

Современный подход к морфологической оценке нефрита при пурпуре Шенлейна–Геноха (IgA-васкулите)

M.V. Proskura¹, E.K. Petrosyan¹, P.E. Povilaitite², B.L. Kushnir¹

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУ РО «Патологоанатомическое бюро», Ростов-на-Дону, Россия

A modern approach to the morphological assessment of nephritis in Henoch–Schonlein purpura (IgA-vasculitis)

M.V. Proskura¹, E.K. Petrosyan¹, P.E. Povilaitite², B.L. Kushnir¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²SBI of Rostov region “Pathology Bureau,” Rostov-on-Don, Russia

Цель исследования. Поиск клинико-морфологических корреляций между проявлениями и исходом нефрита при пурпуре Шенлейна–Геноха, а также оценка влияния морфологических данных на достижение ремиссии в зависимости от классификаций ISKDC, SQC, MEST-C.

Материалы и методы. В ретроспективное когортное одноцентровое исследование были включены 32 пациента (15 девочек и 17 мальчиков) с нефритом при пурпуре Шенлейна–Геноха, медиана возраста при поступлении в нефрологическое отделение 9,0 [5; 12] года. У всех детей проанализированы клинические особенности дебюта (возраст, форма дебюта, скорость клубочковой фильтрации, суточная протеинурия, характер гематурии, уровень IgA в сыворотке крови) и течения заболевания. Морфологические данные оценивали при помощи морфологических классификаций ISKDC, SQC, MEST-C. Проводили поиск статистически значимых зависимостей между клинико-морфологическими данными, сравнительный анализ влияния каждой морфологической классификации на достижение ремиссии.

Результаты. Общая оценка по шкале SQC статистически значимо влияла на исход ($p=0,006$): у пациентов с полной ремиссией оценка составила не более 4 баллов, у пациентов, не достигших ремиссии, оценка была на 2 балла больше. При определении вероятности выявления ремиссии в зависимости от оценки по Оксфордской шкале с помощью ROC-анализа была получена статистически значимая модель ($p=0,012$). При оценке по MEST-C ≤3 баллов прогнозировалась ремиссия ($p=0,032$). Чувствительность и специфичность метода составили 75%.

Заключение. Практическое применение Оксфордской классификации MEST-C и новой полуколичественной классификации SQC, по сравнению с классификацией ISKDC, у детей с нефритом при пурпуре Шенлейна–Геноха перспективно для прогнозирования неблагоприятного исхода почечного заболевания.

Ключевые слова: дети, IgA-васкулит, пурпуре Шенлейна–Геноха, MEST-C, SQC, прогрессирование.

Для цитирования: Прокура М.В., Петросян Э.К., Повилайтите П.Э., Кушнир Б.Л. Современный подход к морфологической оценке нефрита при пурпуре Шенлейна–Геноха (IgA-васкулите). Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(6): 75–82. DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-6-75-82

The authors analyzed clinical and morphological correlations between the manifestations and outcome in nephritis with Henoch–Schönlein purpura and assessed the effect of morphological data on achieving remission as per ISKDC, SQC, MEST-C classification. Patients and methods. 32 patients with nephritis in Henoch–Schönlein purpura (15 girls and 17 boys) were enrolled into retrospective longitudinal single-center study, median of primary admission to the nephrological department was 9.0 y. o. [5; 12 y.]. Clinical features of the onset (age, form of onset, glomerular filtration rate, daily proteinuria, hematuria, serum IgA level) and the course of the disease were analyzed in all children. The morphological data were assessed using such morphological classifications as ISKDC, SQC, MEST-C. A search for statistically significant relationships between clinical and morphological data and a comparative analysis of the influence of each morphological classification on the achievement of remission were carried out.

Results. The sum of the SQC scores had a statistically significant effect on the outcome ($p=0.006$): in patients with complete remission, on average, 4 points were obtained, patients who did not achieve remission had 2 points more. When assessing the likelihood of detecting remission depending on the total score of the Oxford scale using the ROC-analysis, a statistically significant model was obtained ($p=0.012$). If the total MEST-C score was less than or equal to 3, remission was predicted ($p=0.032$). The sensitivity and specificity of the method were both 75%.

Conclusions. The practical application of the Oxford MEST-C classification and the new semi-quantitative SQC classification in comparison with the ISKDC classification for children with nephritis in Henoch–Schönlein purpura is promising for predicting an unfavorable renal outcome.

Key words: children, Ig A-vasculitis, Henoch–Schönlein purpura, MEST-C, SQC, progression.

For citation: Proskura M.V., Petrosyan E.K., Povilaite P.E., Kushnir B.L. A modern approach to the morphological assessment of nephritis in Henoch–Schönlein purpura (IgA-vasculitis). Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2022; 67:(6): 75–82 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-6-75-82

Пурпуре Шенлейна–Геноха, в настоящее время применяемая IgA-васкулитом, — наиболее распространенный васкулит у детей [1]. Ее частота колеблется от 6 до 24 на 100 тыс. детей [2]. Пораже-

ние кожи, желудочно-кишечного тракта, суставов и почек типичны для пурпуре Шенлейна–Геноха, однако тяжесть течения заболевания прежде всего определяется почечным синдромом, который вли-

яет на прогноз и исход заболевания. Среди больных пурпурой Шенлейна–Геноха поражение почек развивается в среднем у 34,2% [3]. Симптомами могут быть как протеинурия или микрогематурия в рамках изолированного мочевого синдрома, так и развитие выраженной протеинурии при нефритическом или нефротическом синдромах. Именно пациенты с данными синдромами имеют наибольший риск развития хронической болезни почек с исходом в терминалную стадию почечной недостаточности [4, 5]. При выборе лечебной тактики для больных, помимо клинической картины, одну из ключевых ролей играет гистологическое описание почечной паренхимы, которое не только подтверждает диагноз, но и предоставляет возможность оценить площадь, характер и степень поражения нефрона и тубулоинтерстиция. В связи с этим существует необходимость точной классификации выявленных изменений при нефробиопсии.

Для нефрита при пурпуре Шенлейна–Геноха одной из наиболее распространенных гистологических классификаций является классификация, которая разработана Международной группой, исследующей болезни почек у детей (ISKDC, International Study of Kidney Disease in Children) [6]. К основным положениям, которые рассматривает данная шкала, относятся процентная доля клубочек с полулуниями, которая в дальнейшем используется при выборе лечебной тактики, а также морфологический вариант гломерулонефрита. Так как классификация ISKDC не отражает таких изменений, как склероз, поражение интерстиция и тубулярного аппарата, ее прогностическая ценность остается спорной [7, 8]. В связи с этим с 2009 г. исследователями предложено использование Оксфордской классификации MEST, ранее одобренной для идиопатической IgA-нефропатии, с целью оценки морфологических изменений почек у больных с пурпурой Шенлейна–Геноха [9]. Позднее была внедрена новая версия Оксфордской

классификации (MEST-C), включающая следующие гистологические параметры: мезангимальная (M) и эндокапиллярная (E) гиперклеточность, сегментарный гломерулосклероз (S), фиброз интерстиция/атрофия канальцев (T), а также наличие полулуний (C) и их число [10]. В настоящее время данная классификация для детей с нефритом при пурпуре Шенлейна–Геноха еще не общепринята [8] в связи с гетерогенностью проведенных исследований, использовавших данную шкалу в прогностических моделях [8]. Однако проведенный K. Xu и соавт. [11] метаанализ работ, опубликованных к 2018 г., подтверждает ее успешное практическое применение.

В 2017 г. M. Koskela и соавт. [12] модифицировали полуколичественную классификацию (modified semi-quantitative classification — SQC), предложенную ранее J. Ronkainen, для морфологической оценки изменений при нефrite, обусловленном пурпурой Шенлейна–Геноха. По нашему мнению, она представляет особый интерес в связи с фундаментальными принципами,ложенными в основу этой классификации: все ультраструктурные изменения рассматриваются в качестве маркеров как активности, так и хронизации заболевания, а также учитывают все патологически измененные гистологические структуры нефрона без исключения. Таким образом, SQC в настоящее время — самая исчерпывающая классификация, предоставляющая максимально детализированную информацию о характере и локализации патологического процесса при нефrite, обусловленном пурпурой Шенлейна–Геноха.

Цель исследования: поиск клинико-морфологических корреляций между проявлениями и исходом нефрита при пурпуре Шенлейна–Геноха, а также оценка влияния морфологических данных на достижение ремиссии в зависимости от классификации ISKDC, SQC, MEST-C.

Характеристика детей и методы исследования

В ходе ретроспективного когортного одноцентрового неконтролируемого исследования проанализированы данные 32 пациентов (15 девочек и 17 мальчиков) с нефритом при пурпуре Шенлейна–Геноха; медиана возраста на момент первой госпитализации в нефрологическое отделение Российской детской клинической больницы (РДКБ) — 9,0 [5; 12] года. У всех исследуемых диагноз был подтвержден морфологически. Дети наблюдались в РДКБ с 2014 по 2020 г., медиана наблюдения составила 24 [12; 31] мес. В ходе исследования оценивали данные историй болезни пациентов от первой до последней госпитализации в нефрологическое отделение. Анализировали клинические особенности дебюта (возраст, форма дебюта, скорость клубочковой фильтрации по Шварцу в мл/мин/1,73 м², суточная протеинурия, характер гематурии, уровень IgA в сыворотке крови) и течение заболева-

© Коллектив авторов, 2022

Адрес для корреспонденции: Прокура Мария Владимировна — асп. кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина ПФ Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0002-1517-0251
e-mail: md.proskura@gmail.com

Петросян Эдита Константиновна — д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина ПФ, зав. отд. нефрологии Российской детской клинической больницы Российской национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0002-5160-4512

Кушнир Берта Леонидовна — врач-патологоанатом Российской детской клинической больницы Российской национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0002-0511-8222

119571 Москва, Ленинский пр., д. 117

Повилайтите Патриция Эдмундовна — к.б.н., врач клинической лабораторной диагностики высшей категории, зав. отд. высокотехнологичных методов диагностики Патологоанатомического бюро, ORCID: 0000-0002-0934-0349

344015 Ростов-на-Дону, ул. Благодатная, д. 170 А

ния. Пациенты перед проведением биопсии получали терапию глюкокортикоидами в 94% случаев, после проведения биопсии — в 100% случаев с последующей постепенной отменой; индукция ремиссии циклофосфамидом проводилась у 22% детей при наличии клеточных и фиброзно-клеточных полууний, поддерживающая иммuno-супрессивная терапия после отмены глюкокортикоидов микофеНОЛОвой кислотой/микофеНОЛАта мофетилом применялась в 69% случаев.

Морфологические данные микропрепарата почки оценивали при помощи трех морфологических классификаций: ISKDC, SQC, MEST-C. Согласно классификации ISKDC данные гистологического исследования разделены на 6 типов: I — минимальные изменения клубочков, II — мезангипролиферативный гломерулонефрит, III — полууния в ≤50% клубочков, IV — полууния в 50–75% клубочков, V — полууния в ≥75% клубочков, VI — мембранопролиферативный гломерулонефрит. По шкале SQC баллы начислены в зависимости от типа патологического процесса, визуализируемого в микропрепарате, — активного или хронического воспаления. Показателями активного процесса по шкале SQC служат лобулярность, фокальная или диффузная мезангимальная пролиферация, клеточные полууния в клубочках, фибринозный тромбоз капилляров клубочка, расширение канальцевого аппарата. Показателями хронического процесса в ткани почки рассматриваются фиброзные полууния, синехии, сегментарный и глобальный склероз, утолщение базальной мембранны или атрофия канальцев, фиброз или воспалительная инфильтрация интерстициального пространства, артериосклероз [12]. Согласно Оксфордской классификации по показателям M, E, S баллы начисляются при наличии (1 балл) или отсутствии (0 баллов) исследуемого признака, по T и C от 0 до 2 баллов, в зависимости от площади поражения. Нами оценены отдельные пункты шкалы, а также их сумма. В зависимости от исхода больные разделены на 3 группы: пациенты с полной, неполной ремиссией, а также дети, не достигшие ремиссии за период наблюдения. Проводили поиск статистически значимых зависимостей между клинико-морфологическими данными, сравнительный анализ влияния каждой морфологической классификации на конечную точку — достижение ремиссии.

Количественные показатели оценивали на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка. В отсутствие нормального распределения количественные данные описывали с помощью медианы (M_e), 1-го и 3-го квартилей [Q_1 ; Q_3], т.е. указывали интерквартильный размах (ИКР). Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполняли с помощью критерия UМанна–Уитни; сравнение двух групп по категориальному

показателю осуществляли с помощью точного критерия Фишера. Сравнение 3 групп и более по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, проводили с помощью критерия Краскела–Уоллиса, апостериорные сравнения — с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применяли метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке отсечения (cut-off) определяли по наивысшему значению индекса Юдена. Различия признавали статистически значимыми при $p < 0,05$. Вычисления выполняли с применением программы IBM SPSS Statistics, версия 26.

Результаты

В исследовании проанализированы данные всех пациентов ($n=32$) в зависимости от формы дебюта заболевания: у 9 (28%) детей отмечался изолированный мочевой синдром в виде микрогематурии и протеинурии, у 6 (19%) — изолированный мочевой синдром в виде макрогематурии и протеинурии, еще у 6 (19%) — нефритический синдром, у 11 (34%) — нефротический синдром с гематурией. У 12 из 15 детей с изолированным мочевым синдромом в дебюте за время наблюдения заболевание трансформировалось в нефритический синдром ($n=1$), у 11 детей — в нефротический синдром, в то время как у 1 ребенка с исходно нефротическим синдромом отмечен эпизод острого повреждения почек. Таким образом, у 80% пациентов с изолированным мочевым синдромом развилась более тяжелая форма заболевания, медиана времени от дебюта до трансформации составила 2 [1; 5] мес. При анализе клинических данных дебюта заболевания были получены результаты, представленные в табл. 1.

При анализе возраста дебюта, скорости клубочковой фильтрации, протеинурии, уровня IgA в зависимости от формы дебюта нам не удалось выявить статистически значимых различий. Исходя из представленных данных у детей младшего возраста развивался нефритический и нефротический синдромы, а также изолированный мочевой синдром в виде микрогематурии и протеинурии, тогда как у старших детей имелся изолированный мочевой синдром с макрогематурией. Скорость клубочковой фильтрации во всех группах статистически значимо не различалась. Протеинурия при нефротическом синдроме была наиболее выраженной; среди пациентов с изолированным мочевым синдромом уровень IgA сыворотки был выше, чем у пациентов с нефритическим и нефротическим синдромами, но не достигал статистически значимых различий.

Медиана наблюдения пациентов с ИМС₁ составила 25 [12; 31] мес, с ИМС₂ — 18 [13; 56] мес, с нефритическим синдромом — 29 [27; 33] мес, с нефротиче-

ским синдромом — 20 [13; 26] мес и статистически не различалась между группами ($p=0,442$). У всех пациентов на основании скорости клубочковой фильтрации в дебюте (точка 0), через 12 мес (точка 1), а также по окончании наблюдения (точка 2) определена стадия хронической болезни почек. В точке 0 распределение детей по стадиям хронической болезни почек было таковым: стадия 1— у 81% ($n=26$), стадия 2 — у 19% ($n=6$). К точке 1 исследования доля детей с хронической болезнью почек стадии 1 уменьшилась до 75% ($n=24$), а стадии 2 увеличилась до 25% ($n=8$). Тенденция к снижению доли детей с хронической болезнью почек стадии 1 сохранилась и в точке 2 — их число составило 69% ($n=22$), в то время как доля детей с хронической болезнью почек стадии 2 не изменилась — 25% ($n=8$). У 2 (6%) детей отмечалось прогрессирование хронической болезни почек до стадии 3, скорость клубочковой фильтрации у них составила 58 и 56 мл/мин/1,73 м² за 24 и 27 мес наблюдения соответственно. По окончании наблюдения 28 (88%) детей достигли ремиссии, среди которых у 7 (22%) она была частичной, у 4 (12%) детей ремиссии добиться не удалось.

По классификации ISKDC пациенты были распределены следующим образом: II тип (мезангипролиферативный гломерулонефрит) описан у 21 (66%) ребенка, III тип (полуундия $\leq 50\%$ площади нефробиоптата) — у 10 (31%), VI тип (мембранопролиферативный гломерулонефрит) — у 1 (3%), другие типы среди наблюдавшихся пациентов не отмечались. В табл. 2 представлено сопоставление групп пациентов с II и III классами по классификации ISKDC балльным оценкам по шкале SQC. II тип по классификации ISKDC имеет диапазон оценок

от 1 до 9 баллов по шкале SQC, в то время как III тип — от 4 до 7 баллов.

В табл. 2 наглядно представлено, что оценка гистологического исследования по классификации ISKDC не в полной мере отражает весь спектр гистологических изменений в ткани почек, выявленных по шкале SQC, и может послужить причиной для выбора некорректной тактики ведения больных. Данные гистологического описания классифицированы согласно Оксфордской шкале и получены следующие результаты: M₀ — у 5 и M₁ — у 27 детей; E₀ — у 27 и E₁ — у 5 детей; S₀ — у 13 и S₁ — у 19 детей; T₀ — у 28, T₁ — у 4 детей; C₀ — у 22 и C₁ — у 10 детей. Суммарные оценки по шкале MEST-C распределились следующим образом: 0 — у 1 (3%) пациента, 1 балл — у 8 (25%), 2 балла — у 13 (41%), 3 балла — у 6 (19%) и 4 балла — у 4 (12%) детей.

На основании результатов классификации ISKDC, SQC и MEST-C проанализировано наличие зависимостей формы дебюта и морфологических данных — статистически значимых результатов не выявлено ($p=0,318$; $p=0,061$ и $p=0,208$ соответственно). Следующим этапом исследования была оценка влияния факторов из всех упомянутых шкал на исход заболевания, т.е. на достижение ремиссии. При этом статистически значимого влияния классификации ISKDC на конечную точку не получено ($p=0,212$). В последующем был выполнен анализ балльных оценок по шкале SQC в зависимости от достижения ремиссии, результаты которого представлены в табл. 3.

Согласно изложенным данным при оценке количества баллов SQC в зависимости от достижения ремиссии выявлены статистически значимые различия. Пациенты с полной ремиссией получили в сред-

Таблица 1. Клинические характеристики заболевания при первой госпитализации в зависимости от формы дебюта
Table 1. Clinical characteristics at the first hospitalization depending on the form of debut in patients

| Показатель | Форма дебюта | | | | <i>p</i> |
|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------|--------------------|----------|
| | ИМС ₁ (<i>n</i> =9) | ИМС ₂ (<i>n</i> =6) | НефС (<i>n</i> =6) | НС (<i>n</i> =11) | |
| Возраст дебюта, годы | 7,9 [6,0; 11,5] | 11,5 [9,5; 13,0] | 7,5 [5,0; 11,0] | 7,5 [5,0; 11,0] | 0,593 |
| СКФ, мл/мин/1,73 м ² | 98±21 (81–115) | 120±32 (84–157) | 104±11 (91–117) | 106±15 (95–116) | 0,235 |
| ПУ, г/сут | 0,5 [0,2; 0,8] | 0,7 [0,4; 1,0] | 0,7 [0,5; 1,2] | 1,3 [1; 3,3] | 0,351 |
| IgA, мг/дл | 184 [128; 190] | 180 [118; 237] | 132 [112; 182] | 126 [91; 164] | 0,418 |

Примечание. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (*Me* [Q1; Q3] или *M*±*SD* (95% доверительный интервал — ДИ). ИМС₁ — изолированный мочевой синдром (микрогематурия, протеинурия); ИМС₂ — изолированный мочевой синдром (макрогематурия, протеинурия); НефС — нефритический синдром; НС — нефротический синдром; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ПУ — протеинурия; Ig A — иммуноглобулин А.

Таблица 2. Сопоставление типов нефрита при пурпуре Шенлейна–Геноха по классификации ISKDC и балльной оценке по шкале SQC

Table 2. Matching of types of nephritis with Schönlein–Henoch purpura according to ISKDC score on the SQC scale

| Распределение по SQC | Тип по классификации ISKDC | | | | | | | | | | | |
|----------------------|----------------------------|---|---|---|---|---|-----|---|---|---|---|---|
| | II | | | | | | III | | | | | |
| Оценка, баллы | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 9 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| Число пациентов | 1 | 4 | 2 | 6 | 4 | 2 | 1 | 1 | 1 | 3 | 4 | 2 |

нем 4 балла при морфологической оценке состояния нефробиоптатов, в то время как пациенты, не достигшие ремиссии, имели на 2 балла больше. При изучении зависимости вероятности выявления ремиссии от балльных оценок по шкале SQC с помощью ROC-анализа получены кривые, представленные на рис. 1 и 2. Площадь под ROC-кривой составила $0,772 \pm 0,06$ (95% доверительный интервал — ДИ 0,655–0,89). Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Пороговое значение оценки по шкале SQC, в точке отсечения, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 5. При балльной оценке по шкале SQC ниже данной величины или равно ей прогнозировалась ремиссия заболевания. Чувствительность и специфичность метода составили 50 и 100% соответственно. Несмотря на статистически значимую вероятность достижения ремиссии при оценке менее 5 баллов по шкале SQC чувствительность данной модели не достигает 70%, т.е. для ее использования требуется дальнейшее изучение на более крупных выборках больных нефритом при пурпуре Шенлейна–Геноха.

Последним этапом исследования был выполнен анализ каждого показателя Оксфордской шкалы MEST-C в зависимости от достижения ремиссии, а затем и суммарной балльной оценки по Оксфорд-

Таблица 3. Балльные оценки по шкале SQC в зависимости от исхода

Table 3. Analysis of SQC scores influencing outcome

| Исход | Оценка по шкале SQC, баллы, (Me [ИКР]) | p |
|-------------------------|--|----------------------------|
| Отсутствие ремиссии (1) | 6 [6; 6] | |
| Частичная ремиссия (2) | 6 [5; 6] | 0,006 $p_{1-3} = 0,013$ |
| Полная ремиссия (3) | 4 [3; 5] | |

ской шкале в зависимости от исхода. Отдельные показатели M, E, C не оказывали статистически значимого влияния на конечную точку ($p=0,585$; $p=0,795$; $p=0,754$ соответственно). При сопоставлении показателя T в зависимости от достижения ремиссии нам не удалось выявить статистически значимых различий ($p=0,06$), однако шансы наличия фиброза интерстиция/атрофии канальцев в группе ремиссии были в 13 раз ниже, чем в группе без ремиссии, отношение шансов было статистически значимым (ОШ 0,08; 95% ДИ 0,01–0,87). При анализе S в зависимости от достижения ремиссии выявлены статистически значимые различия ($p=0,039$), т.е. S_0 был ассоциирован с наличием ремиссии, в то время как S_1 — с отсутствием. Результаты оценки влияния суммарной балльной оценки по Оксфордской шкале на достижение ремиссии представлены в табл. 4.

Согласно представленным в таблице данным при анализе суммарной балльной оценки по Оксфордской шкале в зависимости от достижения ремиссии установлены статистически значимые различия. У большинства пациентов, не достигших ремиссии, оценки по шкале MEST-C составили не менее 3 баллов, в то время как у детей с пол-

Таблица 4. Суммарная балльная оценка по Оксфордской шкале в зависимости от исхода

Table 4. Scoring analysis of the Oxford scale, depending on the outcome

| Исход | Суммарная оценка по Оксфордской шкале, баллы (Me [Q ₁ ; Q ₃]) | p |
|-------------------------|---|----------------------------|
| Отсутствие ремиссии (1) | 3 [3; 4] | |
| Частичная ремиссия (2) | 2 [1; 3] | 0,032 $p_{1-3} = 0,032$ |
| Полная ремиссия (3) | 2 [1; 2] | |

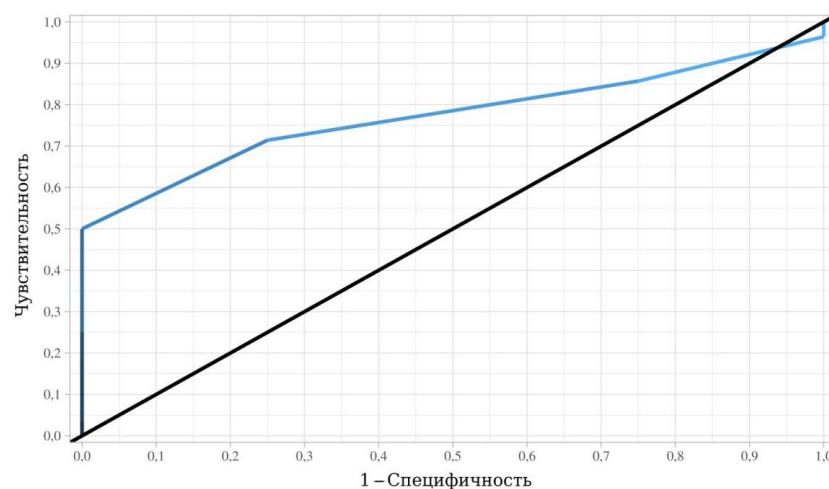


Рис. 1. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности достижения ремиссии от балльной оценки по шкале SQC.

Fig. 1. ROC-curve characterizing the dependence of the probability of achieving remission on SQC scale score.

ной ремиссией медиана значений достигала 2 [1; 2] балла. При оценке зависимости вероятности выявления ремиссии от суммарной балльной оценки по Оксфордской шкале с помощью ROC-анализа получены кривые, представленные на рис. 3 и 4. Площадь под ROC-кривой составила $0,75 \pm 0,099$ (95% ДИ 0,556–0,944). Полученная модель была статистически значимой ($p=0,012$). Пороговое значение суммы баллов по Оксфордской шкале в точке отсечения, которой соответствовало наивысшему значению индекса Юдена, составило 3. При сумме баллов ниже данной величины или равной ей прогнозировалась ремиссия. Чувствительность и специфичность метода составили 75 и 75% соответственно.

Обсуждение

Предметом нашего исследования был поиск наиболее предпочтительного варианта классификации морфологических изменений структуры нефрона при нефrite, обусловленном пурпурой Шенлейна–Геноха, для оптимизации тактики лечения больных данной категории. При сравнении трех способов гистологической оценки заболевания по классификации ISKDC показала наименьшую информативность. Некоторые авторы также сообщали о неблагоприятном исходе нефрита при пурпуре Шенлейна–Геноха у пациентов, имевших I и II типы нефрита по классификации ISKDC при длительном наблюдении, что подтверждает нашу гипотезу [4]. Мы считаем использование шкалы SQC ключевым звеном в построении прогностических моделей с достаточным уровнем чувствительности и специфичности, так как она включает 14 показателей, которые, помимо детального описания изменений в нефронах, предоставляют информацию об активности или хронизации процесса. Несмотря на то что в данном исследовании оценка по шкале SQC 5 баллов

имела высокую специфичность при недостаточной чувствительности, этот факт может быть обусловлен недостаточной статистической мощностью выборки, что служило причиной снижения репрезентативности полученных результатов. Тем не менее ряд исследований, включавших достаточное число пациентов, период наблюдения которых также превышал 2,5 года, сообщают об успешном использовании шкалы SQC по сравнению с классификацией ISKDC для прогнозирования исхода заболевания [13, 14]. Эти исследования включали большее число пациентов с III типом, а также с IV и V типами нефрита по классификации ISKDC, которые в нашей выборке отсутствуют. Вероятно, это послужило причиной того, что предиктором неблагоприятного прогноза была суммарная оценка ≥ 10 баллов. К ограничениям нашего исследования следует отнести его ретроспективный характер, а также гетерогенность больных.

В 2019 г. M. Koskela и соавт. [14] опубликовали результаты использования классификации ISKDC у 26 финских детей с нефритом при пурпуре Шенлейна–Геноха по сравнению с SQC при оценке первичной и повторной нефробиопсии, проведенной через 2,2 [2,0–2,3] года. Авторы показали, что морфологические данные при проведении первичной биопсии, классифицированные по ISKDC и SQC, в отношении исхода имеют большую прогностическую ценность, чем гистологические характеристики нефронов при повторной биопсии [14]. Несмотря на то что проведение повторной нефробиопсии имеет ряд этических и финансовых ограничений в Российской Федерации, это исследование характеризует важность своевременной морфологической диагностики при нефrite, обусловленном пурпурой Шенлейна–Геноха, что для нашей страны крайне актуально. Таким образом, оценка гистологической картины нефрита при пурпуре Шенлейна–Геноха

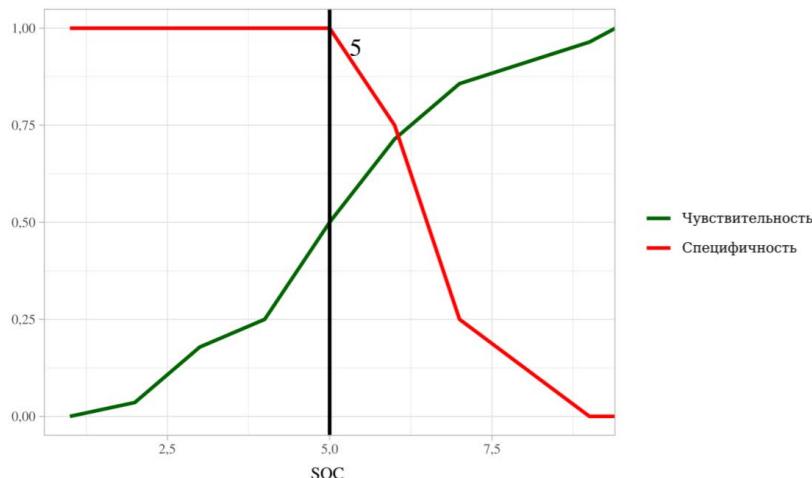


Рис. 2. Анализ чувствительности и специфичности достижения ремиссии от балльной оценки по шкале SQC.

Fig. 2. Analysis of the sensitivity and specificity of achieving remission according to the SQC scale score.

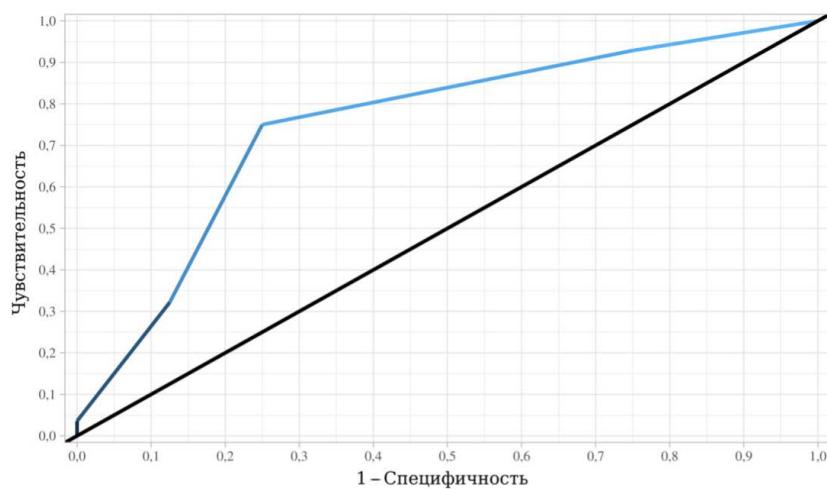


Рис. 3. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности достижения ремиссии от суммарной оценки по балльной шкале MEST-C.

Fig. 3. ROC-curve characterizing the dependence of the probability of achieving remission on MEST-C score.

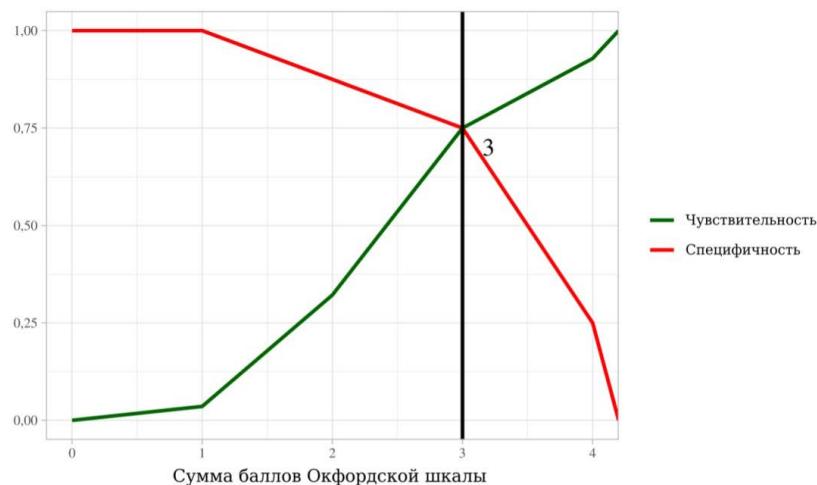


Рис. 4. Анализ чувствительности и специфичности показателя достижения ремиссии в зависимости от суммарной балльной оценки по Оксфордской шкале.

Fig. 4. Analysis of the sensitivity and specificity of achieving remission according to Oxford scale score.

требует не только подходящей классификации морфологических изменений, но и оперативного проведения нефробиопсии для увеличения диагностической ценности проводимого вмешательства.

Оксфордская классификация нефрита при пурпуре Шенлейна–Геноха изначально была внедрена у взрослых пациентов, когда С.Н. Kim и соавт. [15] предположили значение этой шкалы не только для пациентов с идиопатической IgA-нефропатией. Впоследствии шкала MEST-C начала изучаться в педиатрических когортах [11, 16, 17]. К. Xu и соавт. не только признали ее ценность для детей с пурпурой Шенлейна–Геноха, но и показали ее преимущества по сравнению с классификацией ISKDC: S и T показатели были использованы для оценки почечных исходов нефрита при пурпуре Шенлейна–Геноха. В результате метаанализа

485 печатных работ X. Luo и соавт. [16] доказали возможность использования шкалы MEST-C, особенно показателей E, S, T и C, которые рекомендованы пациентам с пурпурой Шенлейна–Геноха вне зависимости от возраста. В нашей работе суммарная оценка 3 балла и более стала предиктором неблагоприятного прогноза, однако небольшая доля (12%) этих больных среди общего числа пациентов также могла повлиять на результаты ROC-анализа. По сравнению со шкалой SQC шкала MEST-C учитывает только 5 показателей, которые не разделены по индексам активности и хронизации заболевания, поэтому оценка нефрита с помощью Оксфордской классификации нами предлагается как дополнение к шкале SQC. Для получения статистически значимых результатов влияния морфологических данных на исход почечных заболеваний требуется проведе-

ние многоцентрового исследования. Это поможет сформировать достаточный объем выборки и организовать более длительное наблюдение пациентов нефрологами.

Заключение

Практическое применение Оксфордской классификации MEST-C и новой полукаличественной

классификации SQC, по сравнению с классификацией ISKDC, для детей с нефритом при пурпуре Шенлейна–Геноха перспективно для прогнозирования неблагоприятного исхода почечного заболевания. При оценке у пациентов по шкале MEST-C 3 балла и более, а также оценке от 5 баллов по шкале SQC достижение ремиссии статистически значимо менее вероятно.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Chen J.Y., Mao J.H. Henoch–Schönlein purpura nephritis in children: incidence, pathogenesis and management. *World J Pediatr* 2015; 11(1): 29–34. DOI: 10.1007/s12519–014–0534–5
- Gardner-Medwin J.M., Dolezalova P., Cummins C., Southwood T.R. Incidence of Henoch–Schönlein purpura, Kawasaki disease, and rare vasculitides in children of different ethnic origins. *Lancet* 2002; 360: 1197–1202. DOI: 10.1016/S0140–6736(02)11279–7
- 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: 916–920. DOI: 10.1136/adc.2005.074641
- Ronkainen J., Nuutinen M., Koskimies O. The adult kidney 24 years after childhood Henoch–Schönlein purpura: a retrospective cohort study. *Lancet* 2002; 360: 666–670. DOI: 10.1016/S0140–6736(02)09835–5
- Goldstein A.R., White R.H., Akuse R., Chantler C. Long-term follow-up of childhood Henoch–Schönlein nephritis. *Lancet* 1992; 339: 280–282. DOI: 10.1016/0140–6736(92)91341–5
- Counahan R., Winterborn M.H., White R.H., Heaton J.M., Meadow S.R., Bluett N.H. et al. Prognosis of Henoch–Schönlein nephritis in children. *Br Med J* 1977; 2: 11–14. DOI: 10.1136/bmj.2.6081.262-d
- Davin J.C., Coppo R. Henoch–Schönlein purpura nephritis in children. *Nat Rev Nephrol* 2014; 10: 563–573. DOI: 10.1038/nrneph.2014.126
- Jelusic M., Sestan M., Cimaz R., Ozen S. Different histological classifications for Henoch–Schönlein purpura nephritis: which one should be used? *Pediatr Rheumatol Online J* 2019; 17: 10–019–0311-z. DOI: 10.1186/s12969–019–0311-z
- Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society, Roberts I.S., Cook H.T., Troyanov S., Alpers C.E., Amore A., Barratt J. et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: pathology definitions, correlations, and reproducibility. *Kidney Int* 2009; 76: 546–556. DOI: 10.1038/ki.2009.168
- Trimarchi H., Barratt J., Cattran D.C., Cook H.T., Coppo R., Haas M. et al. Oxford classification of IgA nephropathy 2016: an update from the IgA nephropathy classification working group. *Kidney Int* 2017; 91: 1014–1021. DOI: 10.1016/j.kint.2017.02.003
- Xu K., Zhang L., Ding J., Wang S., Su B., Xiao H. 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
- Koskela M., Ylinen E., Ukonmaanaho E.M., Autio-Harmainen H., Heikkila P., Lohi J. et al. The ISKDC classification and a new semiquantitative classification for predicting outcomes of Henoch–Schönlein purpura nephritis. *Pediatr Nephrol* 2017; 32: 1201–1209. DOI: 10.1007/s00467–017–3608–5
- Yel S., Dursun I., Pinarbaşı A.S., Günay N., Özdemir S., Şahin N. et al. Patient Outcomes of Henoch–Schönlein Purpura Nephritis According to the New Semiquantitative Classification. *Fetal Pediatr Pathol* 2020; 39(5): 381–389. DOI: 10.1080/15513815.2019.1658245
- Koskela M., Ylinen E., Autio-Harmainen H., Tokola H., Heikkilä P., Lohi J. et al. Prediction of renal outcome in Henoch–Schönlein nephritis based on biopsy findings. *Pediatr Nephrol* 2020; 35(4): 659–668. DOI: 10.1007/s00467–019–04415–3
- Kim C.H., Lim B.J., Bae Y.S., Kwon Y.E., Kim Y.L., Nam K.H. et al. Using the oxford classification of IgA nephropathy to predict long-term outcomes of Henoch–Schönlein purpura nephritis in adults. *Mod Pathol* 2013; 27: 972–982. DOI: 10.1038/modpathol.2013.222
- Luo X., Tan J., Wan D., Chen J., Hu Y. Predictability of the Oxford classification of IgA nephropathy in Henoch–Schönlein purpura nephritis. *Int Urol Nephrol* 2022; 54: 99–109. DOI: 10.1007/s11255–021–02861–3
- Li X., Tang M., Yao X., Zhang N., Fan J., Zhou N. et al. A clinicopathological comparison between IgA nephropathy and Henoch–Schönleinpurpura nephritis in children: use of the Oxford classification. *Clin Exp Nephrol* 2019; 23(12): 1382–1390. DOI: 10.1007/s10157–019–01777–8

Поступила: 07.04.22

Received on: 2022.04.07

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.