

## Иммуноглобулин А-нефропатия: современный взгляд на проблему и возможности терапии

В. В. Фомин, Ж. А. Муркаилова, И. С. Сабилов, И. Т. Муркамилов

**Резюме.** В представленном обзоре обсуждаются механизмы развития, вопросы диагностики и возможности терапии иммуноглобулин А-нефропатии (IgA-нефропатия). IgA-нефропатия представляет собой иммунокомплексное поражение клубочков, характеризующееся преимущественным отложением в мезангии иммуноглобулина А. IgA-нефропатия отвечает всем критериям иммуновоспалительного заболевания и является распространенным типом хронических гломерулонефритов во всех странах мира. Изменения молекулярной структуры IgA, нарушения процессов его гликозилирования и полимеризации, а также депонирование полимерного IgA в мезангии клубочков лежат в основе патогенеза заболевания. Различают первичные, вторичные, спорадические и семейные формы IgA-нефропатии. По клиническому течению выделяют классический, бессимптомный и атипичный варианты течения IgA-нефропатии. Клинические проявления IgA-нефропатии складываются из макро- или микрогематурии, протеинурии и артериальной гипертензии. Окончательный диагноз устанавливается с помощью нефробиопсии. Дифференциальный диагноз проводится между мочекаменной болезнью, опухолью почек, вторичной нефропатией, синдромом Альпорта, болезнью тонких базальных мембран. В лечении IgA-нефропатии используются блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, возможен положительный эффект тонзиллэктомии. Глюкокортикоиды и цитостатики рекомендуются при нефротической протеинурии, быстром прогрессировании заболевания или признаках активности почечного процесса при морфологическом исследовании. Прогноз благоприятен, хотя примерно у 40% пациентов через 15–20 лет наступает диализ-зависимая терминальная почечная недостаточность.

Иммуноглобулин А-нефропатия – это иммунокомплексный гломерулонефрит с преимущественным отложением в мезангии иммуноглобулина А (IgA) и развитием мезангиальной пролиферации [1]. Большой вклад в исследование проблем IgA-нефропатии внесли J. Berger и N. Hinglais, которые в 1968 г. впервые упомянули это заболевание в публикации под названием «Межкапиллярные отложения IgA-IgG» («Intercapillary Deposits of IgA-IgG») [2]. Характерным для всех случаев было отложение иммуноглобулинов А и G (IgA и IgG) в мезангии клубочков, а также гематурия [2]. В трудах И. Е. Тареевой подчеркивается, что IgA-нефропатия – самый частый морфологический тип гломерулонефрита, отвечающий всем критериям гломерулонефрита как иммуновоспалительного заболевания [3]. IgA-нефропатия характеризуется пролиферацией мезангиальных клеток, расширением мезангия, отложением иммунных комплексов (содержащих IgA и IgG) в мезангии и под эндотелием [1, 3]. Очевидно, что термин «IgA-нефропатия» используют для обозначения отдельной формы гломерулопатии, морфологическим вариантом которой является мезангиопролиферативный гломерулонефрит [1]. В наши дни в периодических изданиях IgA-нефропатия часто упоминается как болезнь Берже, синфарингитная гематурия [4]. IgA-нефропатия относится к мезангиопролиферативным гломерулонефритам [1]. По многочисленным сведениям IgA-нефропатия – это самая распространенная морфологическая форма среди первичных гломерулонефритов [1, 3, 4].

### Эпидемиология

Согласно положениям клинических рекомендаций Научного общества нефрологов России (НОНП) IgA-нефропатия может начинаться в любом возрасте, тем не менее пик заболеваемости приходится на второе и третье десятилетия жизни [1]. В публикации К. Т. Woo и соавт. (2019) отмечено, что в структуре первичных гломерулонефритов в 20 странах мира ведущее место занимает IgA-нефропатия [5]. Как и при других формах гломерулонефритов, IgA-нефропатией чаще страдают лица мужского пола [1, 3]. В целом по данным нефробиопсий IgA-нефропатия выявляется в 40% случаев [4]. По современным данным IgA-нефропатия может проявляться в спорадической или семейной форме [6]. Ранее было показано, что распространенность IgA-нефропатии в европейских странах и США составляет от 10% до 20%, тогда как в странах Азии частота обнаружения доходит до 40–45% [1]. Как показано на рис., высокие показатели распространенности IgA-нефропатии наблюдаются в Австралии, Японии и на Филиппинах, при этом сравнительно низкая распространенность заболевания регистрируется в Сингапуре, США и Индии [7].



По результатам исследования В. А. Добронравова и соавт. в российской популяции IgA-нефропатия также является наиболее распространенной гломерулопатией с выраженными клинико-морфологическими проявлениями болезни на момент диагностики и неблагоприятным прогнозом [8]. Отдельно следует отметить, что по данным регистров нефробиопсии IgA-нефропатия в 50% (13–60%) случаев рецидивирует в трансплантированной почке [9]. По последним сведениям через 20 лет после подтвержденного нефробиопсией диагноза IgA-нефропатия у 40% пациентов может привести к развитию терминальной стадии заболевания почек [6]. Кроме того, распространенность IgA-нефропатии варьирует в зависимости от географического региона, причем среди людей белой расы встречаемость заболевания выше, чем черной [4].

### Предрасполагающие факторы и патогенез

Инфекции верхних и нижних дыхательных путей, гастроэнтериты инфекционной природы, вакцинация, ультрафиолетовое облучение рассматриваются в качестве провоцирующего фактора IgA-нефропатии [1]. Некоторые формы системных заболеваний сопровождаются возникновением вторичной формы IgA-нефропатии. По данным А. Ю. Николаева и соавт. (2018) IgA-нефропатия в семьях носителей патологических генов и лиц с синдромом Альпорта встречается чаще и быстрее прогрессирует [10]. В литературе описан случай быстро прогрессирующей IgA-нефропатии, сопровождающейся обострением болезни Крона. У 18-летнего пациента, страдающего болезнью Крона и перенесшего гемиколэктомию, за четыре месяца до направления в нефрологическую клинику возникла диарея. При обследовании было установлено наличие протеинурии и микрогематурии с быстрым ухудшением функции почек [11]. Результат нефробиопсии показал картину IgA-нефропатии, после назначения пульс-терапии метилпреднизолоном с последующим переходом на прием его в высокой дозировке, а также пероральных цитостатиков функция почек у пациента восстановилась, а желудочно-кишечные симптомы были купированы [11]. Развитие IgA-нефропатии на фоне длительной терапии биологическим агентом – ингибитором фактора некроза опухоли-альфа (адалимумаб) у 39-летней пациентки, страдающей болезнью Крона, было описано А. К. Singh и его коллегами [12]. В ретроспективном исследовании N. Champetiaux и соавт. (2020) среди пациентов в основном мужского пола, страдающих анкилозирующим спондилитом и IgA-нефропатией, в 90% случаев выявлялся B27 аллель человеческого лейкоцитарного антигена (Human Leukocyte Antigens – HLA) [13]. У лиц с анкилозирующим спондилитом IgA-нефропатия приобретает быстро прогрессирующий характер, авторы утверждают, что это связано с отсутствием значимой эффективности ингибиторов фактора некроза опухоли-α (ФНО-α) [13]. Заслуживают отдельного внимания результаты недавнего сообщения о случае семейной средиземноморской лихорадки и IgA-нефропатии [14]. У 24-летнего мужчины с установленным 9 лет назад клиническим диагнозом «семейная средиземноморская лихорадка» отмечалась макрогематурия и острое повреждение почек, а при нефробиопсии выявлялась картина IgA-нефропатии [14]. Анализ гена *MEFV* обнаружил мутацию M694V. Как отмечают исследователи, терапия глюкокортикоидами дала положительный эффект в виде снижения протеинурии и прироста скорости клубочковой фильтрации [14].

Как подчеркивают российские и зарубежные исследователи, предрасположенность к IgA-нефропатии объясняется носительством определенных локусов системы *HLA*. В настоящее время обсуждаются три локуса с самым сильным сигналом в области главного комплекса гистосовместимости (Major Histocompatibility Complex – МНС): *HLA DQB1/DQA1/DRB1*, вовлеченные в процесс продукции антигена [4, 9]. Для семейных форм IgA-нефропатии были выделены следующие локусы МНС: 6q22–23 (*IGAN1*), 4q26–31 (*IGAN2*) и 17q12–22 (*IGAN3*) [1]. В недавнем сообщении D. Fu и соавт. (2020) был идентифицирован ген *ST6GAL1* как фактор восприимчивости к нефропатии, обусловленный депозитами IgA [15]. Показано, что полиморфизм гена *ST6GAL1* связан с чувствительностью к IgA-нефропатии и клиническим исходом в популяции пациентов с установленной нефробиопсией IgA-нефропатией [15]. F. Sallustio и соавт. отмечают, что при семейной форме IgA-нефропатии примерно 66% бессимптомных родственников имеют иммунологические дефекты в виде аномальной спонтанной

продукции IgA из мононуклеарных клеток периферической крови, а также повышенные уровни IgA и IgA1 в сыворотке крови [6]. Предполагается, что при IgA-нефропатии наблюдается активация янус-киназы, которая представляет собой семейство внутриклеточных нерецепторных тирозинкиназ, передающих цитокин-опосредованные сигналы через путь JAK-STAT (Janus kinase/signal transducers and activators of transcription) [16]. Так как дефицит галактозы IgA1 (Gd-IgA1) играет решающую роль в развитии IgA-нефропатии, рядом исследований показана роль активации иммунной системы посредством TLR9 (Toll-like receptor 9) в развитии дефицита галактозы [17]. Провоспалительный цитокин – интерлейкин-6 усиливает синтез Gd-IgA1 при IgA-нефропатии [17]. В экспериментальном исследовании показано, что активация TLR9 усиливает продукцию нефритогенного IgA, а также регулирующего пролиферацию лиганда A (APRIL) и интерлейкина-6 в спленоцитах мышей ddY и в IgA1-секретирующих клетках человека [17]. Авторы сделали вывод о том, что активация TLR9 усиливает синтез aberrантно гликозилированного IgA, что на мышинной модели IgA-нефропатии дополнительно усиливает повреждение почек [17]. Следовательно, APRIL и интерлейкин-6 синергически, а также независимо усиливают синтез Gd-IgA1 [17]. Предыдущие исследования показали, что уровень Gd-IgA1 в сыворотке крови повышен у пациентов с IgA-нефропатией, что диктует необходимость измерения уровня Gd-IgA1 [18]. В клинической практике оценка концентрации Gd-IgA1 в сыворотке крови может быть полезным диагностическим тестом и может служить предиктором почечных исходов при IgA-нефропатии [19]. В другом исследовании подчеркивается роль фермента трансглутаминазы 2 (TG2) при IgA-нефропатии [20]. TG2 играет также важную роль при некоторых патологиях, таких как целиакия. IgA-нефропатия характеризуется образованием нефротоксических комплексов IgA1 и растворимого CD89 (sCD89) комплекса [20]. Как правило, эти комплексы избыточно откладываются в почках. Исследователи показали, что комплексы IgA1-sCD89 вызывают активацию и пролиферацию мезангиальных клеток с активацией TfR1 (Transferrin Receptor 1) и TG2, связанной с особенностями IgA-нефропатии [20]. Это взаимодействие TG2-TfR1 усиливает мезангиальное отложение IgA1, способствуя развитию и прогрессированию воспаления [20]. Однако эти данные требуют дальнейшего целенаправленного исследования с учетом географии и расовой принадлежности лиц, страдающих IgA-нефропатией.

## Иммуноглобулин IgA

Ранее показано, что общий объем продукции IgA в организме человека превышает выработку вместе взятых антител всех остальных классов, составляя 66 мг в сутки на 1 кг веса тела, что при массе тела 75 кг близко к 5 г в сутки [21]. Поверхность слизистых человека, составляющая около 400 м<sup>2</sup>, постоянно контактирует со множеством вирусов, микробов, простейших и пищевых белков. Во внешних секретах мономерный IgA присутствует в небольших концентрациях, а доминирующими его формами являются димерные молекулы [21]. В. Б. Климович и М. П. Самойлович отмечают, что IgA представлен в организме 9 структурными вариантами [21]. Молекулы IgA относятся к двум подклассам – IgA1 и IgA2. Как показали исследователи, в сыворотке крови человека преобладают мономеры IgA1, синтезируемые клетками костного мозга [21, 22], тогда как лимфоидные ткани, ассоциированные со слизистыми, продуцируют димерные молекулы IgA1 и IgA2. На долю сывороточного IgA приходится 50% всего пула IgA, причем основную массу составляет мономерный IgA [21, 22]. Сывороточный IgA входит в фракцию гамма-глобулинов и составляет до 15% иммуноглобулинов сыворотки крови [21, 22]. Он обуславливает местный иммунитет, активирует комплемент по альтернативному пути. Здесь нужно отметить, что в отличие от IgM молекулы IgA лишены участка связывания C1q и потому могут активировать комплемент только по альтернативному пути [21]. Время полураспада IgA составляет 6–7 суток, что определяет целесообразную периодичность исследования крови [21]. По данным проведенных исследований клетки лимфоидных тканей, ассоциированные со слизистыми оболочками и экзокринными железами, синтезируют преимущественно димерные молекулы IgA, построенные из двух мономерных молекул IgA, соединенных между собой в области хвостовых участков [21, 22]. Как показывают результаты исследований, в развитии IgA-нефропатии важная роль отводится изменениям структуры молекулы IgA, обусловленным нарушением процессов ее гликозилирования и полимеризации и, как следствие, нарушением его взаимодействия с белками матрикса, рецепторами к IgA на мезангиальных клетках, с компонентами системы комплемента [21, 22]. Это приводит к депонированию полимерного IgA в мезангии, активации синтеза клетками почек различных цитокинов и факторов роста с развитием характерных морфологических изменений [1].

## Классификация

По данным исследований IgA-нефропатия может встречаться как изолированное заболевание почек, обозначаемое как первичная форма [1]. В некоторых случаях IgA-нефропатия развивается при ВИЧ-инфекции, геморрагическом васкулите, хронических гепатитах В и С [1], atopическом дерматите, псориазе, сахарном диабете, болезни Крона [11, 12], анкилозирующем спондилите, склеродермии, саркоидозе, муковисцидозе, туберкулезе, опухоли кишечника, раке легкого и поджелудочной железы и т. д. [14]. Вторичные формы IgA-нефропатии также могут развиваться у лиц с мембранозным гломерулонефритом [1]. Согласно российским рекомендациям различают несколько вариантов клинического течения IgA-нефропатии: классический, бессимптомный, атипичный [1].

## Клиническая картина

Клинические проявления IgA-нефропатии значительно варьируют от бессимптомной гематурии до быстро прогрессирующего нефрита [1, 3]. У большинства пациентов отмечается рецидивирующая гематурия,

возможно в сочетании с обострением либо острой инфекцией дыхательных путей [2].

В ряде случаев при эпизодах макрогематурии появляются боли в поясничной области [1]. Следует помнить, что появление микрогематурии при IgA-нефропатии более характерно для пациентов старших возрастных групп, тогда как у молодых лиц заболевание дебютирует с макрогематурией. Эпизоды гематурии могут совпадать с острым инфекционно-аллергическим заболеванием либо травмой [1]. Важно отметить, что при острых воспалительных заболеваниях IgA-нефропатия может проявляться нарушением азотовыделительной функции почек. Как правило, гематурия при IgA-нефропатии ассоциируется с протеинурией, величина которой не превышает 1 г/с [1]. В немногих случаях регистрируется нефротическая протеинурия. При первичной форме IgA-нефропатии может протекать бессимптомно и диагностироваться на стадии стойкой утраты фильтрационной функции почек [1]. Следовательно, на продвинутых стадиях IgA-нефропатии регистрируется повышение артериального давления [3]. Наличие артериальной гипертензии при IgA-нефропатии свидетельствует о длительном течении заболевания либо о наложении острой дисфункции почек или обострении почечного процесса. Как отмечают некоторые исследователи, степень гематурии при IgA-нефропатии во время наблюдения является независимым предиктором снижения функции почек после коррективки на клинические и гистологические параметры [23]. Показано, что увеличение степени микрогематурии было достоверно связано со снижением расчетной скорости клубочковой фильтрации от  $-0,81$  мл/мин/ $1,73$  м<sup>2</sup> (95% ДИ от  $-1,44$  до  $-0,19$ ,  $p = 0,01$ ) после коррективки времени наблюдения и протеинурии. Тяжелая микрогематурия, т. е. появление  $\geq 21$  эритроцитов в поле зрения, была связана с еще большим снижением расчетной скорости клубочковой фильтрации ( $-3,99$  мл/мин/ $1,73$  м<sup>2</sup>; 95% ДИ от  $-6,9411$  до  $-1,0552$ ,  $p = 0,008$ ) после аналогичных коррективок [23]. Ряд исследователей подчеркивают самостоятельную роль протеинурии как фактора снижения функции почек при IgA-нефропатии [24]. С другой стороны, величина суточной протеинурии ( $> 3$  г) у пациентов с IgA-нефропатией тесно коррелирует с гистоморфологическими изменениями тканей почек [24]. Прогрессирование IgA-нефропатии сильно варьирует и зависит от клинико-патологического фенотипа и продолжительности наблюдения [25]. В целом 4–40% пациентов прогрессируют до терминальной стадии заболевания почек в течение 10 лет [24].

## Диагностика и дифференциальная диагностика

В реальной клинической практике в диагностике IgA-нефропатии помогает сбор жалоб, анамнестических и объективных данных [1, 3]. Лабораторные исследования включают клинический анализ мочи, где появление эритроцитарных цилиндров указывает на повреждение клубочков [1]. По данным И. Н. Захаровой и соавт. (2019), эритроцитарные цилиндры могут содержать различное количество эритроцитов [26]. Эритроцитарные цилиндры обнаруживаются при большинстве клубочковых заболеваний, особенно у пациентов с пролиферацией гломерулярных клеток. Обнаружение восковидных цилиндров в анализе мочи, возможно, сигнализирует о снижении функции почек. Кроме того, наличие диз- и изоморфных эритроцитов в сочетании с липидными каплями в моче осадке указывает на тяжесть протеинурии. Физиологическая эритроцитурия составляет до двух эритроцитов в 1 мкл мочи, и она не оказывает влияние на цвет мочи [26]. Следующим шагом в верификации диагноза IgA-нефропатии является оценка суточной экскреции белка с мочой. Важно помнить, что при клубочковой протеинурии белок обнаруживается как в дневной, так и ночной моче. По данным Научного общества нефрологов России (НОНР) наряду с измерением уровня суточной протеинурии при IgA-нефропатии также необходима оценка соотношения белок/креатинин мочи [1]. У лиц старших возрастных групп дополнительно можно провести электрофорез белков мочи для исключения наличия моноклональных легких цепей [1]. Оценка суммарной азотовыделительной функции почек проводится по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration – сотрудничество в области эпидемиологии хронических заболеваний почек) в амбулаторно-поликлинических условиях, а в профильных стационарах целесообразно исследовать функцию почек по методике Реберга–Тареева. Главным условием проведения данной методики является обычный водный режим и объем суточного диуреза не менее 1000 мл. Окончательный диагноз IgA-нефропатии подтверждается по результатам морфологического исследования почечной ткани, полученной при нефробиопсии [1, 2]. Обнаружение гранулярных депозитов IgA в мезангиальной области клубочков склоняет чашу весов в пользу IgA-нефропатии. Кроме того, при проведении световой микроскопии выявляют очаговую или диффузную мезангиальную пролиферацию, расширение внеклеточного матрикса [1, 2]. Обнаружение интерстициального фиброза, атрофии канальцев, склероза сосудов указывает на далеко зашедший процесс и считается прогностическим маркером при IgA-нефропатии [1]. Весьма важным является одновременное проведение электронной микроскопии и иммунофлюоресцентного анализа образцов ткани почки, где обнаружение гранулярных депозитов IgA в мезангии и капиллярных стенках клубочков, нередко в сочетании с депозитами IgG и C3, свидетельствует в пользу IgA-нефропатии [1]. При IgA-нефропатии ведущим лабораторным симптомом является гематурия, в связи с чем ее следует дифференцировать с мочекаменной болезнью, опухолью почек, болезнью тонких базальных мембран, синдромом Альпорта, где также могут наблюдаться эпизоды гематурии [1, 3, 11, 14].

## Лечение и прогноз

Как и при других типах гломерулонефритов, при IgA-нефропатии важна модификация образа жизни и диеты. При активном течении заболевания или вторичной форме IgA-нефропатии может быть предложена гипоаллергенная диета, ограничение приема поваренной соли [1]. Диета с ограничением белка необходима при снижении скорости



клубочковой фильтрации ниже 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. На начальных этапах заболевания, особенно у лиц молодого возраста, возможно проведение тонзиллэктомии, так как после этой операции снижается уровень IgA в сыворотке крови [1]. Клинически это сопровождается редуцированием эпизодов макрогематурии и уменьшением протеинурии. Как указывают исследователи, тонзиллэктомия оправдана при частом обострении хронического тонзиллита [27, 28]. В настоящее время тонзиллэктомия с аденоидэктомией или без нее остается одной из самых распространенных оперативных процедур у детей [27]. В то же время в педиатрии показания к удалению миндалин остаются противоречивыми [27]. Согласно результатам последних исследований положительный эффект тонзиллэктомии связан с уменьшением продукции слизистой оболочкой аномально галактозилированных молекул IgA1 [27, 28]. Хотя бактериальный состав крипт миндалин сходен у пациентов с IgA-нефропатией и рецидивирующим фарингитом, состав перорального субгингивального микробиома может быть связан с риском развития IgA-нефропатии [27]. Тонзиллэктомия может модифицировать бактериальную среду и действовать локально, уменьшая риск прогрессирования заболевания при IgA-нефропатии. Роль тонзиллэктомии в уменьшении инфекций верхних дыхательных путей и модификации кишечного микробиома требует дальнейшего изучения [29]. Величина протеинурии и степень повышения артериального давления оказывают значительное влияние на почечную выживаемость при IgA-нефропатии. Пациентам с протеинурией менее 1 г/с или изолированной гематурией для торможения прогрессирования дисфункции почек рекомендуется использование ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) II [1]. В ретроспективном исследовании E. Russo et al. (2020) анализировались данные 145 пациентов с IgA-нефропатией [30]. В течение 67 ± 6 месяцев наблюдения у 33 пациентов (в 23% случаев) заболевание прогрессировало до этапа необходимости почечной заместительной терапии, а 9 пациентов (6%) умерли. Целесообразно отметить, что в данном исследовании 39% пациентов принимали иАПФ или БРА II, 45% – глюкокортикоиды и 16% – глюкокортикоиды и иммунодепрессанты [30]. Пациенты, которые достигли почечной конечной точки, имели более низкую исходную скорость клубочковой фильтрации и более высокую протеинурию в начале исследования [30]. Как отметили исследователи, низкие значения артериального давления были независимо связаны с уменьшением риска прогрессирования IgA-нефропатии без каких-либо признаков зависимости J-кривой даже при уровнях систолического артериального давления ниже 125 мм рт. ст. [30]. При трансформации протеинурии в нефротическую форму, быстром снижении функции почек или активности почечного процесса, подтвержденного с помощью нефробиопсии, рассматривается вопрос о назначении глюкокортикоидов и цитостатиков [1, 11, 14]. Метаанализ, проведенный J. Tap и соавт. (2020), показал преимущество терапии глюкокортикоидами при IgA-нефропатии [31]. Авторы метаанализа сделали вывод, что азатиоприн в сочетании с глюкокортикоидами может быть альтернативой иммуносупрессивной терапии при этом заболевании [31]. Такролимус может уменьшить протеинурию, но не способен улучшить функцию почек, и его побочными эффектами нельзя пренебрегать, а циклоспорин не показал превосходства в лечении IgA-нефропатии [31].

В сравнении с другими типами гломерулярных заболеваний течение IgA-нефропатии считают благоприятным. Приблизительно у 20–40% пациентов с IgA-нефропатией болезнь прогрессирует до терминальной стадии почечной недостаточности или возникает необходимость в почечной заместительной терапии в течение 15–20 лет. Риск терминальной почечной недостаточности высок при семейной и вторичной форме IgA-нефропатии [1]. Лечение вторичной IgA-нефропатии зависит от основного заболевания. При IgA-нефропатии в ассоциации со специфической инфекцией показана противовирусная терапия. Применение иммуносупрессантов оправдано при IgA-нефропатии в рамках геморрагического васкулита или активного спондилоартрита [10]. Завершая обзор литературных данных, можно сделать следующие выводы:

- 1) в настоящее время IgA-нефропатия является наиболее частым морфологическим типом гломерулонефритов, отвечающим всем критериям иммуновоспалительного заболевания;
- 2) заболеваемость IgA-нефропатией отмечается во всех возрастных категориях, причем чаще страдают лица мужского пола;
- 3) различают первичные, вторичные, семейные, классические, бессимптомные и атипичные формы IgA-нефропатии;
- 4) в развитии заболевания играют роль генетическая предрасположенность (HLA, MCH) и провоцирующие факторы (инфекции, инфекционно-аллергические и острые воспалительные заболевания, прием биологических агентов);
- 5) клиническая картина IgA-нефропатии вариabельна, возможно выявление изолированной гематурии, протеинурии, а также артериальной гипертензии при продолжительном течении заболевания;
- 6) диагноз базируется на результатах морфологического исследования тканей почек: выявление гранулярных депозитов IgA в мезангиальной области клубочков, при световой микроскопии – очаговая или диффузная мезангиальная пролиферация, расширение внеклеточного матрикса. Обнаружение интерстициального фиброза, атрофии канальцев, склероза сосудов указывает на далеко зашедший процесс и считается прогностическим маркером при IgA-нефропатии. IgA-нефропатию следует дифференцировать с мочекаменной болезнью, опухолью почек, болезнью тонких базальных мембран и синдромом Альпорта;
- 7) всем пациентам с IgA-нефропатией показаны ингибиторы АПФ или БРА II для замедления прогрессирования заболевания. При активном течении патологического процесса (артериальная гипертензия, нефротическая протеинурия) используются глюкокортикоиды и/или цитостатики. Прогноз благоприятен, наступление диализ-зависимой стадии заболевания происходит через 15–20 лет примерно у

## Литература/References

1. Шилов Е. М., Бобкова И. Н., Колина И. Б., Камышова Е. С. Клинические рекомендации по диагностике и лечению IgA-нефропатии // Нефрология. 2015; 19 (6): 83–92. [Shilov E. M., Bobkova I. N., Kolina I. B., Kamishova E. S. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu IgA-nefropatii [Clinical recommendations for diagnostics and treatment of IgA-nephropathy] // Nefrologiya. 2015; 19 (6): 83-92. (In Russian).]
2. Berger J., Hinglais N. Intercapillary deposits of IgA-IgG. Paris // J Urol Nephrol. 1968; 74: 694–695.
3. Шилов Е. М., Тареева И. Е., Иванов А. А. Течение и прогноз мезангиопролиферативного гломерулонефрита // Терапевтический архив. 2002; 6: 11–18. [Shilov E. M., Tareeva I. E., Ivanov A. A. Techenie i prognoz mezangioproliferativnogo glomerulonefrita [Progress and prognosis of mesangial proliferative glomerulonephritis] // Terapevtichesky arkhiv. 2002; 6: 11–18 (in Russian).]
4. De Menezes Neves P. D. M., Pinheiro R. B. B., Dias C. B. et al. Renal Outcomes in Brazilian Patients with Immunoglobulin A Nephropathy and Cellular Crescentic Lesions // Kidney Blood Press Res. 2020; 45: 431–441. <https://doi.org/10.1159/000507251>.
5. Woo K. T., Chan C. M., Lim C. et al. A Global Evolutionary Trend of the Frequency of Primary Glomerulonephritis over the Past Four Decades // Kidney Diseases. 2019; 5: 4: 247–258. <https://doi.org/10.1159/000500142>.
6. Sallustio F., Curci C., Di Leo V. et al. A New Vision of IgA Nephropathy: The Missing Link // International Journal of Molecular Sciences. 2020; 21 (1): 189. <https://doi.org/10.3390/ijms21010189>.
7. Jaryal A., Vikrant S. Clinical Profile and Outcome of IgA Nephropathy from a Tertiary Care Hospital in North India // Journal of The Association of Physicians of India. 2020; 68: 20.
8. Добронравов В. А., Мужецкая Т. О., Лин Д. И., Кочоян З. Ш. Иммуноглобулин А-нефропатия в российской популяции: клинко-морфологическая презентация и отдаленный прогноз // Нефрология. 2019; 23 (6): 45–60. <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2019-236-45-60>. [Dobronravov V. A., Muzhetskaya T. O., Lin D. I., Kochoyan Z. S. Immunoglobulin A-nefropatiya v rossiiskoi populyatsii: kliniko-morfologicheskaya prezentatsiya i otdalenniy prognoz [Immunoglobulin A-nephropathy in Russian population: clinical and morphological presentation and long-term prognosis] // Nefrologiya. 2019; 23 (6): 45–60. <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2019-236-45-60> (in Russian).]
9. Evangelista-Carrillo L. A., Monteón-Ramos F. Recurrencia de enfermedades glomerulares en trasplante renal // Revista Mexicana de Trasplantes. 2020; 9: S1: 86–90. <https://dx.doi.org/10.35366/93492>.
10. Николаев А. Ю., Малкоч А. В. IgA-нефропатия при системных заболеваниях, персистирующих инфекциях, хронических болезнях печени // Лечащий Врач. 2018; 1: 48–51. [Nikolaev A. Yu., Malkoch A. V. IgA-nefropatiya pri sistemnykh zabolevaniyakh, persistiruyuschikh infektsiyakh, khronicheskikh boleznyakh pecheni [IgA-nephropathy in systemic diseases, persistent infections, chronic liver diseases: literature review] // Lechaschi Vrach. 2018; 1: 48-51. (In Russian).]
11. Choi J. Y., Yu C. H., Jung H. Y. et al. A case of rapidly progressive IgA nephropathy in a patient with exacerbation of Crohn's disease // BMC nephrology. 2012; 13 (1): 84.
12. Singh A. K. B., Jeyaruban A. S., Wilson G. J., Ranganathan D. Adalimumab-induced IgA nephropathy // BMJ Case Reports CP. 2019; 12 (3): e226442. <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2018-226442>.
13. Champiaux N., Lioté F., El Karoui K. et al. Spondyloarthritis-associated IgA nephropathy // Kidney International Reports. 2020; 5 (6): 813–820. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.03.012>.
14. Yilmaz F., Keles M. Familial mediterranean fever and immunoglobulin A nephropathy: A case report and review of the literature // Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation. 2020; 31 (2): 537–541. <https://doi.org/10.4103/1319-2442.284033>.
15. Fu D., Zhong Z., Shi D. et al. ST6GAL1 polymorphisms influence susceptibility and progression of IgA nephropathy in a Chinese Han population // Immunobiology. 2020; 151973. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2020.151973>.
16. Tao J., Mariani L., Eddy S. et al. JAK-STAT Activity in Peripheral Blood Cells and Kidney Tissue in IgA Nephropathy // Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2020. <https://doi.org/10.2215/CJN.11010919>.
17. Makita Y., Suzuki H., Kano T. et al. TLR9 activation induces aberrant IgA glycosylation via APRIL-and IL-6 – mediated pathways in IgA nephropathy // Kidney International. 2020; 97 (2): 340–349. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.08.022>.
18. Mizerska-Wasiak M., Gajewski L., Cichon-Kawa K. et al. Serum GDIG1 levels in children with IgA nephropathy and Henoch-Schönlein nephritis // Central European Journal of Immunology. 2018; 43 (2): 162–167.
19. Irabu H., Shimizu M., Kaneko S. et al. Clinical Significance of Serum Galactose-Deficient IgA1 Level in Children with IgA Nephropathy // Journal of Immunology Research. 2020; 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/4284379>.
20. Abbad L., Monteiro R. C., Berthelot L. Food antigens and Transglutaminase 2 in IgA nephropathy: Molecular links between gut and kidney // Molecular Immunology. 2020; 121: 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2020.02.019>.
21. Климович В. Б., Самойлович М. П. Иммуноглобулин А (IgA) и его рецепторы. Медицинская иммунология. 2006; 8 (4): 483–500. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2006-4-483-500>. [Klimovich V. B., Samoilovich M. P. Immunoglobulin A (IgA) i ego retseptory [Immunoglobulin A (IgA) and its receptors] // Meditsinskaya immunologiya. 2006; 8 (4): 483–500. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2006-4-483-500> (in Russian).]
22. Kumar N., Arthur C. P., Ciferri C., Matsumoto M. L. Structure of the secretory immunoglobulin A core // Science. 2020; 367 (6481): 1008–1014. <https://doi.org/10.1126/science.aaz5807>.
23. Bobart S. A., Alexander M. P., Shawwa K. et al. The association of microhematuria with mesangial hypercellularity, endocapillary hypercellularity, crescent score and renal outcomes in immunoglobulin A nephropathy // Nephrology

- Dialysis Transplantation. 2019. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfz267>.
24. Moran S. M., Cattran D. C. Immunoglobulin A nephropathy: prognosis and management. 2019; 34 (7): 1099–1101. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy312>.
25. Hizon M. A. P., LiM R. S., Tan Z. K. et al. Epidemiology of glomerulonephritis in Southeast Asia: The gn-special (glomerulonephritis – singaporephilippines epidemiology cohorts in adults) study // Kidney International Reports. 2019; 4: S1–S437. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2019.05.408>.
26. Захарова И. Н., Османов И. М., Мачнева Е. Б. и др. Цилиндры в моче: что необходимо знать педиатру и нефрологу // Медицинский совет. 2019; 11: 118–125. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-11-118-125>. [Zakharova I. N., Osmanov I. M., Machneva E. B. et al. Tsilindry v moche: chto neobkhodimo znat pediatriu I nefrologu [Urinary cylinders: what pediatrician and nephrologist need to know] // Meditsinsky Sovet. 2019; 11: 118–125. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-11-118-125>. (In Russian).]
27. Trachtman H. Tonsillectomy for the Management of Immunoglobulin A Nephropathy // JAMA Netw Open. 2019; 2 (5): e194755. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.4755>.
28. Watanabe H., Goto S., Mori H. et al. Comprehensive microbiome analysis of tonsillar crypts in IgA nephropathy // Nephrol Dial Transplant. 2017; 32 (12): 2072–2079. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfw343>.
29. Cao Y., Qiao M., Tian Z. et al. Comparative analyses of subgingival microbiome in chronic periodontitis patients with and without IgA nephropathy by high throughput 16S rRNA sequencing // Cell Physiol Biochem. 2018; 47 (2): 774–783. <https://doi.org/10.1159/000490029>.
30. Russo E., Verzola D., Salvadio G. et al. Long-term blood pressure behavior and progression to end-stage renal disease in patients with immunoglobulin A nephropathy: a single-center observational study in Italy // Journal of Hypertension. 2020; 38 (5): 925–935. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002354>.
31. Tan J., Dong L., Ye D. et al. The efficacy and safety of immunosuppressive therapies in the treatment of IgA nephropathy: A network meta-analysis // Scientific reports. 2020; 10 (1): 1–11.

---

**И. Т. Муркамилов\***, \*\*, <sup>1</sup>, кандидат медицинских наук

**И. С. Сабиров\*\***, доктор медицинских наук, профессор

**В. В. Фомин\*\*\***, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН

**Ж. А. Муркамилова\*\***

\* Кыргызская государственная медицинская академия им. И. К. Ахунбаева, Бишкек, Кыргызстан

\*\* ГОУ ВПО Кыргызско-Российский славянский университет им. первого Президента России Б. Н. Ельцина, Бишкек, Кыргызстан

\*\*\* ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия

<sup>1</sup> Контактная информация: [murkamilov.i@mail.ru](mailto:murkamilov.i@mail.ru)

DOI: 10.26295/OS.2020.49.29.004

Иммуноглобулин А-нефропатия: современный взгляд на проблему и возможности терапии/ И. Т. Муркамилов, И. С. Сабиров, В. В. Фомин, Ж. А. Муркамилова

Для цитирования: Лечащий врач № 9/2020; Номера страниц в выпуске: 19-24

Теги: иммуновоспалительное заболевание, поражение почек, мезангиальная пролиферация