. Castañeda S, Quiroga-Colina P, Floranes P, et al. IgA Vasculitis (Henoch-Schönlein Purpura): An Update on Treatment. *J Clin Med*. 2024;13(21):6621.
35. Nossent J, Ognjenovic M, Raymond W, et al. Mortality in IgA vasculitis: a longitudinal population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(Suppl 1):679.
36. Hočevar A, Ostrovšnik J, Jurčić V, et al. Short-term outcome of patients with adult IgA vasculitis: a single-center experience. *Front Med*. 2023;10:1210307.
37. Klukowska A, Mizerska-Wasiak M. Zespół Schönleina-Henocha. *Standardy Med/Pediatr*. 2015;12:1060-1064.
38. Pillebout E, Thervet E, Hill G, et al. Henoch-Schönlein Purpura in adults: outcome and prognostic factors. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13:1271-1278.
39. Saulsbury FT. Clinical update: Henoch-Schönlein purpura. *Lancet*. 2007;369:976–978.

40. Rigante D, Guerriero C, Silvaroli S, et al. Predictors of Gastrointestinal Involvement in Children with IgA Vasculitis: Results from a Single-Center Cohort Observational Study, *Children*. 2024;11(2):215.
41. Jauhola O, Ronkainen J, Koskimies O, et al. Renal manifestations of Henoch–Schönlein purpura in a 6-month prospective study of 223 children. *Arch Dis Child*. 2010;95(11):877-882.
42. Calviño MC, Llorca J, García-Porrúa C, et al. Henoch-Schönlein purpura in children from northwestern Spain: a 20-year epidemiologic and clinical study. *Medicine (Baltimore)* 2001;80(5): 279–290.
43. Gardner-Medwin J, Dolezalova P, Cummins C, et al. Incidence of Henoch-Schönlein purpura, Kawasaki disease, and rare vasculitides in children of different ethnic origins. *Lancet*. 2002;360(9341):1197–1202.
44. Mizerska-Wasiak M, Roszkowska-Blaim M, Małydyk J. Kliniczna i histopatologiczna ocena leczenia immunosupresyjnego u dzieci z nefropatią IgA i nefropatią Schönleina-Henocha. *Przegl Pediatr*. 2012;42(2):59-65.
45. Bogdanović R. Henoch-Schönlein purpura nephritis in children: risk factors, prevention and treatment. *Acta Paediatr*. 2009;98:1882-1889.
46. Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II criteria. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:798-806.
47. Trapani S, Micheli A, Grisolia F, et al. Henoch-Schönlein purpura in childhood: epidemiological and clinical analysis of 150 cases over a 5-year period and review of literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2005;34920:197-202.
48. Piram M, Maldini C, Biscardi S, et al. Immunoglobulin A vasculitis (Henoch–Schönlein purpura) in children and adults: diagnosis, outcome, and therapeutic strategies. *Presse Med*. 2020;49(1):104031.
49. Fretzayas A, Sionti I, Moustaki M, et al. Henoch-Schönlein purpura: a long-term prospective study in Greek children. *J Clin Rheumatol*. 2008;14(1):38–39.
50. Trnka P. Henoch-Schönlein purpura in children. *J Paediatr Child Health*. 2013;49(12):995–1003.
51. Weiss PF. Pediatric vasculitis. *Pediatr Clin North Am*. 2012;59(2):407–423.
52. Sugino H, Sawada Y, Nakamura M. IgA vasculitis: implications of the clinical differences between children and adults. *Dermatol Res Pract*. 2011;2011:824972.

53. Chang WL, Yang YH, Lin YT, et al. Gastrointestinal manifestations in Henoch-Schönlein purpura: a review of 261 patients. *Acta Paediatr.* 2004;93:1427-1431.
54. Kato S, Golds B, Kato A. Gastrointestinal manifestations and pathogenesis in childhood immunoglobulin A vasculitis. *Front Pediatr.* 2024;12:1459394.
55. Tung SY, Wu CS, Chen PC, et al. Clinical observation of Henoch-Schonlein purpura focus on gastrointestinal manifestation and endoscopic findings. *Changeng Yi Xue Za Zhi.* 1994;17:347-351.
56. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C. Henoch-Schönlein purpura. *Curr Rheumatol Rep.* 2004;6(3):195-202.
57. Kobayashi Y, Honda M, Yoshikawa D, et al. Endoscopic features of IgA vasculitis: a multicenter study. *Endoscopy.* 2021; 53(3):248-256.
58. Oikonomou A, Mourmouras V, Felekouras E, et al. Abdominal imaging findings in IgA vasculitis: a pictorial review. *Insights Imaging.* 2019;10(1):74.
59. Kirino Y, Takeno M, Ishigatsubo Y, et al. Duodenojejunitis associated with IgA vasculitis: under-recognized and misclassified cases. *Mod Rheumatol.* 2015;25(1):1-7.
60. Kato S, Ozawa K, Ando N, et al. Immunoglobulin A enteropathy: a possible variant of Henoch-Schönlein purpura. *Dig Dis Sci.* 2004;49(11-12):1777-1781.
61. Zhang Y, Huang X. Gastrointestinal involvement in Henoch-Schönlein purpura. *Scand J Gastroenterol.* 2008;43:1038-1043.
62. Brozikova H, Barochova L, Sykora J, et al. Severe abdominal pain: an atypical initial and leading symptom preceding skin rash in Henoch-Schonlein purpura. *Sudan J Paediatr.* 2022;22:179-184.
63. Rubino C, Monacelli C, Marrani E, et al. Gastrointestinal involvement in IgA vasculitis: a single-center 11-year study on a cohort of 118 children. *Clin Rheumatol.* 2021;40:5041-5006.
64. Kiliç Sağlam M, Yıldırım S, Ergüven M, Sungur MA. Gastrointestinal features of pediatric IgA vasculitis and their association with renal complications: an observational study. *Eur J Pediatr.* 2025 May 1;184(5):320.

65. Wu CS, Tung SY. Henoch-Schönlein purpura complicated by upper gastrointestinal bleeding with an unusual endoscopic picture. *J Clin Gastroenterol.* 1994;19:128–131.
66. Nowak Ł, Krajewski W, Krajewska J, et al. Urological Manifestations of the Systemic Vasculitides—A Scoping Review. *Uro.* 2021;1(4):209-221.
67. Blanco R, Martinez-Taboada VM, Rodriguez-Valverde V, et al. Henoch-Schonlein purpura in adulthood and childhood: two different expressions of of the same syndrome. *Arthritis Rheum.* 1997;40:859–864.
68. Ertem S, Tekin ZE, Polat MC, et al. Characteristics of scrotal involvement in IgA vasculitis: Relationship with disease activity and inflammatory markers. *Eur J Pediatr.* 2025;184(5):289.
69. Witczak B, Smolewska E. Zapalenie naczyń związane z IgA (Zespół Schönleina-Henocha) u 50 dzieci- charakterystyka przebiegu klinicznego i reakcje na leczenie. *Przegl Pediatr.* 2020;49(1):59-64.
70. Grenda R. Nefropatia w przebiegu plamicy Henocha-Schönleina. *Nefrol Dial Pol.* 2008;12:186-192.
71. Davin JC, Coppo R. Henoch-Schönlein purpura nephritis in children. *Nat Rev Nephrol.* 2014;10(10):563–573.
72. Davin JC, Ten Berge IJ, Weening JJ. What is the difference between IgA nephropathy and Henoch-Schonlein purpura. *Kidney Int.* 2001;59:823–834.
73. Bulun A, Topaloglu R., Duzova, et al. Ataxia and peripheral neuropathy: rare manifestations in Henoch-Schonlein. *Pediatr Nephrol.* 2001;16:1139-1141.
74. Park HS, Park JY, Choi YJ, et al. A rare case of Henoch-Schönlein purpura presenting with diffuse alveolar hemorrhage and nephritis. *Korean J Intern Med.* 2015;30(2):267–270.
75. Chaussain M, de Boissieu D, Epelbaum S, et al. Impairment of lung diffusion capacity in Schonlein-Henoch purpura. *J Pediatr.* 1992;121(1):12-16.
76. Saulsbury FT. Henoch-Schönlein Purpura in children. Report of 100 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 1999;78(6):395–409.

77. Dolezalova P, Price-Kuehne FE, Özen S, et al. Disease activity assessment in childhood vasculitis: development and preliminary validation of the Paediatric Vasculitis Activity Score (PVAS). *Ann Rheum Dis*. 2013;72(10):1628-33.
78. Al-Sheyyab M, El-Shanti H, Ajlouni S, et al. The clinical spectrum of Henoch-Schönlein purpura in infants and young children. *Eur J Pediatr*. 1995;154:969-972.
79. Ronkainen J, Koskimies O, Ala-Houhala M, et al. Early prednisone therapy in Henoch-Schönlein purpura: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr*. 2006;149(2):241-247.
80. Pillebout E, Sunderkotter C. IgA vasculitis. *Semin Immunopathol*. 2021;43(5):729-738.
81. Weiss PF, Feinstein JA, Luan X, et al. Effects of corticosteroids on Henoch-Schönlein purpura: a systematic review. *Pediatrics*. 2017;139:e20163717.
82. Mizerska-Wasiak M., Turczyn A, Cichoń-Kawa K, et al. IgA vasculitis nephritis clinical course and kidney biopsy – national study in children. *Pediatr Rheumatol*. 2021;19(1):150.
83. Vivarelli M, Samuel S, Coppo R, et al. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with IgA nephropathy and IgA vasculitis nephritis. *Pediatr Nephrol*. 2025;40(7):2117-211.
84. Rostoker G, Desvaux-Belghiti D, Pilatte Y, et al. Immunomodulation with low-dose immunoglobulins for moderate IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura. *Nephron*. 1995;69(3):327-334.
85. Hattori M, Ito K, Konomoto T, et al. Plasmapheresis as the sole therapy for rapidly progressive Henoch-Schönlein. *Am J Kidney Dis*. 1999;33:427-433.
86. Srivastava A, Choudhary S, Chellappan A, et al. Necrotic skin lesion as the first manifestation of IgA vasculitis with nephritis. *BMJ Case Rep*. 2023;16(11):255823.
87. Postępski J, Tuszkiewicz-Misztal E, Musiał J, et al. Zapalenie naczyń związane z IgA (d. plamica Henocha i Schönleina). Podręcznik pediatrii oparty na zasadach Evidence Based Medicine [multimedia online]. 2021 [cited 2025 May 21]. Available from: <https://www.mp.pl/podrecznik/pediatrica/chapter/B42.87.4.21.3.3.2>.

88. Coppo R, Andrulli S, Amore A, et al. Predictors of outcome in Henoch-Schonlein nephritis in children and adults. *Am J Kidney Dis*. 2006;47(6):993-1003.
89. Kawasaki Y, Suzuki J, Sakai N, et al. Clinical and pathological features of children with Henoch-Schonlein purpura nephritis: risk factors associated with poor prognosis, *Clin Nephrol*. 2003;60:153-160.
90. Narchi H. Risk of long term renal impairment and duration of follow-up recommended for Henoch-Schönlein purpura with normal or minimal urinary findings: a systematic review. *Arch Dis Child*. 2005;90(9):916–20.
91. Schwartz GJ, Munoz A, Schneider MF, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:629-637.
92. Shetty AK, Desselle BC, Ey JL, et al. Infantile Henoch-Schönlein Purpura. *Arch Fam Med*. 2000;9:553–556.
93. Penny K, Fleming M, Kazmierczak D, et al. An epidemiological study of Henoch-Schönlein purpura. *Paediatr Nurs*. 2010;22(10).
94. Breda A, Carbone I, Casciato I, et al. Epidemiological and clinical aspects of immunoglobulin A vasculitis in childhood: a retrospective cohort study. *Ital J Pediatr*. 2021;47:237.
95. Cichoń-Kawa K, Płatos E, Wasiak W, Mizerska-Wasiak M. Modern biomarkers in IgA vasculitis with nephritis in children. *Cent Eur J Immunol* 2024;49.
96. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of IgA Nephropathy and IgA Vasculitis Nephritis. Public Review Draft. 2024.
97. Carucci NS, Barbera GL, Peruzzi L, et al. Time of Onset and Risk Factors of Renal Involvement in Children with Henoch-Schönlein Purpura: Retrospective Study. *Children*. 2022;9(9):1394.
98. Min S, Chen X, Wang D, et al. Risk Factors for Renal Involvement in Childhood Henoch-Schonlein Purpura (IgA Vasculitis). *J Coll Physicians Surg Pak*. 2024;34(10):1258-1261.
99. Lee KH, Hong SH, Jun J, et al. Treatment of refractory IgA vasculitis with dapson: a systematic review. *Clin Exp Pediatr*. 2020;63(5):158-163.

100. Yu G, Jiang Y, Xu Z, et al. Plasma D-dimer as a potential predictor of progression in IgA nephropathy: a cohort study. *Ren Fail.* 2023;45(2): 2251587.
101. Farooq H, Aemaz Ur Rehman M, Asmar A,, et al. The pathogenesis of COVID-19-induced IgA nephropathy and IgA vasculitis: a systematic review. *J Taibah Univ Med Sci.* 2022;17(1):1–13.
102. Suszek D, Grzywa-Celińska A, Emeryk-Maksymiuk J, et al. IgA vasculitis after COVID-19: a case-based review. *Rheumatol Int.* 2024;44(7): 1353-1357.
103. Messova A, Pivina L, Muzdubayeva Z, et al. COVID-19 and New Onset IgA Vasculitis: a systematic review of Case Reports. *J Emerg Nurs.* 2022;48(4):348–365.
104. Blomberg A, Żak M, Koźba-Baranowska M, et al. Epidemiological Changes in Pediatric RSV Infections in Poland (2016-2024): Impact of the COVID-19 Pandemic. *J Clin Med* 2025;14(17):6284.

8. Streszczenie

Wstęp:

Zapalenie naczyń związane z IgA (IgAV, dawniej: *plamica Henocha-Schönleina*; *HSP*, *Henoch-Schönlein purpura*) jest najczęstszym układowym zapaleniem naczyń u dzieci, zwykle przebiegającym łagodnie, chociaż u części pacjentów może mieć postać ciężką lub nietypową. Dominującą manifestacją pozostają zmiany skórne (*plamica*, *wybroczyny*), natomiast zajęcie dodatkowych układów m. in. przewodu pokarmowego i nerek ma kluczowe znaczenie rokownicze. Nadal ograniczona jest liczba badań analizujących czynniki predykcyjne ciężkiego przebiegu oraz odmienności kliniczne w okresach przed- i popandemicznym COVID-19.

Cel pracy:

Celem badania była retrospektywna ocena epidemiologiczna przebiegu IgAV u dzieci w rejonie łódzkim. Dodatkowo podjęto próbę identyfikacji czynników spustowych, predykcji markerów ciężkości choroby i ryzyka rozwoju nefropatii związanej z IgAV. Przeprowadzono również porównanie charakterystyki pacjentów w okresie przed i po pandemii COVID-19.

Materiał i metody:

Do analizy włączono archiwizowane dane 160 pacjentów hospitalizowanych w latach 2015-2023, w 3 ośrodkach pediatrycznych w rejonie łódzkim. Oceniono dane demograficzne, manifestacje kliniczne, zajęcie narządowe, parametry laboratoryjne, wyniki badań obrazowych, czas hospitalizacji i przebieg leczenia. Zidentyfikowano czynniki spustowe oraz oceniono częstość nefropatii IgAV. Dokonano podziału i analizy grup pacjentów chorujących przed (2015-2020) i po pandemii COVID-19 (2021-2024). Na potrzeby pracy stworzono kliniczną skalę ciężkości przebiegu IgAV, opierając się na aktualnych wytycznych EULAR/PRINTO/PRES^{9,46} oraz IPNA⁹³, a ostateczna konstrukcja skali została zweryfikowana w konsultacjach ze specjalistami z zakresu pediatrii, reumatologii i nefrologii dziecięcej, uczestniczącymi w prowadzeniu badań klinicznych w ośrodkach współpracujących w badaniu.

Wyniki:

Większość pacjentów prezentowała klasyczny przebieg IgAV z dominującą manifestacją skórą, a 85% pacjentów miało przebieg łagodny lub umiarkowany. U części chorych obserwowano nietypowy lub ciężki przebieg choroby. Płeć nie wpływała na przebieg kliniczny IgAV. Zidentyfikowanym, najczęstszym czynnikiem spustowym były infekcje górnych dróg oddechowych o etiologii wirusowej, natomiast IgAV indukowane lekami lub szczepieniami występowało u najmniejszego odsetka chorych. Stwierdzono, że liczba zajętych układów oraz nasilenie odpowiedzi zapalnej (wyższe CRP i D-dimery), obecność zmian w badaniu ogólnym moczu, odchylenia w USG jamy brzusznej oraz dodatnia krew utajona w kale były kluczowymi predyktorami cięższego przebiegu. Nie potwierdzono roli stężenia IgA jako markera prognostycznego.

Zaobserwowano również powszechną tendencję stosowania leków hemostatycznych w IgAV (etamsylat), pomimo braku jednoznacznych zaleceń co do jej stosowania. Zastosowanie tych leków nie wiązało się ze skróceniem hospitalizacji. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi postępowania w IgAV glikokortykosteroidy stosowano u pacjentów z najcięższym przebiegiem choroby, których odsetek stanowił 25,7%.

Nefropatia związana z zapaleniem naczyń związanym z IgA wystąpiła u 8% chorych. Za czynniki sprzyjające jej rozwojowi uznano starszy wiek pacjenta oraz zakażenie układu moczowego jako czynnik spustowy choroby. Według obserwacji, wartości parametrów zapalnych i parametrów krzepnięcia, czas od infekcji spustowej ani długość hospitalizacji, nie wpływały istotnie na ryzyko rozwoju nefropatii związanej z IgAV.

Porównanie okresów przed- i popandemicznego nie wykazało różnic w wieku ani płci pacjentów. Po pandemii COVID-19 stwierdzono jednak istotnie krótszy czas hospitalizacji, niższy odsetek ciężkiego przebiegu choroby oraz rzadsze występowanie powikłań nerkowych. W okresie popandemicznym obserwowano również istotnie niższe wartości CRP. Zmianom tym towarzyszyło zmniejszenie stosowania antybiotyków oraz etamsylatu, przy niezmienionej częstości użycia glikokortykosteroidów. Prawdopodobną przyczyną tych obserwacji była zmiana organizacji opieki medycznej, usprawnienie diagnostyki oraz możliwa modyfikacja podejścia terapeutycznego, a nie realna zmiana ciężkości choroby.

Wnioski:

Większość pacjentów w regionie łódzkim ma typowy, skórny fenotyp IgAV, chociaż obserwowane są również postacie ciężkie bądź nietypowe choroby. Płeć nie wpływała na ciężkość IgAV. Infekcje wirusowe górnych dróg oddechowych stanowiły dominującą przyczynę inicjującą rozwój IgAV. Najsilniejszymi predyktorami ciężkiego przebiegu okazały się podwyższone wartości CRP i D-dimery, zmiany w badaniu ogólnym moczu, nieprawidłowości w obrazie USG oraz dodatnia krew utajona w kale. Stężenie IgA nie miało znaczenia prognostycznego. Pandemia COVID-19 nie wpłynęła istotnie na profil demograficzny pacjentów i ogólną charakterystykę choroby, natomiast wiązała się z łagodniejszym przebiegiem klinicznym, krótszą hospitalizacją oraz w konsekwencji zmianą praktyk terapeutycznych. Badanie wykazało, że w większości przypadków stosowane było leczenie objawowe o niepełnych dowodach na skuteczność (etamsylat), które także w tej analizie nie skracało czasu hospitalizacji i nie zmniejszało ciężkości przebiegu. Nefropatia IgAV pozostawała rzadkim, lecz istotnym powikłaniem IgAV, wymagającym dalszej obserwacji, a za potencjalne przyczyny jej rozwoju uznano starszy wiek dzieci i zakażenie układu moczowego, jako czynnik spustowy choroby.

9. Abstract

Introduction:

Immunoglobulin A vasculitis (IgAV, formerly: *HSP*, *Henoch-Schönlein purpura*) is the most common systemic vasculitis in children. The disease typically follows a mild course, although a subset of patients may experience severe or atypical manifestations. Skin involvement (purpura, petechiae) remains the dominant clinical feature, whereas gastrointestinal and renal involvement are key determinants of long-term prognosis. Data on predictors of severe disease and on differences in clinical presentation between the pre- and post-COVID-19 pandemic periods remain limited.

Objectives:

The aim of the study was to perform a retrospective epidemiological assessment of the clinical course of IgAV in children in the Lodz region. Additional objectives included the identification of triggering factors, evaluation of predictors of severe disease and the risk of IgAV-associated nephropathy, as well as a comparison of patient characteristics before and after the COVID-19 pandemic.

Material and methods:

The analysis included archived data of 160 hospitalized children diagnosed with IgAV between 2015 and 2023 across three pediatric centres in the Lodz region. Demographic data, clinical manifestations, organ involvement, laboratory parameters, imaging results, length of hospital stay, and the treatment course were assessed. Triggering factors were identified, and the frequency of IgAV-related nephropathy was evaluated. Patients were divided into pre-pandemic (2015-2020) and post-pandemic (2021-2024) groups. For the purpose of this study, a clinical severity scale for IgAV was constructed based on current EULAR/PRINTO/PRES^{9,46} and IPNA⁹³ guidelines, with the final version validated through consultations with pediatric, rheumatology and pediatric nephrology specialists involved in clinical care across the study centres.

Results:

Most patients presented with a classic IgAV phenotype dominated by cutaneous manifestations and 85% of cases had a mild or moderate disease course. A subset of children developed atypical or severe forms of the disease. Sex did not influence clinical

severity. Viral upper respiratory tract infections were the most common triggering factor, whereas drug- or vaccine-induced IgAV accounted for the smallest proportion of cases. The strongest predictors of severe disease included: the number of organ systems involved, markers of systemic inflammation (elevated CRP and D-dimer), abnormalities in urinalysis, pathological findings on abdominal ultrasound, and positive fecal occult blood test. Serum IgA concentration was not confirmed as a prognostic marker.

A widespread tendency to use hemostatic agents (etamsylate) in IgAV was observed despite insufficient evidence supporting their effectiveness. Their use did not shorten hospitalization. In accordance with current IgAV management guidelines, glucocorticoids were administered to patients with the most severe disease course, who accounted for 25,7% of the study population.

IgAV-associated nephropathy occurred in 8% of patients. Older age and urinary tract infection identified as a triggering factor were associated with an increased risk of nephropathy. In this study, neither inflammatory marker levels, coagulation parameters, the interval from triggering infection, nor the duration of hospitalization significantly affected the risk of developing IgAV nephropathy.

Comparison of the pre- and post-pandemic periods revealed no differences in patient age or sex profile. However, after the COVID-19 pandemic a significantly shorter hospital stay, a lower proportion of severe disease and a reduced frequency of renal complications were observed. The post-pandemic period was also associated with significantly lower CRP levels, as well as decreased use of antibiotics and etamsylate, with no change in the frequency of glucocorticoid use. These findings are most likely attributable to changes in healthcare organization, improved diagnostic pathways and modifications in therapeutic approaches rather than to a true change in disease severity.

Conclusions:

Most children in the Łódź region were presented with a typical skin-dominant IgAV phenotype, although severe or atypical cases were also observed. Sex did not influence disease severity. Viral upper respiratory tract infections were the predominant triggering factor. The strongest predictors of severe disease included elevated CRP and D-dimer levels, abnormalities in urinalysis, pathological abdominal ultrasound findings, and positive fecal occult blood testing. Serum IgA concentration had no prognostic significance. The COVID-19 pandemic did not notably affect the demographic profile or

overall disease characteristics but was associated with a milder clinical course, shorter hospitalization time and changes in therapeutic practices. Symptomatic treatment with limited evidence of efficacy, such as etamsylate, were commonly used and did not reduced hospitalization duration or disease severity. IgAV- associated nephropathy remains a relatively rare but clinically important complication requiring further follow-up, whereas older age and urinary tract infections appear to be potential risk factors for its development.

10. Podziękowania

Za pomoc w przeprowadzeniu badania chciałabym serdecznie podziękować:

- Panu Prof. dr hab. n. med. Marcinowi Tkaczykowi
- Pani Prof. dr hab. inż. Agnieszce Wosiak
- Pani Dr n. med. Małgorzacie Stańczyk
- Pani Prof. dr hab. n. med. Elżbiecie Smolewskiej oraz Pani Dr hab. n. med. Joannie Lipińskiej wraz z zespołem Kliniki Kardiologii i Reumatologii Dziecięcej Uniwersyteckiego Centrum Pediatrii im. M. Konopnickiej w Łodzi
- Pani Dr n. med. Agnieszce Brzozowskiej wraz z zespołem Oddziału Alergologii i Interny Dziecięcej Ośrodka Pediatrycznego im. dr J. Korczaka w Łodzi

11. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria klasyfikacji zapalenia naczyń związanego z IgA wg EULAR /PRINTO/PReS 2010^{6,9}.

Tabela 2. Profil cytokinowy w IgAV oraz nefropatii związanej z zapaleniem naczyń IgA¹⁴.

Tabela 3. Raportowane rodzaje leków, jako czynnik inicjujący IgAV³⁰.

Tabela 4. Porównanie nefropatii IgA (IgAN) oraz nefropatii w przebiegu zapalenia naczyń związanego z IgA (IGAVN)^{1,2,72}.

Tabela 5. Kryteria klasyfikacyjne IgAV wg EULAR/PRINTO/PReS 2010^{9,32}.

Tabela 6. Pediatriańska Skala Aktywności Zapalenia Naczyń- Pediatric Vasculitis Activity Score (PVAS) 2008⁷⁷.

Tabela 7. Rekomendacje według SHARE 2019 dotyczące leczenia IgAV⁸.

Tabela 8. SKALA CIĘŻKOŚCI IgAV- kliniczna.

Tabela 9. Prawidłowe wartości immunoglobulin w surowicy krwi u dzieci w zależności od wieku.

Tabela 10. Charakterystyka badanej grupy (N= 160).

Tabela 11. Porównanie ciężkości przebiegu IgAV w zależności od płci.

Tabela 12. Rozkład badanej grupy ze względu na objawy, będące powodem skierowania.

Tabela 13. Rozkład badanej grupy ze względu na etiologię czynnika spustowego.

Tabela 14. Charakterystyka grupy ze względu na czas od infekcji spustowej.

Tabela 15. Analiza parametrów laboratoryjnych pacjentów z IgAV, podzielonych według ciężkości przebiegu choroby.

Tabela 16. Zestawienie zmian w badaniu ogólnym moczu u pacjentów z IgAV, podzielonych według ciężkości przebiegu choroby.

Tabela 17. Zestawienie procentowe występowania zmian w badaniu kału oraz w USG jamy brzusznej u pacjentów z IgAV, podzielonych według ciężkości przebiegu choroby.

Tabela 18. Charakterystyka grupy badanej ze względu na czas hospitalizacji.

Tabela 19. Charakterystyka grupy badanej ze względu na rodzaj zastosowanego leczenia (liczba pacjentów).

Tabela 20. Rozkład długości hospitalizacji z zastosowaniem steroidoterapii w leczeniu IgAV.

Tabela 21. Rozkład długości hospitalizacji z zastosowaniem etamsylatu w leczeniu IgAV.

Tabela 22. Rozkład długości hospitalizacji z zastosowaniem antybiotykoterapii w leczeniu IgAV.

Tabela 23. Charakterystyka grupy z rozwiniętymi cechami nefropatii, w porównaniu do pacjentów bez nefropatii.

Tabela 24. Zestawienie parametrów laboratoryjnych u pacjentów z IgAVN i bez cech IgAVN.

Tabela 25. Porównanie grup pacjentów z nefropatią IgA oraz bez, na podstawie miejsca infekcji spustowej.

Tabela 26. Porównanie grup pacjentów hospitalizowanych z powodu IgAV przed pandemią (2015-2020) i po pandemii (2021-2024).

Tabela 27. Porównanie ciężkości przebiegu oraz zajęcia nerek u pacjentów przed i po pandemii COVID-19.

Tabela 28. Porównanie metod terapeutycznych u pacjentów przed i po pandemii COVID-19.

Tabela 29. Częstość nefropatii w przebiegu IgAV u dzieci w wybranych polskich i międzynarodowych badaniach.

12. Spis wykresów

Wykres 1. Najczęstsze objawy ze strony przewodu pokarmowego w przebiegu IgAV⁵⁴.

Wykres 2. Rozkład badanej grupy ze względu na miejsce infekcji spustowej.

Wykres 3. Częstość występowania objawów IgAV w zależności od ciężkości przebiegu choroby.

Wykres 4. Wykresy przedstawiające wartości istotne statystycznie CRP i D-dimery, w zależności od ciężkości przebiegu IgAV ($p < 0,001$).

Wykres 5. Częstość stosowania metod leczenia IgAV w zależności od ciężkości przebiegu choroby.

13. Spis rycin

Rycina 1. Wysypka plamisto-grudkowa na podudziach oraz obrzęk stawów skokowych, w przebiegu IgAV (zasoby własne).

Rycina 2. Wysypka plamisto grudkowa na kończynach górnych i dolnych, z tendencją do zlewania się, w przebiegu IgAV (zasoby własne).

Rycina 3. Wysypka plamisto grudkowa na kończynach dolnych z nadżerkami, w przebiegu IgAV (zasoby własne).

Rycina 4. Wysypka plamisto grudkowa na kończynach dolnych z nadżerkami/owrzodzeniami, w przebiegu IgAV (zasoby własne).

Rycina 5. Proponowany schemat leczenia nefropatii w przebiegu zapalenia naczyń związanego z IgA wg SHARE ⁸.

Rycina 6. Algorytm postępowania w nefropatii związanej z IgAV według IPNA ⁸³.



Łódź, dnia 14 maja 2024 r.

Prof. dr hab. n med. Marcin Tkaczyk
Kliniki Pediatrii, Immunologii i Nefrologii ICZMP

OŚWIADCZENIE KOMISJI BIOETYCZNEJ
przy Instytucie „Centrum Zdrowia Matki Polki” w Łodzi
Do wniosku o numerze KB-49/2024

Niniejszym oświadczam, że Komisja Bioetyczna przy Instytucie „Centrum Zdrowia Matki Polki” w Łodzi w składzie:

Mec. Michał Araszkiewicz	(radca prawny)
Dr hab. n. med. Ewa Gulczyńska, prof. instytutu	(specjalizacja: pediatria, neonatologia)
Ks. dr Jacek Kacprzak	(duchowny, teolog)
Dr hab. Andrzej Kaniowski, prof. UŁ	(filozof, etyk)
Mgr Grażyna Korybut	(magister pielęgniarstwa)
Dr hab. n. med. Michał Krekora, prof. instytutu	(specjalizacja: położnictwo i ginekologia, perinatologia)
Dr n. med. Marek Maciejewski	(specjalizacja: kardiologia)
Lek. Filip Pawliczak	(specjalizacja: choroby wewnętrzne, w trakcie z kardiologii)
Dr hab. n. med. Miłosz Wilczyński, prof. instytutu	(specjalizacja: położnictwo i ginekologia)
Dr hab. n. med. Marek Zadrozny, prof. instytutu	(specjalizacja: chirurgia ogólna, chirurgia onkologiczna)
Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Zeman	(specjalizacja: pediatria, choroby płuc, alergologia)

na posiedzeniu w dniu 14 maja 2024 r. przyjęła do wiadomości informacje na temat badania pt.:

„Badanie przebiegu klinicznego zapalenia naczyń związanych z IgA (d. płamicy Schönleina-Henocha) u dzieci i młodzieży w regionie łódzkim w latach 2015-2023”

Badanie będzie prowadzone w:

1. Klinice Pediatrii, Immunologii i Nefrologii Instytutu „Centrum Zdrowia Matki Polki” w Łodzi, ul. Rzgowska 281/289, 93-338 Łódź – kierownik Kliniki: Prof. dr hab. n. med. Marcin Tkaczyk,
2. Uniwersyteckie Centrum Pediatrii im. M. Konopnickiej w Łodzi, Klinika Kardiologii i Reumatologii Dziecięcej, ul. Sporna 26/50, 91-738 Łódź – kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Elżbieta Smolewska,
3. Ośrodek Pediatryczny im. dr J. Korczaka w Łodzi, Oddział Alergologii i Interny Dziecięcej, al. Piłsudskiego 71, 90-329 Łódź – kierownik Kliniki: dr n. med. Agnieszka Brzozowska.



Komisja Bioetyczna
przy Instytucie Centrum Zdrowia Matki Polki
93-338 Łódź, Rzgowska 281/289 tel. (42) 271 11 23
e-mail: komisja.bioetyczna@iczmp.edu.pl

Do zespołu badaczy należą:

1. Lek. Maria Koźba – Baranowska - specjalizacja: w trakcie specjalizacji z pediatrii,
2. Prof. dr hab. n. med. Marcin Tkaczyk - specjalizacja: pediatria, immunologia, nefrologia, nefrologia dziecięca,
3. Dr n. med. Małgorzata Stańczyk – specjalizacja: pediatria, nefrologia,
4. Dr hab. n. med. Joanna Lipińska - specjalizacja: pediatria, reumatologia,
5. Dr n. med. Agnieszka Brzozowska – specjalizacja: pediatria, alergologia.

Do wniosku dołączono następujące dokumenty:

1. Protokół badania,
2. Piśmiennictwo,
3. CV głównego badacza,
4. Zgodę Kierowników Klinik, w którym jest planowane przeprowadzenie badania,
5. Zgodę Dyrektora ICZMP na przeprowadzenie badania.

Przedstawione badanie nie stanowi eksperymentu medycznego w rozumieniu art. 21 ust.1 ustawy z dnia 5 grudnia 1996 roku o zawodach lekarza i lekarza dentysty (Dz. U. z 2022 r. poz. 617) i nie wymaga uzyskania opinii Komisji Bioetycznej przy Instytucie „Centrum Zdrowia Matki Polki” w Łodzi, o której mowa w art. 29 ust.1 ww. ustawy.

PRZEWODNICZĄCY KOMISJI
przy Instytucie „Centrum Zdr.

Dr hab. n. med.
Michał Krekora, prof.

Przewodniczący Komisji Bioetycznej

Dr hab. n. med. Michał Krekora, prof. instytut