

IgA нефропатия: особенности клинического течения и прогноз

М.Л. Зубкин^{1,2,3}, В.И. Червинко^{1,2,3}, Д.А. Солдатов^{1,3}, Е.С. Столяревич^{3,4}, Е.В. Крюков⁵, Н.Ф. Фролова^{3,4}

¹ ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, 125212, Москва, ул. адмирала Макарова, д. 10, Российская Федерация

² Филиал ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ в г. Москве, 107392, Москва, ул. Малая Черкизовская, д. 7, Российская Федерация

³ ГБУЗ города Москвы «Московский клинический научно-исследовательский центр Больница 52 Департамента здравоохранения города Москвы», 123182, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3, Российская Федерация

⁴ Кафедра нефрологии, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, 127994, Москва, ГСП-4, Рахмановский пер, д. 3, Российская Федерация

⁵ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, Российская Федерация

Для цитирования: Зубкин М.Л., Червинко В.И., Солдатов Д.А. и соавт. IgA нефропатия: особенности клинического течения и прогноз. Нефрология и диализ. 2025. 27(3):242-257. doi: 10.28996/2618-9801-2025-3-242-257

IgA nephropathy: clinical course characteristics and prognosis

M.L. Zubkin^{1,2,3}, V.I. Chervinko^{1,2,3}, D.A. Soldatov^{1,3}, E.S. Stolyarevich^{3,4}, E.V. Kryukov⁵, N.F. Frolova^{3,4}

¹ G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, 125212, 10, admiral Makarov str., Moscow, Russian Federation

² Branch of the S.M. Kirov Military Medical Academy, 7, Malaya Cherkizovskaya str., 107392, Moscow, Russian Federation

³ Moscow Clinical Research Center Hospital 52, 3, Pekhotnaya str., 123182, Moscow, Russian Federation

⁴ Russian University of Medicine (ROSUNIMED), Chair of Nephrology, 3, Rachmanovsky alley, Moscow, 127994, Russian Federation

⁵ S.M. Kirov Military Medical Academy, 6, Akad. Lebedeva str., 194044, St. Petersburg, Russian Federation

For citation: Zubkin M.L., Chervinko V.I., Soldatov D.A. et al. IgA nephropathy: clinical course characteristics and prognosis. Nephrology and Dialysis. 2025. 27(3):242-257. doi: 10.28996/2618-9801-2025-3-242-257

Резюме

IgA нефропатия (IgАН), впервые описанная в 1968 году, является самым часто встречающимся в мире первичным гломерулонефритом. Распространенность заболевания наиболее высока в Азии по сравнению с Европой и Северной Америкой; при этом допускается возможность гиподиагностики в таких регионах, как Африка.

Адрес для переписки: Зубкин Михаил Леонидович

e-mail: m-zubkin@yandex.ru

Corresponding author: Mikhail L. Zubkin

e-mail: m-zubkin@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0001-5271-1902>

Дебютируя, как правило, у пациентов молодого возраста, она становится одной из наиболее важных причин развития терминальной стадии хронической болезни почек, требующей применения заместительной почечной терапии. В то же время, недавние исследования указывают на рост заболеваемости среди пожилых людей, часто с более тяжелыми исходами.

Течение и исход заболевания в настоящее время трудно прогнозируем в связи с выраженным полиморфизмом клинических проявлений и морфологической картины, что, по-видимому, связано с широким спектром возможных вариантов этиопатогенеза. В представленном обзоре литературы рассматриваются современные подходы к оценке клинических симптомов и биомаркеров в аспекте их связи с патоморфологическими чертами и прогнозом IgАН. В течение последних лет выраженная протеинурия признавалась фактически единственным предиктором неблагоприятного исхода и показанием к активному лечению. Однако относительно недавно были получены данные, свидетельствующие о значимости протеинурии любого уровня, а также стабильной микрогематурии для прогноза IgАН, что представляется серьезным основанием для изменения парадигмы терапии заболевания. Отражены две принципиально разные позиции в давней, но продолжающейся до настоящего времени, дискуссии в отношении прогностической роли макрогематурии. В обзоре также обсуждается значение нефротического синдрома в отношении прогноза в зависимости от специфических гистологических паттернов, такими как IgАН – болезнь минимальных изменений или эндокапиллярная пролиферация. На основе литературных материалов анализируются клинические варианты течения IgАН и их связь с исходом болезни. Представлены первые результаты применения кластерного анализа, позволившего выявить отдельные фенотипы заболевания с разным риском прогрессирования и ответом на лечение.

Ключевые слова: *IgA нефропатия, гломерулонефрит, протеинурия, гематурия, нефротический синдром*

Abstract

IgA nephropathy (IgAN), first described in 1968, is the most common primary glomerulonephritis worldwide. The prevalence of the disease is highest in Asia compared with Europe and North America, with the possible underdiagnosis in regions such as Africa.

Typically, debuting in young patients, IgAN is one of the major causes of the development of end-stage chronic kidney disease, which requires the use of renal replacement therapy. However, recent studies have shown a rising incidence among older individuals, often with more severe outcomes.

The time course and prognosis of IgAN remain difficult to predict due to the pronounced polymorphism of clinical manifestations and morphological features, apparently reflecting a wide range of possible etiopathogenesis mechanisms. This literature review discusses current approaches to evaluating clinical symptoms and biomarkers in relation to pathomorphological features and disease prognosis. Traditionally, severe proteinuria has been regarded as the only reliable predictor of poor outcomes and the main indication for active treatment. However, recently evidence highlights the prognostic significance of proteinuria of any level, including persistent microhematuria, suggesting the need to reconsider current therapeutic paradigm. Two long-standing debates over the prognostic role of macrohematuria also remain unresolved. In addition, the review addresses the prognostic value of nephrotic syndrome depending on specific histological patterns, such as IgAN with minimal change disease or endocapillary proliferation. Based on published data, clinical variants of IgAN and their associations with disease outcomes are analyzed. The first results of cluster analysis, which have identified distinct disease phenotypes with differing risks of progression and treatment response, are also presented.

Key words: *IgA nephropathy, glomerulonephritis, proteinuria, hematuria, nephrotic syndrome*

IgA нефропатия, впервые описанная Berger J и Hinglais N в 1968 году, является наиболее распространенным в мире первичным гломерулонефритом [1]. Установлены отчетливые географические различия в частоте выявления IgАН, которая существенно чаще диагностируется в Азии (до 50-60% среди других гломерулонефритов) по сравнению с Европой и Северной Америкой (до 35%) [2, 3]. При этом, если в Европе чаще болеют мужчины (соотношение с женщинами составляет 3:1), то в Китае, например, такие различия не были обнаружены [4]. IgАН реже

встречается в других регионах мира, в частности, в Африке, что может быть следствием нескольких факторов – генетических особенностей, характера организации медицинской помощи, а именно, различными подходами к массовому скринингу и практике выполнения пункционной биопсии почки, в частности, возможностью выполнения иммуногистохимического исследования нефробиоптата, являющегося абсолютно необходимым для подтверждения диагноза [3, 5]. В России частота выявления IgАН среди первичных иммунных гломерулопатий

составляет 41,5% [6] и отличается тенденцией к росту этого показателя за последние годы, что частично может объясняться увеличением доступности морфологических методов диагностики [7].

Считается, что расовые и этнические факторы, определяющие генетическую предрасположенность, играют важную роль в развитии и прогрессировании IgAN. Тихоокеанско-азиатские популяции имеют склонность к более тяжелым клинико-морфологическим проявлениям заболевания и, соответственно, более быстрым темпам развития дисфункции почек [8-10].

Полногеномные ассоциативные исследования (GWAS) и метаанализ 17 международных когорт позволили выявить 30 локусов, связанных с 11%-м риском развития IgAN [11, 12]. Большинство исследований аллелей предрасположенности выполнялись именно в азиатской популяции [13]. Также известно, что эпигенетические факторы, такие как измененное метилирование ДНК [14] и влияние некоторых микроРНК повышают риск развития IgAN [15, 16].

IgAN может быть как идиопатическим (первичным), так и вторичным заболеванием, диагностируемым на фоне других нозологий, например, таких как псориаз, болезни печени, кишечника и др.

Представления о характере течения первичной IgAN достаточно противоречивы. Имеются данные об относительно благоприятном исходе заболевания. Норвежские исследователи наблюдали прогрессирование болезни лишь у 18,6% пациентов при медиане продолжительности наблюдения 22 года [17]. Не менее оптимистичные выводы приводятся в публикации из Испании. За период наблюдения с медианой 108 месяцев авторы не сталкивались ни с одним случаем развития терминальной почечной недостаточности [18]. Следует иметь в виду, что оба исследования были немногочисленны – число наблюдавшихся в них пациентов не превышало 150 человек. В настоящее время преобладает точка зрения о том, что IgAN не является доброкачественным вариантом хронического гломерулонефрита [7]. Более того, по мнению Fauser A-L и соавт., 2024, наряду с ФСГС она оказалась одной из самых быстро прогрессирующих первичных иммуноопосредованных гломерулопатий [19]. Еще в 2014 году в одноцентровом японском исследовании в результате наблюдения за 1012 пациентами было установлено, что у 50% из них в течение 30 лет возможно развитие терминальной стадии хронической болезни почек (тХБП) [20]. Последние данные из Китая свидетельствуют о еще более тяжелом течении – 15-летняя «почечная выживаемость» составила всего 40% [21]. В 2023 году на основе анализа данных Национального реестра редких заболеваний почек Великобритании (RaDaR) было показано, что медиана почечной выживаемости при IgAN составляет 11,4 года, а средний возраст на момент наступления почечной

недостаточности или смерти пациентов не превышает 48 лет [22].

Считается, что IgAN развивается преимущественно у молодых людей и, следовательно, почти у половины пациентов через 20-30 лет после начала, т.е. ориентировочно в возрасте 40-50 лет, можно ожидать наступление тХБП, что неминуемо сказывается на качестве жизни и определяет социальную значимость заболевания [23]. В то же время, недавно появились сообщения о росте числа заболевших в более старшем возрасте. В Испании доля пациентов с дебютом IgAN в пожилом возрасте за последние 20 лет выросла более чем в 10 раз. При этом течение болезни, как правило, имело неблагоприятный характер с частым развитием острого повреждения почек и прогрессированием к тХБП за 5 лет у 74% больных [25]. Обращало на себя внимание, что в 1/3 случаев начало болезни совпадало с приемом пероральных антикоагулянтов. Увеличение медианы возраста взрослых на момент постановки диагноза с 40 в 2013 году до 45 лет в 2020 году также наблюдали при анализе регистра RaDaR в Великобритании [22].

IgAN характеризуется обнаружением в нефробиоптате доминантных или кодминантных депозитов IgA-содержащих иммунных комплексов с вариабельной воспалительной и/или склерозирующей реакцией [26]. Клиническая симптоматика широко варьирует, но наиболее распространенным проявлением болезни является микроскопическая гематурия с протеинурией и/или эпизодическая синфрингитная макрогематурия [26-29]. Хотя постоянная микрогематурия не является строго специфическим признаком, тем не менее, большую часть среди всех гломерулярных заболеваний, протекающих с этим симптомом, составляют пациенты с IgAN [30, 31].

Протеинурия при IgA нефропатии бывает разного уровня, варьируя от незначительной до субнефротической, относительно редко достигая порога развития нефротического синдрома (НС), который определяется такими жесткими критериями как суточная потеря белка, превышающая 3,5 г одновременно с гипоальбуминемией менее 30 г/л. НС наблюдается примерно у 5-15% пациентов с первичной IgAN [32, 34] и может проявляться в виде двух клинических сценариев. Первый – у пациентов с эндокапиллярной пролиферацией, нередко с полунуниями и склерозирующими изменениями клубочков, связанными с субэндотелиальными депозитами IgA. Заболевание имеет черты агрессивного, а иногда и быстро прогрессирующего течения. Второй – у больных с незначительной мезангиальной пролиферацией без сегментарного склероза и доминантными или кодминантными отложениями IgA в мезангии, сочетающимися с диффузным распластыванием малых отростков ножек подоцитов, аналогичным болезни с минимальными изменениями (т.н. IgAN-БМИ) [34-36]. При условии свойственной

этому состоянию кортикоид-чувствительности, течение такой IgАН бывает благоприятным и почти у 1/5 больных возможно развитие спонтанной длительной ремиссии [32]. Более того, учитывая возможность обнаружения IgA-депозитов в клубочках у 5-16% здоровых людей, существует точка зрения, что наличие таких депозитов при нефротическом синдроме с морфологической картиной болезни минимальных изменений является клинически незначимым феноменом [5].

Прогноз IgАН

Значительная вариабельность скорости снижения функции почек у пациентов с IgАН представляет собой серьезную клиническую проблему. В настоящее время всё еще сложно предсказать, у кого и как быстро болезнь будет прогрессировать. Как известно, прогноз любого заболевания оценивается по специально выделенным конечным точкам. Для всех болезней почек, также как и для IgАН, неблагоприятным исходом является наступление терминальной (5-й) стадии ХБП или смерть от любых причин, в т.ч. часто от сердечно-сосудистых осложнений. Однако, учитывая относительно медленно прогрессирующий характер течения IgАН у значительной части больных, ориентация на такие «жесткие» конечные точки не всегда возможна, в особенности для оценки эффективности применения лекарственных препаратов. Поэтому были предложены т.н. суррогатные конечные точки – биомаркеры, динамика параметров которых позволяет с уверенностью или с большой вероятностью прогнозировать скорость развития неблагоприятного исхода заболевания.

Описано множество факторов, способных негативно повлиять на течение IgАН. Среди них такие, как пожилой возраст, ожирение, дислипидемия, гиперурикемия, неконтролируемая артериальная гипертензия и др. Однако прямых доказательств в отношении силы повреждающего действия и влияния на скорость снижения почечной функции каждого из них в настоящее время не получено [37]. Крупные многоцентровые исследования выявили несколько независимых факторов риска, которые могли бы быть суррогатными конечными точками, определенно связанными с неблагоприятным исходом IgАН. В первую очередь, к ним относятся такие биомаркеры как протеинурия, снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) или концентрация креатинина, а также некоторые патоморфологические критерии, выделенные Оксфордской классификацией [28, 38-42]. Впрочем, в последние годы появились публикации, свидетельствующие о достаточно низкой воспроизводимости критериев этой классификации в реальной клинической практике, что безусловно снижает ее прогностическую ценность особенно при сопоставлении результатов, полученных в различных исследовательских центрах

[43, 44]. В связи с этим, признавая значимость патоморфологических критериев в отношении прогноза IgАН, в настоящее время в качестве предикторов исхода и, в особенности, для оценки результатов терапии в первую очередь ориентируются на клинические маркеры.

Считается, что темпы снижения рСКФ от базовых значений являются сильным предиктором неблагоприятного исхода при IgАН. При анализе результатов терапии IgАН в 13 рандомизированных клинических исследованиях оказалось, что через 1 год наблюдения наклон снижения рСКФ и протеинурии были в значительной степени связаны с конечной точкой наблюдения в виде удвоения концентрации сывороточного креатинина, тХБП и/или смерти [45]. Однако при многофакторном анализе только «наклон» рСКФ оставался в высокой степени связанным с прогнозом.

Протеинурия

В настоящее время наиболее изученным базовым биомаркером для оценки прогноза IgАН считается протеинурия. В литературе представлены четыре подхода для определения предиктивной роли этого показателя, а именно – исходная величина, средний уровень за весь период наблюдения (усредненный по времени), оценка результатов в каждой временной точке (изменяющиеся во времени) или среднее значение всех данных до каждой временной точки со стандартизацией по площади поверхности тела. Изменяющаяся во времени протеинурия представляется оптимальным предиктором ее долговременных эффектов при IgA нефропатии в большинстве наблюдений [46].

Прогностическая ценность протеинурии была оценена в нескольких исследованиях. По данным многофакторного анализа канадских авторов, снижение СКФ происходило в 25 раз быстрее при протеинурии, превышавшей 3 г/сут, по сравнению с показателем менее 1 г/сут. Предполагалось, что при уменьшении исходного уровня белка в моче с 3 г/сут до менее 1 г/сут темпы потери СКФ становились аналогичны тем, что наблюдались при стабильно умеренной величине суточной потери белка [47]. Метаанализ, оценивший течение IgАН у 830 пациентов, включенных в 11 рандомизированных клинических исследований, показал, что снижение протеинурии от базового уровня через 9 месяцев применения различных терапевтических подходов (блокаторы РААС, глюкокортикостероиды, цитостатики, рыбий жир) было значимо связано со снижением риска удвоения концентрации сывороточного креатинина, тХБП или смерти пациентов [48].

Рабочая группа проекта «Инициатива, направленная на укрепление почечного здоровья» (Kidney Health Initiative Project), изучив данные 13 контролируемых исследований, также продемонстрировала

связь между снижением средней по времени протеинурии и исходом заболевания, что позволило предложить её в качестве «разумной» суррогатной конечной точки, в т.ч. для оценки результатов лечения IgAN [49]. Эксперты проекта по оптимизации глобальных исходов заболеваний почек (Kidney Disease Improving Global Outcomes, KDIGO) в 2021 году рассматривали протеинурию более 0,75–1 г/сут, как показатель высокого риска прогрессирования, а её снижение ниже этого порога признали целью терапии IgAN [50]. В уже упоминавшемся ранее исследовании RaDaR установили не только чрезвычайно негативную роль усредненной по времени выраженной протеинурии (при суточной потере белка более 2,0 г/сут утрата почечной функции через 10 лет достигала 85%, а в диапазоне от 1,0 до 2,0 г/сут – 60%), но и сумели доказать, что в условиях более низкого уровня белка в моче прогрессирование болезни также происходило достаточно часто. Примерно у 30% больных с суточной протеинурией менее 1 г, но более 0,5 г – в течение ближайших 10 лет существует риск развития тХБП, но даже при уровне белка ниже 0,5 г/сут вероятность утраты функции почек за этот период составляет существенные 20% [22]. Эти результаты были подтверждены в двух китайских исследованиях. В одном из них в результате анализа течения IgAN у 1530 пациентов удалось показать, что риск достижения конечной точки, под которой подразумевалось снижение рСКФ >50% или развитие тХБП, был достоверно выше при уровне изменяющейся во времени протеинурии от 0,5 г/сут и особенно более 1 г/сут по сравнению с суточной потерей белка менее 0,5 г и особенно менее 0,3 г [51]. В другом исследовании, выполненном в Пекинском университете, наиболее благоприятные результаты течения болезни у 2141 наблюдавшегося пациента были в тех случаях, когда средняя по времени протеинурия не превышала 0,5 г/сут [21].

Прогностическая роль нефротического синдрома при IgAN оказалась весьма противоречивой. Если в исследовании Kim J и соавт., 2012 у 24% пациентов с НС наблюдалось удвоение сывороточного креатинина в течение 45 месяцев по сравнению с 7% у пациентов без НС [33], то в публикации Huang N и соавт., 2024 авторы, оценив течение болезни у 890 китайских пациентов, не обнаружили такой связи [52]. По-видимому, это объясняется описанными выше различиями вариантов IgAN, проявляющихся НС. Следовательно такие сравнения без детализации характера анализируемых групп пациентов с НС представляются некорректными, поскольку упускается из вида несколько клинических и морфологических параметров, способных повлиять на скорость прогрессирования заболевания. Более разумными видятся исследования, в которых роль НС оценивается раздельно – у больных с тяжелыми клиническими и морфологическими проявлениями болезни, и в случаях т.н. IgAN-БМИ.

При анализе течения IgAN без указаний на наличие болезни с минимальными изменениями Li H. и соавт., 2022 сравнили 59 пациентов с НС и 57 пациентов с нефротическим уровнем протеинурии без формирования НС, и обнаружили более выраженную эндокапиллярную пролиферацию и полулуния в первой подгруппе, но более значительный сегментарный склероз и сращения с капсулой Боумена – во второй [53]. При этом не было существенной разницы в долгосрочном исходе. Наоборот, в исследовании Jiang Y. и соавт., 2024 неблагоприятный прогноз наряду с частотой эндокапиллярного воспаления наблюдался чаще при НС по сравнению с пациентами, имевшими только нефротический уровень протеинурии [54].

Гематурия

Другим явно недооцененным, в т.ч. в руководстве KDIGO, 2021, клинико-лабораторным биомаркером прогрессирования является гематурия, которая обнаруживается у 70%–80% пациентов с IgAN, особенно у детей и молодых людей на ранних стадиях заболевания [55, 56]. Гематурия при IgAN имеет гломерулярное происхождение, что подтверждается обнаружением дисморфных эритроцитов в мочевом осадке. Предполагается, что она является следствием повреждения стенки гломерулярных капилляров в результате активации клеток мезангия и системы комплемента, инфильтрации иммунными клетками клубочка, а также освобождения провоспалительных медиаторов, вызванных отложением галактозо-дефицитных IgA1-содержащих иммунных комплексов. На этом основании гематурия обоснованно считается маркером гломерулярного воспаления.

В течение многих лет высказываются противоречивые суждения в отношении прогностического значения гематурии при IgAN. Известные современные специалисты-нефрологи Coppo R. и Fervenza F.C., 2017 следующим образом описывают эту дискуссию: «В 1980-х годах разгорелся острый спор между двумя гигантами IgAN – Джузеппе Д'Амико и Присциллой Кинкайд-Смит. Д'Амико был впечатлен благоприятными исходами у молодых пациентов с рецидивирующей макроскопической гематурией после повторных эпизодов инфекции дыхательных путей с нормальными или незначительными изменениями мочевого осадка между ними. Он решительно поддерживал концепцию о том, что гематурия является доброкачественным признаком, указывающим на благоприятный прогноз. Противоположной точки зрения придерживалась Кинкайд-Смит, публикуя материалы о негативной роли выраженной и постоянной микрогематурии в отношении клинического исхода болезни» [57–59].

Действительно, в течение многих лет гематурию, хотя и признавали индикатором повреждения структуры почечного клубочка, считали доброка-

чественным состоянием, существенно не отягощающим прогноз заболевания [60, 61]. В частности, Iwasaki С и соавт., 2016 не выявили связь более выраженной микрогематурии (более 20 эритроцитов в п/з) с активными морфологическими изменениями в клубочке в виде клеточных и фиброзно-клеточных полулуний, а также с резистентностью к лечению стероидами и неблагоприятным исходом. 20-летняя почечная выживаемость составила, по их данным, соответственно 45,2% против 58,0% ($p=0,56$) в группе больных с числом эритроцитов в моче менее или более 20 в п/з [62]. В то же время, другие исследователи полагали, что гематурия связана с быстрым прогрессированием IgАН [7, 38, 63-65]. Huang Z и соавт., 2023 оценили исход болезни в двух группах китайских пациентов по 228 человек каждая, равноценных по демографическим данным и состоянию почечной функции, но отличавшихся по степени выраженности персистирующей микрогематурии [66]. Большая выраженность стойкой микроскопической гематурии была независимым фактором риска достижения конечной точки, за которую было принято считать снижение рСКФ $\geq 30\%$ от исходного уровня или наступление тХБП. Значительная микрогематурия также оказалась связана с более частым выявлением полулуний. Bobart SA и соавт., 2021, наблюдая 125 больных с IgАН, среди которых у 97 была микрогематурия разной степени тяжести, подтвердили более быстрое прогрессирование заболевания при большей выраженности эритроцитурии [67]. В случае обнаружения эритроцитов в количестве, равном или превышающем 21 клетку в п/з (авторы считали такую гематурию выраженной), темпы снижения СКФ увеличивались. Метаанализ, включавший 5660 пациентов с IgАН, подтвердил связь постоянной микроскопической гематурии со значительным (до 87%) увеличением риска тХБП в долгосрочной перспективе [65]. О более высокой вероятности наличия полулуний у больных со значительной гематурией, под которой понимали ≥ 30 эритроцитов в п/з [(OR) 4,3; 95% доверительный интервал 1,7-10,9] сообщили японские коллеги [67]. Особенно часто формирование полулуний при постоянной выраженной микрогематурии (у 79% пациентов) наблюдали в Австралии Bennett W.M. и Kincaid-Smith P., 1983 [59].

Противоречивые выводы в отношении прогностической ценности микрогематурии могли быть обусловлены использованием разных протоколов её оценки. Во-первых, это касается степени её выраженности, во-вторых, способов подсчёта эритроцитов в моче (ручной или автоматический) и, в-третьих, что, по-видимому, более важно – статической или динамической оценкой уровня микрогематурии за время болезни. Например, некоторые исследователи ориентировались на одномоментное измерение осадка мочи перед биопсией почки, тогда как другие использовали показатель т.н. усреднен-

ной во времени гематурии (УВ-гематурия), полагая, что он является более надёжным критерием оценки риска снижения рСКФ или почечной недостаточности [64]. Sevillano AM и соавт., 2017 оценили прогностическую роль микроскопической гематурии, анализируя характер клинических проявлений болезни в среднем за 14 лет у 112 больных [69]. УВ-гематурия рассчитывалась в одной и той же лаборатории как среднее значение количества эритроцитов в поле зрения микроскопа с высоким разрешением каждые 6 месяцев в течение всего периода наблюдения. Пациенты с устойчиво высокой УВ-гематурией показали статистически достоверно более частое снижение функции почек по сравнению с теми, у кого микрогематурии не было или она была незначительной (30% против 10,6%, достигших тХБП, или 37% против 15,2% при снижении СКФ $\geq 50\%$, соответственно). Многофакторный анализ подтвердил, что наряду с протеинурией, УВ-гематурия была независимым предиктором неблагоприятного исхода. Более того, оценив течение болезни у больных с протеинурией $>0,75$ г/сут авторы установили, что оно было менее благоприятным в случае комбинации даже с минимально выраженной гематурией (всего более 5 эритроцитов в поле зрения). Несмотря на то, что эксперты KDIGO отказались от использования гематурии в качестве фактора, который следует принимать во внимание при назначении иммуносупрессивной терапии IgАН [49], в нескольких последних обзорах, посвященных этой проблеме, предлагается учитывать этот биомаркер [56, 70, 71].

В клинической практике констатация микроскопической гематурии не вызывает разночтений; она диагностируется при обнаружении 5 и более эритроцитов в поле зрения в условиях ручной обработки или 20 и более кл/мкл при использовании автоматического анализатора. Однако при научном анализе в аспекте прогностической ценности этого симптома фигурируют разные уровни – от более 5, 20 и 30 эритроцитов в п/з или более 28 кл/мкл. Под выраженной микрогематурией Zand L, Fervenza FC, Coppo R, 2023 предлагают признавать число эритроцитов в моче более 50 клеток в п/з или 100 кл/мкл [56].

Особое место в дискуссиях занимает влияние макрогематурии на исход IgАН. Целый ряд исследований продемонстрировал доброкачественное течение заболевания у пациентов с эпизодами видимой гематурии [72-74]. Недавний метаанализ, в который были включены 5660 пациентов с IgАН, подтвердил эту точку зрения в отношении ранней (дебютной) макрогематурии [65]. В то же время, имеются доказательства менее благоприятного течения заболевания с такими клиническими проявлениями. В классической публикации Bennett W.M. и Kincaid-Smith P., 1983 сообщалось о тяжелом повреждении функции почек у пациентов с макрогематурией по сравнению с другими вариантами течения IgАН [59]. При этом

у всех больных, биопсированных во время такого эпизода, в почечных клубочках были обнаружены полулуния. Praga M и соавт., 1985 в 37,9% случаев макроскопической гематурии диагностировали острое повреждение почек, которое тесно коррелировало с наличием эритроцитарных цилиндров в просвете канальцев (у 50% больных) и с признаками некроза канальцев [75]. В их группе у всех наблюдавшихся больных в течение 1-2 месяцев произошло восстановление почечной функции [75], тогда как в других публикациях сообщалось о том, что у 25% пациентов рСКФ не достигла исходного значения после разрешения макрогематурии [76]. Считается, что продолжительность макроскопической гематурии более 10 дней, возраст больных старше 50 лет и развитие тубулярного некроза были значимыми факторами риска неполного восстановления функции почек [77].

Всеоъемлющую характеристику связи гематурии с исходом IgАН сформулировала группа китайских исследователей [29]. Подчеркивая относительную безопасность макрогематурии, они полагали, что её прогностическая ценность ограничена только ранними сроками течения заболевания и нивелируется на более поздних стадиях по мере ухудшения функции почек. Результаты многофакторного анализа свидетельствовали о важности оценки УВ-гематурии, которая в случае персистирования значительно более тесно была связана с неблагоприятным исходом заболевания. Впрочем, универсальное прогностическое значение в этом исследовании все же от-

водилось протеинурии, поскольку потеря почечной функции у пациентов происходила одинаково часто и быстро как в случаях ее комбинации с микрогематурией, так и при изолированной протеинурической форме IgАН. Такая позиция в отношении прогностической роли гематурии оказалась наиболее близкой к представлениям Coppo R и Fervenza FC, 2017, которые также полагали, что пациенты с постоянной выраженной микрогематурией между эпизодами рецидивирующей макрогематурии отличаются по течению заболевания и имеют более высокий риск прогрессирования по сравнению с теми пациентами, у которых в период между такими эпизодами мочевого осадок оставался нормальным [57]. Макрогематурия чаще всего наблюдалась ими у пациентов в ранние периоды и редко возникала на поздних стадиях болезни.

При рассмотрении механизма негативного воздействия гематурии на функцию почек следует иметь в виду, что помимо клубочкового воспалительного генеза, стимулирующего формирование фиброза, менее благоприятный прогноз IgАН с массивной гематурией может также объясняться развитием острого тубулярного повреждения. Это бывает связано как с универсальным действием на тубулярный эпителий сопутствующей всем вариантам клубочковой гематурии обструкцией эритроцитарными цилиндрами, так и с окислительным стрессом в результате высвобождения гема и молекул железа из поврежденных эритроцитов [76].

	Варианты течения	Клинические проявления
нефритический синдром	Благоприятный	протеинурия <0,5 г/сут ± незначительная микрогематурия
	Менее благоприятный	• синфарингитная макрогематурия (до присоединения стойкой протеинурии и АГ) • протеинурия 0,5 - 1,0 г/сут ± незначительная микрогематурия
	Неблагоприятный	- протеинурия >1,0 г/сут (особенно >2,0 г/сут) + значительная микрогематурия (>50 в п/зр или >200 кл/мкл) / макрогематурия ± повреждение почечной функции (Scr ↑ N)
нефротический синдром	Благоприятный	- протеинурия >3,5 г/сут + гипоальбуминемия ± незначительная микрогематурия
	Неблагоприятный	- протеинурия >3,5 г/сут + гипоальбуминемия + значительная микрогематурия (>50 в п/зр или >200 кл/мкл) / макрогематурия ± артериальная гипертензия ± повреждение почечной функции (Scr ↑ N)

Рис. 1. Варианты клинического течения IgA нефропатии

Fig. 1. Variant of clinical course of IgA nephropathy

На основании анализа литературных данных связь клинических проявлений с темпами прогрессирования IgАН представлена на рисунке 1.

Фенотипы IgАН

Учитывая вариативность клинико-морфологической картины, а, соответственно, и прогноза IgАН большой интерес вызывают результаты фенотипического кластерного анализа, выполненного в Китае с привлечением неконтролируемого машинного обучения [78]. Группа из 1203 пациентов была разделена на четыре кластера. Подгруппа 1 была представлена 28% включенных в исследование больных, в основном состояла из пациентов с ХБП 3–4 стадий. Как правило, они были старше по возрасту, имели более высокие показатели артериального давления, выше уровень мочевого кислоты, а также более выраженный гломерулосклероз и тубулоинтерстициальный фиброз. Подгруппа 2 (10,3%) в большей степени включала больных с нефротическим синдромом и более высокой частотой выявления эндокапиллярной пролиферации и клеточных полулуний. Примечательно, что подгруппа 3 (29,5%) имела высокую долю мужчин, тогда как подгруппа 4 (32,1%) – более высокую долю женщин. В подгруппе 3 было больше пациентов с признаками, свойственными метаболическому синдрому – артериальная гипертензия, гиперурикемия, высокий уровень липидов крови. Помимо гендерных и гендерно-связанных различий (например, гемоглобин, индекс массы тела), в подгруппе 4 чаще наблюдалась рецидивирующая макрогематурия и респираторные инфекции. Большинство больных в подгруппах 3 и 4 имели легкие или умеренные патоморфологические изменения; однако в подгруппе 3 была более высокая частота гломерулосклероза и более тяжелые микрососудистые поражения, чем в подгруппе 4. Наиболее высокий риск прогрессирования к тХБП имели пациенты 1 подгруппы, за ней следовали подгруппа 2, подгруппа 3 и подгруппа 4. Причем в подгруппе 3 наблюдался особый характер изменения функции почек – первоначально медленное, а через 80 месяцев интенсивное снижение рСКФ. Эффективность глюкокортикостероидной терапии была установлена только у больных 2 подгруппы, а поддерживающая терапия оказалась наиболее полезной в подгруппе 1.

Патоморфологическая картина

Патоморфологическая оценка изменений в почках при IgАН является важной составляющей понимания активности и хронизации заболевания и в клинической практике базируется на оценках в соответствии со шкалой MEST-C Оксфордской классификации: мезангиальная – М и эндокапиллярная – Е гиперклеточность, сегментарный гломерулосклероз – S, интерстициальный фиброз/атрофия

канальцев – Т и клеточные и фиброзно-клеточные полулуния – С (рис. 2) [41].

Хотя результаты нескольких исследований свидетельствовали о несомненной пользе морфологических данных для прогнозирования течения IgАН [79], они не были приняты во внимание экспертами KDIGO, 2021 при разработке показаний к активному лечению заболевания. Даже обнаружение полулуний не стало поводом для рекомендаций назначения глюкокортикостероидной терапии, несмотря на то, что их негативный прогностический эффект проявлялся преимущественно у больных, не получавших эти препараты [24].

Важным фактором неблагоприятного прогноза IgАН является фибриноидный некроз стенки капилляров почечного клубочка, не включенный в критерии MEST-C Оксфордской классификации [80]. На основании наблюдения за 665 пациентами, среди которых 230 были с картиной фибриноидного некроза и, сравнив степени его выраженности с прогрессированием болезни к конечной точке (тХБП), эти авторы установили, что, во-первых, фибриноидный некроз капиллярных петель является независимым фактором риска неблагоприятного почечного исхода, а, во-вторых, темпы потери функции почек были связаны с распространенностью этого процесса в клубочке. Используя многомерный регрессионный анализ Кокса, они обнаружили, что, когда доля пораженных клубочков превышала 10%, риск прогрессирования увеличивался почти в 4 раза.

Подоцитопатия, проявляющаяся сглаживанием малых отростков ножек подоцитов, при IgАН связана с более выраженной протеинурией [81] и, возможно, коррелирует с прогрессирующим гломерулосклерозом [82]. Причина повреждения подоцитов при этом не вполне ясна. Возможно, это связано с токсическим эффектом агрегатов галактоз-дефицитного IgA1 (Gd-IgA1), воздействием мембран атакующего комплекса системы комплемента (C5b-9) или, что наиболее вероятно, цитокинов таких как TNF- α , TGF- β , ангиотензин II и др., продуцируемых мезангиоцитами после инициации процесса иммунного воспаления в почечных клубочках [5].

Сегментарный склероз и синехии с капсулой клубочка коррелируют с клинической тяжестью заболевания – протеинурией, артериальной гипертензией, более низкой рСКФ и более стремительной скоростью снижения функции почек [83, 84]. Сегментарный склероз развивается в результате одного из трех возможных механизмов: рубцевания участков воспалительных или некротических процессов, гиперfiltrации в условиях сокращения количества действующих нефронов (обычно связана с гломеруломегалией и перихилярным склерозом) или первичного повреждения подоцитов [42].

Ещё одним прогностическим морфологическим фактором, упоминающимся в литературе, но не отраженным в Оксфордской морфологической класси-

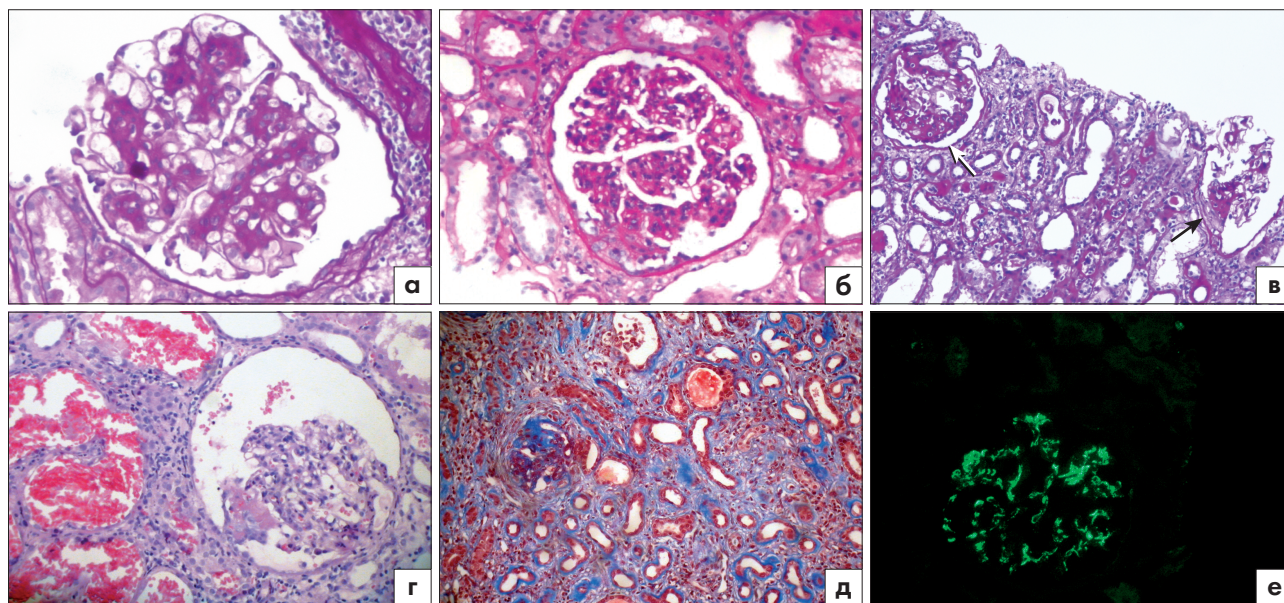


Рис. 2. Морфологические изменения при IgAN: а) расширение мезангия с сопутствующей мезангиальной гиперклеточностью (M1). (Окраска PAS $\times 100$); б) сегментарная эндокапиллярная гиперклеточность (E1) с экстракапиллярной реакцией и формированием фиброзно-клеточного полулуния (C1). (Окраска PAS $\times 100$); в) сегментарный склероз капиллярных петель с (черная стрелка) и без (белая стрелка) формирования фиброзных полулуний (S1). (Окраска PAS $\times 100$); г) участок фибриноидного некроза капиллярных петель без сопутствующей мезангиальной и эндокапиллярной гиперклеточности (E0C1). (Окраска Г-Э $\times 100$); д) глобальный гломерулосклероз и распространенный фиброз интерстиция и атрофия канальцев (T2). (Окраска Трихром по Массону $\times 40$); е) свечение IgA в мезангии. (Иммунофлюоресцентное исследование с IgA $\times 100$).

Fig. 2. Histological lesions in IgAN: **a)** widening of the mesangial region with mesangial proliferation (M1). (PAS stain, magnification $\times 100$); **b)** segmental endocapillary hypercellularity (E1) with small fibro-cellular crescent formation (C1). (PAS stain, magnification $\times 100$); **c)** segmental glomerulosclerosis with (black arrow) and without (white arrow) fibrous crescent (S1); **d)** segmental necrotizing lesions without mesangial nor endocapillary hypercellularity (E0C1). (H&E stain, magnification $\times 100$); **e)** global glomerulosclerosis and prominent interstitial fibrosis and tubular atrophy (T2). (Masson's trichrome stain, magnification $\times 40$); **f)** Immunofluorescence: mesangial deposition of IgA. (Stain for IgA magnification $\times 100$).

фикации, является тромботическая микроангиопатия (ТМА). Частота ее встречаемости сильно колеблется. В публикации из Китая сообщалось, что ТМА была диагностирована у 10 из 435 пациентов (0,23%) обычно на поздних стадиях болезни и сопровождалась массивной протеинурией. У 9 больных имела место тяжелая артериальная гипертензия (АГ); у 6 из них она достигала уровня злокачественной [85]. По мнению авторов, ТМА при IgAN преимущественно связана с выраженной АГ, возникающей у большинства пациентов вследствие прогрессирования заболевания. Во французском исследовании среди 128 больных с диагнозом IgAN при среднем сроке наблюдения 44 ± 27 мес у 53% были выявлены морфологические знаки, свойственные этому состоянию [86]. Из них у 71% пациентов была тяжелая неконтролируемая АГ (у 26% она была злокачественной), у 25% была контролируемая гипертензия, но всё же 4% больных имели нормальные цифры артериального давления. У пациентов с ТМА был значительно больший процент склерозированных клубочков и более выраженный тубулоинтерстициальный фиброз, чем группа больных без ТМА. Также как и у коллег из Китая, тромботическая микроангиопатия редко определялась в отсутствие

значительной протеинурии. За время наблюдения удвоение концентрации сывороточного креатинина или тХБП наблюдались у всех пациентов с лабораторными признаками ТМА, у 42% пациентов с морфологическими проявлениями, но без лабораторных признаков ТМА и только у 11% пациентов без ТМА. С точки зрения авторов, результаты исследования исключают тяжелую АГ и прогрессирующее заболевание почек в качестве единственной причины развития ТМА. Следует отметить, что среди больных с тромботической микроангиопатией и без нее не было различий в частоте обнаружения антител к фосфолипидам или мутаций генов комплемента. Промежуточные данные в отношении частоты возникновения ТМА при IgAN по сравнению с двумя вышеупомянутыми исследованиями были представлены из Бразилии и Таиланда и соответственно составили 17,8 и 13% [5].

В качестве еще одного морфологического предиктора при IgAN также рассматривается активное интерстициальное воспаление, выраженность которого коррелирует с критериями М, Е и Т Оксфордской классификации [87]. По данным Rankin AJ с соавт., 2018, признаки тубуло-интерстициального воспаления вне зоны интерстициального склероза

выявлялись почти у половины пациентов с IgАН (у 54 из 111), что в 5 раз увеличивало вероятность неблагоприятного исхода [88].

Другие биомаркеры

Помимо общеизвестных клинических и морфологических биомаркеров IgАН таких, как протеинурия, гематурия, рСКФ, пролиферация клеток почечного клубочка, гломерулосклероз и тубуло-интерстициальные атрофия/фиброз обсуждаются и другие, в частности лабораторные маркеры заболевания. Выяснилось, что средняя концентрация Gd-IgA1 у пациентов с IgАН была значительно более высокой по сравнению со здоровыми и была также повышена почти у половины ближайших родственников, но при этом не коррелировала с тяжестью заболевания [89]. Аналогично, антитела к Gd-IgA1 у здоровых людей обнаруживали на более низком уровне, чем у пациентов с IgАН. Недавно экспериментальным путём была убедительно доказана роль антител класса IgG в формировании нефритогенных иммунных комплексов при этом заболевании [90]. Очевидно, что уровни двух основных компонентов иммунных комплексов – аутоантител IgG и Gd-IgA1 при IgАН различаются. В нескольких публикациях было показано, что интенсивность продукции сывороточных IgG и Gd-IgA1 связана с прогрессированием заболевания [91-93] и частотой рецидивов после трансплантации почки [94]. По-видимому, у пациентов с низкими значениями этих аутоантител образование иммунных комплексов Gd-IgA1-IgG происходит не столь интенсивно, и поэтому почечная дисфункция развивается у них более медленно [90]. Однако в настоящее время методы измерения уровней сывороточного Gd-IgA1 и/или соответствующих антител недостаточно чувствительны и специфичны для применения в клинической практике и не могут заменить клинические параметры и биопсию почки для оценки активности заболевания [5].

Существует точка зрения, что вырабатываемый исключительно на поверхности слизистых оболочек секреторный IgA (sIgA), попадая в избыточных количествах в кровоток, а в последующем в почечные клубочки, коррелирует с более тяжелой клинической симптоматикой [95]. Из исследований, выполненных *in vitro*, следует, что sIgA связываясь с мезангиальными клетками, стимулирует выработку воспалительных цитокинов, таких как TNF α , MCP1 и IL-6 [96].

Несколько исследований оценили клиническое значение соотношения уровня сывороточных IgA и C3 компонента комплемента в качестве биомаркеров для диагностики, оценки тяжести и определения прогноза. Было показано, что величина IgA/C3 не только отличает IgАН от других гломерулопатий, но и коррелирует с более высоким уровнем протеинурии, гематурии и креатинина, а также с более выраженными морфологическими признаками повреж-

дения почек [97-99]. По мнению Maeda A и соавт., 2003, показатель IgA/C3 более 3,01 позволяет дифференцировать IgАН с другими гломерулопатиями [100]. В соответствии с данными, представленными Kawasaki Y и соавт., 2018, уровень соотношения более 2,68 в сочетании со свечением депозитов C3 в нефробиоптате, оцененном в 2 и более балла, позволяет использовать эти биомаркеры в качестве предиктора неблагоприятного исхода [101]. Представленные результаты согласуются с данными, полученными Cattran DC и соавт., 2023, которые определяли депозиты C3 компонента комплемента в почечном клубочке у 70% больных IgАН и установили связь их интенсивного окрашивания (≥ 2 баллов) с наличием более выраженного повреждения клубочков вплоть до образования полулуний и тяжелым течением болезни [37]. Значимость отношения IgA/C3 была недавно подтверждена анализом, выполненном с помощью искусственных нейронных сетей и логистического моделирования [102]. Величина соотношения Gd-IgA1/C3 также может быть фактором диагностики и, возможно, предиктором более агрессивного течения IgАН, однако значение этого показателя менее ценно для клинической практики, поскольку определение уровня IgA1 с дефицитом галактозы не является рутинным [99, 103].

Несколько ретроспективных исследований с участием различных этнических групп показали, что при IgАН у пациентов с более низким уровнем отношения C3/C4 в сыворотке бывает более выраженная 24-часовая экскреция белка с мочой и более тяжелое течение заболевания по сравнению с больными, имеющими высокий показатель [104]. По-видимому, это связано с низкой концентрацией C3 компонента комплемента в крови при агрессивном течении заболевания [105].

В последние годы появилось несколько публикаций относительно связи прогрессирующих вариантов течения IgАН с мембраноатакующим комплексом (C5b-9), факторами C3a и C5a, а также факторами, регулирующими активацию системы комплемента, например, белками, связанными с фактором H (CFHR). Такая связь была установлена не только для их показателей в крови и моче, но и в отношении присутствия в почечном биоптате [37, 103]. Оказалось, что неблагоприятный исход был чаще констатирован при более высоких значениях в крови CFHR1 [106]. Обнаружение окрашивания C4d компонента комплемента при иммунофлуоресцентном или иммуногистохимическом исследовании нефробиоптата означает его активацию либо классическим, либо лектиновым путём. Выявление C4d в почечном клубочке в сочетании с лектином, связывающим маннозу (MBL), L-фиколином и MBL-ассоциированными сериновыми протеазами (MASP) в отсутствие свечения C1q свидетельствует об участии в патогенезе заболевания не только альтернативного, но и лектинового пути актива-

ции комплемента. В публикации Roos A и соавт., 2006 сообщалось, что у 15 из 60 (25%) европейских больных IgАН в клубочках наряду с отложениями C4d определяли MBL, L-фиколин и сериновые протеазы, ассоциированные с MBL [107]. Активация лектинового пути комплемента была связана с тяжелым гистологическим повреждением, о чем свидетельствует более выраженная мезангиальная пролиферация, экстракапиллярная реакция, гломерулярный склероз и интерстициальная инфильтрация, а клинически – более значимая протеинурия. Также имеются доказательства связи окрашивания C4d в клубочках с менее благоприятным исходом IgАН [108]. 20-летняя почечная выживаемость в группе испанских пациентов составила 28% при обнаружении депозитов C4d по сравнению с 85% при негативном результате исследования ($p < 0,001$) [109]. В одном из систематических обзоров с метаанализом сообщалось, что окрашивание C4d в почечных клубочках находили у 34% пациентов, отметив при этом, хотя и статистически незначимые, но всё же различия частоты активации лектинового пути комплемента в азиатской популяции по сравнению с белыми пациентами (соответственно 46% и 30%) [5]. Больные с депозитами C4d в гломерулах имели более низкую СКФ, более высокий уровень белка в моче, более выраженную артериальную гипертензию и более высокие баллы морфологической активности согласно Оксфордской классификации.

Oortwijn и соавт., 2008, сообщали об одновременном обнаружении sIgA и MBL в нефробиоптатах больных с IgАН, предполагая возможность их взаимодействия [95]. Авторы считали, что именно sIgA может быть триггером лектинового пути активации комплемента. Поскольку sIgA был обнаружен в мезангиуме у 100% пациентов из Китая и только у 15% больных белой расы, то возможно это является ещё одним объяснением различий в темпах прогрессирования заболевания в азиатской и европейской популяции [110, 111].

Важную роль в формировании фенотипов заболеваний играют микроРНК (miRNA) – короткие некодирующие олигонуклеотиды, которые, не влияя

на структуру генов, регулируют их экспрессию путем ингибирования трансляции как формы эпигенетической регуляции. Так, сверхэкспрессия miR-148b связана с aberrантным гликозилированием IgA [112, 113], уровень протеинурии значимо коррелирует с внутрипочечной экспрессией miR-200c, а величина СКФ и степень выраженности тубуло-интерстициального фиброза – с внутрипочечной экспрессией miR-205 [114].

С целью разработки комплексной оценки прогноза был предложен Международный инструмент прогнозирования исходов IgАН (The International IgAN Prediction Tool), ориентированный на учет не только клинических, патоморфологических и демографических переменных, но также и на факт применения некоторых видов терапии таких, как блокаторы ренин-ангиотензиновой системы и иммуносупрессивные препараты на момент выполнения нефробиопсии [115]. На основе предложенной модели возможно индивидуальное прогнозирование темпов снижения функции почек на 50% от базового уровня. Существуют разные модификации этого инструмента для оценки исхода в различные сроки наблюдения [116]. Несмотря на определенную пользу для клинической практики, в действующих рекомендациях KDIGO, 2021 подчеркивается, что Международный инструмент прогнозирования исходов IgАН не следует применять в качестве аргумента при определении лечебной тактики.

Таким образом, самый распространенный на планете первичный хронический гломерулонефрит – IgA нефропатия – представляет собой чрезвычайно многоликое заболевание, различающееся по своим клиническим и морфологическим проявлениям, характеру течения и прогнозу, все чаще заставляя задуматься о правомерности его рассмотрения в качестве нозологической единицы. Необходимы дальнейшие исследования, уточняющие все варианты течения болезни в связи с особенностями их этиопатогенеза, а также в аспекте уточнения показаний к активно разрабатываемым в настоящее время многочисленным вариантам таргетной патогенетической терапии.

Источник финансирования:

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования.

Funding source:

The study was performed without external funding.

Конфликт интересов:

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests:

The authors declare no conflict of interests.

Вклад авторов:

З.М.Л. – общая концепция, написание и редактирование текста статьи, утверждение окончательного варианта, ответственность за целостность всех частей статьи. Ч.В.И. – написание текста, редактирование. С.Д.А. – написание текста. С.Е.С. – написание текста.

К.Е.В. – редактирование, утверждение окончательного варианта статьи. Ф.Н.Ф. – написание текста, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи.

Author's contribution:

Z.M.L. – general concept, writing and editing the text of the article, approval of the final version, responsibility for the integrity of all parts of the article. Ch.V.I. – writing text, editing. S.D.A. – writing text. S.E.S. – writing text. K.E.V. – editing, approval of the final version of the article. F.N.F. – writing the text, editing, approval of the final version of the article.

Информация об авторах:

Зубкин Михаил Леонидович – д-р мед. наук, профессор, г.н.с., руководитель клинко-диагностического отдела ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, профессор кафедры терапии неотложных состояний филиала Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова Минобороны России, врач-нефролог ГБУЗ «МКНИЦ БОЛЬНИЦА 52 ДЗМ», <https://orcid.org/0000-0001-5271-1902>, e-mail: m-zubkin@yandex.ru

Червинко Валерий Иванович – канд. мед. наук, доцент, в.н.с. ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, преподаватель кафедры терапии неотложных состояний филиала Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова Минобороны России, врач-нефролог ГБУЗ «МКНИЦ БОЛЬНИЦА 52 ДЗМ», <https://orcid.org/0000-0003-1051-2897>, e-mail: dok534@yandex.ru

Солдатов Данил Аскерович – м.н.с. клинко-диагностического отдела ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, врач-нефролог ГБУЗ «МКНИЦ БОЛЬНИЦА 52 ДЗМ», <https://orcid.org/0000-0002-4754-2555>, e-mail: danil.soldatov.1996@mail.ru

Столяревич Екатерина Сергеевна – д-р мед. наук, профессор кафедры нефрологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» МЗ РФ, врач-патологоанатом отделения патологической анатомии ГБУЗ «ГБУЗ «МКНИЦ БОЛЬНИЦА 52 ДЗМ», <https://orcid.org/0000000204028348>, e-mail: Stolyarevich@yandex.ru

Крюков Евгений Владимирович – академик РАН, д-р мед. наук, начальник Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова Минобороны России, <https://orcid.org/0000-0002-8396-1936>, e-mail: evgeniy.md@mail.ru

Фролова Надия Фятовна – канд. мед. наук, заместитель главного врача по нефрологической помощи ГБУЗ «МКНИЦ БОЛЬНИЦА 52 ДЗМ», доцент кафедры нефрологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» МЗ РФ, <http://orcid.org/0000-0002-6086-5220>, e-mail: nadiya.frolova@yandex.ru

Author's information:

Mikhail L. Zubkin, <https://orcid.org/0000-0001-5271-1902>, e-mail: m-zubkin@yandex.ru

Valeriy I. Chervinko, <https://orcid.org/0000-0003-1051-2897>, e-mail: dok534@yandex.ru

Danil A. Soldatov, <https://orcid.org/0000-0002-4754-2555>, e-mail: danil.soldatov.1996@mail.ru

Ekaterina S. Stolyarevich, <https://orcid.org/0000-0002-0402-8348>, e-mail: Stolyarevich@yandex.ru

Evgeniy V. Kryukov, <https://orcid.org/0000-0002-8396-1936> e-mail: evgeniy.md@mail.ru

Nadiya F. Frolova, <http://orcid.org/0000-0002-6086-5220>, e-mail: nadiya.frolova@yandex.ru

Список литературы

1. Berger J, Hinglais N. [Interacapillary deposits of IgA-IgG]. J Urol Nephrol (Paris). 1968;74:694-695. (in French)
2. Lai KN, Tang SC, Schena FP, et al. IgA Nephropathy. Nat Rev Dis Primers. 2016;2:16001. DOI: 10.1038/nrdp.2016.1
3. Schena FP, Nistor I. Epidemiology of IgA Nephropathy: A Global Perspective. Semin Nephrol. 2018;38(5):435-442. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2018.05.013
4. Zhang Z, Zhang Y, Zhang H. IgA Nephropathy: A Chinese Perspective. Glomerular Dis. 2021;2(1):30-41. DOI: 10.1159/000520039
5. Filippone EJ, Gulati R, Farber JL. Contemporary review of IgA nephropathy. Front Immunol. 2024;15:1436923. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1436923
6. Клинические рекомендации: Гломерулярные болезни: иммуноглобулин А-нефропатия. 2024. 79 с. [Guidelines: Glomerular diseases: immunoglobulin A nephropathy. 2024. 79s.]. (In Russian)
7. Добронравов В.А., Мужежская 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. [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]. DOI: 10.36485/1561-6274-2019-23-6-45-60 (In Russian)
8. Zhang H, Barratt J. Is IgA nephropathy the same disease in different parts of the world? Semin Immunopathol. 2021;43(5):707-715. DOI: 10.1007/s00281-021-00884-7
9. Barbour SJ, Cattran DC, Kim SJ et al. Individuals of pacific asian origin with IgA nephropathy have an increased risk of progression to end-stage renal disease. Kidney Int. 2013; 84(5):1017-1024. DOI: 10.1038/ki.2013.210
10. Roberts ISD. Pathology of IgA nephropathy: A global perspective. Nephrology (Carlton). 2024;29(2):71-74. DOI: 10.1111/nep.14343
11. Xu L, Zhou X, Zhang H. An update on the genetics of IgA nephropathy. J Clin Med. 2023;13(1):123. DOI: 10.3390/jcm13010123
12. Kyriluk K, Sanchez-Rodriguez E, Zhou X et al. Genome-wide association analyses define pathogenic signaling pathways and prioritize drug targets for IgA nephropathy. Nat Genet. 2023;55(7):1091-1105. DOI: 10.1038/s41588-023-01422-x
13. Li M, Yu X. Genetic determinants of IgA nephropathy: Eastern perspective. Semin Nephrol. 2018;38(5):455-460. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2018.05.015

14. Sallustio F, Serino G, Cox SN *et al*. Aberrantly methylated DNA regions lead to low activation of CD4+ T-cells in IgA nephropathy. *Clin Sci (Lond)*. 2016;130(9):733-746. DOI: 10.1042/CS20150711
15. Serino G, Sallustio F, Cox SN *et al*. Abnormal miR-148b expression promotes aberrant glycosylation of IgA1 in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(5):814-824. Doi: 10.1681/ASN.2011060567
16. Yao X, Zhai Y, An H *et al*. MicroRNAs in IgA nephropathy. *Ren Fail*. 2021;43(1):1298-1310. DOI: 10.1080/0886022X.2021.1977320
17. Knoop T, Vikse BE, Mwakimonga A *et al*. Long-term outcome in 145 patients with assumed benign immunoglobulin A nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(11):1841-1850. DOI: 10.1093/ndt/gfx242
18. Gutierrez E, Zamora I, Ballarin JA *et al*. Long-term outcomes of IgA nephropathy presenting with minimal or no proteinuria. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(10):1753-1760. DOI: 10.1681/ASN.2012010063
19. Faucon A-L, Lando S, Chrysostomou C *et al*. Primary glomerular diseases and long-term adverse health outcomes: A nationwide cohort study. *J Intern Med*. 2024;297(1):22-35. DOI: 10.1111/joim.20024
20. Moriyama T, Tanaka K, Inasaki 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):e91756. DOI: 10.1371/journal.pone.0091756
21. Shen X, Chen P, Liu M *et al*. Long-term outcomes of IgA nephropathy in China. *Nephrol Dial Transplant*. 2025;40(6):1137-1146. DOI: 10.1093/ndt/gfae252
22. Pitcher D, Braddon F, Hendry B *et al*. Long-term outcomes in IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2023;18(6):727-738. DOI: 10.2215/CJN.000000000000135
23. Barratt J, Lafayette RA, Rovin BH, Fellström B. Budesonide delayed-release capsules to reduce proteinuria in adults with primary immunoglobulin A nephropathy. *Exp Rev Clin Immunol*. 2023;19(7):699-710. DOI: 10.1080/1744666X.2023.2206119
24. Trimarchi H, Haas M, Coppo R. *Crescents and IgA Nephropathy: A Delicate Marriage*. *J Clin Med*. 2022;11(13):3569. DOI: 10.3390/jcm11133569
25. Sevillano AM, Diaz M, Caravaca-Fontan F *et al*, Barrios C. и др. IgA nephropathy in elderly patients. Spanish Group for the Study of Glomerular Diseases (GLOSEN). *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(8):1183-1192. DOI: 10.2215/CJN
26. Wyatt RJ, Julian BA. IgA nephropathy. *N Engl J Med*. 2013;368(25):2402-2414. DOI: 10.1056/NEJMra1206793
27. Li LS, Liu ZH. Epidemiologic data of renal diseases from a single unit in China: Analysis based on 13,519 renal biopsies. *Kidney Int*. 2004;66(3):920-923. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2004.00837.x
28. 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(4):1479-1485. DOI: 10.1093/ndt/gfr527
29. Weng M, Lin J, Chen Y *et al*. Time-Averaged Hematuria as a Prognostic Indicator of Renal Outcome in Patients with IgA Nephropathy. *J Clin Med*. 2022;11(22):6785. DOI: 10.3390/jcm11226785
30. Park YH, Choi JY, Chung HS *et al*. Hematuria and proteinuria in a mass school urine screening test. *Pediatr Nephrol*. 2005;20(8):1126-1130. DOI: 10.1007/s00467-005-1915-8
31. Honda M, Yanagihara T, Gotob Y. School urinary screening program in Japan: history, outcomes, perspectives. *Kidney Res Clin Pract*. 2024;43(3):287-298. DOI:10.23876/j.krcp.23.127
32. Han SH, Kang EW, Park JK *et al*. Spontaneous remission of nephrotic syndrome in patients with IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(5):1570-1575. DOI: 10.1093/ndt/gfq559
33. Kim J, Kim JH, Lee SC *et al*. Clinical features and outcomes of IgA nephropathy with nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(3):427-436. DOI: 10.2215/CJN.04820511
34. Herlitz LC, Bomback AC, Stokes MB *et al*. IgA Nephropathy with Minimal Change Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;10(9):1033-1039. DOI: 10.2215/CJN.11951113
35. Wang TY, Chang FP, Yang AH *et al*. Key pathological features characterize minimal change disease-like IgA nephropathy. *PLoS One*. 2023;18(7):e0288384. DOI: 10.1371/journal.pone.0288384
36. Qin J, Yang Q, Tang X *et al*. Clinicopathologic features and treatment response in nephrotic IgA nephropathy with minimal change disease. *Clin Nephrol*. 2013;79(1):37-44. DOI: 10.5414/CN107682
37. Cattran DC, Floege J, Coppo R. Evaluating progression risk in patients with immunoglobulin A nephropathy. *Kidney Int Rep* 2023;8(12):2515-2528. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2023.09.020>
38. 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(10):3068-3074. DOI: 10.1093/ndt/gfp273
39. Berthoux F, Mohey H, Laurent B *et al*. Predicting the risk for dialysis or death in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(4):752-761. DOI: 10.1681/ASN.2010040355
40. Cattran DC, Coppo R, Cook HT *et al*. Working Group of the International Ig ANN, the Renal Pathology Society. The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification. *Kidney Int*. 2009;76(5):534-545. DOI: 10.1038/ki.2009.243
41. Trimarchi H, Barratt J, Cattran DC *et al*. 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
42. Bellur SS, Lepeyre F, Vorobyeva O *et al*. Evidence from the Oxford Classification cohort supports the clinical value of subclassification of focal segmental glomerulosclerosis in IgA nephropathy. *Kidney Int*. 2017;91(1):235-243. DOI: 10.1016/j.kint.2016.09.029
43. Howie AJ and Lalayiannis AD. Systematic Review of the Oxford Classification of IgA Nephropathy: Reproducibility and Prognostic Value. *Kidney360*. 2023;4(8):1103-1111. DOI: 10.34067/KID.0000000000000195
44. Herlitz LC. *Reproducibility of Oxford Scoring in IgA Nephropathy: Is the Noise Due to an Educational Gap?* *Kidney360*. 2023;4(8):1017-1018. DOI: 10.34067/KID.0000000000000234

45. Lafayette RA, Reich HN, Stone AM, Barratt J. One-year estimated GFR slope independently predicts clinical benefit in immunoglobulin A nephropathy. *Kidney Int Rep.* 2022;7(12):2730-2733. DOI: 10.1016/j.ekir.2022.09.017
46. Barbour SJ, Cattran DC, Espino-Hernandez G et al. Identifying the ideal metric of proteinuria as a predictor of renal outcome in idiopathic glomerulonephritis. *Kidney Int* 2015;88:1392-1401. DOI: 10.1038/ki.2015.241
47. Reich HN, Troyanov S, Scholey JW, Cattran DC. Toronto Glomerulonephritis Registry. Remission of proteinuria improves prognosis in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(12):3177-3183. DOI: 10.1681/ASN.2007050526
48. Inker LA, Mondal H, Greene T et al. Early change in urine protein as a surrogate end point in studies of IgA nephropathy: An individual-patient meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2016;68(3):392-401. DOI: 10.1053/j.ajkd.2016.02.042
49. Thompson A, Carroll K, Inker L et al. Proteinuria reduction as a surrogate end point in trials of IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019;14(3):469-481. DOI: 10.2215/CJN.08600718
50. Rovin BH, Adler SG, Barratt J et al. (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group). KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases. *Kidney Int.* 2021;100(4S):1-276. DOI: 10.1016/j.kint.2021.05.021
51. Tang C, Chen P, Si FL et al. Time-Varying Proteinuria and Progression of IgA Nephropathy: A Cohort Study. *Am J Kidney Dis.* 2024;84(2):170-178. DOI: 10.1053/j.ajkd.2023.12.016
52. Huang N, Li J, Ai Z et al. Differences of clinicopathological characteristics and outcomes of IgA nephropathy patients with and without nephrotic syndrome. *Int Urol Nephrol.* 2024;56(9):3003-3011. DOI: 10.1007/s11255-024-04040-6
53. Li H, Wang F, Jia J et al. The difference between patients with nephrotic syndrome and nephrotic-range proteinuria in IgA nephropathy: A propensity score matched cohort study. *BMC Nephrol.* 2022;23(1):163. DOI: 10.1186/s12882-022-02799-3
54. Jiang Y, Chen P, Zhao W et al. Distinct characteristics and prognosis of IgA nephropathy patients with nephrotic syndrome: A propensity score-matched cohort study. *Front Med (Lausanne).* 2024;11:1344219. DOI: 10.3389/fmed.2024.1344219
55. Schena FP. Survey of the Italian Registry of Renal Biopsies. Frequency of the renal diseases for 7 consecutive years. The Italian Group of Renal Immunopathology. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12(3):418-426. DOI: 10.1093/ndt/12.3.418
56. Zand L, Fervenza FC, Coppo R. Microscopic hematuria as a risk factor for IgAN progression: considering this biomarker in selecting and monitoring patients. *Clin Kidney J.* 2023;16(2):ii19-ii27. DOI: 10.1093/ckj/sfad232
57. Coppo R, Fervenza FC. Persistent Microscopic Hematuria as a Risk Factor for Progression of IgA Nephropathy: New Floodlight on a Nearly Forgotten Biomarker. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(10):2831-2834. DOI: 10.1681/ASN.2017060639
58. D'Amico G, Ferrario F, Colasanti G et al. IgA-mesangial nephropathy (Berger's disease) with rapid decline in renal function. *Clin Nephrol* 1981;16(5):251-257
59. Bennett WM, Kincaid-Smith P. Macroscopic hematuria in mesangial IgA nephropathy: correlation with glomerular crescents and renal dysfunction. *Kidney Int.* 1983;23(2):393-400. DOI: 10.1038/ki.1983.32
60. Ibels LS, Györy AZ. IgA nephropathy: analysis of the natural history, important factors in the progression of renal disease, and a review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 1994;73(2):79-102
61. Tanaka K, Moriyama T, Iwasaki C et al. Effect of hematuria on the outcome of IgA nephropathy with mild proteinuria. *Clin. Exp. Nephrol.* 2015;19(5):815-821. DOI: 10.1007/s10157-014-1068-9
62. Iwasaki C, Moriyama T, Tanaka K et al. Effect of hematuria on the outcome of immunoglobulin A nephropathy with proteinuria. *J Nephropathol* 2016;5(2):72-78. DOI: 10.15171/jnp.2016.12
63. Vivante A, Calderon-Margalit R, Skorecki K. Hematuria and risk for end-stage kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2013;22(3):325-330. DOI: 10.1097/MNH.0b013e32835f7241
64. Yu GZ, Guo L, Dong JF et al. Persistent Hematuria and Kidney Disease Progression in IgA Nephropathy: A Cohort Study. *Am J Kidney Dis.* 2020;76(1):90-99. DOI: 10.1053/j.ajkd.2019.11.008
65. He P, Wang H, Huang C, He L. Hematuria was a high risk for renal progression and ESRD in immunoglobulin A nephropathy: A systematic review and meta-analysis. *Ren Fail.* 2021;43(1):488-499. DOI: 10.1080/0886022X.2021.1879852
66. Huang Z, Zhang J, Chen B et al. Clinical Significance of Persistent Hematuria Degrees in Primary IgA Nephropathy: A Propensity Score-Matched Analysis of a 10-Year Follow-Up Cohort. *Am J Nephrol.* 2023;54(1-2):62-73. DOI: 10.1159/000529650
67. Bobart SA, Alexander MP, Shanmugam K et al. The association of microhematuria with mesangial hypercellularity, endocapillary hypercellularity, crescent score and renal outcomes in immunoglobulin A nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2021;36(5):840-847. DOI: 10.1093/ndt/gfz267
68. Nagai M, Kobayashi N, Izumi N et al. Pre-treatment hematuria and crescents predict estimated glomerular filtration rate trajectory after methylprednisolone pulse therapy with tonsillectomy for IgA nephropathy. *J Nephrol.* 2022;35(2):441-449. DOI: 10.1007/s40620-021-01064-4
69. Sevillano AM, Gutierrez JAM, 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
70. Floege J, Bernier-Jean A, Barratt J, Rovin B. Treatment of patients with IgA nephropathy: a call for a new paradigm. *Kidney Int.* 2025;107(4):640-651. DOI: 10.1016/j.kint.2025.01.014
71. Praga M, Caravaca-Fontan F, Da Silva I et al. Tailored management strategies for IgA nephropathy based on clinical presentations. *Nephrol Dial Transplant.* 2025;40(5):874-883 DOI: 10.1093/ndt/gfae289
72. D'Amico G. Natural history of idiopathic IgA nephropathy and factors predictive of disease outcome. *Semin. Nephrol.* 2004;24(3):179-196. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2004.01.001
73. Beukhof JR, Kardaun O, Schaafsma W et al. Toward individual prognosis of IgA nephropathy. *Kidney Int.* 1986;29(2):549-556. DOI: 10.1038/ki.1986.33
74. Le W, Liang S, Chen H et al. Long-term outcome of IgA nephropathy patients with recurrent macroscopic hematuria. *Am J Nephrol.* 2014;40(1):43-50. DOI: 10.1159/000364954

75. *Praga M, Gutierrez-Millet V, Navas JJ et al.* Acute worsening of renal function during episodes of macroscopic hematuria in IgA nephropathy. *Kidney Int* 1985;28(1):69-74. DOI: 10.1038/ki.1985.120
76. *Moreno JA, Martin-Cleary C, Gutierrez E et al.* AKI Associated with Macroscopic Glomerular Hematuria: Clinical and Pathophysiologic Consequences. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(1):175-184. DOI: 10.2215/CJN.01970211
77. *Gutierrez E, Gonzalez E, Hernandez E et al.* Factors that determine an incomplete recovery of renal function in macrohematuria-induced acute renal failure of IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2(1):51-57. DOI: 10.2215/CJN.02670706
78. *Wang Y, Wen Q, Lian X et al.* Machine learning-based unsupervised phenotypic clustering analysis of patients with IgA nephropathy: Distinct therapeutic responses of different groups. *Chin Med J (Engl)*. 2025; Online ahead of print. DOI: 10.1097/CM9.0000000000003422
79. *Barbour SJ, Espino-Hernandez G, Reich HN et al.* The MEST score provides earlier risk prediction in IgA nephropathy. *Kidney Int*. 2016;89(1):167-175. DOI: 10.1038/ki.2015.322
80. *Chen H, Liu Y, Wei L et al.* The effect of fibroblast necrosis on the clinical features and outcomes of primary IgA nephropathy. *BMC Nephrol*. 2023;24(1):366. DOI: 10.1186/s12882-023-03419-4
81. *Lee J, Jang S, Cho N et al.* Severity of foot process effacement is associated with proteinuria in patients with IgA nephropathy. *Kidney Res Clin Pract*. 2020;39(3):295-304. DOI: 10.23876/j.krcp.20.017
82. *Hara M, Yanagihara T, Kihara I.* Cumulative excretion of urinary podocytes reflects disease progression in IgA nephropathy and Schönlein-Henoch purpura nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2(2):231-238. DOI: 10.2215/CJN.01470506
83. *Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society; Cattran DC, Coppo R, Cook HT et al.* The Oxford classification of IgA nephropathy: Rationale, clinicopathological correlations, and classification. *Kidney Int*. 2009;76(5):534-545. DOI: 10.1038/ki.2009.243
84. *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(4):828-836. DOI: 10.1038/ki.2014.63
85. *Chang A, Kowalewska J, Smith KD et al.* A clinicopathologic study of thrombotic microangiopathy in the setting of IgA nephropathy. *Clin Nephrol*. 2006;66(6):397-404. DOI: 10.5414/CNP66397
86. *El Karoui K, Hill GS, Karras A et al.* A clinicopathologic study of thrombotic microangiopathy in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(1):137-148. DOI: 10.1681/ASN.2010111130
87. *Asrar I, Hussain M, Afzal A et al.* Blind Spot in the Radar of MEST-C Score: Type and Severity of Tubulointerstitial Nephritis in IgA Nephropathy. *Int J Nephrol*. 2023;2023:1060526. DOI: 10.1155/2023/1060526
88. *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(3):348-354. DOI: 10.1093/ckj/sfy093
89. *Sun Q, Zhang Z, Zhang H, Liu X.* Aberrant IgA1 glycosylation in IgA nephropathy: A systematic review. *PloS One*. 2016;11(11):e0166700. DOI: 10.1371/journal.pone.0166700
90. *Moldoveanu Z, Suzuki H, Reily C et al.* Experimental evidence of pathogenic role of IgG autoantibodies in IgA nephropathy. *J Autoimmun*. 2021;118:102593. DOI: 10.1016/j.jaut.2021.102593
91. *Berthoux F, Suzuki H, Thibaudin L et al.* Autoantibodies targeting galactose-deficient IgA1 associate with progression of IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2012; 23(9) 1579-1587. DOI: 10.1681/ASN.2012010053
92. *Zhao N, Hou P, Lv J et al.* The level of galactose-deficient IgA1 in the sera of patients with IgA nephropathy is associated with disease progression. *Kidney Int*. 2012;82(7):790-796. DOI:10.1038/ki.2012.197
93. *Maixnerova D, Ling C, Hall S et al.* Galactose-deficient IgA1 and the corresponding IgG autoantibodies predict IgA nephropathy progression. *PLoS ONE*. 2019;14(2):e0212254. DOI: 10.1371/journal.pone.0212254
94. *Berthelot L, Robert T, Vuiblet V et al.* Recurrent IgA nephropathy is predicted by altered glycosylated IgA, autoantibodies and soluble CD89 complexes. *Kidney Int*. 2015;88(4):815-822. DOI: 10.1038/ki.2015.158
95. *Oortwijn BD, Eijgenraam J, Rastaldi M et al.* The role of secretory IgA and complement in IgA nephropathy. *Semin Nephrol*. 2008;28(1):58-65. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2007.10.007
96. *Liang Y, Zhang J, Zhou Y et al.* Proliferation and cytokine production of human mesangial cells stimulated by secretory IgA isolated from patients with IgA nephropathy. *Cell Physiol Biochem*. 2015;36(5):1793-1808. DOI: 10.1159/000430151
97. *Tomino Y, Suzuki S, Imai H et al.* Measurement of serum IgA and C3 may predict the diagnosis of patients with IgA nephropathy prior to renal biopsy. *J Clin Lab Anal*. 2000;14(5):220-223. DOI: 10.1002/10982825(2000)14:5
98. *Mizerska-Wasiak M, Maldyk J, Rybi-Szuminska A et al.* Relationship between serum IgA/C3 ratio and severity of histological lesions using the Oxford classification in children with IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol*. 2015;30(7):1113-1120. DOI: 10.1007/s00467-014-3024-z
99. *Chen P, Yu G, Zhang X et al.* Plasma galactose-deficient IgA1 and C3 and CKD progression in IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(10):1458-1465. DOI: 10.2215/CJN.13711118
100. *Maeda A, Gobda T, Funabiki K et al.* Significance of serum IgA levels and serum IgA/C3 ratio in diagnostic analysis of patients with IgA nephropathy. 2003;17(3):73-76. DOI: 10.1002/jcla.10071
101. *Kawasaki Y, Maeda R, Ohara S et al.* Serum IgA/C3 and glomerular C3 staining predict severity of IgA nephropathy. *Pediatr Int*. 2018;60(2):162-167. DOI: 10.1111/ped.13461
102. *Hou J, Fu S, Wang X et al.* A noninvasive artificial neural network model to predict IgA nephropathy risk in Chinese population. *Sci Rep*. 2022;12(1):8296. DOI: 10.1038/s41598-022-11964-5
103. *Xu Z, Zhan H, Zhan J et al.* New biomarkers in IgA nephropathy. *Clin Immunol*. 2025;274:110468. DOI: 10.1016/j.clim.2025.110468
104. *Zhang Y, Duan SW, Chen P et al.* Relationship between serum C3/C4 ratio and prognosis of immunoglobulin A nephrop-

athy based on propensity score matching. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133(6):631-637. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000674

105. *Wu D, Li X, Yao X et al.* Mesangial C3 deposition and serum C3 levels predict renal outcome in IgA nephropathy. *Clin Exp Nephrol*. 2021;25:641-651. DOI: 10.1007/s10157-021-02034-7

106. *Medjeral-Thomas NR, Lomax-Browne HJ, Beckwith H et al.* Circulating complement factor H-related proteins 1 and 5 correlate with disease activity in IgA nephropathy. *Kidney Int*. 2017;92(4):942-952. DOI: 10.1016/j.kint.2017.03.043.

107. *Roos A, Rastaldi MP, Calvaresi N et al.* Glomerular activation of the lectin pathway of complement in IgA nephropathy is associated with more severe renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(6):1724-1734. DOI: 10.1681/ASN.2005090923

108. *Faria B, Canao P, Cai Q et al.* Arteriolar C4d in IgA nephropathy: A cohort study. *Am J Kidney Dis*. 2020;76(5):669-678. DOI: 10.1053/j.ajkd.2020.03.017

109. *Espinosa M, Ortega R, Sanchez M et al.*; Spanish Group for Study of Glomerular Diseases (GLOSEN): Association of C4d deposition with clinical outcomes in IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9(5):897-904. DOI: 10.2215/CJN.09710913

110. *Oortwijn BD, Rastaldi MP, Roos A et al.* Demonstration of secretory IgA in kidneys of patients with IgA nephropathy.

Nephrol Dial Transplant. 2007;22(11):3191-3195. DOI: 10.1093/ndt/gfm346

111. *Zhang J, Xu L, Liu G et al.* The level of serum secretory IgA of patients with IgA nephropathy is elevated and associated with pathological phenotypes. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(1):207-212. DOI: 10.1093/ndt/gfm492

112. *Kouri NM, Stangou M, Liontos G et al.* Serum levels of miR-148b and let-7b at diagnosis may have important impact in the response to treatment and long-term outcome in IgA nephropathy. *J Clin Med*. 2021;10 (9):1987. DOI: 10.3390/jcm10091987

113. *Serino G, Pesce F, Sallustio F et al.* In a retrospective international study, circulating miR-148b and let-7b were found to be serum markers for detecting primary IgA nephropathy. *Kidney Int*. 2016;89(3):683-692. DOI: 10.1038/ki.2015.333

114. *Wang G, Kwan BC, Lai FM et al.* Intrarenal expression of microRNAs in patients with IgA nephropathy. *Lab Invest*. 2010;90(1):98-103. DOI: 10.1038/labinvest.2009.118

115. *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

116. *Barbour SJ, Coppo R, Zhang H et al.* Application of the International IgA Nephropathy Prediction Tool one or two years post-biopsy. *Kidney Int*. 2022;102(1):160-172. DOI: 10.1016/j.kint.2022.02.042

Дата получения статьи: 29.07.2025

Дата принятия к печати: 12.08.2025

Submitted: 29.07.2025

Accepted: 12.08.2025