

# КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 612.017.1:616.61

DOI 10.23648/UMBJ.2017.27.7071

## ИММУНОГЛОБУЛИН А-НЕФРОПАТИЯ

Т.С. Кузнецова<sup>1</sup>, И.Г. Пащенко<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГУЗ Ульяновская областная клиническая больница, г. Ульяновск, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия

e-mail: kuznecovatatjana@yandex.ru

*В обзоре литературы представлены современные данные о частоте встречаемости, этиологии, патогенезе, клинической и морфологической диагностике, лечении и прогнозе IgA-нефропатии.*

*Отмечено, что IgA-нефропатия – достаточно частая форма хронического гломерулонефрита, диагностируемая чаще всего у лиц молодого и среднего возраста. Нередко протекает латентно в форме изолированного мочевого синдрома и при несвоевременной диагностике и лечении приводит к неблагоприятному прогнозу. Наиболее дискуссионными вопросами, вытекающими из анализа работ по IgA-нефропатии, являются: каковы сроки начала медикаментозной терапии таких больных после постановки диагноза, допустима ли выжидательная тактика в лечении, каковы показания для нефропротективной и иммуносупрессивной терапии, критерии эффективности лечения и прогноза заболевания.*

*Поскольку в литературе к проблемным вопросам нет единого подхода, существует необходимость изучения значимых сторон этого заболевания почек в условиях проспективного исследования.*

*Цель – обобщить и проанализировать публикации в отечественной и зарубежной литературе об IgA-нефропатии как одной из частных форм хронического гломерулонефрита, а также обосновать необходимость изучения отдельных проблемных вопросов по диагностике, лечению и прогнозу этого заболевания.*

**Ключевые слова:** IgA-нефропатия, хронический гломерулонефрит.

IgA-нефропатия (IgA-Н) – наиболее распространенная форма первичного поражения клубочков почек [1]. Впервые она была описана парижским врачом J. Berger в 1968 г. как доброкачественная рецидивирующая гематурия, проявляющаяся отложением IgA и IgG преимущественно в мезангии и в меньшей степени по ходу гломерулярной базальной мембраны (ГБМ) [2].

Частота выявления IgA-Н колеблется в широких пределах – от 4,7 до 52 % и составляет 5 случаев на 100 000 населения в год, варьируя в зависимости от географического региона: в Европе и США на эту форму гломерулонефрита (ГН) приходится от 39,4 до 60,0 % больных, в Австралии – до 46,5 %, в Азии – 67,5 % (первое место занимает Син-

гапур – 52 %), в Японии – 46 %, в Северной Индии – 10,37 %, в Южной Америке – 0,7 %, в странах Центральной и Южной Африки – 2–3,8 %, в Санкт-Петербурге IgA-Н выявляется у 52 % больных всеми формами заболеваний почек [3–5].

Среди форм ГН, явившихся причиной терминальной хронической почечной недостаточности (ТХПН) у жителей Австралии и Новой Зеландии, ведущее положение занимает IgA-Н – 28 %. В 15 % случаев она приводит к ТХПН в течение 15 лет [6]. У 20–30 % взрослых больных через 20 лет после постановки диагноза IgA-Н развивается ХПН, а у 11 % детей – через 15 лет [7]. Чаще развивается у представителей азиатской и европейской рас.

В детской популяции IgA-Н составляет от 19 до 48,5 % от всех форм ГН [8, 9].

Заболевание чаще выявляется в детском возрасте, но нередко и у взрослых [5, 10]. Лица мужского пола заболевают чаще [1, 10]. В Японии соотношение среди больных мужчин и женщин составляет 2:1, а в Северной Европе и США – 6:1 [11].

По нашим пока неопубликованным данным, встречаемость IgA-Н в Ульяновской области среди взрослого населения составляет 4,76 случая на 100 000 населения. Доля мужчин – 55,6 %, женщин – 44,4 %. Возрастной состав распределен следующим образом: до 20 лет – 8,8 %, от 21 до 40 лет – 40,0 %, от 41 до 60 лет – 44,4 %, более 61 года – 6,6 %.

**Этиология и патогенез.** IgA-Н расценивается в настоящее время как полиэтиологическое заболевание; как причины заболевания обсуждаются вирусные и другие инфекции, пищевые и эндогенные антигены, вакцины, глютен, микотоксин [10, 12]. В развитии заболевания могут принимать участие респираторные вирусы, ЦМВ, вирус Эбштейна–Барр, вирусы гепатитов В и С, герпес-вирусы, вирус Коксаки, хламидии [10, 12]. У 33 % больных выявляется только моноинфекция, а у 67 % – смешанная [12].

Для IgA-Н характерен высокий уровень генетической сложности. Большое значение имеет наличие аллелей, связанных с повышенной восприимчивостью к развитию нефропатии среди населения в целом.

Следует согласиться с мнением Б.И. Шулуто, который считает, что ГН, в т.ч. и IgA-Н, является полигенным, генетически детерминированным заболеванием [12]. У данной категории больных прослеживается семейный характер болезни. Приблизительно у 10 % пациентов один или несколько родственников также страдают этим заболеванием.

Развитие IgA-Н обусловлено определенным набором антигенов главного комплекса гистосовместимости HLA, в частности HLA BW35-антигеном (у 39–46 % больных) [10].

Наличие в гене мегзина последовательности 267 G/A является фактором риска развития нефропатии, а наличие генотипа SL/LL может служить фактором риска и дальнейшего прогрессирования ХПН у больных IgA-Н [5].

Характерна семейная и региональная встречаемость IgA-Н в США и в Европе. Лocus семейной нефропатии был выявлен в хромосоме 6q22-23 у жителей Америки и Италии [1, 13].

Выявление в биоптате почечной ткани депозитов IgA/IgG свидетельствует об иммунокомплексной природе заболевания. У 15–20 % пациентов мезангиальные депозиты содержат секреторный IgA1. Имеющиеся клинические данные выявили связь между перенесенной ранее инфекцией верхних дыхательных путей и депозицией секреторного типа IgA в почечной ткани. При этом наблюдалась ко-локализация IgA с маннозосвязывающим лектином, L-фиколином и C4d-компонентом системы комплемента, что свидетельствует об IgA-индуцированной активации системы комплемента по лектиновому (маннозному) пути.

В настоящее время отдельные вопросы патогенеза IgA-Н остаются открытыми и являются объектом многочисленных исследований [14–17].

Патогенетические механизмы развития и прогрессирования IgA-Н неоднородны. Выделяют 3 этапа развития почечного повреждения: депозиция IgA в мезангии; развитие повреждения в мезангиуме вследствие взаимодействия IgA1-содержащих комплексов со специфическими рецепторами и/или за счет привлечения компонентов комплемента; накопление иммунных комплексов (ИК) в мезангиальном пространстве гломерул и прогрессирование почечного повреждения [18].

В патогенезе IgA-Н определенную роль играет метаболизм IgA, вырабатываемого на поверхности слизистых оболочек внутренних органов, контактирующих с внешней средой; в костном мозге синтез IgA1 возрастает после вирусной инфекции или стимуляции вакцинацией [19].

В качестве фактора, инициирующего заболевание, рассматривается продукция «патогенного» IgA с последующим формированием ИК, имеющих повышенное сродство с мезангиальными клетками (МК) почечных клубочков, что в последующем приводит к формированию депозитов IgA в мезангиуме [14].

Образование ИК IgA1/IgG считается универсальным механизмом прогрессирования IgA-Н [20]. Прямое действие ИК на мезангиальную ткань вместе с повышенной активностью провоспалительных и профибротических медиаторов ведет не только к развитию мезангиальной пролиферации, но и к повреждению подоцитов и эпителия проксимальных канальцев, что морфологически проявляется сегментарным склерозом и тубулоинтерстициальным фиброзом, увеличением протеинурии, снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и повышением уровня артериального давления (АД) [14].

Биологические свойства IgA1 могут быть модулированы различными компонентами, в частности C3b и растворимой формой CD89 (sCD89). Комплексы IgA-sCD89, способные депонироваться в мезангиальном пространстве почечных клубочков, запускают развитие локальной воспалительной реакции [21].

При IgA-Н может наблюдаться нарушение связывания и выведения из организма IgA1. В норме мономерный сывороточный IgA выводится из организма путём связывания с азиалгликопротеиновым рецептором гепатоцитов (ASGPR). При IgA-Н формируются крупные ИК, не способные проходить через пространство Гиссе, поэтому они не достигают ASGPR гепатоцитов. Такие IgA-содержащие макромолекулы, не эффективно выводятся из циркуляции за счет ретикулоэндотелиальной системы, фильтруются и депонируются в МК [14].

Следующим этапом в развитии IgA-Н является взаимодействие IgA1-депозитов с клетками мезангиума, в результате чего происходит их пролиферация и увеличенный синтез мезангиального матрикса. Рассматриваются два возможных механизма повреждения почечной ткани, которые могут действовать самостоятельно или совместно: первый – непосредственно полимерный IgA1, взаимодействуя со специфическими IgA-связывающими рецепторами мезангиальных клеток (рецептор к трансферрину (CD71) и FcαR (CD89)), ведет к повреждению почечной ткани; второй – деструкция индуцируется за счет активации системы комплемента по

классическому, альтернативному и/или лектиноному механизмам.

В норме экспрессия CD71 в мезангиуме минимальна, тогда как у пациентов с IgA-Н уровень экспрессии данного рецептора возрастает и имеет прямую корреляционную зависимость с тяжестью течения заболевания. Необходимо отметить, что CD71 может связываться только с полимерным IgA1, что приводит к активации МК, их пролиферации и интенсивной продукции интерлейкина-6, трансформирующего фактора роста-бета и других цитокинов. Установлено, что блокировка CD71 с использованием моноклональных антител способствует снижению уровня IgA-индуцированной пролиферации мезангиальных клеток [22, 23].

Мезангиальные изменения могут быть следствием миграции моноцитов из сосудистого русла в мезангий. И то что принимается за пролиферацию, может быть инфильтрацией моноцитами крови, а также образование полулуний может быть проявлением моноцитарной инфильтрации. Содержащийся в моноцитах фибриногенный фактор стимулирует образование коллагена и избыточного количества мезангиальной ткани с формированием склероза [24].

Взаимодействие ИК, содержащих аберрантный IgA1, с рецепторами на МК ведет к воспалительным и фибротическим изменениям мезангиума, которые проявляются увеличением секреции компонентов экстрацеллюлярного матрикса и провоспалительных цитокинов, а также экспрессией специфических рецепторов к IgA1 [11]. У пациентов с IgA-Н отмечено увеличение продукции ИЛ-2, ИЛ-1β, фактора некроза опухолей-альфа (ФНО-α) и ИЛ-10 [25].

Активация ICAM на поверхности эндотелия капилляров и макрофагального антигена 1 (MAC-1) на поверхности лимфоцитов, моноцитов, а также лимфоцит-ассоциированный антиген 1 (LFA-1) способствуют трансэндотелиальной миграции моноцитов и лимфоцитов в клубочек [25]. Все это запускает неконтролируемое развитие лейкоцитарной инфильтрации, индуцирует клеточную пролиферацию и аккумуляцию элементов внеклеточного матрикса, что приводит к формированию гломе-

рулярного и интерстициального фиброза, определяющего прогрессирование IgA-Н [23].

В патогенезе IgA-Н участвует система перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты, развивающаяся при воспалительной реакции оксидативный стресс и индуцирующая развитие процессов воспаления и фиброза, тем самым способствующая началу клинических проявлений IgA-Н [26].

Активированные МК секретируют трансформирующий фактор роста-бета (ТФР-β), который способствует аккумуляции внеклеточного матрикса за счет увеличения синтеза матриксных белков, таких как коллаген, фибронектин, протеогликаны, а также торможения их деградации [27].

В заключении обзора литературы по этиологии и патогенезу нельзя было не обратить внимание на сведения о том, что отложения в мезангии клубочка как нормальных, так и ненормальных IgA недостаточно, чтобы вызвать повреждение клубочков. И у человека, и у экспериментальных животных описаны отложения IgA в мезангии без развития какого-либо заболевания [7]. Это может быть связано с тем, что в развитии IgA-Н принимают участие другие патогенетические механизмы, поэтому отложение только IgA не сопровождается образованием ИК, а следовательно, не приводит к развитию IgA-Н.

**Клиническая картина** IgA-Н весьма разнообразна. В 43,3 % случаев заболевание протекает латентно и выявляется случайно. Наряду с этим гематурическая форма встречается в 38 % случаев, а развитие нефротического синдрома – в 16,1 % [28].

Основные клинические проявления IgA-Н следующие:

– **гематурия** у больных IgA-нефропатией выявляется у 80 % больных. Установлено, что у 50 % из них наблюдается рецидивирующая макрогематурия, возникающая при лихорадочных респираторных заболеваниях в первые дни и даже часы болезни («синфарингитная» гематурия), реже после других заболеваний, вакцинации или тяжелой физической нагрузки [10, 16, 29]. Кроме того, наряду с гематурией может повышаться АД, наблюдаться лихорадка, иметь место острое почечное повреждение (ОПП);

– **протеинурия**. У 15–30 % больных на поздних стадиях заболевания может развиваться нефротический синдром. Он больше характерен для детей и подростков и встречается в 5 % случаев [16];

– **артериальная гипертензия** умеренной выраженности отмечается у 10–15% больных, на поздних стадиях у 30–35 % больных формируется нефрогенная АГ [5, 16]. Нередко (в 85,7 % случаев) дебют гематурического и смешанного вариантов IgA-Н проявляется выраженным повышением АД [30];

– **ОПП** может возникнуть на любой стадии заболевания, и предполагается, что в большинстве случаев оно может быть обусловлено не только поражением почечной ткани, но и закупоркой почечных канальцев эритроцитарными цилиндрами;

– **ХПН** развивается при длительном течении IgA-Н, в основном у пациентов с высоким риском. На сегодняшний день заболевание уже не расценивается однозначно доброкачественным, как было принято раньше, оно постепенно прогрессирует и ХПН развивается через 10–15 лет у 15–30 % больных. Около 25 % пациентов нуждаются в гемодиализе через 10 лет от начала заболевания.

Наиболее тяжелые поражения почек выявляются у пациентов, заболевание которых дебютировало нефротическим или нефритическим синдромом. Чаще всего при этом нарушение функции почек обратимо. Отёки и гипертензия выражены незначительно или умеренно. При высокой активности процесса и формировании полулуний возможно быстропрогрессирующее течение IgA-Н [9].

Дифференциальную диагностику болезни Берже следует проводить со вторичными IgA-Н как проявлениями более 30 заболеваний, а также с патологией мочевыводящих путей.

Основным методом **диагностики** IgA-Н является биопсия почечной ткани, показаниями для проведения которой являются повторные эпизоды макрогематурии у пациента с микрогематурией и протеинурией, особенно в сочетании с АГ и снижением СКФ [31].

При световой микроскопии выявляется пролиферация мезангиоцитов и расширение мезангия, сегментарный гломерулосклероз,

возможна эндокапиллярная пролиферация, очаговые некротические изменения и образование полулуний, фуксинофильные депозиты, преобладание в мезангии фагоцитирующих мезангиальных клеток. Методом иммунофлюоресценции выявляют отложения  $\lambda$ -легких цепей, преобладают IgA, C3, а также IgG, IgM различной выраженности [32]. При электронной микроскопии находят мезангиальные депозиты [9].

**Прогноз** больных IgA-Н различен и зависит не только от морфологической картины заболевания, но и от клинических, лабораторных данных дебюта заболевания (мочевина, протромбин,  $\alpha$ 2-глобулин крови и протеинурия, СКФ) [33]. Негативное влияние на прогноз заболевания оказывает возраст 35–40 лет, наличие обострений [34, 35]. Также на прогноз IgA-Н, кроме вышеперечисленных факторов, оказывает влияние частота и выраженность эпизодов макрогематурии [34, 36–38].

У детей, особенно при раннем начале, прогноз оценивают как более благоприятный, чем у взрослых [39].

К маркерам прогрессирования и плохого прогноза IgA-Н, по рекомендации Научного общества нефрологов России (2014), относятся:

- демографические: мужской пол, пожилой возраст на момент начала заболевания, ожирение, желтая раса, отягощенная наследственность по IgA-Н;
- клинические: АГ, ожирение;
- лабораторные: персистирующая протеинурия более 1 г/сут; гиперурикемия, гипертриглицеридемия, снижение СКФ на момент постановки диагноза;
- морфологические: сегментарный или глобальный гломерулосклероз; тубулоинтерстициальный склероз; IV или V класс по Naas; экстракапиллярная пролиферация, мезангиальная пролиферация, артериологипертрофия.

Морфологическими факторами, позволяющими судить о прогнозе заболевания, являются распространенность и выраженность мезангиальной пролиферации (неблагоприятный прогноз отмечается при диффузной выраженной мезангиальной пролиферации), процент клубочков со склеротическими из-

менениями и формированием полулуний, а также выраженность тубулоинтерстициальных изменений.

**В лечении IgA-Н** следует придерживаться клинических рекомендаций Научного общества нефрологов России, утвержденных на одном из съездов 18.12.2014.

Основная цель лечения IgA-Н состоит в том, чтобы добиться максимального замедления прогрессирования заболевания и отсрочки начала заместительной почечной терапии.

В соответствии с рекомендациями в лечении необходимо учитывать степень риска прогрессирования заболевания. Всех больных с IgA-Н следует разделять на группы риска: низкий, умеренный, высокий.

**Низкий риск:** пациенты без протеинурии или с протеинурией  $<0,5$  г/сут, нормальным АД, нормальной СКФ.

**Умеренный риск:** пациенты с протеинурией  $>>0,5$ –1,0 г/сут и сохранной функцией почек и/или с умеренно сниженной СКФ (но не менее 50 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) и/или с АГ.

**Высокий риск:** пациенты с протеинурией  $>3$  г/сут и/или СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>; пациенты с быстро прогрессирующим гломерулонефритом.

Пациентам с изолированной гематурией, а также с сочетанием гематурии с минимальной протеинурией ( $<0,5$  г/сут), нормальной СКФ и отсутствием АГ лечение не показано. Они должны находиться под наблюдением нефролога и раз в 6–12 мес. проходить обследование (оценка протеинурии, уровня креатинина, СКФ, АД) для своевременного выявления показаний к началу терапии.

При персистировании протеинурии  $>0,5$  г/сут показана нефропротективная терапия. Возможно присоединение рыбьего жира.

При протеинурии нефротического уровня или персистировании протеинурии  $>1$  г/сут (несмотря на терапию и АПФ/блокаторами рецепторов ангиотензина II (БРА) в течение 3–6 мес. и адекватный контроль АД) и СКФ  $>50$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> показана иммуносупрессивная терапия.

Нефропротективная терапия проводится иАПФ или БРА при протеинурии от 0,5 до 1 г/сут.

При протеинурии  $>1$  г/сут рекомендуется длительное лечение иАПФ или БРА с повышением дозы препаратов в зависимости от АД. Согласно рекомендациям повышение дозы иАПФ и БРА следует проводить до максимально переносимых с тем, чтобы достичь уровня протеинурии  $<1$  г/сут.

При персистировании протеинурии около 1 г/сут, несмотря на 3–6-месячную терапию иАПФ или БРА и адекватный контроль АД, рекомендуется использование рыбьего жира. Нефропротективный эффект иАПФ и БРА может проявиться через 2–3 года от начала их использования [40].

Пациентам с персистирующей протеинурией  $>1$  г/сут (несмотря на 3–6-месячное оптимальное поддерживающее лечение иАПФ/БРА, адекватный контроль АД) и СКФ более 50 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> предлагается проведение 6-месячного курса монотерапии кортикостероидами (ГКС). При отсутствии ответа на монотерапию кортикостероидами тактика дальнейшей иммуносупрессивной терапии не определена, соответствующие рандомизированные клинические исследования не проводились. ГКС эффективны при длительном лечении низкими дозами (внутри 0,5 мг/кг/сут в течение 6–12 мес.) [40, 41].

У больных IgA-Н с СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> не рекомендуют использовать иммуносупрессивные препараты, за исключением случаев IgA-Н с полулуниями и быстрым снижением функции почек.

У отдельных больных применение ГКС в сочетании с циклофосфамидом или азатиоприном снижает активность IgA-Н, однако отсутствует доказательная база влияния данной терапии на отдаленный прогноз.

При IgA-Н с быстро прогрессирующим ухудшением функции почек и выявлением в биоптате полулуний более чем в 50 % клубочков следует применять кортикостероиды и циклофосфамид по схеме, аналогичной схеме лечения АНЦА-васкулитов.

Не рекомендуют использовать микофенолата мофетил (ММФ) для лечения IgA-Н в качестве препарата «первой линии». Однако показана эффективность ММФ при минимальных побочных действиях [42].

Детям с IgA-Н, у которых регистрировалась выраженная протеинурия ( $0,8 \pm 0,3$  г/сут) и снижение СКФ в дебюте (до  $83,0 \pm 10,1$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), назначали ММФ в дозе 500 мг/м<sup>2</sup>/сут в комбинации с иАПФ в течение  $3,4 \pm 1,6$  года. На фоне терапии достоверно снизилась суточная потеря белка до  $0,07 \pm 0,04$  г/сут и увеличилась СКФ до  $107,0 \pm 12,5$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> [8].

Если наличие массивной протеинурии (более 3 г/сут) является обоснованием для назначения иммуносупрессивной терапии в большинстве публикаций [40, 43–45], то при умеренной протеинурии (более 1 г/сут) только отдельные авторы назначали иммуносупрессивную терапию [46, 47], а при протеинурии менее 1 г/сут проведение иммуносупрессивной терапии считается необоснованным [47, 49, 50].

В комплекс лечебных мероприятий IgA-Н входит также диета (ограничение соли, низкоаллергенная диета, ограничение белка по мере снижения функции почек), отказ от курения, алкоголя, устранение очагов инфекции.

Некоторые авторы считают, что кратковременное лечение антибиотиками респираторной или желудочно-кишечной инфекции оправдано, особенно когда инфекция провоцирует эпизоды макрогематурии [10].

Признаком полной ремиссии IgA-Н считают остаточную протеинурию 0,3–0,5 г/сут.

Несмотря на достигнутый в последние годы прогресс в лечении IgA-Н, результаты терапии остаются пока труднопрогнозируемыми. На фоне применения в лечении ГКС, алкилирующих цитостатиков, обладающих, как известно, рядом серьезных побочных эффектов, более перспективными являются новые селективные иммунодепрессанты (микофенолата мофетил, такролимус, сиролимус), а также средства этиологической противовирусной терапии (интерферон-альфа, высокоактивная антиретровирусная терапия), терапии коморбидной патологии (HCV, HBV).

Обзор литературы по IgA-Н позволил отметить то, что пока окончательно не унифицированы подходы к стандартизации критериев эффективности лечения на принципах доказательной медицины, клинико-лабораторных и морфологических признаках полной ремиссии заболевания.

## Литература

1. Беспалова В.М., Сапожникова Ю.А., Зафранская М.М. Иммунологические аспекты IgA-нефропатии. Нефрология и диализ. 2005; 7 (1): 3236.
2. Berger J., Hinglais N. Intercapillary deposits of IgA-IgG. J. Urol. Nephrol. 1968; 74: 694–695.
3. Аткинс Роберт К. Гломерулонефриты. Нефрология и диализ. 2000; 2 (4): 225–229.
4. Джаналиев Б.Р. Клинико-морфологическая характеристика нозологических форм гломерулопатий: дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2003. 244.
5. Рябов С.И. Нефрология: руководство для врачей: в 2 т. Т. 1. СПб.: СпецЛит; 2000. 672.
6. Адлер Ш.Г., Фэйрли К. Больные с гематурией, протеинурией и другими аномалиями микроскопической картины мочи. В кн.: Шрайер Р.В., ред. Руководство по нефрологии. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009: 227–256.
7. Смойер В.Е. Гематурия. В кн.: Шейман Д.А., ред. Патология физиология почки. М.: БИНОМ; 2010: 129–146.
8. Катанбаева А.Б., Наушабаева А.Е., Абеуова Б.А., Чингаева Г.Н., Кабулбаев К.А. Клинико-морфологические особенности и варианты лечения синдрома изолированной гематурии и/или протеинурии у детей в Казахстане. Нефрология и диализ. 2013; 15 (2): 148–151.
9. Сукало А.В., Крылова-Олефиренко А.В., Черствый Е.Д., Летковская Т.А., Тур Н.И., Савош В.В. Распространенность и особенности Ig-A-нефропатии у детей и подростков в Республике Беларусь. Педиатрия. 2009; 87 (3): 28–32.
10. Шилов Е.М. Нефрология: учебное пособие для послевузовского образования. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007. 688.
11. Barratt J., Feehally J., Smith A.C. Pathogenesis of IgA nephropathy. Seminar in Nephrology. 2004; 24 (3): 197–217.
12. Шулуток Б.И. Всё ли гладко в учении о гломерулонефрите? Нефрология. 2005; 9 (3): 106–114.
13. Feehally J., Farrall M., Boland A. HLA has strongest association with IgA nephropathy in genome-wide analysis. J. Am. Soc. Nephrol. 2010; 21: 1791–1797.
14. Комиссаров К.С., Юркевич М.Ю., Зафранская М.М., Пилотович В.С. Современные представления о патогенезе иммуноглобулин А-нефропатии. Нефрология. 2014; 18 (2): 47–54.
15. Саркисян А. Первичные и вторичные гломерулопатии. В кн.: Лойманн Э., Цыгин А.Н., Саркисян А.А., ред. Детская нефрология: практическое руководство. М.: Литтерра; 2010: 144–159.
16. Шулуток Б.И., Макаренко С.В. Стандарты диагностики и лечения внутренних болезней. СПб.: ЭЛБИ-СПб; 2007. 704.
17. Amore A., Cirina P., Conti G., Brusa P., Peruzzi L., Coppo R. Glycosylation of Circulating IgA in Patients with IgA Nephropathy Modulates Proliferation and Apoptosis of Mesangial Cells. J. Am. Soc. Nephrol. 2001; 12: 1862–1871.
18. Monteiro R.C. New insights in the pathogenesis of IgA nephropathy. Nephrologia. 2005; 25 (suppl. 2): 82–86.
19. Floege J., Feehally J. IgA nephropathy: recent development. J. Am. Soc. Nephrol. 2000; 11: 2395–2403.
20. Glassock R.J. Analyzing antibody activity in IgA nephropathy. J. Clin. Invest. 2009; 119: 1450–1452.
21. Launay P., Grossette B., Arcos-Fajardo M. Fc-receptor (CD89) mediates the development of immunoglobulin A (IgA) nephropathy (Berger's disease). Evidence for pathogenic soluble receptor – IgA complexes in patients and CD89 transgenic mice. J. Exp. Med. 2000; 191: 1999–2009.
22. Monteiro R.C., Van De Winkel J.G. IgA Fc receptors. Annu. Rev. Immunol. 2003; 21: 177–204.
23. Moura I.C., Benhamou M., Launay P., Vrotsnik F., Blank U., Monteiro R.C. The glomerular response to IgA deposition in IgA nephropathy. Semin. Nephrol. 2008; 28: 88–95.
24. Kimura M., Nagase V., Hishida A., Honda N. Intramesangial passage of mononuclear phagocytes in murine tipus glomerulonephritis. Am. J. Path. 1987; 127: 149–156.
25. Ваишурин Т.В., Сергеева Т.В. Цитокины и адгезивные молекулы в патогенезе хронического гломерулонефрита. Нефрология и диализ. 2002; 4 (3): 232–239.
26. Coppo R., Feehally J., Glassock R.J. IgA nephropathy at two score and one. Kidney Int. 2010; 77: 181–186.
27. Yang C.W., Hsueh S., Wu M.S. Glomerular transforming growth factor- $\beta$ 1mRNA as a marker of glomerulosclerosis-application in renal biopsies. Nephron. 1997; 77: 290–297.

28. Серов В.В., Варшавский В.А., Гасанов А.Б. Клинико-морфологические варианты мезангиопролиферативного гломерулонефрита. *Терапевтический архив*. 1990; 62 (6): 22–27.
29. Окорочков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов. Т. 5. Диагностика болезней системы крови. Диагностика болезней почек. М.: Мед. лит.; 2003. 512.
30. Кожин А.А., Батюшин М.М., Терентьев В.П., Савельева Л.В., Мацониц А.Э., Повилайтуте П.Е. Артериальная гипертензия и клинико-морфологические риски прогрессирования хронического нефрита у детей и подростков. *Педиатрия*. 2009; 87 (3): 13–18.
31. Hisano S., Ueda K. Asymptomatic haematuria and proteinuria: renal pathology and clinical outcome in 54 children. *Pediatr. Nephrol.* 1989; 3: 229–234.
32. Варшавский В.А., Проскурнева Е.П., Гасанов А.Б., Севергина Л.О., Шестакова Л.А. Об уточнении клинико-морфологической классификации хронического гломерулонефрита. *Нефрология и диализ*. 1999; 1 (2–3): 100–106.
33. Макарова Ю.А., Шишкин А.Н., Эрман М.В., Козлов В.В. Ретроспективная оценка течения хронического гломерулонефрита, дебютировавшего в детском возрасте. *Нефрология*. 2006; 10 (3): 38–42.
34. Думан В.Л., Шилов Е.М., Батанина Н.Ю., Крохина Н.Б. Факторы прогрессирования хронического гломерулонефрита с изолированным мочевым синдромом. *Нефрология*. 2008; 12 (1): 29–35.
35. Шилов Е.М., Тареева И.Е., Иванов А.А. Течение и прогноз мезангиопролиферативного гломерулонефрита. *Терапевтический архив*. 2002; 6: 11–18.
36. Goto M., Kawamura T., Wakai K. Risk stratification for progression of IgA nephropathy using a decision tree induction algorithm. *Nephrol. Dial. Transplantat.* 2009; 24 (12): 1242–1247.
37. Hotta O., Miyazaki M., Furuta T. Tonsillectomy and steroid pulse therapy significantly impact on clinical remission in patients with IgA nephropathy. *Am. J. Kidney Dis.* 2001; 38 (4): 736–743.
38. Yoshida T., Takei T., Shirota S. Risk factors for progression in patients with early stage chronic kidney disease in the Japanese population. *Inter. Med.* 2008; 47 (21): 1859–1864.
39. Haas M., Rahman M.H., Cohn R.A. IgA nephropathy in children and adults: comparison of histologic features and clinical outcomes. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008; 23 (8): 2537–2545.
40. Taal M., Brenner B. Reno protective benefits of RAS: From ACEI to angiotensin II antagonists. *Kidney Int.* 2000; 57: 1803–1817.
41. Ballardie F.W., Roberts I.S. Controlled prospective trial of prednisolone and cytotoxics in progressive IgA nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002; 13 (1): 142–148.
42. Kuzuki M., Asahi K., Asano K. Steroid therapy reduces mesangial matrices accumulation in advanced IgA-nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003; 18: 1311–1315.
43. Choi M.J., Eustace J.A. Mycophenolate mofetil treatment of primary glomerular diseases. *Kidney Int.* 2002; 62: 1089–1114.
44. Chen K.J., Cheng C.H., Wu M.J. Effect of corticosteroid and cyclophosphamide in IgA nephropathy patients with heavy proteinuria and/or moderate-severe pathological changes. *J. Chin. Med. Assoc.* 2003; 66 (5): 263–270.
45. Rasche F.M., Klotz C.H., Czock D. Cyclophosphamide pulse therapy in advanced progressive IgA nephropathy. *Nephron. Clin. Pract.* 2003; 93 (4): 13–36.
46. Roccatello D., Ferro M., Cesano G. Steroid and cyclophosphamide in IgA nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000; 15 (6): 833–835.
47. Goumenos D.S., Davlouros P., Nahas A.M. Prednisolone and azathioprine in IgA nephropathy – a ten-year follow-up study. *Nephron Clin. Pract.* 2003; 93 (2): 58–68.
48. Sugawara K., Takeda K., Nakai K. Clinical evaluation of tonsillectomy with modified high-dose intravenous methylprednisolone therapy in patients with IgA nephropathy. *Nippon Jinzo Gakkai Shi.* 2008; 50 (8): 1017–1023.
49. Barrat J., Feehally J. Treatment of IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2006; 69 (11): 1934–1938.
50. Nolin L., Courteau M. Management of IgA nephropathy: Evidence-based recommendations. *Kidney Int.* 1999; 55 (70): 56–62.



## IgA NEPHROPATHY

T.S. Kuznetsova<sup>1</sup>, I.G. Pashchenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ulyanovsk Regional Clinical Hospital, Ulyanovsk, Russia;

<sup>2</sup>Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

e-mail: kuznecovata@yandex.ru

The review presents current data on incidence, etiology, pathogenesis, clinical and morphological diagnosis, treatment and prognosis of IgA nephropathy.

IgA-nephropathy is a rather frequent form of chronic glomerulonephritis, diagnosed most often in young and middle-aged people. The disease can often take a latent form as an isolated urinary syndrome and in case of delay in the diagnosis and treatment it leads to unfavorable prognosis. The most controversial issues arising from the analysis of works on IgA nephropathy are: timing of initiation of drug therapy of such patients after diagnosis; acceptability of wait-and-see tactics in treatment; indications for nephroprotective and immunosuppressive therapy; criteria for treatment and prognosis efficacy. Since there is no single approach to the above-mentioned problems in the literature, it is necessary to study the significant aspects of this kidney disease in a prospective study.

The objective of the review is to generalize and analyze the publications in the national and foreign literature on IgA nephropathy as a specific form of chronic glomerulonephritis, as well as to demonstrate the need to study certain problematic issues in the diagnosis, treatment and prognosis of the disease.

**Keywords:** IgA nephropathy, chronic glomerulonephritis.

### References

1. Bespalova V.M., Sapozhnikova Yu.A., Zafranskaya M.M. Immunologicheskie aspekty IgA-nefropatii [Immunological aspects of IgA nephropathy]. *Nefrologiya i dializ*. 2005; 7 (1): 3236 (in Russian).
2. Berger J., Hinglais N. Intercapillary deposits of IgA-IgG. *J. Urol. Nephrol.* 1968; 74: 694–695.
3. Atkins Robert C. Glomerulonefrity [Glomerulonephritis]. *Nefrologiya i dializ*. 2000; 2 (4): 225–229 (in Russian).
4. Dzhanaliev B.R. *Kliniko-morfologicheskaya kharakteristika nozologicheskikh form glomerulopatii* [Clinical and morphological characteristic of nosological glomerulopathy]: dis. ... d-ra med. nauk. Moscow; 2003. 244 (in Russian).
5. Ryabov S.I. *Nefrologiya: rukovodstvo dlya vrachey* [Nephrology: Physician's manual]: Vol. 2., part 1. St. Petersburg: SpetsLit; 2000. 672 (in Russian).
6. Adler Sh.G., Feyrli K. Bol'nye s gematuriey, proteinuriey i drugimi anomaliami mikroskopicheskoy kartiny mocha [Patients with hematuria, proteinuria and other abnormalities in urinalysis]. V kn.: Shrayer R.V., red. *Rukovodstvo po nefrologii* [Guide in nephrology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2009: 227–256 (in Russian).
7. Smoyer V.E. Gematuriya [Hematuria]. V kn.: Sheyman D.A., red. *Patofiziologiya pochki* [Kidney pathologic physiology]. Moscow: BINOM; 2010: 129–146 (in Russian).
8. Katanbaeva A.B., Naushabaeva A.E., Abeuova B.A., Chingaeva G.N., Kabulbaev K.A. Kliniko-morfologicheskie osobennosti i varianty lecheniya sindroma izolirovannoy gematurii i/ili proteinurii u detey v Kazakhstane [Clinical and morphological peculiarities and treatment of isolated proteinuria and/or hematuria in children in Kazakhstan]. *Nefrologiya i dializ*. 2013; 15 (2): 148–151 (in Russian).
9. Sukalo A.V., Krylova-Olefirenko A.V., Cherstvyi E.D., Letkovskaya T.A., Tur N.I., Savosh V.V. Rasprostranennost' i osobennosti Ig-A-nefropatii u detey i podrostkov v respublike Belarus' [Prevalence and characteristics of IgA nephropathy in children and adolescents in the Republic of Belarus]. *Pediatrya*. 2009; 87 (3): 28–32 (in Russian).
10. Shilov E.M. *Nefrologiya: uchebnoe posobie dlya poslevuzovskogo obrazovaniya* [Nephrology: Textbook for postgraduate education]. Moscow: GEOTAR-Media; 2007. 688 (in Russian).
11. Barratt J., Feehally J., Smith A.C. Pathogenesis of IgA nephropathy. *Seminar in Nephrology*. 2004; 24 (3): 197–217.

12. Shulutko B.I. Vse li gladko v uchenii o glomerulonefrite? [Is everything going smoothly in the doctrine of glomerulonephritis?] *Nefrologiya*. 2005; 9 (3): 106–114 (in Russian).
13. Feehally J., Farrall M., Boland A. HLA has strongest association with IgA nephropathy in genome-wide analysis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 21: 1791–1797.
14. Komissarov K.S., Yurkevich M.Yu., Zafranskaya M.M., Pilotovich V.S. Sovremennye predstavleniya o patogeneze immunoglobulin A-nefropatii [Modern insights on IgA-nephropathy pathogenesis]. *Nefrologiya*. 2014; 18 (2): 47–54 (in Russian).
15. Sarkisyan A. Pervichnye i vtorichnye glomerulopatii [Primary and secondary glomerulopathy]. V kn.: Loymann E., Tsygin A.N., Sarkisyan A.A., red. *Detskaya nefrologiya: prakticheskoe rukovodstvo* [Child neurology: practical manual]. Moscow: Litterra; 2010: 144–159 (in Russian).
16. Shulutko B.I., Makarenko S.V. *Standarty diagnostiki i lecheniya vnutrennikh bolezney* [Diagnostics and treatment of internal diseases]. St. Petersburg: ELBI-SPb; 2007. 704 (in Russian).
17. Amore A., Cirina P., Conti G., Brusa P., Peruzzi L., Coppo R. Glycosylation of Circulating IgA in Patients with IgA Nephropathy Modulates Proliferation and Apoptosis of Mesangial Cells. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001; 12: 1862–1871.
18. Monteiro R.C. New insights in the pathogenesis of IgA nephropathy. *Nephrologia*. 2005; 25 (suppl. 2): 82–86.
19. Floege J., Feehally J. IgA nephropathy: recent development. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2000; 11: 2395–2403.
20. Glassock R.J. Analyzing antibody activity in IgA nephropathy. *J. Clin. Invest.* 2009; 119: 1450–1452.
21. Launay P., Grossette B., Arcos-Fajardo M. Fc-receptor (CD89) mediates the development of immunoglobulin A (IgA) nephropathy (Berger's disease). Evidence for pathogenic soluble receptor – IgA complexes in patients and CD89 transgenic mice. *J. Exp. Med.* 2000; 191: 1999–2009.
22. Monteiro R.C., Van De Winkel J.G. IgA Fc receptors. *Annu. Rev. Immunol.* 2003; 21: 177–204.
23. Moura I.C., Benhamou M., Launay P., Vrotsnik F., Blank U., Monteiro R.C. The glomerular response to IgA deposition in IgA nephropathy. *Semin. Nephrol.* 2008; 28: 88–95.
24. Kimura M., Nagase V., Hishida A., Honda N. Intramesangial passage of mononuclear phagocytes in murine tipus glomerulonephritis. *Am. J. Path.* 1987; 127: 149–156.
25. Vashurina T.V., Sergeeva T.V. Tsitokiny i adgezivnye molekuly v patogeneze khronicheskogo glomerulonefrita [Cytokines and adhesion molecules in pathogenesis of chronic glomerulonephritis]. *Nefrologiya i dializ*. 2002; 4 (3): 232–239 (in Russian).
26. Coppo R., Feehally J., Glassock R.J. IgA nephropathy at two score and one. *Kidney Int.* 2010; 77: 181–186.
27. Yang C.W., Hsueh S., Wu M.S. Glomerular transforming growth factor- $\beta$ 1mRNA as a marker of glomerulosclerosis-application in renal biopsies. *Nephron*. 1997; 77: 290–297.
28. Serov V.V., Varshavskiy V.A., Gasanov A.B. Kliniko-morfologicheskie varianty mezangioproliferativnogo glomerulonefrita [Clinical and morphological types of mesangial proliferative glomerulonephritis]. *Terapevticheskii arkhiv*. 1990; 62 (6): 22–27 (in Russian).
29. Okorokov A.N. Diagnostika bolezney vnutrennikh organov [Diagnosis of internal diseases]. Part 5. *Diagnostika bolezney sistemy krovi. Diagnostika bolezney pochek* [Diagnosis of blood diseases. Diagnosis of kidney diseases]. Moscow: Med. lit.; 2003. 512 (in Russian).
30. Kozhin A.A., Batyushin M.M., Terent'ev V.P., Savel'eva L.V., Matsionis A.E., Povilaytite P.E. Arterial'naya gipertenziya i kliniko-morfologicheskie riski progressirovaniya khronicheskogo nefrita u detey i podrostkov [Hypertension and clinical and morphological risks of chronic nephritis development in children and teenagers]. *Pediatrics*. 2009; 87 (3): 13–18 (in Russian).
31. Hisano S., Ueda K. Asymptomatic haematuria and proteinuria: renal pathology and clinical outcome in 54 children. *Pediatr. Nephrol.* 1989; 3: 229–234.
32. Varshavskiy V.A., Proskurneva E.P., Gasanov A.B., Severgina L.O., Shestakova L.A. Ob utochnenii kliniko-morfologicheskoy klassifikatsii khronicheskogo glomerulonefrita [Updating clinical and pathological classification of chronic glomerulonephritis]. *Nefrologiya i dializ*. 1999; 1 (2–3): 100–106 (in Russian).
33. Makarova Yu.A., Shishkin A.N., Erman M.V., Kozlov V.V. Retrospektivnaya otsenka techeniya khronicheskogo glomerulonefrita, debyutirovavshego v detskom vozraste [Retrospective estimation of chronic glomerulonephritis diagnosed in childhood]. *Nefrologiya*. 2006; 10 (3): 38–42 (in Russian).

34. Duman V.L., Shilov E.M., Batanina N.Yu., Krokhina N.B. Faktory progressirovaniya khronicheskogo glomerulonefrita s izolirovannym mochevym sindromom [Progression of chronic glomerulonephritis with isolated urinary syndrome]. *Nefrologiya*. 2008; 12 (1): 29–35 (in Russian).
35. Shilov E.M., Tareeva I.E., Ivanov A.A. Techenie i prognoz mezangioproliferativnogo glomerulonefrita [Progress and prognosis of mesangial proliferative glomerulonephritis]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2002; 6: 11–18 (in Russian).
36. Goto M., Kawamura T., Wakai K. Risk stratification for progression of IgA nephropathy using a decision tree induction algorithm. *Nephrol. Dial. Transplantat.* 2009; 24 (12): 1242–1247.
37. Hotta O., Miyazaki M., Furuta T. Tonsillectomy and steroid pulse therapy significantly impact on clinical remission in patients with IgA nephropathy. *Am. J. Kidney Dis.* 2001; 38 (4): 736–743.
38. Yoshida T., Takei T., Shirota S. Risk factors for progression in patients with early stage chronic kidney disease in the Japanese population. *Inter. Med.* 2008; 47 (21): 1859–1864.
39. Haas M., Rahman M.H., Cohn R.A. IgA nephropathy in children and adults: comparison of histologic features and clinical outcomes. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008; 23 (8): 2537–2545.
40. Taal M., Brenner B. Renoprotective benefits of RAS: From ACEI to angiotensin II antagonists. *Kidney Int.* 2000; 57: 1803–1817.
41. Ballardie F.W., Roberts I.S. Controlled prospective trial of prednisolone and cytotoxics in progressive IgA nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002; 13 (1): 142–148.
42. Kuzuki M., Asahi K., Asano K. Steroid therapy reduces mesangial matrix accumulation in advanced IgA-nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003; 18: 1311–1315.
43. Choi M.J., Eustace J.A. Mycophenolate mofetil treatment of primary glomerular diseases. *Kidney Int.* 2002; 62: 1089–1114.
44. Chen K.J., Cheng C.H., Wu M.J. Effect of corticosteroid and cyclophosphamide in IgA nephropathy patients with heavy proteinuria and/or moderate-severe pathological changes. *J. Chin. Med. Assoc.* 2003; 66 (5): 263–270.
45. Rasche F.M., Klotz C.H., Czock D. Cyclophosphamide pulse therapy in advanced progressive IgA nephropathy. *Nephron. Clin. Pract.* 2003; 93 (4): 13–36.
46. Roccato D., Ferro M., Cesano G. Steroid and cyclophosphamide in IgA nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000; 15 (6): 833–835.
47. Goumenos D.S., Davlouros P., Nahas A.M. Prednisolone and azathioprine in IgA nephropathy – a ten-year follow-up study. *Nephron Clin. Pract.* 2003; 93 (2): 58–68.
48. Sugawara K., Takeda K., Nakai K. Clinical evaluation of tonsillectomy with modified high-dose intravenous methylprednisolone therapy in patients with IgA nephropathy. *Nippon Jinzo Gakkai Shi.* 2008; 50 (8): 1017–1023.
49. Barrat J., Feehally J. Treatment of IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2006; 69 (11): 1934–1938.
50. Nolin L., Courteau M. Management of IgA nephropathy: Evidence-based recommendations. *Kidney Int.* 1999; 55 (70): 56–62.