

© М.В. Проскура, Э.К. Петросян, П.Э. Повилайтите, Б.Л. Кушнир, 2021
УДК 616.61 : 612.017.1]-008.1-053.2

doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-4-48-56

М.В. Проскура^{1*}, Э.К. Петросян¹, П.Э. Повилайтите², Б.Л. Кушнир¹

ФАКТОРЫ РИСКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ IgA-НЕФРОПАТИИ У ДЕТЕЙ

¹Российская детская клиническая больница РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия; ²Патологоанатомическое бюро Ростовской области, г. Ростов-на-Дону, Россия

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ. Течение, исходы первичной IgA-нефропатии у детей вариабельны. Назначение своевременной терапии лицам с высоким риском позволит отсрочить развитие терминальной почечной недостаточности. **ЦЕЛЬ:** анализ факторов риска прогрессирования и исходов у детей с IgA-нефропатией с учетом клинко-морфологических данных в дебюте и при динамическом наблюдении. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Ретроспективно исследовано 75 детей, медиана наблюдения составила 28 мес. Медиана возраста дебюта составила 9,1 года. Пациенты разделены на 2 группы: 1-я – больные с идиопатической IgA-нефропатией (n=53), 2-я – больные с пурпурой Шенлейна–Геноха (n=22). Всем пациентам морфологически подтвержден диагноз первичной IgA-нефропатии. Данные нефробиопсии классифицированы по Оксфордской шкале (MEST-C). Анализировались возраст дебюта и первичной госпитализации, уровень протеинурии и скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в дебюте, через 12 мес, по окончании наблюдения, среднее артериальное давление, баллы MEST-C шкалы, лекарственная терапия перед нефробиопсией. Прогрессирование оценивалось по снижению СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м². Исходы оценены по отсутствию/наличию ремиссии. Проводился поиск факторов, влияющих на СКФ в конце наблюдения. Анализ данных выполнялся с применением t-критерия Стьюдента, Манна–Уитни, χ^2 , Фишера, линейной регрессионной модели, бинарной логистической регрессии. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** В отличие от взрослых прогностическая ценность MEST-C шкалы у детей не доказана, не сопряжена со снижением СКФ <60 мл/мин/1,73 м². СКФ по окончании наблюдения в группе идиопатической IgA-нефропатии была ниже, чем во 2-й группе. Использование множественной линейной регрессии позволяет предсказывать СКФ в среднем через 28 мес наблюдения. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Влияние морфологических факторов на исход и течение IgA-нефропатии не доказано. Уровень СКФ в дебюте, среднее АД и возраст первичного обращения оказались независимыми переменными, позволяющими выделить детей с ожидаемым снижением СКФ менее 90 мл/мин/1,73 м² в группу особого диспансерного наблюдения.

Ключевые слова: IgA-нефропатия, пурпура Шенлейна–Геноха, гломерулонефрит, дети, прогрессирование, хроническая болезнь почек, факторы риска

М.В. Proskura^{1*}, E.K. Petrosyan¹, P.E. Povilaitite², B.L. Kushnir¹

RISK FACTORS FOR PROGRESSION IgA-NEPHROPATHY IN CHILDREN

¹Russian Children's Clinical Hospital, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; ²Rostov Region "Pataloanatomical Bureau", Rostov-on-Don, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND. The course and outcomes of primary IgA nephropathy in children are variable. Early therapy for high-risk individuals can help to delay the development of end-stage renal disease. **THE AIM:** to analysis of risk factors for progression and outcomes in children with IgA nephropathy, taking into account clinical and morphological data at the onset and during follow-up. **PATIENTS AND METHODS.** A retrospective study of 75 children was carried out; the median follow-up was 28 months. The median age of onset was 9.1 years. Patients were divided into 2 groups: 1st – patients with idiopathic IgA nephropathy (n = 53), 2nd – patients with Shenlein-Henoch purpura (n = 22). The diagnosis of primary IgA nephropathy was morphologically confirmed in all patients. Nephrobiopsy data were classified according to the Oxford scale (MEST-C score). The age of onset and first-time admission, the level of proteinuria and glomerular filtration rate (GFR) at the onset, at 12 months, at the end of follow-up, mean arterial blood pressure, MEST-C score, medication before nephrobiopsy were investigated. Progression was determined as a decrease in GFR less than 60 ml/min/1.73 m². Outcomes were assessed by absence/presence of remission. We provided a search for factors influencing GFR at the end of the follow-up. Data analysis was performed using Student's t-test, Mann-Whitney, χ^2 , Fisher, linear regression model, binary logistic regression. **RESULTS.** Unlike adults, the predictive value of the MEST-C score in children has not been proven and is not associated with a decrease in GFR <60 ml/min/1.73 m². GFR at the end of follow-up was lower in the idiopathic IgA nephropathy group than in group 2. The use of multiple linear regression predicts GFR on average after 28 months of observation. **RESULTS.** Unlike adults, the predictive value of the MEST-C scale in children has not been proven and is not associated with a decrease in GFR <60 ml/min/1.73 m². GFR at the end of follow-up was lower in the idiopathic IgA nephropathy group. The use of multiple linear regression predicts GFR on

Контактная информация:

*Проскура М.В. 119571, Москва, Ленинский пр-т, д. 117. Тел.: (+7) 495 936-91-30; E-mail: md.proskura@gmail.com. ORCID: 0000-0002-1517-0251

Corresponding author:

* M.V. Proskura 119571, Leninsky Prospect, 117, 119571, Moscow. Phone: (+7) 495 936-91-30; E-mail: md.proskura@gmail.com. ORCID: 0000-0002-1517-0251

average after 28 months of observation. **CONCLUSIONS.** The influence of morphological factors on the outcome and course of IgA nephropathy has not been proven. The level of GFR at the onset, mean blood pressure, and the age of the first-time admission turned out to be independent variables, which made it possible to identify children with an expected decrease in GFR less than 90 ml/min / 1.73 m² to the group of specific outpatient follow-up.

Keywords: IgA nephropathy, Schoenlein-Henoch purpura, glomerulonephritis, child, disease progression, chronic kidney disease, risk factors

Для цитирования: Проскура М.В., Петросян Э.К., Повилайтите П.Э., Кушнир Б.Л. Факторы риска прогрессирования IgA-нефропатии у детей. *Нефрология* 2021;25(4):48-56. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-4-48-56

For citation: Proskura M.V., Petrosyan E.K., Povilaitite P.E., Kushnir B.L. Risk factors for progression IgA-nephropathy in children. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2021;25(4):48-56 (In Russ.) doi:10.24884/1561-6274-2021-25-4-48-56

ВВЕДЕНИЕ

Первичная IgA-нефропатия (IgA-N), которая представлена идиопатической IgA-N и пурпурой Шенлейна-Геноха (ПШГ) [1] является гетерогенной патологией, клинические проявления, течение и исходы которой довольно вариабельны как у детей, так и у взрослых [2]. Частота ее выявления колеблется в зависимости от региона не только благодаря различной генетической предрасположенности к IgA-N [3, 4], но и наличием или отсутствием скрининга латентных форм (микрогематурия, протеинурия) в детском возрасте. Например, в Японии существует программа скрининга школьников, у которых обнаруживают заболевание на начальной стадии – бессимптомной гематурии при наличии или отсутствии протеинурии [5]. В европейских странах частота IgA-N у детей значимо ниже, вероятно, ввиду отсутствия аналогичных программ; данных о распространении IgA-N у детей в РФ в настоящее время нет. В Северной Америке, напротив, протеинурия выше следовой уже является показанием к проведению нефробиопсии, следовательно, выявляемость IgA-N также выше, чем в Европе [4]. Прогрессирование IgA-N, вплоть до терминальной почечной недостаточности (тПН), у детей значительно медленнее, чем у взрослых, хотя некоторые и достигают ее до 18 лет [6, 7], и у данного положения существуют несколько объяснений. Во-первых, в детском возрасте диагностика заболевания более ранняя (самостоятельный скрининг родителями измененных анализов мочи у детей и обращение к педиатру и/или нефрологу). Это сопровождается ранним началом терапии и впоследствии удлиняет период сохранной функции почек. Во-вторых, у части детей неуклонное прогрессирование отмечается уже после 18 лет, таким образом, они уже входят в группу взрослых пациентов и не учитываются в педиатрической практике [8]. Нельзя не упомянуть и о тех детях, у которых прогрессирование не произойдет, так как в литературе описаны случаи спонтанной ремиссии IgA-N [9]. Учи-

тая вариативность течения заболевания, целью нашего исследования был поиск тех ранних предикторов прогрессирования, которые позволили бы улучшить исходы IgA-N. При своевременной терапии у лиц с высоким риском возможно предотвратить необратимую утрату функционирующей почечной паренхимы вследствие склероза и, тем самым, можно отсрочить формирование тПН [10].

Несколько недавно проведенных исследований больных с IgA-N для прогнозирования риска прогрессирования заболевания рассматривали различные клинические и морфологические критерии, используя Оксфордскую шкалу (MEST-C) [11–15]. Ряд исследований включали в себя ограниченное число пациентов, конечных и суррогатных точек [16–18], в связи с чем их результаты при использовании многофакторного регрессионного анализа Кокса оказались статистически незначимыми [16]. Наиболее объективным для оценки сопоставимости результатов по IgA-N нами было выбрано ретроспективное многоцентровое исследование анализа 174 случаев европейской группы VALIGA [19], которое проводилось для валидации Оксфордской шкалы (MEST-C) у детей. У пациентов отмечалась широкая вариабельность как клинических, так и морфологических проявлений. Исход оценивался по достижении тПН или снижении СКФ на 50% от исходной, а также по кривой снижения СКФ в динамике [19].

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

При ретроспективном анализе в исследование вошли 75 детей (табл. 1), медиана возраста первичной госпитализации в РДКБ составила 12,0 лет (от 3,0 до 17,0; Q₁–Q₃ 7,0–14,2), медиана наблюдения составила 28 (12–38) мес. Медиана возраста дебюта составила 9,1 года (от 2,0 до 16,0; Q₁–Q₃ 6,0–12,5). Дети были разделены на 2 группы: 1-я – больные с идиопатической IgA-нефропатией (n=53), 2-я – больные с пурпурой Шенлейна-Геноха (n=22). Все пациенты прошли полное обследование по нефрологическому

Таблица 1 / Table 1

Характеристика пациентов, включенных в исследование
Characteristics of patients included in the study

Показатель	Идиопатическая IgA-нефропатия n=53	Пурпура Шенлейна-Геноха n=22
Соотношение мальчиков/девочек	33/20	10/12
Длительность наблюдения в РДКБ, мес. (Me, Q ₁ –Q ₃)	27 (20–37)	29 (23–35)
Форма дебюта заболевания, %:		
изолированный мочевого синдром (микрогематурия и протеинурия)	41,5	31,8
изолированный мочевого синдром (макрогематурия)	22,6	13,6
нефритический синдром	13,2	27,3
нефротический синдром	18,9	27,3
быстро прогрессирующий гломерулонефрит	1,9	0
острое почечное повреждение	1,9	0
Уровень протеинурии в дебюте, г/сут/1,73 м ²	0,90 (0,5–2,0)	0,98 (0,4–1,2)
Среднее АД в дебюте, мм рт. ст. (M, 95 % CI)	85,0 (81,6–88,3)	82,2 (76,9–87,6)
СКФ в дебюте заболевания, мл/мин/1,73 м ² (M±SD, 95 % CI)	97,7±26,9 (90,3–105,1)	111,1±23,3 (102,1–120,2)
Лекарственная терапия, проводившаяся до биопсии почки (%):		
иАПФ, БРА	1,5	0,9
иммуносупрессивная терапия ^{1*}	2,8	0,9

1* – глюкокортикостероиды, микофенолата мофетил, циклоспорин А, циклофосфамид.

1* – glucocorticosteroids, mycophenolate mofetil, cyclosporin A, cyclophosphamide.

профилю (осмотр, сбор анамнеза, лабораторное, инструментальное, морфологическое обследование). При сборе анамнеза уточнялась форма дебюта заболевания: изолированный мочевого синдром (ИМС) в виде сочетания микрогематурии (ГУ) и следовой протеинурии (ПУ), ИМС в виде рецидивирующей макрогематурии (м-ГУ), нефритический синдром (НефС), нефротический синдром (НС) с гематурией (ГУ) и/или артериальной гипертензией (АГ), быстро прогрессирующий гломерулонефрит (БПГН), острое почечное повреждение (ОПП). Также учитывалось, у какой части пациентов за период наблюдения в РДКБ, дебют которых протекал с ИМС, заболевание трансформировалось в виде развития НефС или смешанного НС, т.е. наблюдалась смена клинической формы на более тяжелую.

Оценивалась лекарственная терапия, предшествующая биопсии: использование блокаторов ренин-ангиотензиновой системы [ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и/или блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА)], иммуносупрессивных препаратов – глюкокортикостероидов (преднизолон/метилпреднизолон), а также других препаратов (микофенолатамофетил, такролимус, циклоспорин А, циклофосфамид). В лабораторных показателях учитывались: уровень ПУ в дебюте (г/сут 1,73 м²), среднее артериальное давление (ср. АД) в дебюте, рассчитанное как 1/3 пульсового давления (систолическое АД – диастолическое АД) + диастолическое АД; наличие/от-

сутствие артериальной гипертензии на момент проведения нефробиопсии. Расчет СКФ производился по улучшенной формуле Шварца [20].

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Нефробиоптат был исследован с помощью световой, электронной микроскопии и иммунофлюоресцентного исследования. У всех пациентов с установленным диагнозом первичной IgA-N данные световой микроскопии были оценены по Оксфордской шкале (MEST-C) (табл. 2).

По результатам полученных больными баллов

Таблица 2 / Table 2

**Оксфордская классификация
IgA-нефропатии**
Oxford classification of IgA nephropathy

M – мезангиальная гиперклеточность	M ₀	≤ 50 % клубочков
	M ₁	> 50 % клубочков
E – эндокапиллярная гиперклеточность	E ₀	Отсутствует
	E ₁	Присутствует
S – сегментарный гломерулосклероз	S ₀	Отсутствует
	S ₁	Присутствует
T – канальцевая атрофия / интерстициальный фиброз	T ₀	Присутствует в менее 25 % площади
	T ₁	Присутствует в 25 % до 50 % площади
	T ₂	Присутствует в более 50 % площади
C – полулуния	C ₀	Отсутствуют
	C ₁	Присутствуют в ≤25 % клубочков
	C ₂	Присутствуют в > 25 % клубочков

MEST-C шкалы проводился анализ влияния отдельных её показателей на скорость клубочковой фильтрации дебюта, динамику её снижения, конечную СКФ и исход заболевания. Учитывалась сумма MEST-C баллов, а также принадлежность к одной и четырех морфологических групп MEST-C, сформированной по следующему принципу: пациенты с преобладанием гиперклеточности (M_1 и/или E_1), пациенты с преимущественно склеротическими изменениями (S_1 и/или C_1 , и/или T_1) и пациенты с сочетанием гиперклеточности и склероза (по шкале имели min 1 балл по M/E и min 1 балл по S, T или C), а также пациенты, имевшие по результатам нефробиопсии $M_0E_0S_0T_0C_0$. Прогрессирование оценивалось по динамике снижения СКФ за период наблюдения в РДКБ и достижении скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м² ввиду отсутствия пациентов, достигших за 12 мес наблюдения терминальной почечной недостаточности. В исследование были включены пациенты с периодом наблюдения в

РДКБ не менее 12 мес. Исходы классифицированы по достижении ремиссии или её отсутствию.

Данные описывались с применением описательной параметрической и непараметрической статистики. Анализ данных выполнялся с применением t-критерия Стьюдента, критерия Манна-Уитни, χ^2 , точного критерия Фишера, линейной регрессионной модели, бинарной логистической регрессии. Различия признавались значимыми при значении критерия p менее 0,05. Вычисления производились с применением программы «SPSS Statistics v.26.0» ("SPSS Inc IBM Company", США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

У 75 пациентов с первичной IgA-N, из которых 53 ребенка были с идиопатической IgA-N, 22 – с пурпурой Шенляйна-Геноха, были оценены клинично-лабораторные показатели, представленные в табл. 3.

В результате сравнения данных у обеих групп выявлены статистически значимые различия воз-

Таблица 3 / Table 3

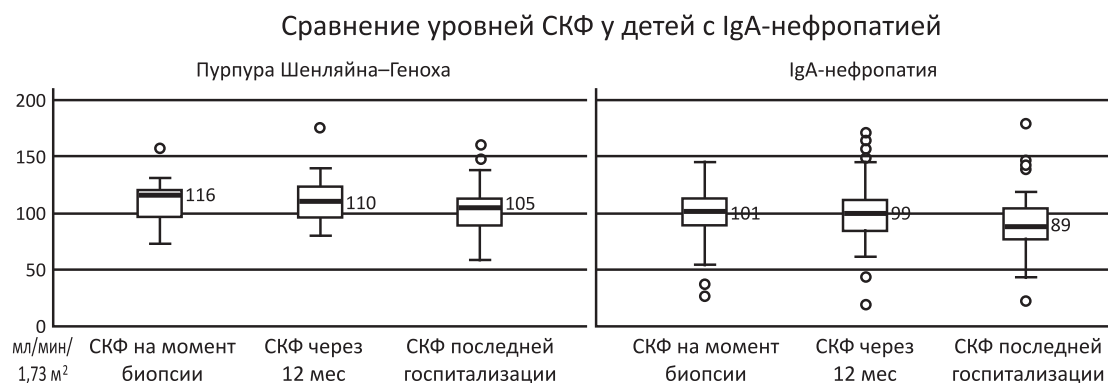
Сравнение клинично-лабораторных показателей в двух группах детей с первичной IgA-нефропатией

Comparison of clinical and laboratory data in two groups of children with primary IgA nephropathy

Показатель	IgA-нефропатия (n=53)	Пурпура Шенляйна-Геноха (n=22)	p
Возраст дебюта заболевания, лет (Me, min-max, Q_1-Q_3)	11,0 (от 2,0 до 16,0; 7,0-13,1)	6,0 (от 2,0 до 14,0; 5,0-11,0)	0,003*
Возраст при поступлении, лет (Me, min-max, Q_1-Q_3)	13,0 (от 3,0 до 17,0; 9,0-14,9)	7,3 (от 5,0 до 14,6; 6,0-12,5)	0,002*
Соотношение мальчиков/девочек	33/20	10/12	0,21
Длительность наблюдения в РДКБ, мес (Me, Q_1-Q_3)	27 (20-37)	29 (23-35)	0,48
Форма дебюта заболевания, %:			
изолированный мочевого синдром (микрогематурия и протеинурия)	41,5	31,8	0,45
изолированный мочевого синдром (макрогематурия)	22,6	13,6	0,53
нефритический синдром	13,2	27,3	0,18
нефротический синдром	18,9	27,3	0,53
быстро прогрессирующий гломерулонефрит	1,9	0	-
острое почечное повреждение	1,9	0	-
Трансформация ИМС за период наблюдения в НефС/НС (%)	44,2	54,5	0,45
Уровень протеинурии в дебюте, г/сут/1,73 м ² (Me, Q_1-Q_3)	0,90 (0,5-2,0)	0,98 (0,4-1,2)	0,74
Наличие персистирующей ПУ (более 6 мес) в анамнезе (%)	52,8	31,8	0,097
Среднее АД в дебюте, мм рт. ст. (M, 95 % CI)	85,0 (81,6-88,3)	82,2 (76,9-87,6)	0,54
Наличие АГ (%)	34,0	27,3	0,78
СКФ в дебюте заболевания, мл/мин/1,73 м ² (M±SD, 95 % CI)	97,7±26,9 (90,3-105,1)	111,1±23,3 (102,1-120,2)	0,07
СКФ через 12 мес от начала наблюдения (мл/мин/1,73 м ² (M±SD, 95 % CI)	100,0±26,9 (92,5-107,6)	111,0±23,3 (100,3-121,6)	0,11
СКФ последней госпитализации, мл/мин/1,73 м ² (M±SD, 95 % CI)	89,4±26,1 (82,1-96,8)	105,6±23,9 (94,7-116,5)	0,017*
Лекарственная терапия, проводившаяся до биопсии почки (%):			
иАПФ, БРА	61,5	40,9	0,13
иммуносупрессивная терапия ^{1*}	52,8	90,9	0,02*

* Различия показателей статистически значимы (p<0,05).

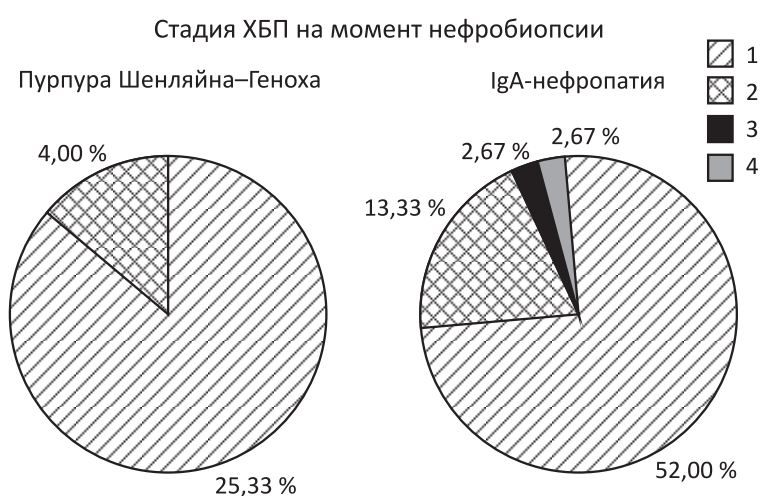
* Differences are statistically significant (p < 0.05).



раста дебюта, возраста при первичном поступлении в стационар и использовании иммуносупрессивной терапии до проведения нефробиопсии. Возраст дебюта детей с пурпурой Шенляйна-Геноха, а также возраст первичной госпитализации в РДКБ был меньше, чем у детей с идиопатической IgA-нефропатией ($p=0,003$ и $p=0,002$ соответственно). Иммуносупрессивная терапия до проведения нефробиопсии чаще была использована в группе ПШГ ($p=0,02$).

СКФ в дебюте и через 12 мес от начала наблюдения в обеих группах статистически значимо не отличалась, однако скорость клубочковой фильтрации последней госпитализации в группе IgA-N была ниже, чем у детей с ПШГ, и составила $89,4 \pm 26,1$ мл/мин/1,73 м² (95% CI 82,1–96,8), $p=0,017$. На рис. 1 представлена динамика изменения скорости клубочковой фильтрации на всём протяжении наблюдения. Статистически значимых отличий в группах 1 и 2 выявлено не было ($p=0,2$).

Снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² при последней госпитализации в РДКБ в группе 1 отмечалось у 5 (9,4%) пациентов (3 ребенка находились на 3а стадии ХБП, 1 – имел стадию 3б, 1–4 стадию ХБП). В группе 2 один пациент достиг СКФ <60 мл/мин/1,73 м² и оказался на 3а стадии хронической болезни почек. ТПН за весь период наблюдения в РДКБ ни в одной из групп пациентов зарегистрирована не была. Значимых различий в динамике СКФ между группами получено не было ($p=0,2$).



На рис. 2 и 3 представлено графическое изображение изменения распределения стадий ХБП в обеих группах от момента биопсии до окончания наблюдения.

У 60% детей к моменту окончания наблюдения СКФ оставалась в пределах нормальных значений, 32% имели СКФ ниже 90 мл/мин/1,73 м²; 6,8% пациентов достигли 3а и 3б стадий ХБП, и у 1,3% СКФ была менее 30 мл/мин/1,73 м². При анализе распределения стадий ХБП в обеих группах были выявлены статистически значимые различия на 1 и 2 стадиях: доля ХБП 1 у детей с ПШГ была больше, чем при идиопатической IgA-нефропатии (p=0,013), а доля ХБП 2, напротив, меньше (p=0,028), т.е., в целом, прогрессирование заболевания в группе 1 было более выраженным, так как большая часть детей с идиопатической IgA-нефропатией продемонстрировали снижение СКФ за период наблюдения.

Сумма баллов Оксфордской шкалы в группах 1 и 2 представлена на табл. 3.

Среди 1-й группы M₀ наблюдалось у 10, M₁ у 43, E₀ у 45, E₁ у 8, S₀ у 16, S₁ у 37, T₀ у 46, T₁ у 7, C₀ у 49, C₁ у 4. В группе 2 M₀ наблюдалось у 4 детей, M₁ у 18 детей, E₀ у 17 детей, E₁ у 5 детей, S₀ у 12 детей, S₁ у 10 детей, T₀ у 20 детей, T₁ у 2 паци-

Таблица 4 / Table 4

Сумма баллов Оксфордской шкалы (n=75)
Oxford scale score (n = 75)

Количество баллов	Диагноз		p
	IgA-нефропатия (n=53)	Пурпура Шенлейна-Геноха (n=22)	
0	4 (7,5%)	1 (4,5%)	>0,005
1	12 (22,6%)	6 (27,3%)	
2	26 (49,1%)	11 (50,0%)	
3	9 (17,0%)	1 (4,5%)	
4	2 (3,8%)	3 (13,6%)	

Таблица 5 / Table 5

Сравнение морфологических групп по MEST-C шкале у детей с первичной IgA-нефропатией

Comparison of morphological groups using the MEST-C scale in children with primary IgA-nephropathy

Морфологическая группа	Диагноз		p
	IgA-нефропатия (n=53)	Пурпура Шенлейна-Геноха (n=22)	
M ₀ E ₀ S ₀ T ₀ C ₀	4 (7,5%)	1 (4,5%)	>0,005
M ₁ E ₁ S ₀ T ₀ C ₀	11 (20,8%)	5 (22,7%)	
M ₀ E ₀ S ₁ T ₁ C ₁	6 (11,3%)	3 (13,6%)	
M _n E _n S _n T _n C _n	32 (60,4%)	13 (59,1%)	

Таблица 6 / Table 6

Соотношение ремиссии с диагнозом первичной IgA-нефропатии (n=75)

Ratio of remission with the diagnosis of primary IgA-nephropathy (n = 75)

Ремиссия	Диагноз		p
	Идиопатическая IgA-нефропатия	Пурпура Шенлейна-Геноха	
Нет	4 (7,5%)	1 (4,5%)	0,72
Полная	37 (69,8%)	19 (86,4%)	0,68
Частичная	12 (22,6%)	2 (9,1%)	0,061

ентов, C₀ у 14 пациентов, C₁ у 8 пациентов. При сравнении значений каждого показателя (0 или 1 балл) по MEST-C шкале статистически значимо отличалось число полулуний в биоптате: у детей с ПШГ C₁ встречалось чаще (p=0,004) (табл. 5).

Учитывая ранее указанную Оксфордскую классификацию, были сформированы следующие морфологические группы пациентов, представленные в табл. 4.

При оценке зависимости СКФ последней госпитализации от различных клинико-лабораторных факторов было получено следующее уравнение множественной линейной регрессии (1):

$$Y_{\text{СКФ}} = 108,564 + 0,365 \times X_{\text{СКФ1}} - 1,441 \times X_{\text{ВОЗР}} - 0,415 \times X_{\text{СР.АД}}, \quad (1)$$

где Y_{СКФ} – скорость клубочковой фильтрации последней госпитализации (мл/мин/1,73 м²), X_{СКФ1} – СКФ на момент нефробиопсии (мл/мин/1,73 м²), X_{ВОЗР} – возраст первичного обращения в стационар (лет), X_{СР.АД} – среднее артериальное давление (мм рт. ст.). Полученная модель была статистически значимой (p<0,001), характеризовалась коэффициентом корреляции r_{xy}=0,551, что свидетельствовало о наличии заметной связи по шкале Чеддока зависимой (Y_{СКФ}) и независимых (X) переменных.

Исходя из значений коэффициентов регрессии, увеличение скорости клубочковой фильтрации на момент биопсии на 1 мл сопровождалось увеличением СКФ последней госпитализации на 0,37 мл, увеличение возраста первичного обращения на 1 год сопровождалось уменьшением СКФ последней госпитализации на 1,44 мл, увеличение среднего АД на 1 мм рт. ст. сопровождалось уменьшением СКФ последней госпитализации на 0,42 мл. Коэффициент детерминации R² свидетельствовал об учете в вышеуказанной модели 30,3% факторов от общего числа всех факторов, определяющих СКФ последней госпитализации.

С целью попытки формирования прогностической модели использовалась бинарная логистическая регрессия, с помощью которой оценивалось влияние на исход (наличие/отсутствие ремиссии) всех клинико-лабораторных и морфологических факторов. Достоверных моделей с достаточным уровнем чувствительности и специфичности получено не было.

Исходы в обеих группах представлены в табл. 6.

ОБСУЖДЕНИЕ

IgA-нефропатия у детей среди первичных гломерулонефритов занимает третье место [22], а во взрослом возрасте уже лидирует [21]. В Европе по данным результатов нефробиопсий всех детей с гломерулонефритами IgA-N обнаруживается в 20% случаев [23]. Ранняя диагностика заболевания, диспансерное наблюдение детей, своевременное лечение, а также выявление ранних предикторов прогрессирования болезни крайне важно в практике педиатра. Это позволит отсрочить формирование терминальной почечной недостаточности, необходимость проведения заместительной почечной терапии [10, 19], которая возникает примерно у 20% больных после достижения возраста 20 лет [23].

Учитывая современную клиническую классификацию IgA-нефропатии, включающую в себя идиопатическую IgA-нефропатию и пурпуру Шенляйна–Геноха, полученные различия в клинико-лабораторных данных, а также в исходах этих заболеваний помогают выделить идиопатическую IgA-нефропатию как нозологию с более непредсказуемым и неблагоприятным прогнозом у детей. ПШГ, как заболевание с более яркой клинической картиной, дебют которого достоверно раньше наблюдался в группе исследуемых, вероятно, являлось более весомой причиной обращения за медицинской помощью, о чем свидетельствует более раннее (на 0,7 года) поступление детей с ПШГ в стационар. По этой же причине тактика ведения детей из 2-й группы включала статистически значимое раннее (до проведения биопсии) назначение иммуносупрессивных препаратов, оказывающих непосредственное влияние на активность заболевания, а затем и на прогноз.

Вероятно, не форма дебюта, как таковая, могла оказать положительное влияние на исход, а именно обращаемость, зависевшая от формы дебюта, являлась предиктором лучшего прогноза в связи с ранним лечением и комплаентностью родителей.

Такие клинические характеристики, как уровень протеинурии, среднее артериальное давление, СКФ в дебюте у детей не оказались статистически значимыми, т.е. не повлияли на исход в отличие от взрослых. Это в свою очередь может быть объяснено возрастной гетерогенностью исследованных групп и необходимостью кластеризации детей с первичной IgA-нефропатией с выделением более однородных по массо-ростовым и возрастным показателям групп. В рамках данных групп влияние вышеуказанных факторов может оказаться значимым, а также позволит выделить конкретные «пороговые» величины ПУ, АД и СКФ, на которые можно будет ориентироваться врачам практического здравоохранения.

Принимая во внимание скорость клубочковой фильтрации в трех точках – на момент биопсии, через 12 мес от начала наблюдения и в конце наблюдения, значимые различия получены для последней точки при статистически незначимом отличии периода наблюдения в РДКБ, т.е. СКФ третьей точки в обеих группах была получена через сходные периоды наблюдения (в мес), а значит более низкое значение СКФ в группе IgA-нефропатии можно считать валидным.

С помощью уравнения множественной линейной регрессии возможно предсказывать скорость клубочковой фильтрации в среднем через 28 мес наблюдения, что, в свою очередь, позволит обнаружить детей с предполагаемым снижением СКФ <90 мл/мин/1,73 м² и выделить этих пациентов в группу диспансерного учета.

Влияние клинических, лабораторных, а также морфологических показателей в различной их комбинации при попытке формирования прогностической модели снижения СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² не позволило достичь статистически значимого результата, вероятно, по причине достижения этой точки лишь у 8,1% ввиду низкой скорости прогрессирования в детском возрасте. Наличие фокального гломерулярного склероза (S) или полулуний (C) значимого влияния ни на достижение конечной точки, ни на исход заболевания в обеих группах не имели. Это положение, противоречащее таковому у взрослых пациентов, может иметь ряд объяснений. Во-первых, процедура забора материала при пункционной нефробиопсии не мультифокальна, толщина пункционной иглы отличается в возрастных группах, поэтому присутствие отдельных полулуний или фокально склерозированных клубочков не отражает их реальную распространенность в обеих почках. Во-вторых, количество клубочков, которое ис-

следует врач-патологоанатом в микропрепарате, варьирует от пациента к пациенту. В-третьих, по мере роста детей и увеличения объема почечной паренхимы пропорционально физическому развитию достоверно предсказать прогноз статистически сложно. Это потребует выделения небольших подгрупп по возрастам в каждой из когорт и оценки полученных результатов на статистически значимых по числу и неоднородных подгруппах, что возможно лишь при проведении многоцентрового исследования.

Снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² в качестве конечной точки продиктовано в нашем исследовании тем, что при последней госпитализации в РДКБ лишь 8,1 % пациентов её достигли. В японском валидационном исследовании [17] также использовали раннюю конечную точку – снижение СКФ менее 60/мл/мин/1,73 м², однако, другие авторы [14, 15] использовали комбинированную конечную точку (достижение ТПН и снижение СКФ на 50% от исходной). Это, с одной стороны, затрудняет сравнение результатов, но с другой стороны – может быть показателем более благоприятного исхода японских пациентов и меньшей скоростью прогрессирования благодаря своевременному оказанию медицинской помощи на амбулаторном (скрининг) и стационарном этапах либо более легких случаев заболевания, оказавшихся в исследуемой группе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При анализе морфологических данных достоверных факторов, влияющих на исход и течение IgA-нефропатии, не было обнаружено. Однако такие клинические характеристики пациентов, как уровень СКФ в дебюте, среднее АД и возраст первичного обращения, оказались независимыми факторами, влияющими на СКФ за 28 мес (>2 лет) наблюдения, что позволит прицельно выделить детей с риском снижения СКФ менее 90 мл/мин/1,73 м² для диспансерного наблюдения. Это делает возможным более ранний старт лекарственной терапии для сохранения максимально возможного объема функционирующей почечной паренхимы.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Delos Santos NM, Wyatt R: Pediatric IgA nephropathies: clinical aspects and therapeutic approaches. *J Semin Nephrol* 2004;24(3):269–286. doi: 10.1016/j.semnephrol.2004.01.007
2. Nicoara O, Twombly K. Immunoglobulin A Nephropathy and Immunoglobulin A Vasculitis. *Pediatric Clinics of North America* 2019;66(1):101–110. doi: 10.1016/j.pcl.2018.08.008
3. Li M, Yu X.-Q. Genetic Determinants of IgA Nephropathy: Eastern Perspective. *Seminars in Nephrology* 2018;38(5):455–460. doi: 10.1016/j.semnephrol.2018.05.015
4. Neugut YD, Koryluk K. Genetic Determinants of IgA Nephropathy: Western Perspective. *Seminars in Nephrology* 2018;38(5):443–454. doi: 10.1016/j.semnephrol.2018.05.014
5. Tomino Y. Diagnosis and treatment of patients with IgA nephropathy in Japan. *Kidney Research and Clinical Practice* 2016;35(4):197–203. doi: 10.1016/j.krcp.2016.09.001
6. Coppo R. Clinical and histological risk factors for progression of IgA nephropathy: an update in children, young and adult patients. *Journal of Nephrology* 2016;30(3):33–346. doi: 10.1007/s40620-016-0360-z
7. Maliakkal JG, Hicks MJ, Michael M et al. Renal Survival in Children with Glomerulonephritis with Crescents: A Pediatric Nephrology Research Consortium Cohort Study. *Journal of Clinical Medicine* 2020;9(8):2385. doi: 10.3390/jcm9082385
8. Diciolla M, Binetti G, Di Noia T et al. Patient classification and outcome prediction in IgA nephropathy. *Computers in Biology and Medicine* 2015;66:27–286. doi: 10.1016/j.compbiomed.2015.09.003
9. ShimaY, Nakanishi K, Hama T et al. Spontaneous remission in children with IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2013;28:71–76
10. Locatelli F, Del Vecchio L, Ponticelli C. Should we really STOP treating patients with IgA nephropathy with steroids? *Physiology International* 2018;105(2):101–109. doi: 10.1556/2060.105.2018.2.10
11. Trimarchi H, Barratt J, Cattran DC et al. Oxford Classification of IgA nephropathy 2016: an update from the IgA Nephropathy Classification Working Group. *Kidney International* 2017;91(5):1014–1021. doi: 10.1016/j.kint.2017.02.003
12. Soares MFS, Roberts ISD. Histologic Classification of IgA Nephropathy: Past, Present, and Future. *Seminars in Nephrology* 2018;38(5):477–484. doi: 10.1016/j.semnephrol.2018.05.017
13. Maixnerova D, Reily C, Bian Q et al. Markers for the progression of IgA nephropathy. *Journal of Nephrology* 2016;29(4):535–541. doi: 10.1007/s40620-016-0299-0
14. Coppo R, D'Arrigo G, Tripepi G et al. ERA-EDTA Immunonephrology Working Group. Is there long-term value of pathology scoring in immunoglobulin A nephropathy? A validation study of the Oxford Classification for IgA Nephropathy (VALIGA) update. *Nephrol Dial Transplant* 2020;35(6):1002–1009. doi: 10.1093/ndt/gfy302
15. Xu K, Zhang L, Ding J et al. Value of the Oxford classification of IgA nephropathy in children with Henoch-Schönlein purpura nephritis. *J Nephrol* 2018;31(2):279–286. doi: 10.1007/s40620-017-0457-z
16. Edström Halling S, Söderberg MP, Berg UB. Predictors of outcome in paediatric Ig A nephropathy with regard to clinical and histopathological variables (Oxford classification). *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:715–722. doi: 10.1093/ndt/gfr339
17. ShimaY, Nakanishi K, Hama T et al. Validity of the Oxford classification of IgA nephropathy in children. *Pediatr Nephrol* 2012;27:783–792. doi: 10.1007/s00467-011-2061-0
18. Le W, Zeng CH, Liu Z et al. Validation of the Oxford classification of IgA nephropathy for pediatric patients from China. *BMC Nephrol* 2012;13:158. doi: 10.1186/1471-2369-13-158
19. Coppo R, Lofaro D, Camilla RR et al. Risk factors for progression in children and young adults with IgA nephropathy: an analysis of 261 cases from the VALIGA European cohort. *Pediatr Nephrol* 2017;32(1):139–150. doi: 10.1007/s00467-016-3469-3
20. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(3):629–637. doi: 10.1681/ASN.2008030287
21. Rodrigues JC, Haas M, Reich HN. IgA Nephropathy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2017;12(4):677–686. doi: 10.2215/cjn.07420716
22. McGrogan A, Franssen CF, de Vries CS. The incidence of primary glomerulonephritis worldwide: a systematic review of the literature. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(2):414–430. doi: 10.1093/ndt/gfq665Coppo R. Pediatric IgA Nephropathy in Europe. *Kidney Dis (Basel)* 2019;5(3):182–188. doi: 10.1159/000495751

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

Сведения об авторах:

Проскура Мария Владимировна
119571, Россия, Москва, Ленинский пр., д. 117. Российская детская клиническая больница РНИМУ им. Н.И. Пирогова, кафедра госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина ПФ, аспирант. Тел.: (+7) 495 936-91-30; E-mail: md.proskura@gmail.com. ORCID: 0000-0002-1517-0251

Проф. Петросян Эдита Константиновна, д-р мед. наук
119571, Россия, Москва, Ленинский пр., д. 117. Российская детская клиническая больница РНИМУ им. Н.И. Пирогова, кафедра госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина ПФ. Тел.: (+7) 495 936-91-30; E-mail: ed3565@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-5160-4512

Кушнир Берта Леонидовна
119571, Россия, Москва, Ленинский пр., д. 117/2. Российская детская клиническая больница РНИМУ им. Н.И. Пирогова, врач-патологоанатом. Тел.: (+7) 910 401-60-63; E-mail: kushnir.bera@gmail.com. ORCID: 0000-0002-0511-8222

Повилайте Патриция Эдмундовна, канд. биол. наук
344015, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. Благодатная, д. 170а. Ростовской области Патологоанатомическое бюро, врач клинической лабораторной диагностики высшей категории, зав. отд. высокотехнологичных методов диагностики ГБУ РО «ПАБ». Тел.: (+7) 918 554-98-35; E-mail: povpe@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-0934-0349

About the authors:

Mariia V. Proskura
119571, Russia, Moscow, Leninsky Prospect, 117. Russian Children's Clinical Hospital, Pirogov Russian National Research Medical University, Department of Hospital Pediatrics named after academician V.A. Tabolin PF, postgraduate. Phone: (+7) 495 936-91-30; E-mail: md.proskura@gmail.com. ORCID: 0000-0002-1517-0251

Prof. Edita K. Petrosyan
119571, Russia, Moscow, Leninsky Prospect, 117. Russian Children's Clinical Hospital, Pirogov Russian National Research Medical University, Department of Hospital Pediatrics named after academician V.A. Tabolin PF, professor. Phone: (+7) 495 936-91-30; E-mail: ed3565@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-5160-4512

Berta L. Kushnir
119571, Russia, Moscow, Leninsky Prospect, 117, build 2. Russian Children's Clinical Hospital, Pirogov Russian National Research Medical University, pathologist. Phone: (+7) 910 401-60-63; E-mail: kushnir.bera@gmail.com. ORCID: 0000-0002-0511-8222

Patrisia E. Povilaitite
344015, State Institution of Health, Rostov Region, "Pataloanatomical Bureau", Blagodatnaya str., 170a, 344015, Rostov-on-Don, Russian Federation, doctor of clinical and laboratory diagnostics. Phone: (+7) 918 554-98-35; E-mail: povpe@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-0934-0349

Поступила в редакцию: 20.03.2021

Принята в печать: 14.06.2021

Article received: 20.03.2021

Accepted for publication: 14.06.2021