

Клинико-морфологические фенотипы IgA-нефропатии

Е.С. Столяревич^{1,2}, Д.Ю. Калмыкова², Т.Р. Жилинская¹, Д.В. Стариков¹

¹ ГБУЗ «Московский клинический научно-исследовательский центр Больница 52 Департамента здравоохранения города Москвы», 123182, Москва, ул. Пехотная, д. 3, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» МЗ РФ, 127006, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4, Российская Федерация

Для цитирования: Столяревич Е.С., Калмыкова Д.Ю., Жилинская Т.Р., Стариков Д.В. Клинико-морфологические фенотипы IgA-нефропатии. Нефрология и диализ. 2026. 28(1):31-45. doi: 10.28996/2618-9801-2026-1-31-45

Clinico-pathological phenotypes of IgA nephropathy

E.S. Stolyarevich^{1,2}, D.Y. Kalmykova², T.R. Zhilinskaya¹, D.V. Starikov¹

¹ «Moscow Clinical Research Center Hospital 52 of the Moscow Healthcare Department», 3, Pekhotnaya str., Moscow, 123182, Russian Federation

² Federal state institution «Russian university of medicine», Chair of Nephrology, 4, Dolgorukovskaya str., Moscow, 127473, Russian Federation

For citation: Stolyarevich E.S., Kalmykova D.Y., Zhilinskaya T.R., Starikov D.V. Clinico-pathological phenotypes of IgA nephropathy. Nephrology and Dialysis. 2026. 28(1):31-45. doi: 10.28996/2618-9801-2026-1-31-45

Резюме

Целью настоящего исследования было сопоставление основных клинико-демографических показателей с морфологическими параметрами, определёнными по критериям MEST-C Оксфордской классификации, с их дополнительной количественной оценкой и последующим выделением основных клинико-морфологических фенотипов IgA-нефропатии (IgA-N).

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включено 2679 пациентов с морфологически верифицированной IgA-нефропатией. Средний возраст составил $35,3 \pm 13$ лет, М/Ж – 64/36%. Клинико-лабораторные показатели (уровень гематурии, суточной протеинурии и сывороточного креатинина) оценивались на момент выполнения биопсии. Морфологическое исследование включало определение критериев MEST-C Оксфордской классификации, количественную оценку интерстициального фиброза и атрофии канальцев (ИФТА), глобального и сегментарного гломерулосклероза, клеточных/фиброзно-клеточных и фиброзных полулуний, а также описанием структурных изменений с выделением основных морфологических профилей.

Результаты. На момент выполнения биопсии медиана протеинурии составляла 2,1 (0,75; 3,0) г/сут, рСКФ – 60,4 (33,3; 84,16) мл/мин, гематурия выявлялась у 88% пациентов. Частота выявления критериев MEST-C: M1 – 37%, E1 – 21%, S – 73%, T1 – 37%, T2 – 16%, C1 – 16,5%, C2 – 2,5%. Выраженность протеинурии коррелировала с критериями E и C, распространенностью ИФТА и гломерулосклероза (полного и сегментарного). Коэффициент корреляции оказался более высоким при количественной (%) оценке показателей C и S: 0,17 vs 0,24 и 0,07 vs 0,23, соответственно. рСКФ и уровень креатинина коррелировали с распространенностью нефросклероза и наличием полулуний. На основании оценки

Адрес для переписки: Столяревич Екатерина Сергеевна
e-mail: Stolyarevich@yandex.ru

Corresponding author: Ekaterina S Stolyarevich
e-mail: Stolyarevich@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-0402-8348>

морфологических профилей и клинико-морфологических корреляций были выделены 3 фенотипа IgA-нефропатии, отличающихся по своим клиническим и морфологическим проявлениям, что вероятно отражает преобладание различных механизмов ее развития и прогрессирования.

Фенотип 1 (типичный) – характеризующийся мезангиальной пролиферацией и/или сегментарным гломерулосклерозом. Клинически проявляется персистирующей микрогематурией, постепенно нарастающей протеинурией и АГ.

Фенотип 2 (агрессивный) – характеризующийся эндокапиллярной гиперклеточностью с или без полулуний. Клинически протекает с картиной острого нефритического синдрома, выраженной протеинурией, зачастую нефротического уровня, и гематурией.

Фенотип 3 (макрогематурический) – характеризующийся локальным некрозом капиллярных петель и образованием полулуний без сопутствующей эндокапиллярной гиперклеточности. Клинически проявляется эпизодами макрогематурии. В стадии ремиссии у пациентов мочевого синдрома как правило отсутствует, и функция почек остается нормальной.

Заключение. Идентификация клинико-морфологического фенотипа IgA-Н у конкретного пациента представляется перспективным подходом, позволяющим персонализировать терапию и более точно оценивать риск прогрессирования.

Ключевые слова: IgA-нефропатия, биопсия почки, клинические проявления, морфология, клинико-морфологические фенотипы

Abstract

Objective. The present study aimed to compare key demographic and clinical parameters with morphological features defined by the Oxford MEST-C classification, supplemented by additional quantitative assessment, in order to identify the principal clinico-morphological phenotypes of IgA nephropathy (IgAN).

Materials and Methods. This retrospective study included 2,679 patients with biopsy-proven IgAN. The mean age was 35.3±13 years. Clinical and laboratory variables (degree of hematuria, 24-hour proteinuria, and serum creatinine) were assessed at the time of biopsy. Morphological evaluation comprised Oxford MESTC scoring, quantitative assessment of interstitial fibrosis/tubular atrophy (IFTA), global and segmental glomerulosclerosis, cellular/fibrocellular and fibrous crescents.

Results. At the time of biopsy, median proteinuria was 2.1 g/day (IQR: 0.75-3.0), estimated glomerular filtration rate (eGFR) was 60.4 mL/min (IQR: 33.3-84.16). Hematuria was detected in 88% of patients. The distribution of Oxford MEST-C lesions was as follows: M1, 37%; E1, 21%; S, 73%; T1, 37%; T2, 16%; C1, 16.5%; C2, 2.5%. The severity of proteinuria correlated with E and C lesions, as well as the extent of IFTA and both global and segmental glomerulosclerosis. Correlation coefficients were higher when lesions C and S were quantified (% involvement): 0.17 vs 0.24 and 0.07 vs 0.23, respectively. Decline in eGFR were associated with the degree of IFTA and the presence of crescents.

Based on clinicopathological correlations and morphological profiling, three distinct phenotypes of IgAN, likely reflecting different dominant mechanisms of disease progression, were identified:

Phenotype 1: (Typical): Defined by mesangial proliferation and segmental glomerulosclerosis. Clinically characterized by persistent microhematuria, gradually increasing proteinuria, and arterial hypertension.

Phenotype 2: (Aggressive): Defined by endocapillary hypercellularity with or without crescents. Clinically associated with acute nephritic syndrome, marked proteinuria – often at nephrotic range – and hematuria.

Phenotype 3: (Macrohematuric): Defined by focal necrosis of capillary loops and crescent formation in the absence of endocapillary hypercellularity. Clinically manifests with episodes of macroscopic hematuria; during remission, urinary abnormalities are typically absent and renal function remains preserved.

Conclusion. Identification of clinicopathological phenotypes in IgAN represents a promising strategy for personalizing therapy and refining prognostic assessment, thereby improving risk stratification for disease progression.

Key words: IgA nephropathy, kidney biopsy, clinical manifestation, pathology, clinicopathological phenotypes

Введение

IgA нефропатия (IgA-Н) считается наиболее распространенной формой первичного гломеруло-нефрита во всём мире и занимает значимое место среди причин хронической болезни почек, поражая

преимущественно лиц молодого возраста [1]. Согласно существующим представлениям, заболевание развивается вследствие синтеза аномального галактозо-дефицитного IgA плазматическими клетками лимфоидной ткани на слизистых дыхательного и пищеварительного трактов с последующим фор-

мированием циркулирующих иммунных комплексов (IgA1 + анти-IgA1) и их отложением в мезангии, что в свою очередь вызывает пролиферацию мезангиоцитов, синтез цитокинов и хемокинов, а также активацию системы комплемента [2]. Клинические проявления заболевания крайне гетерогенны: от латентной микрогематурии, выявляемой лишь при скрининговых обследованиях, до агрессивных форм с быстрым исходом в терминальную почечную недостаточность (ГХПН). Широкому диапазону клинических фенотипов соответствует и выраженная гистологическая гетерогенность IgA-Н, что, вероятно, отражает сложный комплекс взаимозависимых и взаимно обусловленных процессов, определяющих течение IgA-Н и её прогноз. Исследования последних лет свидетельствуют о том, что одним из факторов, определяющих характер заболевания, его активность и темпы прогрессирования, является вовлеченность в процесс системы комплемента [3-5]. Так, именно способность галактозо-дефицитного IgA1 активировать систему комплемента отличает клинически манифестные формы заболевания от субклинических депозитов IgA, описанных у 6,8-16,1% здоровых людей [6-8]. Связь между активацией системы комплемента и развитием активных прогрессирующих форм IgA-Н была также продемонстрирована многими авторами как в эксперименте [9], так и в клинических исследованиях [10-17].

На сегодняшний день основой диагностики и прогностической стратификации при IgA-Н является морфологическая оценка биоптата почки, позволяющая не только однозначно верифицировать диагноз, но и получить качественную и количественную характеристику хронических и активных изменений. Одним из первых системных подходов стала классификация М. Наас, выделявшая пять морфологических вариантов IgA-Н в зависимости от преобладающего морфологического профиля: минимальный мезангиопротеративный гломерулонефрит (ГН), мезангиопротеративный ГН с сегментарным гломерулосклерозом, фокальный и диффузный протеративный ГН и диффузный склерозирующий ГН [18]. Данный метод оценки акцентировал внимание на качественном описании гистологической картины, формируя представление о спектре возможных морфологических проявлений заболевания.

В 2009 году была разработана Оксфордская классификация IgAN, основанная на стандартизированной полуколичественной оценке 4 ключевых параметров: мезангиальной гиперклеточности (М), эндокапиллярной гиперклеточности (Е), сегментарного гломерулосклероза (S), степени интерстициального фиброза и тубулярной атрофии (Т). Каждый признак оценивался по отдельности, вместе образуя сочетание MEST [19]. В 2016 г. с учетом дополнительных данных о самостоятельном прогностическом значении полулуний (С), оксфордская

классификация была доработана и дополнена пятым критерием MEST-C [20]. Независимая прогностическая значимость данной классификации в отношении снижения функции почек и риска прогрессирования заболевания была неоднократно подтверждена в многоцентровых исследованиях, включая крупную европейскую когорту VALIGA ($n=1147$), где критерии М, S и Т показали значимую связь с исходами [21-23].

Влияние отдельных компонентов MEST-C на клинические проявления и прогноз изучено в ряде международных исследований: мезангиальная (М1) и эндокапиллярная (Е1) гиперклеточность ассоциировались с более высоким уровнем протеинурии, молодым возрастом и повышенным артериальным давлением; сегментарный гломерулосклероз (S1) связан с выраженной протеинурией, снижением расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) и более быстрым прогрессированием заболевания; тубулярная атрофия и интерстициальный фиброз (Т1/Т2) являются мощными независимыми предикторами неблагоприятного исхода, коррелируя с более низкой рСКФ и пожилым возрастом пациентов [22, 24, 25]; полулуния (С1/С2), особенно при их высокой доле в биоптате ($>25\%$), предсказывают быстрое ухудшение функции почек, особенно в отсутствие иммуносупрессивной терапии [26, 27].

В рамках настоящего исследования мы провели оценку клинико-морфологических корреляций у крупной когорты пациентов с IgA-нефропатией. Анализ включил сопоставление основных демографических характеристик (возраст, пол) и клинических показателей (протеинурии, гематурии, сывороточного креатинина и расчетной скорости клубочковой фильтрации) с морфологическими параметрами, определенными по критериям MEST С Оксфордской классификации, а также с качественным описанием структурных изменений в соответствии с классификацией М. Наас. Применение такого подхода позволило выделить три основных клинико-морфологических фенотипа IgA нефропатии, различающихся по своим клиническим и морфологическим проявлениям, что, возможно отражает различия в патогенетических механизмах развития заболевания.

Материалы и методы

В ретроспективное исследование включено 2679 пациентов с морфологически верифицированной IgA-нефропатией, диагностированной по результатам биопсии почки в период с 2014 по 2024 гг. Средний возраст составил $35,3 \pm 13$ лет (от 3 до 88 лет), мужчины составляли 64%, дети до 15 лет – 7%.

Из направлений на биопсию для настоящего исследования были получены следующие данные: демографические показатели, сведения о длительно-

сти заболевания на момент верификации диагноза, лабораторные показатели, включавшие общий анализ мочи, уровень суточной протеинурии и сывороточного креатинина, общий белок и белковые фракции (для пациентов с протеинурией нефротического уровня). Скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) рассчитывалась по формуле СКД-ЕРІ, у детей – по формуле Шварца.

Патоморфологическому изучению подвергались фрагменты ткани, полученные при пункционной биопсии почки. Морфологическое исследование биоптатов включало световую микроскопию на срезах толщиной 3-4 мкм, окрашенных гематоксилином и эозином, Трихомом по Массону и Шифф-реактивом, а также иммунофлюоресцентное исследование, выполнявшееся на замороженных срезах толщиной 4 мкм с моноклональными FITC-мечеными антителами к IgG, IgM, IgA, C3 и C1q-фрагментам комплемента, и легким цепям каппа и лямбда (ДАКО).

Репрезентативным считался материал, содержащий более 7 клубочков. По данным светооптической картины оценивались полуколичественные параметры (M, E, S, T, C) в соответствии с Оксфордской классификацией, с дополнительной количественной оценкой распространенности интерстициального фиброза и тубулярной атрофии (ИФТА) (в % от площади паренхимы), процента полностью склерозированных клубочков (Г/с) и клубочков с сегментарным склерозом (S%), а также клубочков с клеточными/фиброзно-клеточными (С%) и фиброзными полулуниями. При описании морфологической картины выделялся морфологический профиль гломерулярной патологии в соответствии со стандартизированной классификацией гломерулонефритов [28].

При статистической обработке данных переменные, имеющие нормальное распределение, описывались как среднее \pm среднее квадратичное отклонение. При сравнении средних значений использовали критерий Стьюдента. Для оценки значимости различий качественных признаков применялся точный критерий Фишера и χ^2 критерий. Для переменных с распределением, отличным от нормального, вычислялись медиана и интерквартильный размах. Для сравнения этих переменных использовались критерии Манна-Уитни и Краскела-Уоллиса. Различия считались статистически значимыми при значениях $p < 0,05$. Статистический анализ выполнялся при помощи пакета программ SPSS.

Результаты

Клинические проявления на момент биопсии

Показанием к биопсии почки служило выявление мочевого синдрома, проявлявшегося гематурией различной выраженности и протеинурией, с или без нарушения функции почек. В большинстве случаев

Таблица 1 | Table 1

Клинико-демографические проявления IgA-нефропатии на момент биопсии

Baseline demographical and clinical characteristics of patients with IgA-nephropathy at the time of biopsy

Параметр	Значение
Возраст (годы)	35 \pm 13
Пол (М/Ж)	64%/36%
Протеинурия (г/сут)	2,1 (0,75; 3,0)
Протеинурия	
<1 г/сут	33%
1-3 г/сут	42%
$\geq 3,0$ г/сут	25%
Гематурия	
Отсутствует	12%
<25 кл в п/зр	24%
≥ 25 кл в п/зр	51%
Макрогематурия	13%
Сывороточный креатинин (ммоль/л)	0,12 (0,09; 0,19)
рСКФ (мл/мин)	56,8 \pm 33,2 60,4 (33,3; 84,16)
ХБП ст 1/2/3а/3б/4/5 (%)	19/31/15/13/14/8

(63%) на момент биопсии отмечалась значимая гематурия, в том числе у 328 (12,5%) пациентов была зафиксирована макрогематурия. В 24% случаев отмечалась минимальная гематурия (менее 25 в п/зр), а у 335 пациентов (12,5%) гематурия на момент биопсии отсутствовала (табл. 1).

Медиана протеинурии составляла 2,1 (0,75; 3,0) г/сут. В 27% случаев отмечалась протеинурия, не превышающая 1 г/сут. Почти у половины больных (42%) этот показатель находился в диапазоне от 1 до 3 г/сут, еще у 25% отмечалась выраженная протеинурия, превышавшая 3 г/сут, у 116 пациентов (4%) протеинурия на момент биопсии отсутствовала (менее 0,1 г/сут).

Нарушение функции почек (ХБП 3а стадии и выше) отмечалось в 50% случаев, 3 пациента на момент биопсии находились на заместительной почечной терапии. Медиана сывороточного креатинина составляла 0,12 (0,09; 0,19) ммоль/л, средняя рСКФ – 56,8 \pm 33,2 мл/мин с медианой 60,4 (33,3; 84,16) мл/мин. Распределение пациентов по стадиям ХБП приведено в таблице 1.

Морфологическая картина

По данным светооптического исследования наиболее частым морфологическим признаком оказался сегментарный склероз (71%). Мезангиальная гиперклеточность отмечалась у 37,5% пациентов, в 22% случаев имелась эндокапиллярная гиперклеточность. У 19% пациентов имелись клеточные и фиброзно-клеточные полулуния (C1 – 16,5%; C2 – 2,5%), еще в 21,5% случаев – фиброзные полулуния.

Таблица 2 | Table 2

Морфологические проявления IgA-нефропатии
Pathological features of IgA nephropathy

	Значение
M1	37%
E1	21%
S1	73%
T1/T2	37%/16%
C1/C2	16,5%/2,5%
Глобальный гломерулосклероз (% клубочков)	15,4 (0; 37)
Сегментарный гломерулосклероз (% клубочков)	20,0 (12; 30)
ИФТА (распространенность %)	20 (10; 30)
Полулуния (% вовлеченных клубочков)*	
Клеточные и фиброзно-клеточные	12 (7,7; 20)
Фиброзные	13 (8; 20)

* у пациентов с полулуниями

У 37% пациентов гломерулярная патология сочеталась ИФТА, занимавшим более 25% площади паренхимы, в том числе у 16% этот показатель превышал 50% (T2) (табл. 2).

Корреляционный анализ

При анализе корреляций между морфологическими признаками выделялись 2 группы параметров, тесно связанных между собой. Так, критерии M, E и C, отражающие активность процесса и критерии S, T и г/с, отражающие его давность, тесно коррелировали между собой, тогда как между группами признаков отмечалась обратная корреляция. Отмечалась также значимая корреляция между возрастом и признаками нефросклероза (S, T, г/с и ИФТА), что отражает естественную эволюцию процесса с накоплением признаков склерозирования различных структур почечной паренхимы (табл. 3).

Клинико-морфологические корреляции оказались более сложными, отражая зависимость клинических показателей как от активности процесса, так и от распространенности гломерулосклероза и ИФТА. Так, в отношении выраженности протеинурии отмечалась тесная связь как с критериями E и C, так и с распространенностью ИФТА и выраженностью гломерулосклероза. При этом в отношении сегментарного склероза выраженность протеинурии определялась не столько наличием этого признака, сколько процентом клубочков, вовлеченных в процесс. Так, при использовании более точного показателя, характеризующего процент клубочков с сегментарным склерозом, коэффициент корреляции составил 0,23 ($p < 0,000$) тогда как для полуколичественного критерия S он был равен 0,07 ($p = 0,02$). СКФ и уровень креатинина и рСКФ в первую очередь определялись распространенностью нефросклероза, а также наличием свежих полулуний (табл. 4).

Таблица 3 | Table 3

Корреляция между морфологическими характеристиками при IgA-нефропатии
Correlation between pathologic features in IgA nephropathy

C	M	E	C	S	г/с (%)	ИФТА	возраст
M		0,276	0,132	0,163	-0,26	-0,165	-0,063
E	0,276		0,57	-0,03	-0,136	-0,048	-0,038
C	0,132	0,57		-0,03	-0,07	0,02	0,012
S	0,163	-0,03	-0,03		0,08	0,07	0,19
г/с (%)	-0,26	-0,136	-0,07	0,08		0,78	0,22
ИФТА (%)	-0,162	-0,048	0,018	0,168	0,78		0,27
возраст	-0,063	-0,039	0,012	0,19	0,22	0,27	

■ — $p < 0,001$ ■ — $p = 0,01-0,001$ ■ — $p = 0,05-0,01$

Где M1 – мезангиальная гиперклеточность (более 50% клубочков); E1 – эндокапиллярная гиперклеточность; S1 – сегментарный склероз; T0 – ИФТА менее 25% паренхимы; T1 ИФТА 26-50%, T2 – ИФТА более 50%; C1 – клеточные/фиброзно-клеточные полулуния менее 25%; C2 – клеточные/фиброзно-клеточные полулуния более 25% клубочков. Г/С – процент полностью склерозированных клубочков. ИФТА – распространенность интерстициального фиброза и тубулярной атрофии (%).

M1 – mesangial hypercellularity (in 50% glomeruli and more); E1 – Endocapillary hypercellularity; S1 – Segmental glomerulosclerosis; T1 – Tubular atrophy/interstitial fibrosis; 26%-50% T2 – Tubular atrophy/interstitial fibrosis >50%; C1 – Cellular/fibrocellular crescents in <25% of glomeruli; C2 – Cellular/fibrocellular crescents in >25% of glomeruli; GS – Totally sclerosed glomeruli (%); IFTA – Tubular atrophy/interstitial fibrosis (%).

Таблица 4 | Table 4

Корреляция между морфологическими и клинико-лабораторными характеристиками при IgA-нефропатии
Correlation between pathologic features and laboratory characteristics in IgA nephropathy

	M	E	C	C (%)	S	Фиброзные п/л (%)	S (%)	г/с (%)	ИФТА (%)
Протеинурия (г/с)	0,04	0,17	0,17	0,213	0,07	0,155	0,228	0,18	0,23
Гематурия	0,05	0,11	0,15	0,14	-0,05	0,064	-0,05	-0,21	-0,06
Креатинин (Мкмоль/дл)	-0,16	-0,12	0,12	0,08	-0,03	0,097	0,12	0,49	0,59

Где M1 – мезангиальная гиперклеточность (более 50% клубочков); E1 – эндокапиллярная гиперклеточность; T0 – ИФТА менее 25% паренхимы; T1 ИФТА 26-50%, T2 – ИФТА более 50%; C1 – клеточные/фиброзно-клеточные полулуния менее 25%; C2 – клеточные/фиброзно-клеточные полулуния более 25% клубочков. C (%) – процент клубочков с клеточными/фиброзно-клеточными полулуниями, S – сегментарный склероз S% – процент клубочков с сегментарным склерозом Г/С% – процент полностью склерозированных клубочков. ИФТА% – распространенность интерстициального фиброза и тубулярной атрофии (%).

M1 – mesangial hypercellularity (in 50% glomeruli and more); E1 – Endocapillary hypercellularity; T1 – Tubular atrophy/interstitial fibrosis 26%-50% T2 – Tubular atrophy/interstitial fibrosis >50%; C1 – Cellular/fibrocellular crescents in <25% of glomeruli; C2 – Cellular/fibrocellular crescents in >25% of glomeruli; C (%) – number of glomeruli with cellular/fibrocellular crescents; GS % – number of totally sclerosed glomeruli (%); IFTA – Tubular atrophy/interstitial fibrosis (%).

Морфологические профили IgA-нефропатии

При оценке морфологических профилей гломерулярной патологии при IgA-нефропатии оказалось, что в 12% случаев на светооптическом уровне признаки гломерулярной патологии отсутствовали (M0 E0 S0 C0). Еще в 3,5% случаев отмечалась только мезангиальная пролиферация (M1 E0 S0 C0). У большинства пациентов основным морфологическим проявлением был сегментарный гломерулосклероз в сочетании с мезангиальной пролиферацией (21%) либо изолированно (17%). В 19% случаев выявлялась эндочаппилярная пролиферация, в том числе с образованием клеточных и фиброзно-клеточных полулуний более чем в половине из них (11%). У 572 (10%) пациентов формирование полулуний не сопровождалось сопутствующей мезангиальной и эндочаппилярной гиперклеточностью. При этом преобладали фиброзные полулуния (7,7%) и лишь в 62 случаях (2,3%) биопсия выявляла клеточные и фиброзно-клеточные полулуния, а также участки фибриноидного некроза капиллярных петель. Наконец у 17,5% пациентов биопсия была выполнена уже на стадии распространенного нефросклероза, превышающего 50% почечной паренхимы, как правило в сочетании с глобальным и сегментарным гломерулосклерозом и артериосклерозом. В 4% из этих случаев признаки нефросклероза сочетались с проявлениями активного процесса, включая эндочаппилярную гиперклеточность и формирование клеточных и фиброзно-клеточных полулуний (рис. 1).

При этом создается впечатление, что некоторые профили отражают принципиальные различия в патогенетических механизмах нефропатии у данной когорты пациентов, тогда как другие отражают стадию развития процесса. На основании клинко-морфологических корреляций мы выделяли 3 основных фенотипа IgA-нефропатии, отличающихся по своим морфологическим проявлениям и особенностям клинической картины, что возможно отражает преобладание тех или иных механизмов в ее прогрессировании.

Фенотип 1 (типичный), в развитии которого, вероятно, преобладает воздействие цитокинов, син-

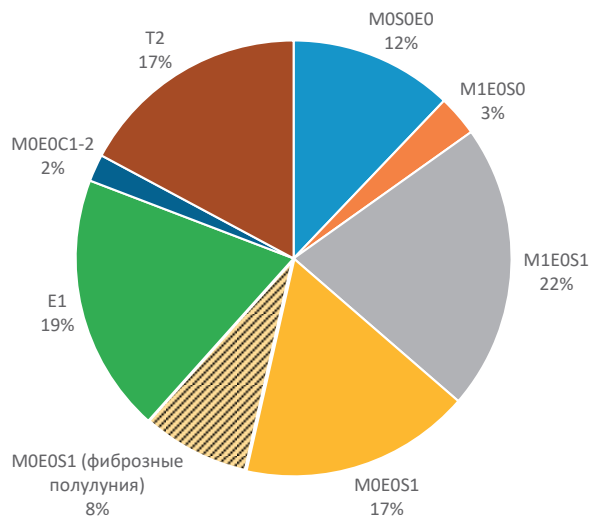


Рис. 1. Морфологические профили IgA-нефропатии

Fig. 1. Histological patterns of IgA-nephropathy

тезируемых мезангиоцитами на стенку капилляров, приводя к увеличению ее проницаемости, а также на гломерулярный (подоцит) и тубулярный эпителий, вызывая их повреждение и апоптоз. Морфологическими его проявлениями является мезангиальная пролиферация и формирование сегментарного гломерулосклероза. Эндочаппилярная гиперклеточность и полулуния отсутствуют (рис. 2). На ранних стадиях проявляется лишь минимальной протеинурией и персистирующей микрогематурией и зачастую остается нераспознанным. Тем не менее, в последующем отмечается прогрессирование нефропатии с постепенным увеличением протеинурии и присоединением артериальной гипертензии. По мере прогрессирования процесса, процент клубочков с сегментарным и глобальным гломерулосклерозом увеличивается параллельно с увеличением распространенности ИФТА. Снижение функции почек отмечается лишь на стадии распространенного нефросклероза (T2) (табл. 5, рис. 5).

Фенотип 2 (агрессивный) – характеризуется наличием не только мезангиальной, но и эндочаппилярной гиперклеточности (рис. 3). Клинически протекает с выраженной протеинурией, зачастую

Таблица 5 | Table 5

Клинко-демографические характеристики пациентов с I (типичным) фенотипом IgA-нефропатии
Baseline demographic, clinical and laboratory characteristics of patients with I (typical) phenotype of IgA-N

	Ранняя стадия M0-1 E0 S0 (434)	Продвинутая стадия M0-1 E0 S1 T0-1 (994)	Стадия нефросклероза M1-0 E0 S1 T2 (349)
Возраст, лет	31±14 (30)	37±13 (35)	39±12 (37)
Протеинурия, г/сут	0,63 (0,2; 1,4)	1,3 (0,8; 2,5)	2,0 (1,0; 3,5)
Креатинин (ммоль/л)	0,12±0,1 (0,1)	0,13±0,09 (0,11)	0,34±0,22 (0,27)
pСКФ, мл/мин	77±35 (77,4)	67,5±29 (66,5)	26,1±17 (22,3)
ФСГС (%)	0	21±13 (18)	23±12 (20)
Глобальный г/с (%)	7±13 (0)	18±16 (17)	66,5±18 (66)
ИФТА (%)	8,2±10 (0)	19±11 (20)	53,7±14,2 (50)

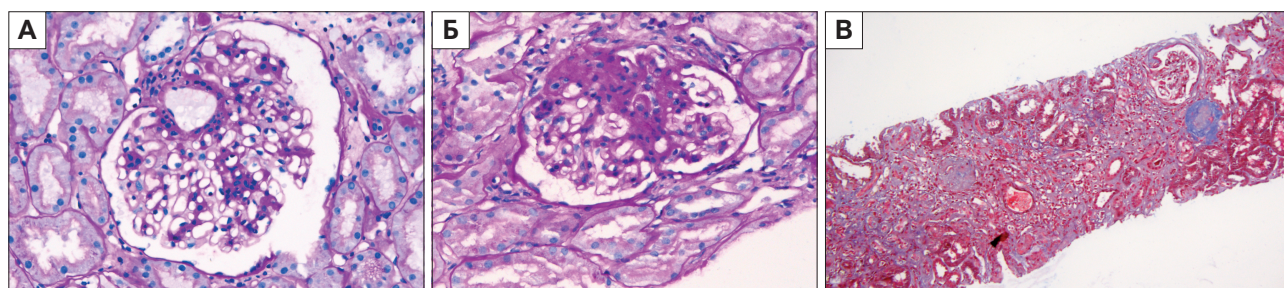


Рис. 2. Морфологическая картина IgA-нефропатии при I фенотипе (типичном)

A) Клубочек с минимальным расширением мезангия и мезангиальной гиперклеточностью. Окраска PAS x100; **Б)** Клубочек с мезангиальной гиперклеточностью и сегментарным склерозом капиллярных петель. Окраска PAS x100; **В)** Распространенный фиброз интерстиция и тубулярная атрофия. Глобальный и сегментарный гломерулосклероз. Окраска Трихром по Массону x40

Fig. 2. Histological features of the first (typical) phenotype of IgA-N

A) Glomerulus with mild widening of the mesangial region with mesangial proliferation (PAS stain, magnification x100); **B)** Glomerulus with mesangial hypercellularity and segmental glomerulosclerosis (PAS stain, magnification x100); **C)** Extensive interstitial fibrosis and tubular atrophy, global and segmental glomerulosclerosis (Masson's trichrome stain, magnification x40)

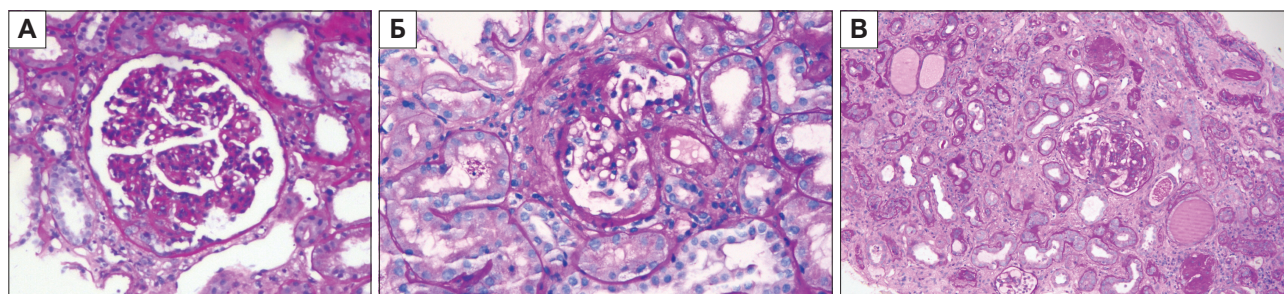


Рис. 3. Морфологическая картина IgA-нефропатии при II фенотипе (агрессивном)

A) Эндокапиллярная пролиферация с формированием небольшого фибринозно-клеточного полулуния. Окраска PAS x100; **Б)** Участок сегментарного склероза с остаточной эндокапиллярной пролиферацией и формированием сегментарного фибринозного полулуния. Окраска PAS x100; **В)** Склерозированные клубочки с остаточной эндокапиллярной гиперклеточностью и небольшим фибринозно-клеточным полулунием. Распространенный фиброз интерстиция и атрофия канальцев. Окраска PAS x40

Fig. 3. Histological features of the II (aggressive) phenotype of IgA-N

A) Glomeruli with endocapillary hypercellularity and small fibro-cellular crescent (PAS stain, magnification x100); **B)** Glomerulus with residual segmental endocapillary hypercellularity, segmental scarring lesion and fibrous crescent formation (PAS stain, magnification x100); **C)** Sclerotic glomeruli with residual endocapillary hypercellularity and fibro-cellular crescent in one of them. Extensive interstitial fibrosis and tubular atrophy (PAS stain, magnification x40)

нефротического уровня, и гематурией. В дебюте заболевания нередко отмечается картина острого нефритического синдрома с транзиторным повышением уровня креатинина. Наиболее вероятным механизмом поражения представляется активация системы комплемента, способствующая привлечению воспалительных клеток в просвет капилляров (эндокапиллярная гиперклеточность) и повреждению стенок капиллярных петель. По мере прогрессирования заболевания отмечается нарастание выраженности гломерулосклероза и интерстициального фиброза, однако характерной особенностью данного фенотипа является сохраняющаяся активность заболевания даже на стадии распространенного нефросклероза (табл. 6, рис. 5).

Фенотип 3 (макрогематурический) – характеризуется локальным некрозом капиллярных петель и образованием клеточных полулуний без сопут-

ствующей эндокапиллярной гиперклеточности, что клинически проявляется эпизодами макрогематурии. В последующем зона некроза замещается рубцовой тканью с формированием сегментарных фибриновых полулуний (рис. 4). В стадии ремиссии у пациентов с таким вариантом повреждения мочевого синдрома как правило отсутствует, и функция почек остается нормальной. В связи с этим биопсия при таком характере повреждения выполняется редко и в нашей когорте он представлен относительно небольшим числом наблюдений. Поскольку данный фенотип отличается достаточно благоприятным течением и низкими темпами прогрессирования, выделить группу с характерными морфологическими изменениями клубочков и распространенным фиброзом интерстиция нам не удалось. Клинико-лабораторные и морфологические характеристики пациентов с этим фенотипом приведены в таблице 7 и на рисунке 5.

Таблица 6 | Table 6

Клинико-демографические характеристики пациентов с II фенотипом (агрессивным) IgA-нефропатии
Baseline demographics and clinical characteristics of patients with II (aggressive) phenotype of IgA-N

	Ранняя стадия E1 S0 (136)	Продвинутая стадия E1 S1 T0-1 (428)	Стадия нефросклероза E1 S0-1 T2 (69)
Возраст, лет	34±17 (32)	35±17 (35)	39,5±15 (38)
Протеинурия, г/сут	2,0 (1; 3,5)	2,6 (1,3; 3,5)	3,9 (2,4; 4,8)
Креатинин (ммоль/л)	0,13±0,09 (0,1)	0,14±0,11 (0,12)	0,36±0,19 (0,31)
рСКФ, мл/мин	68±32 (67,9)	63±28 (61,9)	22,5±16 (17,6)
ФСГС (%)	0	23±12 (22)	25,5±10 (25)
Глобальный г/с (%)	7,2±12 (0)	16±15 (13)	43,8±17 (43)
ИФТА (%)	11,5±10 (10)	19±11 (20)	52,7±7,2 (50)
С1-2 (%)	57% (15%)	52% (12%)	71% (15%)
% полулуний (медиана)*			
Фиброзные п/л (%)	9% (17%)	41% (13%)	43% (14%)
% полулуний (медиана)*			

* у пациентов с полулуниями

Таблица 7 | Table 7

Клинико-демографические характеристики пациентов с III фенотипом (макрогематурическим) IgA-нефропатии
Baseline demographic and clinical characteristics of patients with III (macrohematuric) phenotype of IgA-N

	Ранняя стадия M0 E0 S0 C1 (92)	Продвинутая стадия M0 E0 S1 T0-1 (165)
Возраст, лет	35±15 (35)	37±15 (35,5)
Протеинурия, г/сут	1,5 (0,7; 2,2)	1,0 (0,5; 2,1)
Креатинин (ммоль/л)	0,15±0,18 (0,11)	0,13±0,1 (0,11)
рСКФ мл/мин	62,5±30 (64)	65,5±29 (65)
ФСГС (%)	0	23±12 (22)
Глобальный г/с (%)	13,2±13 (9,2)	16±15 (13)
ИФТА (%)	16,7±10,1 (16)	19±11 (20)
С1-2 (%)	100% (10%)	16% (8,7%)
% полулуний (медиана)*		
Фиброзные п/л (%)	27% (10,5%)	70% (14,7%)
% полулуний (медиана)*		

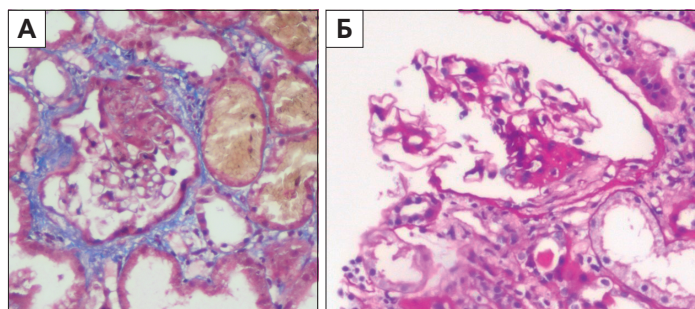


Рис. 4. Морфологическая картина IgA-нефропатии при III фенотипе (макрогематурическом)

А) Участок фибриноидного некроза капиллярных петель без сопутствующей мезангиальной и эндокапиллярной гиперклеточности (Окраска Г-Э x100); **Б)** Сегментарный склероз капиллярных петель с грубым сращением с капсулой Боумена и формированием фиброзного полулуний (Окраска PAS x100)

Fig. 4. Histological features of the III (macrohematuric) phenotype of IgA-N

A) Segmental necrotizing lesions without mesangial nor endocapillary hypercellularity (H&E stain, magnification x100); **B)** Glomerulus with segmental scarring lesion fibrous with crescent formation. Endocapillary hypercellularity is absent (PAS stain, magnification x100)

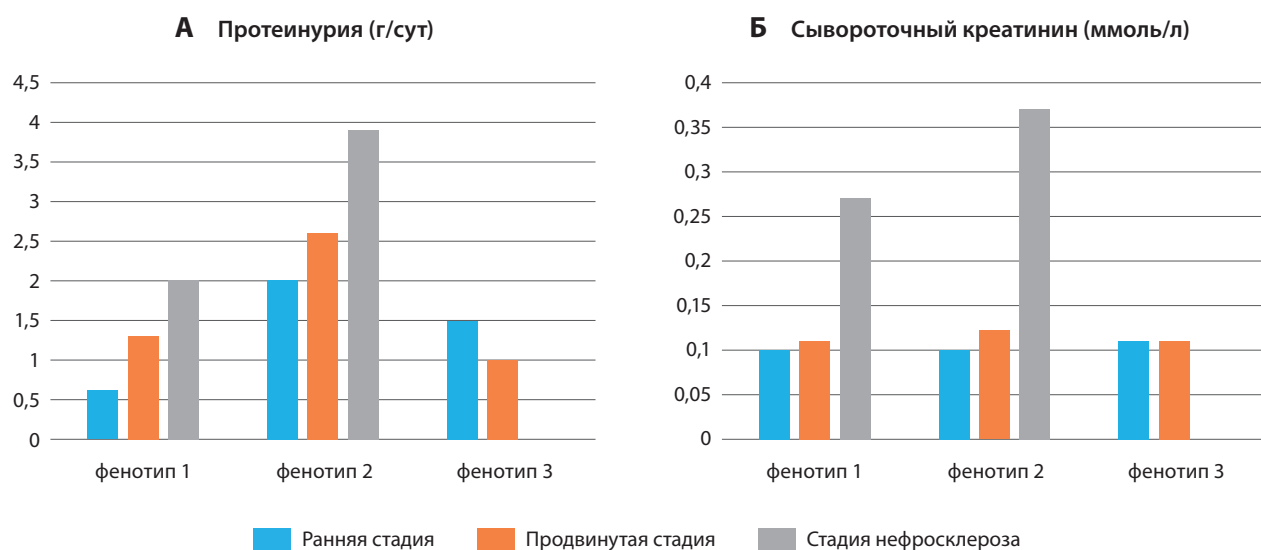


Рис. 5. Динамика показателей протеинурии (А) и сывороточного креатинина (Б) в зависимости от фенотипа IgA-нефропатии

Fig. 5. Changes in proteinuria (A) and serum creatinine (B) levels depending on the IgAN phenotype

Обсуждение результатов

Разработка Оксфордской классификации и широкое ее использование в клинической практике привело к появлению целого ряда работ, оценивающих различные когорты пациентов в соответствии с этими критериями. Эти исследования показали высокую гетерогенность значений показателей MEST-C, по данным Roberts ISD различавшихся в несколько раз по каждой из шкал [29]. Отчасти это может объясняться низкой воспроизводимостью Оксфордской классификации среди морфологов [25]: так, систематический обзор 2023 года показал, что согласованность между оценкой патоморфологов была умеренной или низкой для многих её компонентов, особенно для критериев E и C [30]. Помимо этого, гетерогенность значений MEST-C может отражать различия в клиническом течении IgA-нефропатии в различных географических и этнических популяциях [31]. Существует мнение о том, что в азиатских странах IgA-нефропатия не только является более распространенной, но и характеризуется худшим прогнозом по сравнению с Европой и Северной Америкой [32]. Действительно, в восточноазиатских когортах IgAN чаще выявляются активные пролиферативные изменения в почечных биопсиях, что подтверждает более агрессивное течение болезни в данном регионе: эндокапиллярная гиперклеточность (E1) отмечалась примерно у 42% пациентов в Японии, тогда как в европейских исследованиях этот показатель составлял лишь 10-14%; полулуния (C1/C2) выявлялись у 50-63% пациентов азиатских популяций против ~17% в европейских [33].

В отечественной работе Добронравова В.А. с соавторами было продемонстрировано, что Российская

популяция пациентов с IgA-нефропатией отличается еще более тяжелыми клиническими проявлениями и худшим прогнозом по сравнению с таковыми в европейских и азиатских странах [34]. Наши данные согласуются с полученными Добронравовым В.А. результатами, демонстрируя более высокий уровень протеинурии и низкую СКФ по сравнению с оригинальным исследованием VALIGA [21] (табл. 8).

В частности, медиана суточной протеинурии в нашей когорте составила 2,1 г/сут, тогда как в исследовании VALIGA она была ~1,2 г/сут, а в работе Добронравова В.А. и соавт. – 2,20 г/сут. Доля пациентов с нефротическим уровнем протеинурии ($\geq 3,0$ г/сут) у нас достигала 25%, тогда как в VALIGA около 21% больных имели протеинурию $\geq 3,0$ г/сут, а в российской когорте Павловского университета – ~30%. Средняя рСКФ при включении в наше исследование (56,8 мл/мин) оказалась значительно ниже, чем в VALIGA (74 мл/мин) и в выборке В.А. Добронравова (71 мл/мин); соответственно, высокая стадия ХБП (3б–5, рСКФ < 30 мл/мин) отмечалась у 22% наших пациентов против ~8% в VALIGA и ~11% в работе Добронравова В.А. и соавт. Более низкий уровень рСКФ, полученный в нашем исследовании, согласуется с большей частотой выявления ИФГА $> 50\%$ (Г2), что свидетельствует о поздней постановке диагноза IgA-нефропатии у значительной доли пациентов. Одним из возможных объяснений этой особенности может служить широкая география центров, участвующих в настоящем исследовании (всего 48 ЛПУ), различающихся по своей политике в отношении выполнения пункционной биопсии почки. Низкая частота выполнения биопсии почки в отдельных регионах зачастую приводит к поздней постановке диагноза IgA-нефропатии на стадии распространенного нефросклероза.

Таблица 8 | Table 8

Клинические и морфологические проявления IgA-нефропатии в различных когортах пациентов
 Clinical and morphological manifestations of IgA nephropathy in different patient cohorts

	Собственные данные	VALIGA [21]	Добронов В.А. [34]
Возраст (годы)	35±13	35±16	34±12
Протеинурия (г/с)	2,1 (0,75; 3,0)	1,2 (0,5-2,4)	2,20 (1,10; 4,40)
Протеинурия 0,5-1 г/с	14%	20%	
1-3 г/с	42%	39%	46%
≥3 г/с	25%	21%	
≥3,5 г/с			30%
рСКФ (мл/мин)	56,8±33,2	74±31	71±32
рСКФ <30%	22%	7,8%	11%
M1	37%	28%	41%
E1	21%	11%	23%
S1	73%	70%	74%
T1	37%	21%	22%
T2	16%	4%	9%
S1-2	19%	27%	11%

Полученные нами клинико-морфологические корреляции в целом согласуются с данными международных исследований. Так, наше исследование продемонстрировало, что наличие пролиферативных изменений M1, E1 ассоциировано с более высокой протеинурией, микрогематурией и активным течением болезни. Связь M1 и E1 с выраженностью протеинурии и снижением рСКФ также подтверждена в крупных работах. В той же когорте VALIGA более высокая активность по M и E ассоциировалась с ростом протеинурии даже при исходно низкой экскреции белка (<0,5 г/сут) [21]. Так, Caster D] с соавторами выявили тесную ассоциацию между критериями M1 E1 и S1 и выраженностью протеинурии [35]. В китайском исследовании (n=410) пациенты с диффузной эндокапиллярной пролиферацией (>25% клубочков) имели более высокую протеинурию, более низкую рСКФ и чаще получали иммуносупрессивную терапию [24]. В ретроспективном исследовании Mayo Clinic (n=506), где микрогематурия рассматривалась как клинический маркер активности, её выраженность коррелировала с M1, E1 и наличием полулуний, а также предсказывала более высокие темпы снижения рСКФ независимо от протеинурии и других факторов [36]. Это также согласуется с выявленной нами зависимостью между гематурией и наличием морфологических признаков активного воспаления (табл. 4).

Значение хронических изменений (T1-2) как наиболее серьезного прогностического фактора IgA-нефропатии была продемонстрирована во многих исследованиях и на сегодняшний день сомнений не вызывает [21-24, 35]. Наше исследование также продемонстрировало связь показателей, отражающих распространенность нефросклероза (высокий процент глобального гломерулосклероза, % ИФГА, T2) с низкой рСКФ и старшим возрастом

пациентов на момент биопсии. Процент полностью склерозированных клубочков не был включен в Оксфордскую классификацию, как тесно связанный с распространенностью интерстициального фиброза и не повышающий точность прогноза в сравнении с критерием T. Однако в ряде случаев этот показатель может использоваться для оценки прогноза IgA-нефропатии. Так, в исследовании Nasri H. доля глобально склерозированных клубочков прямо коррелирует с уровнем креатинина, протеинурией и длительностью болезни [37]. Ранее даже был предложен «возраст-нормированный» показатель для глобально склерозированных клубочков (GSG abnormal for age), при котором превышение ожидаемого для данного возраста процента глобального склероза независимо ассоциируется с ускоренным снижением рСКФ (на ~1,85 мл/мин/1,73 м² в год) и более высоким риском прогрессирования, особенно в отсутствие выраженного интерстициального фиброза [38].

В отличие от глобального гломерулосклероза, тесно коррелирующего с интерстициальным фиброзом и рСКФ на момент биопсии, полуколичественный признак S1 (сегментарный склероз) имел сравнительно слабую связь уровнем протеинурии и не коррелировал с выраженностью азотемии, тогда как количественная оценка сегментарного гломерулосклероза (процент вовлеченных клубочков) значительно улучшала корреляцию с обоими показателями (табл. 4) – данный факт указывает на ограниченность полуколичественного подхода Оксфордской классификации и ценность более детального морфометрического анализа.

Об этом же свидетельствуют данные Kaihan AB с соавторами, согласно которым изменение пороговых значений для критериев E (более 10% вовлеченных клубочков) и S (более 20% вовлеченных клу-

бочков), значительно увеличивало прогностическую ценность этих показателей [39].

Так же представляется оправданным дополнительная количественная оценка числа полулуний. Так, современные метаанализы показывают прямую зависимость между долей клубочков с полулуниями и вероятность достижения терминальной ХПН [27, 40]. Однако в нашей работе количественная оценка полулуний улучшала коэффициент корреляции с выраженностью протеинурии, но не с уровнем азотемии на момент биопсии.

Таким образом, несмотря на высокую прогностическую ценность полуколичественных критериев, используемых в Оксфордской классификации, они недостаточно полно позволяют оценить морфологическую картину в целом. По существующим требованиям к описанию результатов пункционной биопсии почки, заключение протокола обязательно должно содержать описание морфологического профиля исследуемого образца [28]. Применительно к IgA-нефропатии это позволяет оценить характер поражения, во многом определяющий как клинические особенности заболевания, так и его прогноз.

Одним из результатов нашего исследования стало выделение трёх клинико-морфологических фенотипов IgAN, предположительно обусловленных разными патогенетическими механизмами развития и прогрессирования болезни.

I фенотип (типичный), проявляется изолированной мезангиальной пролиферацией с сегментарным гломерулосклерозом. В его развитии вероятно преобладает воздействие цитокинов, синтезируемых мезангиоцитами, на гломерулярный (подцит) и тубулярный эпителий, вызывая их повреждение и апоптоз [2, 41-45]. На ранних стадиях заболевание проявляется лишь минимальной протеинурией и персистирующей микрогематурией и зачастую остается нераспознанным. Тем не менее, в последующем отмечается прогрессирование нефропатии с постепенным увеличением протеинурии и присоединением артериальной гипертензии. Морфологическим субстратом этих процессов является увеличение процента клубочков с сегментарным и глобальным гломерулосклерозом, а также нарастание распространенности ИФГА. Снижение функции почек отмечается лишь на стадии распространенного нефросклероза (Г2) [46, 47].

Фенотип 2 (агрессивный) – характеризуется наличием не только мезангиальной, но и эндокапиллярной гиперклеточности с или без формирования полулуний. Проявляется выраженной протеинурией, в том числе нефротического уровня, и гематурией, зачастую с развитием острого нефритического синдрома и транзиторным повышением уровня креатинина. Наиболее вероятным механизмом поражения представляется активация системы комплемента, способствующая привлечению воспалительных клеток в просвет капилляров (эндокапиллярная ги-

перклеточность) и тяжелому повреждению стенок капиллярных петель [3, 42, 48-50]. При выявлении подобного варианта нефропатии как правило используется терапия кортикостероидами [24-25], а учитывая появление в клинической практике новых комплемент-блокирующих препаратов в ближайшее время возможно появление новых схем патогенетической терапии, потенциально воздействующих на активное интрагломерулярное воспаление.

Фенотип 3 (макрогематурический) – характеризуется локальным некрозом капиллярных петель и образованием клеточных полулуний с последующим их рубцеванием и формированием участков сегментарного склероза и фиброзными полулуниями, что клинически проявляется эпизодами макрогематурии [51, 52]. Связь между эпизодами макрогематурии и наличием свежих полулуний по данным биопсии, а также последующую эволюцию полулуний по мере увеличения срока с момента обострения, была описана еще Bennett и P Kincaid-Smith в 1983 г. [53]. В этом же исследовании авторы отмечают более тяжелые клинические проявления по сравнению с пациентами без макрогематурии. В других работах, напротив, был продемонстрирован благоприятный прогноз в случаях синфарингитной макрогематурии. В качестве характерной особенности такого варианта течения описывалось отсутствие каких-либо изменений мочевого осадка вне обострений [54, 55]. Фактором прогрессирования при данном варианте может рассматриваться неполное восстановление функции после острого канальцевого повреждения при обструкции эритроцитарными цилиндрами [56, 57], а также большой процент полулуний [53].

Согласно современным представлениям, наличие полулуний отрицательно сказывается на прогнозе, особенно в отсутствие активной патогенетической терапии [27], однако, как было показано в ряде работ, роль полулуний для прогноза резко возрастает, если число вовлеченных клубочков превышает 25% [20, 58], тогда как в нашем исследовании несмотря на наличие полулуний у всех пациентов с этим вариантом поражения, число вовлеченных клубочков в среднем не превышало 15%. Помимо этого, в большинстве исследований отмечается тесная корреляция между эндокапиллярной пролиферацией и наличием полулуний, которые по сути являются отражением ее выраженности и связанной с этим тяжести повреждения стенки капилляра. Мы же включали в 3 фенотип пациентов с полулуниями, но без мезангиальной и эндокапиллярной гиперклеточности (M0E0C1), что позволяет предположить в этих случаях другие механизмы образования полулуний, возможно схожие с изменениями при некротизирующих гломерулонефритах, но отличные от таковых при пролиферативных формах IgAN. Возможно, именно эти изменения описывал D'Amico с соавторами у пациентов с эпизодами макрогематурии, у которых по данным биопсии полулуния сочета-

лись с мезангиальной пролиферацией лишь в 30% случаях (против 82% у пациентов без макрогематурии) и, как и в нашем исследовании, не сопровождались гломерулосклерозом и интерстициальным фиброзом в отличие пациентов без макрогематурии [54].

Таким образом, идентификация клиничко-морфологического фенотипа IgA-нефропатии у конкретного пациента представляется перспективным подходом, позволяющим более точно оценивать риск прогрессирования, что играет важную роль в определении тактики лечения.

Наше исследование имеет определенные ограничения. Прежде всего, ретроспективный дизайн и отсутствие данных длительного наблюдения не позволяют напрямую оценить влияние выявленных морфологических фенотипов на отдаленные почечные исходы. Тем не менее, сопоставление наших результатов с ранее опубликованными доказательствами (включая VALIGA и другие многолетние исследования) указывает на их прогностическую ценность. Кроме того, в рамках данной работы не анализировалось влияние проводимой терапии на исход – отсутствовали стандартизированные данные о тактике лечения до и после биопсии. В будущем необходимо провести проспективное исследование данной когорты, чтобы подтвердить прогностическую значимость выделенных фенотипов и оценить эффективность различных стратегий терапии в каждой из групп. Также перспективным направлением является интеграция наших результатов с международными моделями прогнозирования, включая международную шкалу риска IgA-Н, объединяющую клиничко-лабораторные и морфологические параметры для предсказания прогрессирования заболевания [59]. Накопление сведений о российских пациентах позволит адаптировать подобные инструменты к нашей популяции и, возможно, повысить точность стратификации риска.

Заключение

В проведенном исследовании показано, что IgA-нефропатия в Российской популяции характеризуется тяжелыми клиническими проявлениями и нередко выявляется на поздних стадиях заболевания. Так, медиана суточной протеинурии составила ~2 г/сут, у половины пациентов отмечалось снижение функции почек (СКФ <60 мл/мин). В 21%

случаев выявлялась эндокапиллярная гиперклеточность (Е), а в 19% – клеточные и фиброзно-клеточные полулуния. С другой стороны, у 17% больных на момент биопсии выявлялся выраженный интерстициальный фиброз (Т2). Выявлены значимые корреляции между морфологическими параметрами и клиникой: признаки активности (М1, Е1, С1/2) ассоциировались с более высокой протеинурией и гематурией, тогда как хронические изменения (S1, Т1/2, глобальный гломерулосклероз) – с более низкой СКФ и большей длительностью заболевания. Оценка доли клубочков с сегментарным склерозом продемонстрировал более тесную корреляцию с протеинурией и уровнем креатинина, чем количественный критерий S1 по MEST-C. Использовании же количественного показателя числа полулуний обеспечило лучшую корреляцию с уровнем протеинурии, но не с выраженностью гематурии и азотемии. На основе совокупности клинических и морфологических данных нами предложена концепция трех фенотипов IgA-нефропатии, отличающихся морфологической картиной и клиническим течением: относительно доброкачественного с постепенно нарастающими склеротическими изменениями (без активного воспаления), агрессивного с персистирующей активностью (эндокапиллярная пролиферация и полулуния) и некротизирующего с эпизодическим острым повреждением стенки капиллярных петель (очаговые некрозы с полулуниями), проявляющимися эпизодами макрогематурии при общем благоприятном прогнозе. Данная концепция подчеркивает гетерогенность IgA-Н и имеет непосредственное клиническое значение – определение фенотипа болезни у конкретного пациента поможет оптимизировать тактику лечения. Таким образом, результаты настоящей работы расширяют представления о клиничко-морфологических взаимосвязях при IgA-нефропатии и могут послужить основой для более точной индивидуальной стратификации риска и персонализированного выбора терапии. Однако для оценки клинической и прогностической значимости выделенных фенотипов требует проведения проспективного анализа с длительным периодом наблюдения. Полученные нами данные могут быть интегрированы в международные прогностические модели и адаптированы к Российской популяции, что в перспективе повысит точность прогнозирования исходов и эффективность лечения пациентов с IgA-нефропатией.

Источник финансирования:

Работа выполнена при поддержке гранта АНО «Московский центр инновационных технологий в здравоохранении» на реализацию научно-практического проекта в сфере медицины: «Изучение предикторов неблагоприятного исхода и разработка инновационных подходов к персонализированной терапии иммуноглобулин А (IgA) нефропатии» (номер 0209-20/25).

Funding source:

The work was supported by a grant from the ANO "Moscow Center for Innovative Technologies in Healthcare" for the implementation of a scientific and practical project in the field of medicine: "Study of predictors of a stable outcome and development of innovative approaches to personalized therapy of immunoglobulin A (IgA) nephropathy" (number 0209-20/25).

Конфликт интересов:

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests:

The authors declare no conflict of interests.

Вклад авторов:

СЕС – разработка концепции и общее руководство, анализ и интерпретация данных, составление и редактирование текста рукописи; КДЮ – подготовка обзора литературы; СДВ – морфологическое исследование, подготовка иллюстраций; ЖТП – заполнение электронной базы данных.

Author's contribution:

SES – general concept and overall coordination, data analysis and interpretation, editing the manuscript; KDY – literature review; SDV – kidney pathology processing and interpretation, illustrations preparation; ZTR – filling out and maintaining an electronic database.

Информация об авторах:

Столяревич Екатерина Сергеевна – д-р мед. наук, врач патологоанатомического отделения ГБУЗ «МКНИЦ Больница 52 Департамента здравоохранения г. Москвы», проф. кафедры нефрологии ФГДО ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, <http://orcid.org/0000-0002-0402-8348>, e-mail: stolyarevich@yandex.ru

Калмыкова Диана Юрьевна – аспирант кафедры нефрологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, врач-нефролог клинико-диагностического центра МЕДСИ на Красной Пресне, <https://orcid.org/0009-0006-9696-9087>, e-mail: kalmykova.diu@mail.ru

Стариков Дмитрий Валерьевич – врач патологоанатомического отделения ГБУЗ «МКНИЦ Больница 52 Департамента здравоохранения г. Москвы», <https://orcid.org/0000-0002-0604-9521>, e-mail: dmitrij.starikov.6991@gmail.com

Жилинская Татьяна Ростиславовна – врач клинико-диагностического отделения ГБУЗ «МКНИЦ Больница 52 Департамента здравоохранения г. Москвы» e-mail: tatiana.zhilinskaja@yandex.ru

Author's information:

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

Kalmykova Diana Yurevna, <https://orcid.org/0009-0006-9696-9087>, e-mail: kalmykova.diu@mail.ru

Dmitrii Starikov, <http://orcid.org/0000-0002-0604-9521>, e-mail: dmitrij.starikov.6991@gmail.com

Tatyana Zhilinskaya, e-mail: zhilinskaja@yandex.ru

Список литературы

1. Schena FP, Nistor I. Epidemiology of IgA Nephropathy: A Global Perspective. *Semin Nephrol* 2018;38:435-442. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2018.05.013].
2. Roberts LE, Williams CEC, Oni L et al. IgA Nephropathy: Emerging Mechanisms of Disease. *Indian J Nephrol* 2024;34(4):297-309. DOI: 10.25259/ijn_425_23.
3. Medjeral-Thomas NR, Cook HT, Pickering MC. Complement activation in IgA nephropathy. *Semin Immunopathol* 2021;43(5):679-690. DOI: 10.1007/s00281-021-00882-9.
4. Caravaca-Fontán F, Gutiérrez E, Sevillano AM, Praga M. Targeting complement in IgA nephropathy. *Clin Kidney J* 2023 Dec 4;16(Suppl 2):ii28-ii39. DOI: 10.1093/ckj/sfad198.
5. Wang Y, Jiang S, Di D et al. The prognostic role of activation of the complement pathways in the progression of advanced IgA nephropathy to end-stage renal disease. *BMC Nephrol* 2024;25(1):387. DOI: 10.1186/s12882-024-03832-3.
6. Varis J, Rantala I, Pasternack A et al. Immunoglobulin and complement deposition in glomeruli of 756 subjects who had committed suicide or met with a violent death. *J Clin Pathol* 1993;46:607-610.
7. Suzuki K, Honda K, Tanabe K et al. Incidence of latent mesangial IgA deposition in renal allograft donors in Japan. *Kidney Int* 2003;63(6):2286-94. DOI: 10.1046/j.1523-1755.63.6s.2.x.
8. Sofue T, Oguchi H, Yazawa M et al. Serological and histopathological assessment of galactose-deficient immunoglobulin A1 deposition in kidney allografts: A multicenter prospective observational study. *PLoS One* 2023;18(2):e0281945. DOI: 10.1371/journal.pone.0281945.
9. Zhang Y, Yan X, Zhao T et al. Targeting C3a/C5a receptors inhibits human mesangial cell proliferation and alleviates immunoglobulin A nephropathy in mice. *Clin Exp Immunol* 2017 Jul;189(1):60-70. DOI: 10.1111/cei.12961. Epub 2017 Apr 10.
10. Jiang Y. Glomerular C4d Deposition and Kidney Dis-

ease Progression in IgA Nephropathy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Kidney Med.* 2021 Aug 6;3(6):1014-1021. DOI: 10.1016/j.xkme.2021.06.009.

11. *Kim SJ, Koo HM, Lim BJ et al.* Decreased circulating C3 levels and mesangial C3 deposition predict renal outcome in patients with IgA nephropathy. *PLoS ONE.* 2012; 7:e40495. DOI: 10.1371/journal.pone.0040495

12. *Roos A; Rastaldi M; Calvaresi N et al.* Glomerular Activation of the Lectin Pathway of Complement in IgA Nephropathy Is Associated with More Severe Renal Disease. *Journal of the American Society of Nephrology* 17(6):1724-1734, DOI: 10.1681/ASN.2005090923

13. *Nam KH, Joo YS, Lee C et al.* Korean Glomerulonephritis Study (KoGNET) Group. Predictive value of mesangial C3 and C4d deposition in IgA nephropathy. *Clin Immunol.* 2020 Feb;211:108331. DOI: 10.1016/j.clim.2019.108331.

14. *Wang Y, Shang S, Jiang S et al.* Complement C3a/C3aR and C5a/C5aR deposits accelerate the progression of advanced IgA nephropathy to end-stage renal disease. *Clin Exp Med.* 2024;24(1):139. DOI: 10.1007/s10238-024-01410-3.

15. *Tortajada A, Gutiérrez E, Goicoechea de Jorge E et al.* Elevated factor H-related protein 1 and factor H pathogenic variants decrease complement regulation in IgA nephropathy. *Kidney Int* 2017; 92:953-963. DOI: 10.1016/j.kint.2017.03.041

16. *Liu L, Zhang Y, Duan X et al.* C3a, C5a renal expression and their receptors are correlated to severity of IgA nephropathy. *J Clin Immunol.* 2014;34(2):224-232. DOI: 10.1007/s10875-013-9970-6.

17. *Espinosa M, Ortega R, Sanchez M, et al.* Association of C4d deposition with clinical outcomes in IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9:897-904. DOI: 10.2215/CJN.09710913

18. *Haas M.* Histologic subclassification of IgA nephropathy: a clinicopathologic study of 244 cases. *Am J Kidney Dis.* 1997;29(6):829-42. DOI: 10.1016/s0272-6386(97)90456-x.

19. *Roberts IS, Cook HT, Troyanov S et al.* Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society; The Oxford classification of IgA nephropathy: pathology definitions, correlations, and reproducibility. *Kidney Int.* 2009;76(5):546-556. DOI: 10.1038/ki.2009.168.

20. *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; 91:1014-1021 DOI: 10.1016/j.kint.2017.02.003.

21. *Coppo R., Troyanov S., Bellur S.* Validation of the Oxford classification of IgA nephropathy in cohorts with different presentations and treatments, *Kidney International*, 2014, 86(4):828-836, DOI:10.1038/ki.2014.63

22. *Lu J, Shi S, Xu D et al.* Evaluation of the Oxford Classification of IgA nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2013;62(5):891-899. DOI: 10.1053/j.ajkd.2013.04.021.

23. *Barbour SJ, Espino-Hernandez G, Reich HN et al.*; Oxford Derivation, North American Validation and VALIGA Consortia; Oxford Derivation North American Validation and VALIGA Consortia. The MEST score provides earlier risk prediction in IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2016;89(1):167-175. DOI: 10.1038/ki.2015.322.

24. *Shi SF, Wang SX, Jiang L et al.* Pathologic predictors

of renal outcome and therapeutic efficacy in IgA nephropathy: validation of the oxford classification. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(9):2175-84. DOI: 10.2215/CJN.11521210.

25. *Bellur SS, Roberts ISD, Troyanov S, et al.* Reproducibility of the Oxford classification of immunoglobulin A nephropathy, impact of biopsy scoring on treatment allocation and clinical relevance of disagreements: evidence from the VALidation of IGA study cohort. *Nephrol Dial Transplant.* 2019;34(10):1681-1690. DOI: 10.1093/ndt/gfy337.

26. *Katafuchi R, Ninomiya T., Nagata M.,* Validation Study of Oxford Classification of IgA Nephropathy: The Significance of Extracapillary Proliferation, *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011, 6(12):2806-2813, DOI:10.2215/CJN.02890311;

27. *Zang Z, Fang K, Ma N et al.* Association between different proportions of crescents and adverse renal outcomes in immunoglobulin a nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *Ren Fail.* 2025;47(1):2495104. DOI: 10.1080/0886022X.2025.2495104.

28. *Sethi S, Fervenza FC.* Standardized classification and reporting of glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2019;34(2):193-199. DOI: 10.1093/ndt/gfy220.

29. *Roberts ISD.* Pathology of IgA nephropathy: A global perspective. *Nephrology (Carlton).* 2024;29 Suppl 2:71-74. DOI: 10.1111/nep.14343.

30. *Howie A.J., Lalayiannis A.D.* Systematic review of the Oxford classification of IgA nephropathy: reproducibility and prognostic value. *Kidney360.* 2023;4(8):1103-1111. DOI:10.34067/KID.000000000000195

31. *Yeo SC, Gob SM, Barratt J.* Is immunoglobulin A nephropathy different in different ethnic populations? *Nephrology (Carlton).* 2019;24(9):885-895. DOI: 10.1111/nep.13592.

32. *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.

33. *Lee M, Suzuki H, Nihei Yet al.* Ethnicity and IgA nephropathy: worldwide differences in epidemiology, timing of diagnosis, clinical manifestations, management and prognosis. *Clin Kidney J.* 2023;16(Suppl 2):ii1-ii8. DOI: 10.1093/ckj/sfad199.

34. *Добронравов В.А., Музецкая Т.О., Лин Д.И. Кочоян З.ИИ.* Иммуноглобулин А-нефропатия в российской популяции: клинико-морфологическая презентация и отдаленный прогноз. *Нефрология.* 2019;6:45-60 [V.A. Dobronravov, T.O. Muzeckaya, D.I. Lin, Z.Sh. Kochoyan Immunoglobulin A nephropathy in Russian population: clinical and morphological presentation and long-term prognosis. *Nephrology* 2019;6:45-60]. DOI:10.36485/1561-6274-2019-236-45-60(In Russian)

35. *Caster DJ, Abner CW, Walker PD et al.* Clinicopathological Characteristics of Adult IgA Nephropathy in the United States. *Kidney Int Rep.* 2023;8(9):1792-1800. DOI: 10.1016/j.ekir.2023.06.016.

36. *Bobart S.A., Alexander M.P., Shanmva K. et al.* The association of microhematuria with mesangial hypercellularity, endocapillary hypercellularity, crescent score and renal outcomes in IgA nephropathy, *Nephrol Dial Transplant.*, 2021; 36(5):840-847, DOI:10.1093/ndt/gfz267

37. *Nasri H, Ardalan MR.* Association between the proportion of globally sclerotic glomeruli and various morphologic

variables and clinical data of IgA nephropathy patients. *J Renal Inj Prev.* 2012;1(1):27-30. DOI: 10.12861/jrip.2012.10.

38. *Chung CS., Lee JH., Jang SH. et al.* Age-adjusted global glomerulosclerosis predicts renal progression more accurately in patients with IgA nephropathy. *Sci Rep* 2020;10: 6270. DOI: 10.1038/s41598-020-63366-0

39. *Kaiban AB, Yasuda Y, Imaizumi T et al.* Clinical impact of endocapillary proliferation with modified cutoff points in IgA nephropathy patients. *PLoS One.* 2019;14(3):e0214414. DOI: 10.1371/journal.pone.0214414.

40. *Yu L, Zhang H, Wu Y.* Association between different proportions of crescents and the progression of IgA nephropathy (IgAN): a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol* 2024;25: 396. DOI:10.1186/s12882-024-03839-w

41. *Yeo SC, Cheung CK, Barratt J.* New insights into the pathogenesis of IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol.* 2018;33(5):763-777. DOI: 10.1007/s00467-017-3699-z.

42. *Gutiérrez E, Carvaca-Fontán F, Luzardo L et al.* Personalized Update on IgA Nephropathy: A New Vision and New Future Challenges. *Nephron.* 2020;144(11):555-571. DOI: 10.1159/000509997.

43. *Zhang H, Deng Z, Wang Y.* Molecular insight in intrarenal inflammation affecting four main types of cells in nephrons in IgA nephropathy. *Front Med (Lausanne)* 2023;10:1128393. DOI: 10.3389/fmed. 2023.1128393.

44. *Cheung CK, Alexander S, Reich HN et al.* The pathogenesis of IgA nephropathy and implications for treatment. *Nat Rev Nephrol.* 2025;21(1):9-23. DOI: 10.1038/s41581-024-00885-3.

45. *Leung JCK, Lai KN, Tang SCW.* Role of Mesangial-Podocyte-Tubular Cross-Talk in IgA Nephropathy. *Semin Nephrol.* 2018;38(5):485-495. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2018.05.018.

46. *Szeto CC, Lai FM, To KF et al.* The natural history of immunoglobulin A nephropathy among patients with hematuria and minimal proteinuria. *Am J Med.* 2001;110(6):434-437. DOI: 10.1016/s0002-9343(01)00659-3.

47. *Freda BJ.; Braden G.* How Benign Is IgA Nephropathy with Minimal Proteinuria?. *Journal of the American Society of Nephrology* 2012;23(10):1607-1610. DOI: 10.1681/ASN.2012080862

48. *Magistroni R, D'Agati VD, Appel GB, Kiryluk K.* New developments in the genetics, pathogenesis, and therapy of IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2015;88(5):974-989. DOI:

10.1038/ki.2015.252.

49. *Haas M.* IgA nephropathy: Correlation between pathologic findings and complement activation. *Nephrology (Carlton).* 2024;29 Suppl 2:60-62. DOI: 10.1111/nep.14342.

50. *Tortajada A, Gutierrez E, Pickering MC et al.* The role of complement in IgA nephropathy. *Mol Immunol.* 2019;114:123-132. DOI: 10.1016/j.molimm.2019.07.017.

51. *Eitner F, Floege J.* In search of a better understanding of IgA nephropathy-associated hematuria. *Kidney Int.* 2012;82(5):513-5. DOI: 10.1038/ki.2012.160.

52. *D'Amico G, Napodano P, Ferrario F et al.* Idiopathic IgA nephropathy with segmental necrotizing lesions of the capillary wall. *Kidney Int.* 2001;59(2):682-692. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2001.059002682.x.

53. *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.

54. *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.

55. *Gutiérrez E, Zamora I, Ballarín JA et al.* Grupo de Estudio de Enfermedades Glomerulares de la Sociedad Española de Nefrología (GLOSEN). 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.

56. *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.

57. *Gutiérrez E, González E, Hernández 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; 2:51-57. DOI: 10.2215/CJN.02670706

58. *Moreno JL, Rodas LM, Draibe J et al.* Extracapillary proliferation scoring correlates with renal outcome and contributes to stratification in adult patients with immunoglobulin A nephropathy. *Clin Kidney J.* 2019;14(1):284-290. DOI: 10.1093/ckj/sfz133.

59. *Barbour SJ, Coppo R, Zhang H et al.* International IgA Nephropathy Network. Evaluating a New International Risk-Prediction Tool in IgA Nephropathy. *JAMA Intern Med.* 2019;179(7):942-952. DOI: 10.1001/jamainternmed.2019.0600.

Дата получения статьи: 04.11.2025

Дата принятия к печати: 08.01.2026

Submitted: 04.11.2025

Accepted: 08.01.2026