

© В.А. Добронравов, Т.О. Мужецкая, Д.И. Лин, З.Ш. Кочоян, 2019
УДК 616.61-02 : 612.017-036.8 (471)

doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-6-45-60

В.А. Добронравов^{1,2}, Т.О. Мужецкая¹, Д.И. Лин³, З.Ш. Кочоян³*

ИММУНОГЛОБУЛИН А-НЕФРОПАТИЯ В РОССИЙСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ: КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ПРЕЗЕНТАЦИЯ И ОТДАЛЕННЫЙ ПРОГНОЗ

¹Научно-исследовательский институт нефрологии, ²кафедра пропедевтики внутренних болезней с клиникой, ³лечебный факультет Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Определение особенностей распространенности, клинических и морфологических проявлений, а также прогноза IgA-нефропатии в российской популяции. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В ретроспективное исследование были включены случаи с диагнозом первичной IgA-нефропатии (IgAN) (возраст 34 ± 12 лет, мужчин – 55 %) в исследовании использовали демографические и клинические показатели, данные светомикроскопического и иммуноморфологического исследований, сведения о лечении. Регистрировали следующие исходы: наступление полной (ПР) или частичной ремиссии (ЧР), смерть от всех причин, необходимость заместительной почечной терапии (ЗПТ), снижение рСКФ < 15 мл/мин/1,73 м², снижение рСКФ ≥ 50 % от исходной. Оценку прогрессирования болезни и ассоциированных факторов проводили по композитной конечной точке, которая включала все три почечных исхода. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Средняя за период исследования частота новых случаев IgAN среди всех индикаторных биопсий и морфологически подтвержденных первичных иммунных гломерулопатий составила 20,5 и 31,7 % соответственно (с 2014 по 2019 г. – 23,2 и 41,5 %). На момент биопсии почки суточная протеинурия (СП) была 2,20 (1,10;4,40) г, рСКФ – 69 ± 32 мл/мин/1,73 м². Артериальную гипертензию и снижение рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м² отмечали в 75 и 36 % случаев соответственно. Распространенность гистологических изменений в соответствии с MEST-C классификацией была следующей: M1 – 40,5 %, E1 – 22,9 %, S1 – 70,2 %, T1 – 22 %, T2 – 9 %, C1 – 16,7 %, C2 – 4,4 %. Чаще находили сочетанные депозиты IgA и IgM (71,1 % случаев), реже – IgA и IgG (9,6 %). В периоде наблюдения зарегистрировано 6 смертей от всех причин (1,7 %). Кумулятивная доля не нуждавшихся в диализе случаев к 10 годам наблюдения составила 72 %, а случаев, не достигших композитной конечной точки прогноза, – 55 %. ПР зарегистрированы в 26 % случаев, ЧР – в 24 %. ПР/ЧР чаще наблюдали у пациентов, получивших иммуносупрессивную терапию в сравнении с больными на симптоматической терапии (60 % vs. 40 %, $p=0,001$), в том числе ЧР (31 и 16 %) и ПР (29 и 24 %). Независимыми факторами, связанными с негативным прогнозом, оказались: мужской пол, более молодой возраст, повышение среднего АД, снижение рСКФ, более выраженные гематурия, фиброз интерстиция/атрофия канальцев (≥ 50 %), перитубулярный капиллярит и наличие любых полулуний. В сравнении с когортами другой этнической или географической принадлежности анализируемую группу случаев IgAN отличали более выраженные клинико-морфологические проявления и более быстрое прогрессирование болезни. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** В российской популяции IgAN является наиболее распространенной гломерулопатией с выраженными клинико-морфологическими проявлениями болезни на момент диагностики и неблагоприятным прогнозом.

Ключевые слова: иммуноглобулин А-нефропатия, клинические проявления, морфология, темпы прогрессирования, прогноз, почечная выживаемость, факторы риска прогрессирования

V.A. Dobronravov^{1,2}, T.O. Muzhetskaya^{1,2}, D.I. Lin³, Z.Sh. Kochoyan³*

IMMUNOGLOBULIN A-NEPHROPATHY IN RUSSIAN POPULATION: CLINICAL AND MORPHOLOGICAL PRESENTATION AND LONG-TERM PROGNOSIS

¹Research Institute of Nephrology, ²Department of Propedeutics of Internal Diseases, ³Faculty of Medicine, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

AIM. The analysis of incidence, clinical and morphological manifestations, and the prognosis of IgA nephropathy in the Russian population. **PATIENTS AND METHODS.** Six hundred cases with primary IgA nephropathy (IgAN) from 1999 to 2019 were enrolled in the single-center retrospective study. Demographic and clinical parameters, morphology data, and the treatment were analyzed. Three hundred forty seven patients were included in follow-up study. The following outcomes were evaluated:

*Добронравов В.А. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корпус 54. Научно-исследовательский институт нефрологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова. Тел.: +7(812)338-69-01; E-mail: dobronravov@nephrolog.ru. ORCID: 0000-0002-7179-5520

*V.A. Dobronravov. 197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build 54. Research Institute of Nephrology, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University. Phone: +7(812)338-69-01; E-mail: dobronravov@nephrolog.ru. ORCID: 0000-0002-7179-5520

the occurrence of complete (PR) or partial remission (CR), death from all causes, the need for renal replacement therapy (RRT). The composite endpoint (RRT or eGFR decrease $\geq 50\%$ from the time of biopsy) was used to evaluate the risk of IgAN progression and associated factors. **RESULTS.** The period-average incidence of IgAN cases was 20.5 % of all indication biopsies and 31.7 % of primary immune glomerulopathies (with gradual increase to 41,5 % in last 5 years). At the time of the kidney biopsy, the proteinuria was 2.20 (1.10; 4.40) g/24h, eGFR – 69 ± 32 ml / min / 1.73 m². Proportions of cases with arterial hypertension and with eGFR <60 ml / min / 1.73 m² were 75 % and 36 %, respectively. The prevalence of histological changes in accordance with the MEST-C classification was as follows: M1 – 40.5 %, E1 – 22.9 %, S1 – 70.2 %, T1 – 22 %, T2 – 9 %, C1 – 16.7 %, C2 – 4.4 %. Combined deposits of IgA and IgM (71.1 % of cases) were more frequent compared to IgA and IgG (9,6 %). In the followup period (27 (11; 61) month), 6 deaths from all causes were registered (1.7 %). The 10-year cumulative renal survival was 75 % (by dialysis) and 55 % (by composite endpoint). PR registered in 26 % of cases, CR – 24 %. PR / CR was more frequent in patients who received immunosuppression compared with patients on renin-angiotensin system blockers only (60 % vs. 40 %, $p = 0.001$). In multivariable Cox regression the independent factors associated with the risk of IgAN progression were: male gender, a younger age, higher blood pressure and hematuria, lower eGFR, interstitial fibrosis/ tubular atrophy ($\geq 50\%$), peritubular capillaritis and the presence of any crescents. Compared to the cohorts of other ethnic or geographical affiliation, analyzed IgAN cases were found to have more severe clinical and morphological presentations and faster progression rate. **CONCLUSION.** While being the most common glomerulopathy, IgAN in the Russian population has more pronounced clinical and morphological presentations and an unfavorable prognosis.

Keywords: immunoglobulin A-nephropathy, clinical manifestations, morphology, renal survival, progression, prognosis, risk factors for progression

Для цитирования: Добронравов В.А., Мужежская Т.О., Лин Д.И., Кочоян З.Ш. Иммуноглобулин А-нефропатия в российской популяции: клинико-морфологическая презентация и отдаленный прогноз. *Нефрология* 2019;23(6):45-60. doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-6-45-60
For citation: Dobronravov V.A., Muzhetskaya T.O., Lin D.I., Kochoyan Z.Sh. Immunoglobulin A-nephropathy in Russian population: clinical and morphological presentation and long-term prognosis. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2019;23(6):45-60. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-6-45-60

ВВЕДЕНИЕ

IgA-нефропатия (иммуноглобулин А-нефропатия) является наиболее распространенной иммунной гломерулопатией в мире [1], которая патогенетически представляет собой повреждение почки в результате изменений иммунного ответа слизистых оболочек. Ключевым моментом в развитии болезни является минорная молекулярная перестройка в шарнирном участке секреторного IgA1 (иммуноглобулин A1), проявляющаяся в виде нарушения галактозилирования в структуре О-гликана [2, 3], что приводит к изменению конформации молекулы и приобретению свойств аутоантигена [4]. Необходимым условием для гиперпродукции галактозодефицитного IgA1 (Gd-IgA1) являются активация иммунных реакций слизистых и нарушение процессов секреции [5, 6]. Увеличение пула Gd-IgA1 в циркуляции приводит к образованию иммунных комплексов (ИК), основу которых составляют аутоантитела классов IgG, IgA (иммуноглобулин G, A соответственно) или IgM (иммуноглобулин M) к Gd-IgA1, CD89 (Fc α RI) и комплемента [7, 8]. Gd-IgA1-содержащие ИК вследствие большого молекулярного радиуса не могут быть подвергнуты естественному клиренсу в гепатоцитах [9]. В результате накопления Gd-IgA1 в циркуляции происходит депозиция IgA-содержащих ИК в мезангии и их взаимодействие с CD71 (рецептором к трансферину), что вызывает пролиферацию мезангиоцитов с последующей активацией системы комплемента, иммунных клеток и других резидентных

клеточных популяций, приводя к повреждению органа и формированию типичной морфологической картины болезни [10, 11]. Распространенность, клинико-морфологические проявления и прогноз IgA-нефропатии имеют значительные географические и расовые различия [12–16]. Многолетние клинические наблюдения течения случаев IgA-нефропатии позволили нам предположить, что болезнь в российской популяции может иметь существенные особенности распространенности, клинических и морфологических проявлений, а также прогноза. Это предположение стало основной гипотезой представляемого когортного исследования.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

В ретроспективное исследование были включены случаи с диагнозом первичной IgA-нефропатии, подтвержденным морфологически в результате проведения прижизненной биопсии почки в клинике Научно-исследовательского института нефрологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова за 20-летний период (с 01.08.1999 г. по 01.08.2019). Краткая схема дизайна исследования представлена на рис. 1.

Анализируемые показатели на момент установления диагноза (биопсии почки)

Демографические и клинические данные. На момент установления диагноза регистрировали следующие показатели: пол, возраст, рост, массу тела и ее индекс (ИМТ), креатинин сыворотки



Рисунок 1. Схема исследования и отбора больных.

Figure 1. Study design.

IgA – иммуноглобулин А; ЗПТ – заместительная почечная терапия; ↓СКФ – снижение скорости клубочковой фильтрации.

крови с определением расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ), выраженность эритроцитурии (подсчет при микроскопии осадка мочи), суточную потерю белка (СПБ), альбумин сыворотки крови, общий IgA, С3- и С4-фракции комплемента в сыворотке крови, систолическое и диастолическое артериальное давление (АД). НС (нефротический синдром) определяли при СПБ $\geq 3,5$ г/сут/1,73 м² в сочетании со снижением концентрации альбумина в сыворотке крови менее 30 г/л. Также регистрировали наличие клинически значимой хронической инфекции слизистых различных локализаций: верхних и нижних дыхательных путей, ЖКТ (желудочно-кишечного тракта), мочевыделительной системы (МВС), генитального тракта. Анамнестические данные о первых клинических проявлениях заболевания с расчетом периода времени, прошедшего до окончательной верификации диагноза, эпизодах макрогематурии.

Морфологические данные. Анализировали данные светооптического и иммуноморфологиче-

ского исследований. Для световой микроскопии были применены стандартные методики окрашивания срезов толщиной 4–6 мкм [17]. Оценивали распространенность гистологических изменений различных структур в пределах площади биоптата почки. Выраженность глобального и сегментарного склероза клубочков, клеточных, фиброзно-клеточных и фиброзных полулуний оценивали количественно (в % от общего числа клубочков в биоптате). Полуколичественной (балльной) оценке были подвергнуты: интерстициальный фиброз и тубулярная атрофия (ИФТА), воспаление интерстиция и перитубулярных сосудов (перитубулярный капиллярит, ПТК) (0 баллов – $\leq 5\%$; 1 балл – 6–24%; 2 балла – 25–49%; 3 балла – $\geq 50\%$). При иммунофлюоресцентной микроскопии также полуколичественно в баллах от 0 до 3 оценивали выраженность гломерулярных и экстрагломерулярных депозитов иммуноглобулинов G, M, A, С3-компонента комплемента (С3) и фибриногена (морфологические исследования выполнены канд. мед. наук В.Г. Сиповским, И.К. Клеминой).

Гистологические изменения отдельных структур в пределах площади биоптата почки также оценивали в соответствии с оксфордской классификацией [18, 19]: мезангиальную пролиферацию (M0 – не более чем в 50% клубочков, M1 – 50% и более; более трех клеток в мезангиальной области), эндокапиллярную пролиферацию (E0 – отсутствует, E1 – есть) и сегментарный склероз или адгезии петель капилляров к капсуле клубочка (S0 – нет, S1 – указывает на наличие), тубулярную атрофию/интерстициальный фиброз (T0 – менее чем 25% кортикальной зоны, T1 – 26–50% кортикальной зоны, T2 – более 50% кортикальной зоны); клеточные или фиброзно-клеточные полулуния (C0 – нет, C1 – $< 25\%$ клубочков, C2 – $\geq 25\%$ клубочков).

Наблюдение и исходы

Динамические клинические данные

Во временной точке, максимально удаленной от даты начала наблюдения, регистрировали следующие клинические показатели с оценкой их динамики: креатинин сыворотки крови с определением рСКФ, выраженность эритроцитурии (подсчет при микроскопии осадка мочи), СПБ, альбумин сыворотки крови, систолическое и диастолическое АД.

Терапия

Регистрировали данные о проведенной тонзиллэктомии и фармакотерапии: а) ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента и блокаторами рецептора ангиотензина II; б) иммуно-

супрессивную терапию (ИСТ) – кортикостероидами, циклоспорином, циклофосфамидом (ЦФ), препаратами микофеноловой кислоты (ММФ), азатиоприном.

Исходы

Анализировали развитие и сроки наступления следующих исходов: смерть от всех причин, терминальной почечной недостаточности (ТПН), требующей заместительной терапии (ЗПТ), снижение СКФ $\geq 50\%$ от исходной. Оценку прогрессирования болезни проводили по композитной конечной точке, которая включала оба почечных исхода.

Оценивали наступление полной или частичной ремиссии заболевания к моменту завершения наблюдения. Полную ремиссию определяли в случаях эритроцитурии менее 5 клеток в поле зрения в сочетании со снижением суточной протеинурии менее 0,5 г/сут (при исходной СПБ >1 г) или $<0,3$ г/сут (при исходной СПБ <1 г). Частичную ремиссию констатировали при снижении протеинурии более чем на 50% от исходного уровня и ее абсолютном значении менее 3,5 г/сут/1,73 м² при условии регресса гематурии не менее чем на 70%.

Статистический анализ

Для описательной статистики качественных параметров использовали частоты (доли, проценты). Непрерывные переменные выражены как среднее значение с его стандартным отклонением ($M \pm SD$) или как медиана с межквартильным размахом [Me (25%; 75%)] в зависимости от распределения признака. Межгрупповые различия в зависимости от типа переменных и характера распределения оценивали при помощи t -критерия Стьюдента, U -теста Манна–Уитни, χ^2 -критерия Пирсона и дисперсионного анализа. Для оценки связей между показателями применяли корреляционный анализ Спирмена.

Кумулятивные доли доживших до того или иного исхода рассчитывали по методу Каплана–Мейера с оценкой межгрупповых различий по критерию Манталя–Кокса. Случаи, достигшие исхода, включали в анализ как полные наблюдения, а случаи без исхода в период наблюдения – как цензурированные. Для анализа связей исследуемых показателей с риском наступления исхода применяли одно- и мультивариантные модели пропорциональных интенсивностей Кокса. Независимые переменные (клинические и морфологические показатели) для последующего использования в множественных регрессиях были предварительно отобраны в ходе одновариантного анализа из

всех изучаемых показателей. Из анализируемых клинических показателей в множественные регрессионные модели были включены только те, которые имели значение p для коэффициента регрессии $<0,05$. Из морфологических индексов для регрессионного моделирования были использованы только показавшие достоверную связь с исходом при корректировке регрессионной модели по совокупности значимых клинических факторов, имевших достоверные связи с риском изучаемого исхода. Для построения моделей использовали принудительное включение с последующим пошаговым исключением или без него, а также пошаговое включение независимых переменных. Показатели с существенным смещением распределения могли быть подвергнуты логарифмической трансформации перед включением в анализ. Различия, коэффициенты корреляции или регрессии считали достоверными при значении $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Распространенность IgA-нефропатии среди морфологически подтвержденных гломерулопатий

В анализируемом периоде в клинике НИИ нефрологии выполнено 2931 первичных биопсий нативных почек по различным показаниям. Из них признаки первичных гломерулопатий выявлены в 1893 случаях. Распространенность всех случаев IgAN (IgA-нефропатия) среди всех индикационных биопсий и морфологически подтвержденных первичных иммунных гломерулопатий составила 20,5 и 31,7% соответственно. Число вновь выявленных случаев имело отчетливую тенденцию к

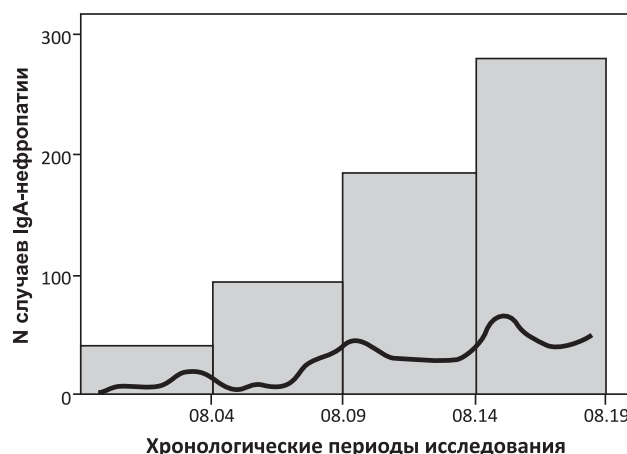


Рисунок 2. Случаи IgAN с впервые установленным диагнозом по пятилетним интервалам периода исследования (столбцы). Интерполяционная кривая отражает число случаев заболевания за каждый год исследования в хронологическом порядке. Figure 1. The number of IgA- nephropathy cases by 5-year time intervals (bars). Interpolation line indicates the annual number of IgA- nephropathy cases in chronological order.

Таблица 1 / Table 1

Доля новых случаев IgAN по временным периодам исследования
Incidence of IgA-nephropathy cases by periods of the study

Доля IgAN	До 08.2009	08.2009–08.2014	09.2014–08.2019
Среди всех биопсий	16,4	19,6	23,6
Среди первичных гломерулопатий	20,2	32,1	41,2

Примечание. IgAN – иммуноглобулин А-нефропатия.

Таблица 2 / Table 2

**Основные клинические параметры
больных с IgA-нефропатией на момент
верификации диагноза (n=600)**
**Baseline clinical data of IgA-nephropathy
patients (n=600)**

Показатель	Значение*
Возраст, годы	34±12
Мужской пол, %	55
ИМТ, кг/м ²	25,5±5
Месяцы от первых проявлений IgAN до биопсии	41 (10;116)
СПБ, г	2,20 (1,10;4,40)
СПБ >1 г, %	76
СПБ>3,5 г/1,73 м ² , %	30
Альбумин сыворотки, г/л	35,7±5,6
Нефротический синдром, %	9,3
Макрогематурия до биопсии, %	41
Эритроцитурия, клеток в поле зрения	9 (4;19)
Креатинин, ммоль/л	0,106 (0,082;0,140)
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	71±32
Стадии ХБП 1/2/3 _{AB} /4/5, %	31/32/25/7/4
Общий IgA сыворотки крови, г/л	3,5±1,3
Повышение IgA в циркуляции, %	10,6
С3 сыворотки крови, г/л	1,08±0,24
С4 сыворотки крови, г/л	0,24±0,07
Среднее АД максимальное, мм рт. ст.	116±20
Среднее АД, мм рт. ст.	99±20
Артериальная гипертензия, %	75
Воспалительные заболевания верхних дыхательных путей, %	55
Тонзиллит, %	49
Воспалительные заболевания нижних дыхательных путей, %	8
Воспалительные заболевания ЖКТ, %	48
Воспалительные заболевания нижних отделов МВС, %	10
Вагинит/цервицит, %	7**

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; СПБ – суточная потеря белка; IgA – иммуноглобулин А; С3 – С3 фракция комплемента; С4 – С4 фракция комплемента; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; ХБП – хроническая болезнь почек; АД – артериальное давление; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; МВС – мочевыделительная система.
 * Значения представлены как доли/проценты или как среднее значение с его стандартным отклонением (M±SD), или как медиана с межквартильным размахом [Me(25%;75%)].
 ** среди женщин.

увеличению в пределах хронологических периодов ретроспективного наблюдения (рис. 2).

Доля новых случаев IgAN по временным периодам исследования, представленная в табл. 1, имела отчетливую тенденцию к увеличению.

Клиническая презентация на момент верификации диагноза

В исследуемой группе пациентов преобладали лица мужского пола и молодого возраста. В большинстве случаев IgAN дебютировала лабораторными изменениями мочи и/или эпизодом макрогематурии. Медиана периода от первых симптомов до верификации диагноза составила 3,4 года. Большинство пациентов на момент биопсии почки имели существенную эритроцитурию и протеинурию, почти в каждом десятом случае отмечали развитие нефротического синдрома. У трети больных значения рСКФ были <60 мл/мин/1,73 м². Уровень С3 и С4 фракций комплемента, а также IgA в сыворотке крови у большинства пациентов соответствовал референсным значениям лаборатории (табл. 2).

У значительной доли больных отмечали хронические воспалительные заболевания ЖКТ, верхних дыхательных путей, в том числе тонзиллит. Реже встречались инфекции нижних отделов МВС, генитального тракта. Также для анализируемой когорты пациентов была характерна артериальная гипертензия (75%) (см. табл. 2).

Морфология IgAN и клиничко-морфологические корреляции

Оценка основных светооптических изменений в биоптате, в том числе в соответствии с MEST-C критериями, показала высокую распространенность фибропластических изменений клубочков, тубулярной атрофии и фиброза интерстиция. Из пролиферативных изменений часто выявляли диффузную мезангиальную и эндокапиллярную пролиферацию. Реже находили полулуния. Из гистологических изменений, не входящих в оксфордские критерии, обращала на себя внимание существенная распространенность воспалительной инфильтрации интерстиция и воспаления перитубулярных капилляров (табл. 3).

Гематурия, типичный клинический симптом

болезни, была связана с морфологическими индексами активности воспаления клубочков и интерстиция. Протеинурия и рСКФ имели достоверные связи со всеми основными гистологическими альтерациями, как с фибропластическими, так и с воспалительными. Среднее АД было положительно связано с фиброзом клубочков, тубулярной атрофией, а также с эндокапиллярной пролиферацией, воспалением интерстиция и перитубулярным капилляритом (ПТК) (табл. 4).

Мезангиальные депозиты IgA и C3 в каждом 5–6-м случае сочетались с фокально-сегментарными отложениями этого иммуноглобулина в стенке гломерулярных сосудов и, значительно реже, в мелких артериях и перитубулярных сосудах. Типичной находкой в исследуемой когорте были сочетанные депозиты IgA и IgM, но только в небольшой доле случаев – IgA и IgG. Нечасто депозиты C3 и фибриногена находили экстрагломерулярно (табл. 5).

Экстрамезангиальные депозиты IgA были, как правило, менее выражены, чем мезангиальные. Отложения IgA по базальным мембранам капилляров клубочка и в перитубулярных сосудах имели позитивную связь с выраженностью протеинурии ($p_{ANOVA} < 0,001$ в обоих случаях), но не гематурии. Это также было справедливо для случаев выявления в микрососудах клубочка и интерстиция IgM ($p_{ANOVA} = 0,01$ и $p_{ANOVA} = 0,007$), C3 ($p_{ANOVA} < 0,001$ и $p_{ANOVA} = 0,017$ соответственно), а также фибриногена ($p_{ANOVA} = 0,009$ и $p_{ANOVA} = 0,018$).

Наблюдение и исходы

Общая и почечная выживаемость

Когорта пациентов, наблюдавшихся после биопсии почки, существенно отличалась от случаев без последующего наблюдения по ряду клинических

Таблица 3 / Table 3

Доля новых случаев IgAN по временным периодам исследования Incidence of IgA-nephropathy cases by periods of the study

Показатель	Значение*
<i>Классификация Oxford (MEST-C)</i>	
Мезангиальная пролиферация (M1), %	40,5
Эндокапиллярная пролиферация (E1), %	22,9
Сегментарный склероз или адгезии (S1), %	70,2
Тубулярная атрофия/интерстициальный фиброз (T1–2), %	31
T1, %	22
T2, %	9
Полулуния клеточные/фиброзно-клеточные, %	16,7
C1, %	12,3
C2, %	4,4
<i>Другие изменения</i>	
Глобальный склероз, % от клубочков	13 (5;30)
Сегментарный склероз, % от клубочков	9 (0;17)
Полулуния фиброзные, %	7,7
Инфильтрация интерстиция, %	50,5
>25 % от площади интерстиция, %	14,8
Перитубулярный капиллярит, %	30,1

Примечание. M1 – мезангиальная пролиферация $\geq 50\%$ клубочков; E1 – наличие эндокапиллярной пролиферации; S1 – наличие сегментарного склероза; T1 – тубулярная атрофия/интерстициальный фиброз 26–50 % кортикальной зоны, T2 – тубулярная атрофия/интерстициальный фиброз $> 50\%$ кортикальной зоны; C1 – клеточные/фиброзно-клеточные полулунии $< 25\%$; C2 – $> 25\%$ клубочков.

* Значения представлены как доли/проценты или как среднее значение с его стандартным отклонением ($M \pm SD$), или как медиана с межквартильным размахом [$Me(25\%;75\%)$].

и морфологических проявлений IgAN: выраженности протеинурии и гематурии, рСКФ, частоте НС, сегментарного гломерулосклероза, эндо- и экстракапиллярным изменениям (табл. 6).

Медиана периода наблюдения составила 27 (11; 61) мес. Всего зарегистрировано 6 смертей от всех причин (1,7%). В период наблюдения 70 пациентов (20,2 %) достигли композитной конечной

Таблица 4 / Table 4

Корреляционный анализ клинических и морфологических показателей (приведены коэффициенты корреляции Спирмена и значения p, в скобках) Clinical and morphological correlations (Spearman R and p-values (in brackets))

Клинические индексы	Среднее АД*	рСКФ	СПБ	Гематурия
Глобальный склероз клубочков, %	0,295(<0,001)	–0,466(<0,001)	0,391(<0,001)	–0,035(NS)
Сегментарный склероз клубочков, %	0,155(<0,001)	–0,200(<0,001)	0,350(<0,001)	0,002(NS)
Полулуния (любые), %	0,044(NS)	–0,095(0,024)	0,249(<0,001)	0,151(<0,001)
Клеточные полулуния, %	0,051(NS)	–0,105(<0,001)	0,279(<0,001)	0,165(<0,001)
ИФТА, баллы	0,355(<0,001)	–0,573(<0,001)	0,390(<0,001)	–0,016(NS)
Инфильтрация интерстиция, баллы	0,288(<0,001)	–0,511(<0,001)	0,351(<0,001)	0,118(0,005)
Пролиферация мезангия, баллы	0,077(NS)	–0,148(<0,001)	0,190(<0,001)	0,135(0,001)
Эндокапиллярная пролиферация	0,150(<0,001)	–0,253(<0,001)	0,296(<0,001)	0,121(0,004)
ПТК, баллы	0,196(<0,001)	–0,412(<0,001)	0,373(<0,001)	0,110(0,009)

Примечание. ИФТА – интерстициальный фиброз + тубулярная атрофия; ПТК – перитубулярный капиллярит; СПБ – суточная потеря белка; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; АД – артериальное давление.

* Максимальное. NS – связь недостоверная ($p > 0,05$).

Таблица 5 / Table 5

Распространенность депозитов иммуноглобулинов, С3 и фибриногена в субструктурах почки (по данным иммунофлуоресцентного исследования)
Prevalence of deposits of immunoglobulins, C3 complement and fibrinogen in sub-structures of kidney (immunofluorescence)

Показатель	Частота выявления, %
IgA в мезангии	100,0
IgA по базальным мембранам	17,1
IgA в сосудах	4,0
IgA в капиллярах интерстиция	5,7
IgM в мезангии	71,1
IgG в мезангии	9,6
C3 в мезангии	98,0
C3 по базальным мембранам	13,8
C3 в сосудах	4,5
C3 в капиллярах интерстиция	6,6
Фибриноген в мезангии	21,4
Фибриноген по базальным мембранам	6,2
Фибриноген в капиллярах интерстиция	12,2

Примечание. IgA – иммуноглобулин А, IgM – иммуноглобулин М, IgG- иммуноглобулин G; C3 – C3 фракция комплемента

точки прогноза, из них в 65,7% была начата ЗПТ. Кумулятивная выживаемость без диализа к 10 годам наблюдения и кумулятивная доля случаев, и не достигших композитной конечной точки прогноза, составили 75 и 55% соответственно (рис. 3 А, В).

Лечение и ремиссии

Большинство больных (95%) получали лечение средствами, блокирующими компоненты РААС в соответствии с действующими рекомендациями [20, 21]. Непосредственно после верификации диагноза ИСТ была назначена 32% пациентов общей группы (n=600): монотерапия КС (23%) или КС в сочетании с другими препаратами (9%), в основном циклофосфамидом, ММФ и азатиоприном. Пропорция случаев на ИСТ из группы больных, имевших данные в периоде наблюдения (n=347), составила 46%. Их них на монотерапии КС – 31%, комбинированной ИСТ – 15%.

К моменту завершения наблюдения ремиссии зарегистрированы в 50% случаев: ПР – 26%, ЧР – 24%. Ремиссии чаще наблюдали у пациентов, получивших ИСТ, в сравнении с больными на симптоматической терапии (60% vs. 40%, p=0,001), в том числе ЧР (31% и 16%) и ПР (29% и 24%).

Почечная выживаемость не отличалась в группах больных, не получивших и получивших ИСТ (см. рис. 3 С)

Вместе с тем, группа пациентов на ИСТ имела более выраженные клинические и морфологические проявления IgAN. Эти различия касались протеинурии и развития НС, а также фибропластических и пролиферативных альтераций клубочков и интерстиция (табл. 7).

Факторы, ассоциированные с прогнозом

Сравнительный анализ показал существенные

Таблица 6 / Table 6

Клинические и морфологические показатели на момент биопсии почки в группах больных с последующим наблюдением и без наблюдения
Clinical and morphological data in patients with and without follow-up

Показатель	Без наблюдения n=253	Наблюдение n=347	p
Возраст, лет	34±13	35±12	0,70
Мужчины, %	56	55	0,83
Среднее АД максимальное, мм рт. ст.	115±20	117±19	0,24
Среднее АД, мм рт. ст.	100±28	99±11	0,39
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	80±30	65±32	<0,001
СПБ, г/сут	1,53 (0,77; 3,00)	2,86 (1,51; 5,61)	<0,001
Эритроцитурия, клетки микроскопически	15(6; 30)	20(9; 44)	0,004
Альбумин, г/л	37,1±4,8	34,8±5,9	<0,001
Нефротический синдром, %	7	21	<0,001
M1, %	37	43	0,14
E1, %	19	26	0,045
S1, %	61	77	<0,001
C1-2/клеточные полулуния, %	9	22	<0,001

Примечание. АД – артериальное давление, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации, СПБ – суточная потеря белка. M1 – мезангиальная пролиферация ≥50% клубочков; E1 – наличие эндокапиллярной пролиферации; S1 – наличие сегментарного склероза; C1 – клеточные/фиброзно-клеточные полулуния <25%; C2 – >25% клубочков. Значения представлены как доли/проценты или как среднее значение с его стандартным отклонением (M±SD), или как медиана с межквартильным размахом [Me(25%;75%)].

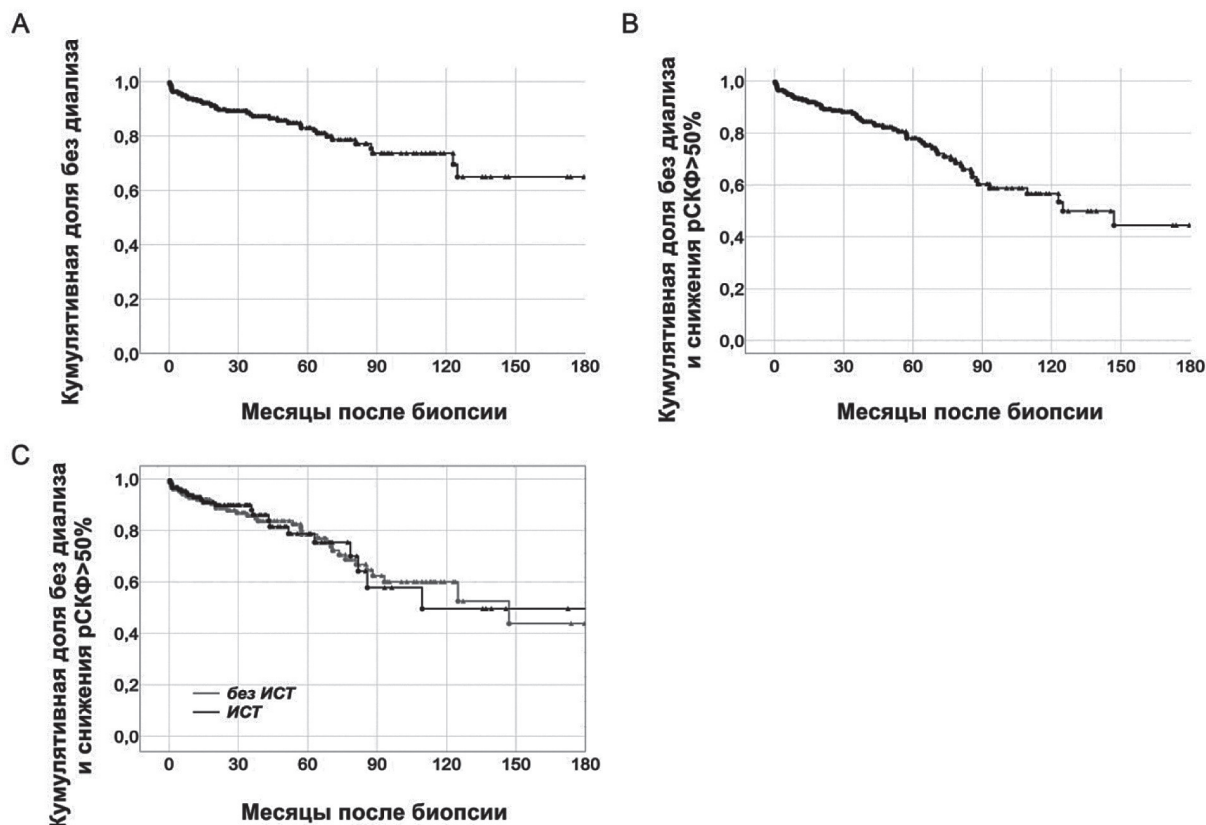


Рисунок 3. Кумулятивная почечная выживаемость: по потребности в ЗПТ (А), по композитной конечной точке (ЗПТ или снижение СКФ $\geq 50\%$) (В) и по композитной конечной точке в группах больных, не получивших (серая линия) и получивших (черная линия) иммуносупрессивную терапию (ИСТ) (С).

Figure 1. Cumulative renal survival: by RRT (A); by composite end-point (RRT or eGFR decrease $\geq 50\%$) (B); by composite end-point in patients who received and not received immunosuppression (C).

различия между случаями с прогрессированием IgA-нефропатии в сравнении с больными, не достигшими композитной конечной точки прогноза по многим из анализируемых клинических и морфологических показателей (табл. 8).

В регрессионной модели Кокса с включением только клинических показателей на момент биопсии почки с риском прогрессирования IgAN были независимо связаны пол, возраст, среднее АД, рСКФ, выраженность гематурии. Среди морфологических изменений с риском достижения композитной точки прогноза достоверно были ассоциированы: выраженные ИФТА (T2), ПТК, инфильтрация интерстиция, а также наличие любых полулуний и глобальный склероз клубочков. В окончательной модели с применением и клинических, и морфологических параметров независимыми факторами, связанными с негативным прогнозом, оказались: мужской пол, более молодой возраст, повышение среднего АД, снижение рСКФ, гематурия, ИФТА ($\geq 50\%$), выраженный ПТК и наличие любых полулуний. Остальные показатели независимой ассоциации с риском прогрессирования не имели (табл. 9).

ОБСУЖДЕНИЕ

Среди ограниченного числа отечественных исследований IgAN, которые представлены описаниями небольших серий наблюдений [22–24], нами представлено первое крупное когортное исследование, которое позволило получить детальные сведения о клинко-морфологических и прогностических аспектах IgAN в российской популяции.

Полученные данные свидетельствуют о том, что IgAN в России, как и других регионах мира, является наиболее частым вариантом иммунных гломерулопатий и наиболее частой патологией, выявляемой при детальной клинко-морфологической диагностике. Обращает на себя внимание отчетливый тренд увеличения доли вновь выявленных случаев болезни, которая существенно возросла в пределах сроков исследования, достигнув 41,5% среди первичных иммунных гломерулопатий и представляя почти каждый четвертый случай среди выполненных по всем показаниям биопсий почки. По этому показателю Россия существенно опережает большинство стран Азии, Европы и Америки [1, 16, 25, 26].

Таблица 7 / Table 7

**Клинико-демографические показатели в группах пациентов,
получавших и не получавших иммуносупрессивную терапию в периоде наблюдения**
**Clinical and demographic parameters in patients who received and not received
immunosuppression in the follow-up period**

Показатель	Без ИСТ, n=190	ИСТ, n=157	p
Возраст, лет	34±11	35±12	0,61
Мужчины	55	54	0,85
Среднее АД, мм рт. ст.	98±11	99±10	0,20
Среднее АД максимальное, мм рт.ст.	116±20	116±18	0,58
Тонзиллит, %	51	42	0,09
Тонзиллэктомия, %	13	17	0,33
Другие воспалительные заболевания респираторного тракта, %	42	51	0,22
Воспалительные заболевания ЖКТ, %	45	78	0,001
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	68±31	62±33	0,08
Гемоглобин, г/л	137±21	130±21	0,004
СПБ, г/сут	2,13(1,06; 3,91)	4,11(2,19; 7,48)	0,001
Эритроцитурия, клетки в поле зрения	19(7; 45)	22(12; 41)	0,07
Альбумин, г/л	36,3±4,9	32,9±6,4	0,001
Нефротический синдром, %	6	19	0,001
IgA, г/л	3,5±1,6	3,4±1,1	0,70
Блокаторы РАС, %	93	97	0,10
ПТК, %	26	57	0,001
Глобальный склероз, %	16(6; 33)	20(8; 36)	0,25
Сегментарный склероз, %	10(0; 19)	13(7; 20)	0,040
Полулуния (все типы), %	24	36	0,015
M1, %	38	49	0,040
E1, %	15	39	0,001
S1, %	73	82	0,048
T1–2, %	39	51	0,026
Клеточные полулуния, %	14	32	0,001

Примечание. АД – артериальное давление; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; СПБ – суточная потеря белка; п/зр – поле зрения микроскопа; IgA – иммуноглобулин А; РАС – ренин-ангиотензиновая система; ПТК – перитубулярный капиллярит; M1 – мезангиальная пролиферация ≥50 % клубочков; E1 – наличие эндокапиллярной пролиферации; S1 – наличие сегментарного склероза; T1 – тубулярная атрофия/интерстициальный фиброз 26–50 % кортикальной зоны; T2 – тубулярная атрофия/интерстициальный фиброз > 50 % кортикальной зоны; ИСТ – иммуносупрессивная терапия. Значения представлены как доли/проценты или как среднее значение с его стандартным отклонением (M±SD), или как медиана с межквартильным размахом [Me(25%;75%)].

Диагноз IgAN основан на выявлении характерных гломерулярных депозитов, а отсутствие рутинного иммуноморфологического исследования было главным фактором, отодвинувших возможность диагностики болезни в отечественной нефрологии на десятилетия. Очевидно, что в период с 70–90-х годов случаи IgAN скрывались, главным образом, под маской «мезангиально-пролиферативного гломерулонефрита». В начале периода, который покрывает представляемое исследование (в 2000-е годы), тенденцию к увеличению заболеваемости IgAN можно было бы объяснить внедрением методов иммуноморфологии в обычную диагностическую практику, а также с существенным увеличением числа выполняемых биопсий почки в рамках тенденций современной нефрологии к расширению показаний к проведению прижизненных морфологических исследо-

ваний. С другой стороны – нельзя исключить и действие внешних, популяционных факторов, которые могут быть связаны с изменениями образа жизни населения и требуют проведения отдельных исследований. Такие исследования могли бы быть сфокусированы, в первую очередь, на пищевых и инфекционных факторах, которые могут лежать в основе характерных для IgAN изменений иммунной системы слизистых оболочек [27–29].

Полученные данные позволяют сделать предварительные заключения о возможной заболеваемости IgAN. Принимая во внимание то, что в последнее пятилетие в НИИ нефрологии ежегодно выявляется около 45 случаев IgAN у резидентов Санкт-Петербурга, заболеваемость может составлять 8–10 случаев на 1 млн населения, что сопоставимо с европейскими данными [1]. Вместе с тем, данная оценка может быть значительно заниженной, по-

Таблица 8 / Table 8

**Клинические и морфологические показатели в группах пациентов
с прогрессированием и без прогрессирования IgA-нефропатии**
**Clinical and morphological data in groups with and without progression
of IgA-nephropathy**

Показатель	Без прогрессирования n=277	Прогрессирование n=70	p
Период наблюдения, мес	39 (11;57)	35 (8;70)	0,76
Возраст, годы	35±12	34±11	0,65
Мужской пол, %	52	68	0,017
Период от дебюта до биопсии почки	40 (9;120)	44 (15;136)	0,92
Среднее АД максимальное, мм рт. ст.	114±18	127±20	<0,001
Среднее АД, мм рт. ст.	98±11	103±10	0,001
Тонзиллит, %	49	38	0,10
Хронические заболевания дыхательных путей, %	49	30	0,006
Хронические заболевания ЖКТ, %	59	57	0,85
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	71±30	42±29	<0,001
СПБ, г	2,48 (1,30; 5,02)	4,34 (1,94; 7,09)	<0,001
Альбумин, г/л	35,0±5,8	33,7±6,0	0,09
Нефротический синдром, %	10	20	0,023
Иммуносупрессивная терапия, %	47	39	0,17
Гематурия, клеток в п/зр	19 (8;42)	25 (14;46)	0,031
Глобальный склероз, %	15 (6;27)	40 (13;70)	<0,001
Сегментарный склероз, %	10 (3;17)	17 (8;25)	<0,001
M1, %	37	65	<0,001
E1, %	24	30	0,37
S1, %	75	84	0,13
Атрофия канальцев/интерстициальный фиброз			
T0, %	68	22	<0,001
T1, %	29	39	0,10
T2, %	3	39	<0,001
C1–2 (клеточные полулуния), %	20	31	0,049
Полулуния любые, %	25	46	0,001
Инфильтрация интерстиция, %	51	76	<0,001
ПТК (выраженный), %	14	25	0,026
Блокаторы РАС, %	96	91	0,26
Иммуносупрессия, %	47	39	0,23

Примечание. АД – артериальное давление; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; СПБ – суточная потеря белка; п/зр – поле зрения микроскопа; M1 – мезангиальная пролиферация ≥50 % клубочков; E1 – наличие эндокапиллярной пролиферации; S1 – наличие сегментарного склероза; T1 – тубулярная атрофия/интерстициальный фиброз 26–50 % кортикальной зоны; T2 – тубулярная атрофия/интерстициальный фиброз > 50 % кортикальной зоны; C – клеточные и фиброзно-клеточные полулуния; C1 – клеточные/фиброзно-клеточные полулуния <25 %; C2 – >25 % клубочков; ПТК – перитубулярный капиллярит. Значения представлены как доли/проценты или как среднее значение с его стандартным отклонением (M±SD), или как медиана с межквартильным размахом [Me(25%;75%)].

сколько далеко не все случаи, имеющие характерные проявления болезни, подвергаются необходимой клинко-морфологической диагностике. Об этом свидетельствуют данные длительности периода персистирования симптомов IgAN до установления диагноза, медиана которого составила 41 мес. Основными объяснениями, по нашему опыту, являются недостаточная осведомленность практикующих нефрологов о данной проблеме, как следствие, низкая активность в отношении скрининга и выявления подозрительных случаев и настойчивость в подтверждении диагноза. Существенным ограничением в отечественной нефрологии так-

же являются распространенная и неприемлемая практика эмпирического синдромального лечения и низкая доля случаев гломерулопатий, подвергаемых клинко-морфологической диагностике, из-за отсутствия соответствующих ресурсов. С учетом высокой вероятности существенных региональных отличий распространенности и заболеваемости эпидемиология IgAN в РФ (Российская Федерация) должна стать предметом отдельных мультицентровых популяционных исследований. Такие данные могут быть критичны для планирования развития современной нефрологии в рамках превентивных подходов.

Таблица 9 / Table 9

Мультивариантный регрессионный анализ факторов, ассоциированных с прогрессированием IgA-нефропатии от момента биопсии почки (модель Кокса)
Multivariable regression analysis of factors associated with the progression of IgA-nephropathy (Cox models)

Модель	Показатели (единицы изменения)	Expβ (95 % ДИ)	p
Клинические переменные ^a	Возраст (1 год)	0,974 (0,949–0,999)	0,041
	Мужской пол	1,956 (1,131–3,382)	0,016
	Среднее АД максимальное (1 мм рт. ст.)	1,015 (1,002–1,029)	0,025
	рСКФ (1 мл/мин/1,73 м ²)	0,950 (0,937–0,963)	<0,001
	Ln (гематурии) (1 ед)	1,406 (1,121–1,762)	0,003
	Ln (протеинурии) (1 ед)	1,237 (0,893–1,714)	0,201
Морфологические переменные	M (M1 vs M0) ^b	1,679 (0,984–2,864)	0,058
	E (E1 vs E0) ^b	0,920 (0,502–1,685)	0,670
	S (S1 vs S0) ^b	1,472 (0,746–2,905)	0,265
	T (T1 vs T0) ^b	1,021 (0,452–2,309)	0,959
	T (T2 vs T0) ^b	4,579 (1,835–11,462)	0,001
	C (C1 vs C0) ^b	1,851 (0,960–3,569)	0,066
	C (C2 vs C0) ^b	1,068 (0,400–2,855)	0,895
	Глобальный склероз (1%) ^b	1,014 (1,001–1,027)	0,029
	Любые полулуния (vs отсутствие полулуний) ^b	1,939 (1,110–3,389)	0,020
	Инфильтрация интерстиция (1–24 % vs 0 %) ^b	1,418 (0,624–3,222)	0,405
	Инфильтрация интерстиция (≥25 % vs <25 %) ^b	2,465 (1,097–5,539)	0,029
	ПТК (умеренный vs нет) ^b	1,321 (0,630–2,770)	0,461
	ПТК (выраженный vs нет) ^b	2,590 (1,206–5,560)	0,015
Клинические + морфологические переменные ^c	Возраст (1 год)	0,964 (0,939–0,990)	0,006
	Мужской пол (vs. женский)	2,566 (1,448–4,548)	0,001
	рСКФ (1 мл/мин/1,73 м ²)	0,966 (0,953–0,979)	<0,001
	Ln(гематурии) (1 ед)	1,482 (1,166–1,884)	0,001
	Среднее АД максимальное (1 мм рт. ст.)	1,024 (1,010–1,040)	0,001
	ПТК (выраженный vs нет/умеренный)	2,422 (1,262–4,648)	0,008
	Тубулярная атрофия/фиброз интерстиция (T2 vs T0–1)	6,738 (3,542–12,817)	<0,001
	Любые полулуния (vs отсутствие полулуний)	2,078 (1,200–3,596)	0,009

Примечание. АД – артериальное давление; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; СПБ – суточная потеря белка; п/зр – поле зрения микроскопа; M0 – мезангиальная пролиферация не более чем в 50 % клубочков; M1 – мезангиальная пролиферация ≥50 % клубочков; E0 – отсутствует эндокапиллярная пролиферация; E1 – наличие эндокапиллярной пролиферации; S0 – нет сегментарного склероза; S1 – наличие сегментарного склероза; T0 – тубулярная атрофия менее чем 25 % кортикальной зоны; T1 – тубулярная атрофия/интерстициальный фиброз 26–50 % кортикальной зоны; T2 – тубулярная атрофия/интерстициальный фиброз > 50 % кортикальной зоны; C – клеточные и фиброзно-клеточные полулуния; C0 – нет клеточных/фиброзно-клеточных полулуний; C1 – клеточные/фиброзно-клеточные полулуния <25 %; C2 – >25% клубочков; ПТК – перитубулярный капиллярит; ДИ – доверительный интервал.

^a принудительное включение переменных с коррекцией модели по проведению ИСТ; ^b коррекция модели по всем клиническим показателям; ^c пошаговое включение/исключение (на шаге 0 все клинические и морфологические переменные с p<0,05) с коррекцией по проведению иммуносупрессивной терапии.

Гипотеза о вероятных особенностях IgAN в РФ, положенная в основу исследования, нашла подтверждение при анализе клинико-морфологических данных. В целом, клинические проявления IgAN соответствовали традиционным представлениям и были в подавляющем большинстве случаев представлены сочетанием протеинурии и гематурии. Вместе с тем, особенностью российской популяции больных с IgAN в сравнении с когортами из других регионов мира были существенно более выраженная протеинурия, более низкие значения рСКФ, а также распространенность дисфункции почек и гипертензии (табл. 10).

В изучаемой когорте по сравнению с европейскими данными [16] были также более выражены гистологические изменения, связанные с активными пролиферативными реакциями. Иммуноморфологическими особенностями IgAN в анализируемой группе были редкое выявление депозитов IgG и значительно более частое – IgM [30, 31]. Отложения IgA в стенке клубочковых капилляров, выявленные в каждом шестом случае, могут отражать течение более тяжелых форм болезни с формированием мембранопротеративного паттерна [32] и ухудшением прогноза [33].

Кроме того, в этом исследовании мы впервые

Таблица 10 / Table 10

**Клинико-морфологическая презентация
IgAN в РФ и других регионах мира**
**Clinical and morphological presentation
of IgAN in the Russian Federation
and other regions of the world**

Клинико-морфологические показатели	Россия (n=600)	Европа ¹⁶ (n=1147)	Азия ^{13,14,15,34,35} (n=4753)
Возраст, лет	35±17	36±16	33(25;45) ¹⁴ 32,9±12,0 ¹³ 32,7±11,6 ³⁴ 34±9 ¹⁵ 34(18;73) ³⁵
Артериальная гипертензия	75%	65%	11–39 ^{14,15,35}
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	69±32	73±30	67,6±27,6 ¹⁴ 78,5±26,2 ¹³ 89±33 ¹⁵ 85±32 ³⁵
рСКФ <60 мл/мин/1,73 м ²	41%	37%	21–27 ^{13,14,15}
Суточная протеинурия, г	2,5 (1,5–5,0)	1,3 (0,6–2,6)	1,3(0,56;2,5) ¹⁴ 0,89(0,51;1,59) ¹⁵ 1,3(0,5;18,4) ³⁵
Суточная протеинурия >3 г	37%	21%	7–9% ^{13,15}
Сегментарный склероз или адгезии (S1)	74%	70%	83% ³⁵
Тубулярная атрофия и фиброз интерстиция >25% (T1-2)	32%	25%	27,3–28,8 ^{13,35}
25–50% (T1)	22%	21%	23–24 ^{13,35}
>50% (T2)	9%	4%	3,3–5,8 ^{13,35}
Мезангиальная пролиферация >50% (M1)	41%	28%	43 ³⁴ –47,6 ¹³
Эндокапиллярная пролиферация (E1)	23%	11%	11–44,3 ^{13,35}
Полулуния до 25%, ≥25% (C1–2)	27%	11%	21,3–48% ^{14,35}
10-летняя почечная выживаемость			
Диализ	75%	НД	82–84,3% ^{13,14,15}
Диализ или снижение рСКФ>50%	55%	74%	НД

Примечание. рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; НД – нет данных. Значения представлены как доли/проценты или как среднее значение с его стандартным отклонением (M±SD), или как медиана с межквартильным размахом [Me(25%;75%)]. Надстрочные цифры – ссылки на оригинальные исследования.

получили данные о значительной распространенности экстрагломерулярных изменений при IgAN. В частности, обращала на себя внимание существенная частота выявления воспалительной инфильтрации интерстиция и воспаления перитубулярных капилляров, тесно связанных с основными клиническими проявлениями – артериальной гипертензией, дисфункцией почек, протеинурией и гематурией. Взаимодействие иммунцитов со

стенками капилляров интерстиция, наряду с иногда выявляемыми депозитами IgA, C3 и фибриногена, могут указывать на то, что часть случаев IgAN могут рассматриваться в рамках моноорганного васкулита, несмотря на отсутствие экстраренальных проявлений. Такие пациенты могут иметь менее благоприятный прогноз, поскольку в этом исследовании РТС (перитубулярный капиллярит) был определен как независимый фактор, ассоциированный с риском прогрессирования болезни (см. табл. 9).

IgAN традиционно считают болезнью с относительно благоприятным прогнозом. Такие представления в значительной степени были основаны на крупных когортных исследованиях, проведенных в Азии. 10- и 20-летняя почечная выживаемость в этих исследованиях составляет 82–84 и 64–70% соответственно [13–15, 34, 35]. Европейские данные, главным образом, недавно проведенное мультицентровое ретроспективное исследование VALIGA [16], показали значительно более низкую выживаемость (табл. 10), что может указывать на менее благоприятное течение болезни у белого населения. Эти данные отчасти подтверждены нами. Так, проведенный в рамках исследования анализ определенно показал, что почечная выживаемость в российской популяции существенно ниже, чем в азиатских регионах. Вместе с тем, кумулятивная доля случаев без прогрессирования (по потребности в диализе и снижению рСКФ>50%) к десяти годам наблюдения также была существенно меньше и в сравнении с европейской популяцией [16]. Наиболее вероятным объяснением таких существенных полученных данных могло бы быть позднее выявление с более выраженными фибропластическими изменениями клубочков и тубулоинтерстиция на момент первичной диагностики (биопсии почки), от которой был произведен расчет выживаемости. Напротив, распространенность гломерулосклероза и ИФТА (интерстициальный фиброз/тубулярная атрофия) в сравниваемых когортах [16] существенно не отличалась. Исследованная группа имела значительно более выраженные гистологические изменения, связанные с активными пролиферативными реакциями (см. табл. 10), что с учетом сравнимого объема терапии позволяет предполагать более агрессивное течение болезни в отечественной популяции. Особенности действия средовых факторов (например, распространенность и этиологии инфекций слизистых, питания), а также генетическая предрасположенность [36, 37] могут быть вероятными объясне-

ниями, требующими проведения дополнительных исследований.

Отдельной задачей исследования была идентификация структуры факторов, ассоциированных с отдаленным почечным прогнозом. Одной из выявленных при соответствующих анализах особенностей было то, что в исследуемой популяции среди основных клинических индексов выраженность протеинурии не была независимым предиктором прогрессирования IgAN. Вероятным объяснением может быть относительно небольшая пропорция случаев с низкой потерей белка с мочой (<1 г), которая, как правило, ассоциирована с более благоприятным прогнозом [38, 39]. Связь протеинурии с прогнозом в изучаемой когорте могла быть опосредована различными морфологическими изменениями, с которыми она была тесно связана при корреляционном анализе (см. табл. 4). Кроме того, исходная протеинурия может быть модифицирована как и гистологические индексы текущей активности болезни на фоне терапии [16, 40, 41], поэтому ее средние значения в период наблюдения представляются более существенными для прогнозирования исходов IgAN [42]. Также можно предполагать, среди пациентов со значительной протеинурией большее прогностическое значение имеют иные клинические и морфологические показатели, включая гематурию. Последняя, судя по тесным связям с гистологическими индексами активности (см. табл. 9), а также представлениям о ее патогенезе при IgAN является не менее существенным биомаркером прогрессирования болезни и требует клинического мониторинга, включая динамику на фоне проводимой терапии [42].

Полученные данные о прогностической значимости «оксфордской» классификация (MEST-C [18, 19]) значительно отличались от оригинальных данных и результатов валидирующих исследований [35, 43–47]. Из «оксфордских» показателей только ИФТА были достоверно связаны с отдаленным прогнозом в моделях, скорректированных по основным клиническим параметрам и лечению. Мы не исключаем, что классификация MEST-C имеет ограниченное применение у больных с существенной протеинурией, которая почти в $\frac{3}{4}$ случаев изучаемой когорты превышала 1 г/сут. Также известно, что расхождения в данных о связи морфологии с прогнозом связаны с индивидуальной оценкой поражений клубочков морфологами [48]. Как и некоторыми другими группами [49–51], нами были продемонстрированы независимые и высокодостоверные ассоциации с прогнозом ряда морфологических индексов,

не входящих в классификацию MEST-C. Среди них воспаление перитубулярных капилляров, а также наличие любых полулуний в биоптате почки. Вероятно, развитие MEST-C классификации, наряду с уточнением прогностического значения других гистологических изменений [52], позволит иметь более точную оценку прогноза IgAN. Вместе с тем, полученные данные пока оставляют вопрос о надежности использования MEST-C и соответствующих расчетов для прогнозирования течения IgAN [38, 53–57] в отечественной популяции и, вероятно, требуют проведения отдельных валидирующих исследований. До этого времени в нефрологической практике для первичной оценки темпов прогрессирования может быть использована определенная в этом исследовании структура клинко-морфологических факторов, ассоциированных с прогнозом IgAN.

Естественная эволюция клинических и морфологических проявлений IgAN может быть значительно изменена под влиянием лечения [42, 58–62], а развитие ремиссии может быть существенным модификатором прогноза. К моменту завершения наблюдения полные или частичные ремиссии зарегистрированы в 50% случаев, и были чаще у пациентов на ИСТ в сравнении с больными на симптоматической терапии. Эти данные, в целом, совпадают с результатами проспективных исследований, где частота ремиссий на ИСТ составляла 25–62% (включая полные ремиссии – 7,8–55,3%) [63–69]. В целом, неудовлетворительная доля ремиссий при IgAN определенно требует интенсификации исследований подходов к терапии IgAN, узловые моменты патогенеза которой теперь стали известны.

В задачи этого ретроспективного исследования не входил детальный анализ эффектов проводимой терапии, соответствовавшей отечественным и международным рекомендациям [20, 21]. Почти половина больных в анализируемой когорте получили тот или иной вариант иммуносупрессивной терапии (ИСТ), которая может существенно модифицировать темпы прогрессирования IgAN [63–65]. В рамках анализа прогноза и ассоциированных факторов нами получены данные об отсутствии различий в почечной выживаемости больных, получавших только симптоматическую терапию (на основе блокаторов ренин-ангиотензиновой системы) и ее комбинацию с ИСТ. Сделанные наблюдения, вероятно, не свидетельствуют о неэффективности иммуносупрессии при IgAN, поскольку подгруппа больных на ИСТ имела значительно более выраженные клинические и морфологические про-

явления IgA-нефропатии, предполагающие менее благоприятный прогноз.

Основным ограничением исследования был его ретроспективный характер, не позволяющий определить причинно-следственные связи между клинко-морфологическими параметрами и исходами болезни. В группе, имевшей результаты отдаленного наблюдения, были более выражены клинко-морфологические показатели на момент начала наблюдения. В результате полученные данные о выживаемости могут отличаться от реальных в сторону их некоторого занижения, поскольку рассчитаны для группы больных более высокого риска прогрессирования. Относительно небольшое число случаев, достигших конечной точки прогноза, не дало возможности проведения мультивариантного анализа потенциальных предикторов прогноза в группах с разной терапией (включая ИСТ), которая может существенно модифицировать прогностические влияния морфологических и клинических показателей [58]. Вместе с тем, для минимизации возможных эффектов этого ограничения все прогностические модели были скорректированы по проведению ИСТ. Оценка эффективности различных подходов к терапии IgAN в российской популяции с учетом особенностей ее течения, очевидно, должна быть целью отдельных исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование продемонстрировало, что в российской популяции IgAN является не только наиболее распространенной гломерулопатией, но и наиболее частным клинко-морфологическим диагнозом в практической нефрологии. Особенности болезни заключаются в более выраженных клинко-морфологических проявлениях и более быстрых темпах прогрессирования в сравнении с когортами другой этнической или географической принадлежности. Определение рациональных подходов к диагностике и лечению IgAN в рутинной клинической практике и на уровне управления здравоохранением следует считать важной задачей современной отечественной нефрологии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Schena FP, Nistor I. Epidemiology of IgA Nephropathy: A Global Perspective. *Semin Nephrol* 2018;38:435–442. doi: 10.1016/j.semnephrol.2018.05.013
2. Reily C, Ueda H, Huang ZQ et al. Cellular Signaling and Production of Galactose-Deficient IgA1 in IgA Nephropathy, an Autoimmune Disease. *Journal of Immunology Research* 2014. doi: 10.1155/2014/197548
3. Hiki Y, Odani H, Takahashi M et al. Mass spectrometry proves under-O-glycosylation of glomerular IgA1 in IgA nephropathy. *Kidney Int* 2001;59(3):1077–1085. doi: 10.1046/j.1523-1755.2001.0590031077.x
4. Tomana M, Novak J, Julian B et al. Circulating immune complexes in IgA nephropathy consist of IgA1 with galactose-deficient hinge region and antiglycan antibodies. *J Clin Invest* 1999;104(1):73–81. doi: 10.1172/JCI5535
5. Boyaka PN. Inducing Mucosal IgA: A Challenge for Vaccine Adjuvants and Delivery Systems. *J Immunol* 2017;199:9–16. doi: 10.4049/jimmunol.1601775
6. Muto M, Manfroi B, Suzuki H et al. Toll-Like Receptor 9 Stimulation Induces Aberrant Expression of a Proliferation-Inducing Ligand by Tonsillar Germinal Center B Cells in IgA Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2017;28(4):1227–1238. doi: 10.1681/ASN.2016050496
7. Robert T, Berthelot L, Cambier A et al. Molecular Insights into the Pathogenesis of IgA Nephropathy. *Trend Mol Med* 2015;12:762–775. doi: 10.1016/j.molmed.2015.10.003
8. Ben Mkaddem S, Benhamou M, Monteiro RC. Understanding Fc Receptor Involvement in Inflammatory Diseases: From Mechanisms to New Therapeutic Tools. *Front Immunol* 2019; 10: 1–12. doi: 10.3389/fimmu.2019.00811
9. Novak J, Julian BA, Tomana M et al. IgA Glycosylation and IgA Immune Complexes in the Pathogenesis of IgA Nephropathy. *Semin Nephrol* 2008;28(1):78–87. doi: 10.1016/j.semnephrol.2007.10.009
10. Wyatt RJ, Julian BA. IgA Nephropathy. *N Engl J Med* 2013; 368:2402–2414. doi: 10.1056/NEJMra1206793
11. Novak J, Tomana M, Matousovic K et al. IgA1-containing immune complexes in IgA nephropathy differentially affect proliferation of mesangial cells. *Kidney Int* 2005;67:504–513. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.67107.x
12. Kiryluk K, Li Y, Sanna-Cherchi S et al. Geographic Differences in Genetic Susceptibility to IgA Nephropathy: GWAS Replication Study and Geospatial Risk Analysis. *PLoS Genet* 8(6):e1002765. doi: 10.1371/journal.pgen.1002765
13. Moriyama T, Tanaka K, Iwasaki C et al. Prognosis in IgA Nephropathy: 30-Year Analysis of 1,012 Patients at a Single Center in Japan. *PLOS ONE* 2014;9(3). doi: 10.1371/journal.pone.0091756
14. Lee H, Kim DK, Oh KH et al. Mortality of IgA Nephropathy Patients: A Single Center in Korea. Experience over 30 Years. *PLOS ONE* 7(12):e51225. doi: 10.1371/journal.pone.0051225
15. Le W, Liang S, Hu Y et al. Long-term renal survival and related risk factors in patients with IgA nephropathy: results from a cohort of 1155 cases in a Chinese adult population. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:1479–1485. doi: 10.1093/ndt/gfr527
16. Coppo R, Troyanov S, Bellur S et al. Validation of the Oxford classification of IgA-nephropathy in cohorts with different presentations and treatments. *Kidney Int* 2014;86:828–836. doi: 10.1038/ki.2014.63
17. Roberts IS. Pathology of IgA nephropathy. *Nat Rev Nephrol* 2014;10:445–454. doi: 10.1038/nrneph.2014.92
18. Cattran DC, Coppo R, Cook HT et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification. A Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society. *Kidney Int* 2009;76(5): 534–545. doi: 10.1038/ki.2014.63
19. Trimarchi H, Barratt J, Cattran DC et al. IgAN Classification Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society; Conference Participants. Oxford Classification of IgA nephropathy 2016: an update from the IgA Nephropathy Classification Working Group. *Kidney Int* 2017;91(5):1014–1021. doi: 10.1016/j.kint.2017.02.003
20. Шилов ЕМ, Бобкова ИН, Колина ИБ, Камышова ЕС. Клинические рекомендации по диагностике и лечению IgA-нефропатии. *Нефрология*. Клинические рекомендации. Шилов ЕМ, Смирнов АВ, Козловская НЛ, ред. ГЭОТАР-Медиа, М., 2019; 175–190
21. Shilov EM, Bobkova IN, Kolina IB, Kamysheva ES. Klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu IgA-nefropatii. *Ne-frologiya*. Klinicheskie rekomendacii pod red. SHilov EM, Smirnov AV, Kozlovsky NL. GEOTAR-Media, M., 2019; 175–190. (In Russ.)

21. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. Chapter 10: Immunoglobulin A nephropathy. *Kidney Int Suppl* 2012;2:209–217. doi: 10.1038/kisup.2012.23
22. Дадык ЕА, Дадык АИ, Василенко ИВ. IgA-нефропатия: морфологическая характеристика, особенности клинического течения и прогноз. *Вестник неотложной и восстановительной медицины* 2008
- Dadyk EA, Dadyk AI, Vasilenko IV. IgA-nephropathy: morphological characteristics, features of clinical course and prognosis. *Vestnik neotlozhnoj i vosstanovitel'noj mediciny* 2008. (In Russ.)
23. Ракитянская АП, Рябов СИ, Рябова ТС, Арьев АП. Возрастные особенности морфометрических показателей у больных с IgA-нефропатией. *Клиническая геронтология* 2010
- Rakityanskaya AP, Ryabov SI, Ryabova TS, Ar'ev AP. Vozrastnye osobennosti morfometricheskikh pokazatelej u bol'nyh s IgA-nephropatiej. *Klinicheskaya gerontologiya* 2010. (In Russ.)
24. Рябова ТС, Ракитянская ИА. Экспрессия IL-10 в почечной ткани и клинико-морфологическая картина заболевания у больных с IgA-нефропатией. *Профилактическая и клиническая медицина* 2012
- Ryabova TS, Rakityanskaya IA. Ekspressiya IL-10 v pochechnoj tkani i kliniko-morfologicheskaya kartina zabolevaniya u bol'nyh s IgA-nephropatiej. *Profilakticheskaya i klinicheskaya medicina* 2012. (In Russ.)
25. Yeo SC, Goh SM, Barratt J. Is immunoglobulin A nephropathy different in different ethnic populations? *Nephrology (Carlton)* 2019;24(9):885–895. doi: 10.1111/nep.13592
26. Chang JH, Kim DK, Kim HW et al. Changing prevalence of glomerular diseases in Korean adults: a review of 20 years of experience. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(8):2406–2410. doi: 10.1093/ndt/gfp091
27. Coppo R. The Gut-Renal Connection in IgA Nephropathy. *Semin Nephrol* 2018;38(5):504–512. doi: 10.1016/j.semnephrol.2018.05.020
28. Zhu TT, Wang L, Wang HL et al. Helicobacter pylori participates in the pathogenesis of IgA nephropathy. *Ren Fail* 2016;38(9):1398–1404. doi: 10.1080/0886022X.2016.1216713
29. Floege J, Feehally J. The mucosa-kidney axis in IgA nephropathy. *Nat Rev Nephrol* 2016;12(3):147–156. doi: 10.1038/nrneph.2015.208
30. Heybeli C, Oktan MA et al. Clinical significance of mesangial IgM deposition in patients with IgA nephropathy. *Clinical and Experimental Nephrology* 2018;23(3):371–379. doi: 10.1007/s10157-018-1651-6
31. Dong J, Peng T, Gao J et al. A pilot and comparative study between pathological and serological levels of immunoglobulin and complement among three kinds of primary Glomerulonephritis. *BMC Immunology* 2018;19:18. doi: 10.1186/s12865-018-0254-z
32. Добронравов ВА, Смирнов АВ. Этиология и клинико-морфологическая презентация мембранопролиферативного гломерулонефрита в российской популяции. *Терапевтический архив* 2018;12:39–47. doi: 10.26442/00403660.2018.12.000007
- Dobronravov VA, Smirnov AV. Etiology and clinic-morphological presentation of membranoproliferative glomerulonephritis in Russian population. *Ter arh* 2018;12:39–47. (In Russ.) doi: 10.26442/00403660.2018.12.000007
33. Alvarado AS, Andeen NK, Brodsky S et al. Location of glomerular immune deposits, not codeposition of immunoglobulin G, influences definitive renal outcomes in immunoglobulin A nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2018;33:1168–1175. doi: 10.1093/ndt/gfx238
34. Akio Koyama, Masaki Kobayashi. Treatment of IgA Nephropathy: Present and Future. *Nephrology* 1997;3:633–799
35. Zeng CH, Le W, Ni Z et al. A Multicenter Application and Evaluation of the Oxford Classification of IgA Nephropathy in Adult Chinese Patients. *Am J Kidney Dis* 2012;60:812–820. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.06.011
36. Li M, Yu X. Genetic study of immunoglobulin A nephropathy: From research to clinical application. *Nephrology (Carlton)* 2018;23:26–31. doi: 10.1111/nep.13470
37. Feehally J, Barratt J. The Genetics of IgA Nephropathy: An Overview from Western Countries. *Kidney Dis (Basel)* 2015;1:33–41. doi: 10.1159/000381738
38. Berthouix F, Mohey H, Laurent B et al. Predicting the Risk for Dialysis or Death in IgA Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:752–761. doi: 10.1681/ASN.2010040355
39. Reich HN, Troyanov S, Scholey JW et al. Remission of Proteinuria Improves Prognosis in IgA Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:3177–3183. doi: 10.1681/ASN.2007050526
40. Shi SF, Wang SX, Jiang L et al. Pathologic predictors of renal outcome and therapeutic efficacy in IgA nephropathy: validation of the oxford classification. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6(9):2175–2184. doi: 10.2215/CJN.11521210
41. Liu LJ, Li GT, Zhou Y et al. Clinicopathologic Features and Outcomes in Endocapillary Proliferative IgA Nephropathy. *Nephron Clin Pract* 2010;115:161–167. doi: 10.1159/000312880
42. Sevilano AM, Gutiérrez E, Yuste C et al. Remission of Hematuria Improves Renal Survival in IgA Nephropathy *J Am Soc Nephrol* 2017;28(10):3089–3099. doi: 10.1681/ASN.2017010108.
43. Alamartine E, Sauron C, Laurent B et al. The Use of the Oxford Classification of IgA Nephropathy to Predict Renal Survival. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:2384–2388. doi: 10.2215/CJN.01170211
44. Yau T, Korbet SM, Schwartz MM et al. The Oxford Classification of IgA Nephropathy: A Retrospective Analysis. *Am J Nephrol* 2011;34:435–444. doi: 10.1159/000332223
45. Lee H, Sul Hee Yi, Mi Seon Seo et al. Validation of the Oxford Classification of IgA Nephropathy: A Single-Center Study in Korean Adults. *Korean J Intern Med* 2012;27:293–300. doi: 10.3904/kjim.2012.27.3.293
46. Tanaka S, Ninomiya T, Katafuchi R et al. Development and Validation of a Prediction Rule Using the Oxford Classification in IgA Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:2082–2090. doi: 10.2215/CJN.03480413
47. Kang SH, Choi SR, Park HS et al. The Oxford classification as a predictor of prognosis in patients with IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:252–258. doi: 10.1093/ndt/gfr295.
48. Bellur SS, Roberts ISD, Troyanov S et al. Reproducibility of the Oxford classification of immunoglobulin A nephropathy, impact of biopsy scoring on treatment allocation and clinical relevance of disagreements: evidence from the Validation of IGA study cohort. *Nephrol Dial Transplant* 2019;34(10):1681–1690. doi: 10.1093/ndt/gfy337
49. Rankin AJ, Kipgen D, Geddes CC et al. Assessment of active tubulointerstitial nephritis in non-scarred renal cortex improves prediction of renal outcomes in patients with IgA nephropathy. *Clin Kidney J* 2018;12:348–354. doi: 10.1093/ckj/sfy093
50. Sato R, Joh K, Komatsuda A et al. Validation of the Japanese histologic classification 2013 of immunoglobulin A nephropathy for prediction of long-term prognosis in a Japanese single-center cohort. *Clin Exp Nephrol* 2015;19:411–418. doi: 10.1007/s10157-014-1004-z
51. Okonogi H, Kawamura T, Joh K et al. A grading system that predicts the risk of dialysis induction in IgA nephropathy patients based on the combination of the clinical and histological severity. *Clin Exp Nephrol* 2019;23:16–25. doi: 10.1007/s10157-018-1657-0
52. Katafuchi R, Ninomiya T, Nagata M et al. Validation Study of Oxford Classification of IgA Nephropathy: The Significance of Extracapillary Proliferation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:2806–2813. doi: 10.2215/CJN.02890311
53. Barbour SJ, Coppo R, Zhang H et al. Evaluating a New International Risk-Prediction Tool in IgA Nephropathy. *JAMA Intern Med* 2019;179:942–952. doi: 10.1001/jamainternmed.2019.0600.
54. Chen T, Li X, Li Y et al. Prediction and Risk Stratification of Kidney Outcomes in IgA Nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2019;74:300–309. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.02.016.
55. Xie J, Kiryluk K, Wang W et al. Predicting Progression of IgA Nephropathy: New Clinical Progression Risk Score. *PLoS ONE* 2012;7:e38904. doi: 10.1371/journal.pone.0038904
56. Goto M, Wakai K, Kawamura T et al. A scoring system to

predict renal outcome in IgA nephropathy: a nationwide 10-year prospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:3068–3074. doi: 10.1093/ndt/gfp273

57. Bartosik LP, Lajoie G, Sugar L et al. Predicting progression in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2001;38:728–735. doi: 10.1053/ajkd.2001.27689

58. Soares MFS, Roberts ISD. Histologic Classification of IgA Nephropathy: Past, Present, and Future. *Seminars in Nephrology* 2018;38:477–484. doi: 10.1016/j.semnephrol.2018.05.017

59. Coppo R. Treatment of IgA nephropathy: Recent advances and prospects. *Nephrol Ther* 2018;1:13–21. doi: 10.1016/j.nephro.2018.02.010

60. Hotta O, Furuta T, Chiba S et al. Regression of IgA nephropathy: a repeat biopsy study. *Am J Kidney Dis* 2002;39:493–502. doi: 10.1053/ajkd.2002.31399

61. Tumlin JA, Lohavichan V, Hennigar R. Crescentic, proliferative IgA nephropathy: clinical and histological response to methylprednisolone and intravenous cyclophosphamide. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1321–1329. doi: 10.1093/ndt/gfg081

62. McIntyre CW, Fluck RJ, Lambie SH. Steroid and cyclophosphamide therapy for IgA nephropathy associated with crescentic change: an effective treatment. *Clin Nephrol* 2001;56:193–198

63. Tan L, Tang Y, Peng W et al. Combined Immunosuppressive Treatment May Improve Short-Term Renal Outcomes in Chinese Patients with Advanced IgA Nephropathy. *Kidney Blood Press Res* 2018;43:1333–1343. doi: 10.1159/000492592

64. Lv J, Zhang H, Wong MG et al. Effect of Oral Methylprednisolone on Clinical Outcomes in Patients With IgA Nephropathy The TESTING Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017;318:432–442. doi: 10.1001/jama.2017.9362

65. Yang YZ, Chen P, Liu LJ et al. Comparison of the effects of hydroxychloroquine and corticosteroid treatment on proteinuria in IgA nephropathy: a case-control study. *BMC Nephrology* 2019;20:297. doi: 10.1186/s12882-019-1488-6

66. Rauen T, Fitzner C, Eitner F et al. Effects of Two Immunosuppressive Treatment Protocols for IgA Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2018;29:317–325. doi: 10.1159/000489580

67. Hou JH, Le WB, Chen N et al. Mycophenolate Mofetil Combined With Prednisone Versus Full-Dose Prednisone in IgA Nephropathy With Active Proliferative Lesions: A Randomized Controlled Trial. *Am J Kidney Dis* 2017;69:788–795. doi: 10.1053/ajkd.2016.11.027

68. Chen S, Qing Yin, Song Ren et al. A comparison of the effectiveness of cyclophosphamide, leflunomide, corticosteroids, or conservative management alone in patients with IgA nephropathy: a retrospective observational study. *Scientific Reports* 2018;8:13663. doi: 10.1038/s41598-018-31727-5

69. Tatematsu M, Yasuda Y, Morita Y et al. Complete remission within 2 years predicts a good prognosis after methylprednisolone pulse therapy in patients with IgA nephropathy. *Clin Exp Nephrol* 2012;16:883–891. doi: 10.1007/s10157-012-0644-0

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

Сведения об авторах:

Проф. Добронравов Владимир Александрович, д-р мед. наук 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, дом 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, заместитель директора Научно-исследовательского института нефрологии по научной работе, профессор кафедры пропедевтики

внутренних болезней с клиникой. Тел.: +7(812)338-69-01; E-mail: dobronravov@nephrolog.ru. ORCID: 0000-0002-7179-5520

Мужецкая Татьяна Олеговна

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии, врач-нефролог. E-mail: tatyana.muzheckaya@gmail.com

Лин Дарья Игоревна

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6/8. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, лечебный факультет, студентка VI курса. Тел.: +7(812)338-70-36; E-mail: daryaspb1904@gmail.com

Кочоян Зинаида Шакроевна

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6/8. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, лечебный факультет, студентка VI курса. Тел.: +7(812)338-70-36; E-mail: zinshak@gmail.com

About the authors:

Prof. Vladimir A. Dobronravov, MD, PhD, DMedSci

Affiliations: 197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build 54. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Research Institute of Nephrology, Vice-Director, Department of Propedeutics of Internal Diseases, professor. Phone: +7(812)338-69-01; E-mail: dobronravov@nephrolog.ru. ORCID: 0000-0002-7179-5520

Tatyana O. Muzheckaya, MD

Affiliations: 197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build 54. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Research Institute of Nephrology, nephrologist. E-mail: tatyana.muzheckaya@gmail.com

Daria I. Lin, student

Affiliations: 197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st., 6/8. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Faculty of Medicine, 6-year student. Phone: +7(812)338-70-36; E-mail: daryaspb1904@gmail.com

Zinaida Sh. Kochoyan, student

Affiliations: 197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st., 6/8. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Faculty of Medicine, 6-year student. Phone: +7(812)338-70-36; E-mail: zinshak@gmail.com

Поступила в редакцию: 03.09.2019

Принята в печать: 06.11.2019

Article received: 03.09.2019

Accepted for publication: 06.11.2019