

DOI: 10.28996/2618-9801-2026-2-123-186

**Клинические практические рекомендации KDIGO 2025  
по ведению иммуноглобулин А нефропатии (IgA-N)  
и иммуноглобулин А васкулита (IgA-B)**

**KDIGO 2025 Clinical Practice Guideline  
for the Management of Immunoglobulin A Nephropathy (IgAN)  
and Immunoglobulin A Vasculitis (IgAV)**



Перевод на русский язык Е.В. Паршиной, Н.М. Буланова и А.А. Ефимовой под редакцией Е.В. Захаровой  
Перевод осуществлен по инициативе РДО и одобрен KDIGO

Translated into Russian by E.V. Parshina, N.M. Bulanov and A.A. Efimova, edited by E.V. Zakharova  
Translation initiated by RDS and approved by KDIGO

**Для цитирования:** Клинические практические рекомендации KDIGO 2025 по ведению иммуноглобулин А нефропатии (IgA-N) и иммуноглобулин А васкулита (IgA-B). Перевод на русский язык Е.В. Паршиной, Н.М. Буланова и А.А. Ефимовой под редакцией Е.В. Захаровой. Нефрология и диализ. 2026. 28(2):123-186. doi: 10.28996/2618-9801-2026-2-123-186

**For citation:** KDIGO 2025 Clinical Practice Guideline for the Management of Immunoglobulin A Nephropathy (IgAN) and Immunoglobulin A Vasculitis (IgAV). Translated into Russian by E.V. Parshina, N.M. Bulanov and A.A. Efimova, edited by E.V. Zakharova. Nephrology and Dialysis. 2024. 2026. 28(2):123-186. doi: 10.28996/2618-9801-2026-2-123-186

## СОДЕРЖАНИЕ

### Клинические практические рекомендации KDIGO 2025 по ведению иммуноглобулин А нефропатии (IgA-N) и иммуноглобулин А васкулита (IgA-V)

125	Таблицы и рисунки
126	Исполнительный комитет KDIGO
127	Ключевые обозначения
128	Действующая номенклатура ХБП согласно KDIGO
129	Коэффициенты пересчета обычных единиц в единицы СИ
129	Соотношение между категориями альбуминурии и протеинурии
130	Список сокращений и акронимов
131	Уведомления
132	Предисловие
133	Состав рабочей группы
134	Резюме
135	Основные положения рекомендаций и практических советов
153	Иммуноглобулин А нефропатия
180	Иммуноглобулин А васкулит
184	Список литературы

Эта статья опубликована как часть выпуска журнала, спонсируемая Инициативой по улучшению глобальных исходов заболеваний почек (Kidney Disease: Improving Global Outcomes/(KDIGO)). Мнения и взгляды, высказанные в этой статье – это мнения и взгляды ее авторов, и они не обязательно отражают мнения или рекомендации Международного общества нефрологов (International Society of Nephrology) или издательства Elsevier. Дозировки, показания и методы использования продуктов, на которые ссылаются авторы статьи, могут отражать их клинический опыт или быть получены из медицинской литературы и других клинических источников. Вследствие различий между результатами, полученными *in vitro* и *in vivo*, и между лабораторными моделями на животных и клиническими данными, полученными у человека, данные *in vitro* и у животных не обязательно коррелируют с клиническими результатами.

## ТАБЛИЦЫ

- 140 Таблица 1. Факторы, которые следует учитывать при выборе методов лечения и/или их комбинации для пациентов с IgA-N и риском прогрессирующей потери функции почек
- 141 Таблица 2. Основные характеристики и критерии включения в недавних исследованиях, посвященных IgA-N, и в исследованиях с большим количеством пациентов с IgA-N
- 178 Таблица 3. Исследования 3 фазы по оценке новых методов лечения IgA-N, начатые в 2025

## РИСУНКИ

- 136 Рисунок 1. Параметры, включенные в Международные шкалы прогнозирования исходов иммуноглобулин А нефропатии (IgA-N)
- 137 Рисунок 2. Первоначальная оценка и ведение пациентов с иммуноглобулин А нефропатией (IgA-N)
- 138 Рисунок 3. Цели лечения иммуноглобулин А нефропатии (IgA-N) и место препаратов, рассматриваемых в настоящих рекомендациях
- 144 Рисунок 4. Другие изученные методы фармакотерапии при иммуноглобулин А нефропатии (IgA-N)

## ИСПОЛНИТЕЛЬНЫЙ КОМИТЕТ KDIGO

Гарабед Эжноян  
Норбер Лемер  
Сопредседатели – основатели KDIGO

Вольфганг Винкельмайер  
Экс-сопредседатель KDIGO

Мишель Жадуль  
Сопредседатель KDIGO

Морган Грэмс  
Сопредседатель KDIGO

Сунита Баванандан  
Роландо Клор-Дель Гранадо  
Мишель Денбур  
Вивекананд Джа  
Мишель Джозефсон  
Римейца Казанжиоглу  
Холли Крамер  
Адриан Льё  
Реем Мустафа

Мишель О'Шонесси  
Патрик Россиньоль  
Марк Сарнак  
Поль Сивенс  
Рита Сури  
Ифеома Уласси  
Марк Вервлоет  
Мотоко Янагита

## Персонал KDIGO

Джон Дэвис, Главный исполнительный директор  
Даниэлла Грин, Исполнительный директор  
Мелисса Томпсон, Главный операционный директор  
Майкл Чонг, Главный научный сотрудник  
Эми Эрли, Директор по разработке рекомендаций  
Дженифер Кинг, Директор по медицинским текстам  
Таня Грин, Директор по образовательным мероприятиям  
Корал Чижевски, Директор по программам  
Кэтлин Конн, Директор по связям

## Ключевые обозначения

### НОМЕНКЛАТУРА И ОПИСАНИЕ ОЦЕНОК РЕКОМЕНДАЦИЙ

Для каждой Рекомендации её сила обозначена как **Уровень 1** или **Уровень 2**, а убедительность поддерживающих доказательств – как **A, B, C** или **D**.

Градация	Значение		
	Для пациентов	Для клиницистов	Для организаторов
<b>Уровень 1</b> "Сильный" "Мы рекомендуем"	Большинство пациентов в вашей ситуации предпочли бы рекомендуемый курс лечения, и лишь небольшая часть этого не сделала бы.	Большинству пациентов следует провести рекомендованный курс лечения.	Рекомендацию можно рассматривать как аргумент в разработке политики с сфере организации здравоохранения и как критерий эффективности медицинской помощи.
<b>Уровень 2</b> "Слабый" "Мы предлагаем"	Большая часть пациентов в вашей ситуации выбрали бы рекомендуемый курс лечения, но многие этого бы не сделали.	Разные варианты подойдут для разных пациентов. Каждому пациенту нужна помощь в принятии управленческого решения, соответствующего его ценностям и предпочтениям.	Рекомендация, вероятно, потребует серьезного обсуждения и участия заинтересованных сторон, прежде чем можно будет выработать организационные решения.
Градация	Качество доказательств	Значение	
<b>A</b>	Высокое	Мы уверены, что истинный эффект близок к оценке эффекта.	
<b>B</b>	Умеренное	Истинный эффект, вероятно, будет близок к оценке эффекта, но есть вероятность, что он существенно отличается.	
<b>C</b>	Низкое	Истинный эффект может существенно отличаться от оценки эффекта.	
<b>D</b>	Очень низкое	Оценка эффекта очень неопределенна, и часто она будет далека от истинного эффекта.	

**Практические советы** – это основанные на консенсусе положения, представляющие экспертное суждение Рабочей группы, и не подлежат градации. Они предлагаются в тех случаях, когда по какому-либо клиническому вопросу не проводился систематический обзор, чтобы помочь читателям применять имеющиеся градацию рекомендации (например, частота мониторингования, обеспечение стандартов оказания помощи [таких как регулярные визиты в клинику], и направление к специалистам), или чтобы обозначить «положения по наилучшей клинической практике» если альтернатива представляется абсурдной. Пользователям следует рассматривать Практические советы как экспертное руководство и использовать их так, как им представляется подходящим для обеспечения ведения пациентов. И хотя положения Практических советов разработаны на основе различных методологий, их не следует рассматривать как менее важные или менее значимые, чем рекомендации, имеющие градацию.

## ТЕКУЩАЯ НОМЕНКЛАТУРА ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК (ХБП), ИСПОЛЬЗУЕМАЯ KDIGO

ХБП определяется как нарушение структуры или функции почек, которые существуют >3 месяцев и оказывают влияние на состояние здоровья. ХБП классифицируется на основании Причины (Cause), категории СКФ (GFR) и категории Альбуминурии (Albuminuria) – классификация ПСА (CGA).

KDIGO: прогноз ХБП на основании категорий СКФ и альбуминурии				Категории персистирующей альбуминурии		
				Описание и уровень		
				A1	A2	A3
				Нормальный или слегка повышенный	Умеренно повышенный	Значительно повышенный
				<30 мг/г <3 мг/ммоль	30-300 мг/г 3-30 мг/ммоль	>300 мг/г >30 мг/ммоль
Категории СКФ (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ) Описание и уровень	C1	Нормальная или высокая	≥90			
	C2	Слегка сниженная	60-89			
	C3a	Слегка-умеренно сниженная	45-59			
	C3b	Умеренно-значительно сниженная	30-44			
	C4	Значительно сниженная	15-29			
	C5	Почечная недостаточность	<15			

Зеленый – низкий риск (если нет других маркеров болезни почек, то нет ХБП); желтый – умеренный риск; оранжевый – высокий риск; красный – очень высокий риск. СКФ, скорость клубочковой фильтрации.

**КОЭФИЦИЕНТЫ ПЕРЕСЧЕТА ОБЫЧНЫХ ЕДИНИЦ В ЕДИНИЦЫ СИ**

	Обычные единицы измерения	Коэффициент перевода	Единицы СИ
Альбумин	г/дл	10	г/л
Креатинин	мг/дл	88,4	мкмоль/л
Клиренс креатинина	мл/мин	0,01667	мл/сек
Циклоспорин	нг/мл	0,832	нмоль/л
Микофеноловая кислота	мкг/мл	3,12	мкмоль/л
Отношение белка к креатинину	мг/г	0,113	мг/ммоль

Система СИ – международная система единиц

Примечание: обычная единица × коэффициент перевода = единица СИ.

**СООТНОШЕНИЕ МЕЖДУ КАТЕГОРИЯМИ АЛЬБУМИНУРИИ И ПРОТЕИНУРИИ**

Показатель	Категории		
	Нормальный или слегка повышен (A1)	Умеренно повышен (A2)	Сильно повышен (A3)
СЭА (мг/день)	<30	30–300	>300
СЭБ (мг/день)	<150	150–500	>500
ОАК			
(мг/ммоль)	<3	3–30	>30
(мг/г)	<30	30–300	>300
ОБК			
(мг/ммоль)	<15	15–50	>50
(мг/г)	<150	150–500	>500
Полоска на выявление белка	отрицательно или следы	следы или +	+ или более

ОАК – отношение альбумина к креатинину; СЭА – скорость экскреции альбумина; ОБК – отношение белок-креатинин; СЭБ – скорость экскреции белка.

Соотношения между методами измерения внутри категории не совпадают точно. Например, соотношение между СЭА и ОАК, а также между СЭБ и ОБК основано на предположении, что средняя скорость экскреции креатинина составляет приблизительно 1,0 г/сут или 10 ммоль/сут. Преобразования округлены по прагматическим соображениям. (Для точного перевода из мг/г креатинина в мг/ммоль креатинина умножьте на 0,113.) Экскреция креатинина варьируется в зависимости от возраста, пола, расы и рациона питания; поэтому соотношение между этими категориями является лишь приблизительным. Взаимосвязь между результатами анализа мочи с помощью реагентов и другими показателями зависит от концентрации мочи.

## Список сокращений и акронимов

ААВ	Васкулит, ассоциированный с антителами к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА)	FDA	Food and Drug Administration (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США)
АНЦА	антитела к цитоплазме нейтрофилов	GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (Оценка, разработка и оценивание рекомендаций)
БМИ	болезнь минимальных изменений	IgA	иммуноглобулин А
БПГН	быстро прогрессирующий гломерулонефрит	IgA-ИК	иммунные комплексы, содержащие иммуноглобулин А
БРА	блокатор рецептора ангиотензина II	IgA-N	иммуноглобулин А нефропатия
ГБМ	гломерулярная базальная мембрана	IgA-V	иммуноглобулин А васкулит
гА-IgA1	галактозо-дефицитный IgA1	IgA-VH	нефрит, ассоциированный с иммуноглобулин А васкулитом
ДАРЭРА	двойной антагонист рецептора эндотелина и ангиотензина	KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes (Инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек)
ДИ	доверительный интервал	MEST-C	mesangial [M] and endocapillary [E] hypercellularity, segmental sclerosis [S], interstitial fibrosis/tubular atrophy [T], and crescents [C] (Мезангиальная и эндокапиллярная гиперклеточность, сегментарный склероз, интерстициальный фиброз/атрофия канальцев, и полулуния)
иАПФ	ингибитор(ы) ангиотензин-превращающего фермента	NEFIGAN	Targeted-release budesonide versus placebo in patients with IgA nephropathy (Будесонид с таргетным высвобождением против плацебо у пациентов с IgA нефропатией)
иНГЛТ2	Ингибитор натрий-глюкозного транспортера 2	NefIgArd	Efficacy and Safety of Nefecon in Patients With Primary IgA Nephropathy (Эффективность и безопасность нефекона у пациентов с первичной IgA нефропатией)
иРАС	ингибитор(ы) ренин-ангиотензиновой системы	PICOD	Population, Intervention, Comparator, Outcomes, and study Design (Популяция, вмешательство, компаратор, исходы и дизайн исследований)
КОД	команда обзора доказательств	PROTECT	A Study of the Effect and Safety of Sparsentan in the Treatment of Patients with IgA Nephropathy (исследование эффективности и безопасности спарсентана при лечении пациентов с IgA нефропатией)
НС	нефротический синдром	STOP-IgAN	Supportive Versus Immunosuppressive Therapy for the Treatment of Progressive IgA Nephropathy (Поддерживающая против иммуносупрессивной терапии для лечения прогрессирующей IgA нефропатии)
НЯВА	нежелательные явления, вызванные лечением	TESTING	Therapeutic Effects of Steroids in IgA Nephropathy Global (Терапевтический эффект стероидов при IgA нефропатии во всем мире)
ОБК	отношение белок-креатинин		
ОПП	острое повреждение почек		
ОР	отношение рисков		
РАС	Ренин-ангиотензиновая система		
РКИ	рандомизированные контролируемые исследования		
рСКФ	расчетная скорость клубочковой фильтрации		
САД	систолическое артериальное давление		
СКр	сывороточный креатинин		
СКФ	скорость клубочковой фильтрации		
СНЯ	серьезные нежелательные явления		
СПР	сумма полученных результатов		
ХБП	хроническая болезнь почек		
ДАРА-СКД	Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease (Дапаглифлозин и предотвращение неблагоприятных исходов хронической болезни почек)		
EMPA-KIDNEY	The Study of Heart and Kidney Protection With Empagliflozin (Исследование защиты сердца и почек эмпаглифлозином)		

## Уведомления

### РАЗДЕЛ I: ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ ПРАКТИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Эти Клинические практические рекомендации основаны на результатах поиска литературы, проведенного в апреле 2023 года, и обновленного в августе 2024 года. Рекомендации разработаны для того, чтобы помочь клиницистам в принятии решений. Рекомендации не предназначены для определения стандарта лечения и не должны интерпретироваться как предписывающие исключительный курс лечения. Различия в практике будут неизбежно и уместно возникать, когда врачи будут учитывать потребности отдельных пациентов, доступные ресурсы и ограничения, характерные только для конкретного учреждения или типа практики. Медицинские работники, использующие эти рекомендации, должны решить, как применить их в своей собственной клинической практике.

### РАЗДЕЛ II: РАСКРЫТИЕ КОНФЛИКТА ИНТЕРЕСОВ

Инициатива по Улучшению Глобальных Исходов Заболеваний Почек (KDIGO) прилагает все усилия, чтобы избежать любых фактических или обоснованно предполагаемых конфликтов интересов, которые могут возникнуть из-за внешних отношений или личных, профессиональных или деловых интересов члена Рабочей группы. Все члены Рабочей группы должны были заполнить, подписать и представить форму раскрытия информации и подтверждения, в которой указаны все такие отношения, которые могут быть восприняты как фактические конфликты интересов. Этот документ обновляется ежегодно, и информация соответствующим образом корректируется. Вся представленная информация публикуется полностью в конце этого документа в разделе "Раскрытие информации членами Рабочей группы" и хранится в файле KDIGO.

Copyright © 2025, KDIGO. Опубликовано Elsevier Inc. от имени Международного общества нефрологов. Эта статья размещена в открытом доступе под лицензией CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>). Отдельные копии могут быть сделаны для личного использования в соответствии с национальным законодательством об авторском праве. Для учебных заведений, желающих сделать ксерокопии для некоммерческого использования в образовательных целях, действуют специальные тарифы. Эта статья опубликована согласно условиям публичной лицензии Creative Commons с указанием авторства-некоммерческая-без производных версий (CC BY NC ND). В некоммерческих целях вы можете копировать и распространять эту статью, использовать части статьи и выдержки из нее в других работах, а также текст и данные из этой статьи, при условии что вы не вносите никаких изменений без разрешения издательства Elsevier или KDIGO. Вы можете также адаптировать эту статью, но только для своего личного пользования, и не распространять эти адаптации. Вы должны дать соответствующую ссылку на оригинальную статью, а также ссылку на формальную публикацию посредством соответствующего DOI, и ссылку на приведенную выше лицензию. Если адаптация разрешена, должно быть обозначено, что изменения внесены авторами адаптации, и они не должны быть истолкованы как одобренные или поддержанные авторами оригинальной работы. Разрешение не требуется для некоммерческого использования внесённых изменений. Подробную информацию о коммерческом использовании и том, как запросить репринт, разрешение на воспроизведение или перевод, а также дополнительную информацию о политике разрешений KDIGO можно получить, связавшись с Мелиссой Томпсон, главным операционным директором KDIGO, по адресу [melissa.thompson@kdigo.org](mailto:melissa.thompson@kdigo.org).

Ни KDIGO, ни журнал *Kidney International*, ни авторы, ни участники подготовки публикации или редакторы не несут и не могут нести никакой ответственности за любые прямые, непрямые, случайные или намеренные убытки (включая не ограниченные размером потери прибыли) или любой вред/ущерб, причиненный людям или их имуществу, вызванные по любой теории ответственности в результате контрактов, жестких обязательств или правонарушений (включая ответственность за качество продуктов, халатность или что-либо иное) и возникающие в результате любого использования или эксплуатации любых методов, продуктов, инструкций или идей, содержащиеся в данном материале.

## Предисловие

Миссия KDIGO состоит в том, чтобы улучшать качество помощи и исходы для лиц с заболеваниями почек во всем мире, осуществляя координированное, сотрудничество и интеграцию инициатив по созданию и внедрению клинических практических рекомендаций. С момента публикации в 2008 году самых первых рекомендаций KDIGO, посвященных гепатиту С и хронической болезни почек, были опубликованы всесторонние рекомендации еще по многим конкретным темам. Клинические практические рекомендации по ведению гломерулярных болезней были опубликованы в 2021 году. Главы этих рекомендаций, посвященные волчаночному нефриту и васкулиту, ассоциированному с антителами к цитоплазме нейтрофилов, были обновлены в 2024 году. Обновленные в 2025 году рекомендации по нефротическому синдрому у детей и по IgA нефропатии (IgA-N) и IgA ассоциированному васкулиту (IgA-V) отражают быстрый рост доказательной базы по гломерулярным болезням в целом и по нефротическому синдрому и IgA-N в особенности. Вместе с тем, обзор доказательной базы для главы, посвященной болезни минимальных изменений, не выявил новых доказательств, и таким образом, соответствующая глава в рекомендациях 2021 года остается актуальной.

Частые обновления рекомендаций важны, поскольку опубликованы новые доказательства, однако эти обновления не должны производиться в ущерб качеству. KDIGO постоянно стремится поддерживать самые высокие стандарты совершенства и предоставлять работникам здравоохранения наиболее релевантные, основанные на доказательствах руководства, систематически совмещающие самые последние достижения с общепринятыми клиническими стандартами. Таким образом, обновления клинических рекомендаций включают сочетание имеющих градацию рекомендаций и практических советов, как это показано в пособии по методологии KDIGO.

Рекомендации основаны на результатах систематического обзора доказательств и имеют градацию по силе (уровень 1, «мы рекомендуем» или уровень 2, «мы предлагаем») и качеству доказательств (А, «высокое»; В, «среднее»; С, «низкое»; или D, «очень низкое»). Практические советы не имеют градации и представляют собой основанные на консенсусе положения, отражающие экспертное мнение Рабочей группы. Эти практические советы формулируются

в случаях, когда не был проведен систематический обзор доказательств. Некоторые практические советы помогают читателю в вопросах применения имеющих градацию рекомендаций, и часто представлены в графическом формате. Читатели могут рассматривать практические советы как экспертное руководство или как «положения по наилучшей клинической практике» и использовать их, если находят подходящими для оказания помощи пациентам.

Мы еще раз благодарим Йоргена Флэге и Брэда Ровина, которые возглавили эту важную инициативу, и мы высоко ценим преданность делу членов Рабочей группы, в особенности лидера Рабочей группы обновления рекомендаций по IgA-N и IgA-V – Джонатана Баратта. Каждый член рабочей группы добровольно посвятил время и знания созданию настоящих Рекомендаций. Независимая Команда по обзору доказательств (КОД) из Школы общественного здоровья университета Брауна, возглавляемая Этаном Балком и Крейгом Гордоном, предоставила обновленный обзор доказательств, который и предоставил необходимую информацию для настоящей версии Рекомендаций.

Для обеспечения прозрачности и полноценности общественного обсуждения, согласно политике KDIGO, черновик Рекомендаций был предоставлен для комментирования в августе-сентябре 2024 года. Мы высоко ценим ту обратную связь, которую мы получили от научного сообщества. Все члены Рабочей группы рассмотрели и одобрили обновления перед выпуском Рекомендаций.

Таким образом, мы рады предоставить эти обновленные Клинические практические рекомендации 2025 по ведению IgA нефропатии (IgA-N) и IgA ассоциированному васкулиту (IgA-V), отражающие самые последние и самые современные доказательства по оказанию помощи лицам с этими состояниями во всем мире. Мы воодушевлены темпами научных достижений и бесконечно благодарны сопредседателям и членам Рабочей группы, комитету по Методологии, возглавляемому Реемом Мустафа, и всем, кто внес вклад в эту очень важную деятельность KDIGO.

Морган Грэмс  
Мишель Жадуль  
Сопредседатели KDIGO

## Состав рабочей группы

### СОПРЕДСЕДАТЕЛИ РАБОЧЕЙ ГРУППЫ

Йорген Флэге  
Университетский госпиталь Аахена,  
Аахен, Германия

Брэд Ровин  
Медицинский колледж Университета штата Огайо,  
Колумбус, Огайо, США

### РАБОЧАЯ ГРУППА

Джонатан Баратт,  
Университет Лестера,  
Лестер, Великобритания

Юцукэ Сузуки,  
Университет Джунтендо,  
Токио, Япония

Теренс Кук,  
Лондонский королевский колледж,  
Лондон, Великобритания

Сидней Танг,  
Университет Гонконга,  
Гонконг, Китай

Ирен Норона,  
Медицинская школа университета Сан-Паулу,  
Сан-Паулу, Бразилия

Хернан Тримарчи,  
Британский госпиталь Буэнос-Айреса,  
Буэнос-Айрес, Аргентина

Хизер Рейч,  
Университет Торонто,  
Торонто, Онтарио, Канада

### КОординАТОР ПО МЕТОДОЛОГИИ

Марчелло Тонелли  
Университет Калгари,  
Калгари, Альберта, Канада

### КОМАНДА ОБЗОРА ДОКАЗАТЕЛЬСТВ

Центр синтеза доказательств по вопросам здоровья,  
Школа общественного здоровья университета Брауна,  
Провиденс, Род-Айленд, США

Этан Балк, директор проекта, директор команды обзора доказательств  
Крейг Гордон, помощник директора проекта, содиректор команды обзора доказательств  
Гален Адам, старший научный сотрудник, специалист по информации

## РЕЗЮМЕ

Клинические практические рекомендации KDIGO («Инициативы по Улучшению Глобальных Исходов Заболеваний Почек») 2025 по ведению иммуноглобулин А нефропатии (IgA-N) и иммуноглобулин А васкулита (IgA-V) представляют целенаправленное обновление Главы 2 Клинических практических рекомендаций KDIGO по ведению гломерулярных заболеваний 2021, посвященной иммуноглобулин А нефропатии (IgA-N) / иммуноглобулин А васкулиту (IgA-V). Их основная цель – помочь врачам, оказывающим помощь лицам с IgA-N или IgA-V. В ходе подготовки нового варианта были учтены результаты рандомизированных контролируемых исследований, опубликованных с апреля 2023 года, с обновлением в августе 2024 года. Как и в 2021 году, рекомендации представляют руководство по диагностике, оценке прогноза, лечению и действиям в особых ситуациях. Будучи основано на новой доказательной базе, это обновление преимущественно сфокусировано на рекомендациях, относящихся к IgA-N. Разработка этих рекомендаций стала результатом детального анализа и оценки доказательной базы. Подходы к лечению и рекомендации основаны на систематическом обзоре релевантных исследований и оценке убедительности доказательной базы и силы рекомендаций по системе «Оценки, разработки и оценивания рекомендаций» (GRADE). В рекомендациях обсуждаются ограничения доказательной базы, а также представлены направления будущих исследований.

**Ключевые слова:** основанный на доказательствах; гломерулярные болезни; рекомендации; IgA-N; IgA-V; KDIGO; систематический обзор

## ЦИТИРОВАНИЕ

При цитировании этого документа следует использовать следующий формат: Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) IgAN and IgAV Work Group. KDIGO 2025 Clinical Practice Guideline for the Management of Immunoglobulin A Nephropathy (IgAN) and Immuno globulin A Vasculitis (IgAV). *Kidney Int.* 2025;108(4S):S1–S71.

## ABSTRACT

The Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) 2025 Clinical Practice Guideline for the Management of Immunoglobulin A Nephropathy (IgAN) and Immunoglobulin A Vasculitis (IgAV) represents a focused update of Chapter 2: Immunoglobulin A Nephropathy (IgAN) / Immunoglobulin A Vasculitis (IgAV) from the KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. The aim is to assist healthcare providers caring for people with IgAN or IgAV. The update takes into consideration evidence from randomized controlled trials published through April 2023 and updated in August 2024. As in 2021, this guideline provides guidance related to diagnosis, prognosis, treatment, and special situations. Based on the new evidence, this update is mostly related to the guidance relevant to IgAN. Development of this guideline followed an explicit process of evidence review and appraisal. Treatment approaches and guideline recommendations are based on systematic reviews of relevant studies, and appraisal of the certainty of the evidence and the strength of recommendations following the “Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation” (GRADE) approach. Limitations of the evidence are discussed, and areas of future research are also presented.

**Keywords:** evidence-based; glomerular diseases; guideline; IgAN; IgAV; KDIGO; systematic review

## CITATION

In citing this document, the following format should be used: Kidney Disease: Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) IgAN and IgAV Work Group. KDIGO 2025 Clinical Practice Guideline for the Management of Immunoglobulin A Nephropathy (IgAN) and Immuno globulin A Vasculitis (IgAV). *Kidney Int.* 2025;108(4S):S1–S71.

## Краткое изложение рекомендаций и практических советов

### Иммуноглобулин А нефропатия

#### 1.1 Глобальное внедрение рекомендаций KDIGO 2025 по IgA-N

*[без рекомендаций или практических советов]*

#### 1.2 Диагностика

**Практический совет 1.2.1:** соображения относительно диагностики IgA нефропатии (IgA-N):

- Диагноз IgA-N может быть установлен только с помощью биопсии почки, поскольку нет валидированных сывороточных и мочевых биомаркеров для диагностики заболевания.
- Для обеспечения ранней диагностики и быстрого начала лечения IgA-N следует рассмотреть возможность проведения биопсии почки у всех взрослых с протеинурией  $\geq 0,5$  г/сут (или эквивалентом), у которых вероятен диагноз IgA-N, и биопсия почки не противопоказана.
- Как только будет установлен диагноз IgA-N, оцените наличие причин вторичной природы заболевания.
- В случае первичной IgA-N определите баллы MEST-C (мезангиальная [M] и эндочаппилярная [E] гиперклеточность, сегментарный склероз [S], интерстициальный фиброз/тубулярная атрофия [T], полулуния [C]) в соответствии с пересмотренной Оксфордской классификацией.<sup>3</sup>

#### 1.3 Прогноз

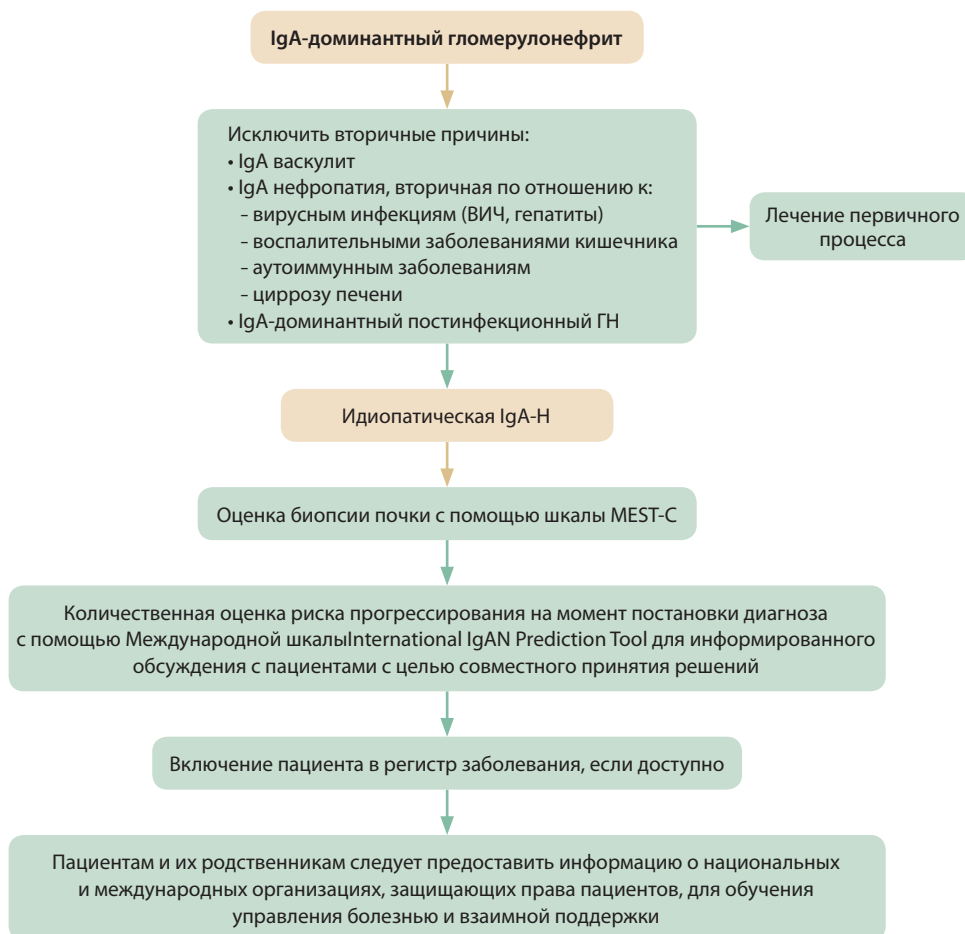
**Практический совет 1.3.1:** соображения, касающиеся прогноза первичной IgA-N:

- Для стратификации риска могут быть использованы клинические и гистологические данные на момент выполнения биопсии почки.
- Международная методика оценки прогноза IgA-N (International IgAN Prediction Tool) является ценным ресурсом для количественной оценки краткосрочного риска прогрессирования (до 7 лет после биопсии почки) и предоставления информации для совместного с пациентами принятия решений.
  - Международная методика оценки прогноза IgA-N на момент биопсии – Взрослые
  - Международная методика оценки прогноза IgA-N после биопсии – Взрослые
  - Международная методика оценки прогноза IgA-N на момент биопсии – Дети
  - Международная методика оценки прогноза IgA-N после биопсии – Дети
- Международная методика оценки прогноза IgA-N включает клиническую информацию на момент биопсии почки или через 1 или 2 года после биопсии (Рисунок 1).
- Не существует валидированных прогностических биомаркеров IgA-N в сыворотке крови или моче, кроме расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ) и протеинурии.

Расчетная СКФ на момент биопсии .....	мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>
Систолическое АД на момент биопсии .....	мм рт.ст.
Диастолическое АД на момент биопсии .....	мм рт.ст.
Протеинурия на момент биопсии .....	г/сут
Возраст на момент биопсии .....	лет
<b>Этническая популяция</b>	
европеоидная	
китайская	
японская	
другая	
<b>Прием иАПФ/БРА на момент биопсии</b>	
Нет	
Да	
<b>MEST M-оценка</b>	
0	
1	
<b>MEST E-оценка</b>	
0	
1	
<b>MEST S-оценка</b>	
0	
1	
<b>MEST T-оценка</b>	
0	
1	
2	
<b>Иммуносупрессия на момент биопсии</b>	
Нет	
Да	

**Рисунок 1 | Параметры, включенные в Международные шкалы прогнозирования исходов IgA-нефропатии (IgA-N).** Используя клинические и гистологические данные на момент биопсии или в течение 2 лет после биопсии почки, можно определить риск снижения рСКФ на 50% или развития почечной недостаточности у взрослых и детей в течение 7 лет после биопсии почки. АД, артериальное давление; БРА, блокатор рецепторов ангиотензина II; иАПФ, ингибитор ангиотензин-превращающего фермента; рСКФ, расчетная скорость клубочковой фильтрации; MEST-C, мезангиальная (M) и эндокapиллярная (E) гиперклеточность, сегментарный склероз (S), тубулярная атрофия/интерстициальный фиброз (T), полулуния (C).

## Практический совет 1.3.2: первоначальное обследование пациента с IgA-N показано на Рисунке 2.



**Рисунок 2 | Первоначальная оценка и ведение пациентов с IgA нефропатией (IgA-N).** ВИЧ, вирус иммунодефицита человека; ГН, гломерулонефрит; MEST-C, мезангиальная (M) и эндокапиллярная (E) гиперклеточность, сегментарный склероз (S), тубулярная атрофия/интерстициальный фиброз (T), полулуния (C).

## 1.4 Лечение

### 1.4.1 Выявление пациентов с IgA-N и риском прогрессирующей потери функции почек, нуждающихся в лечении

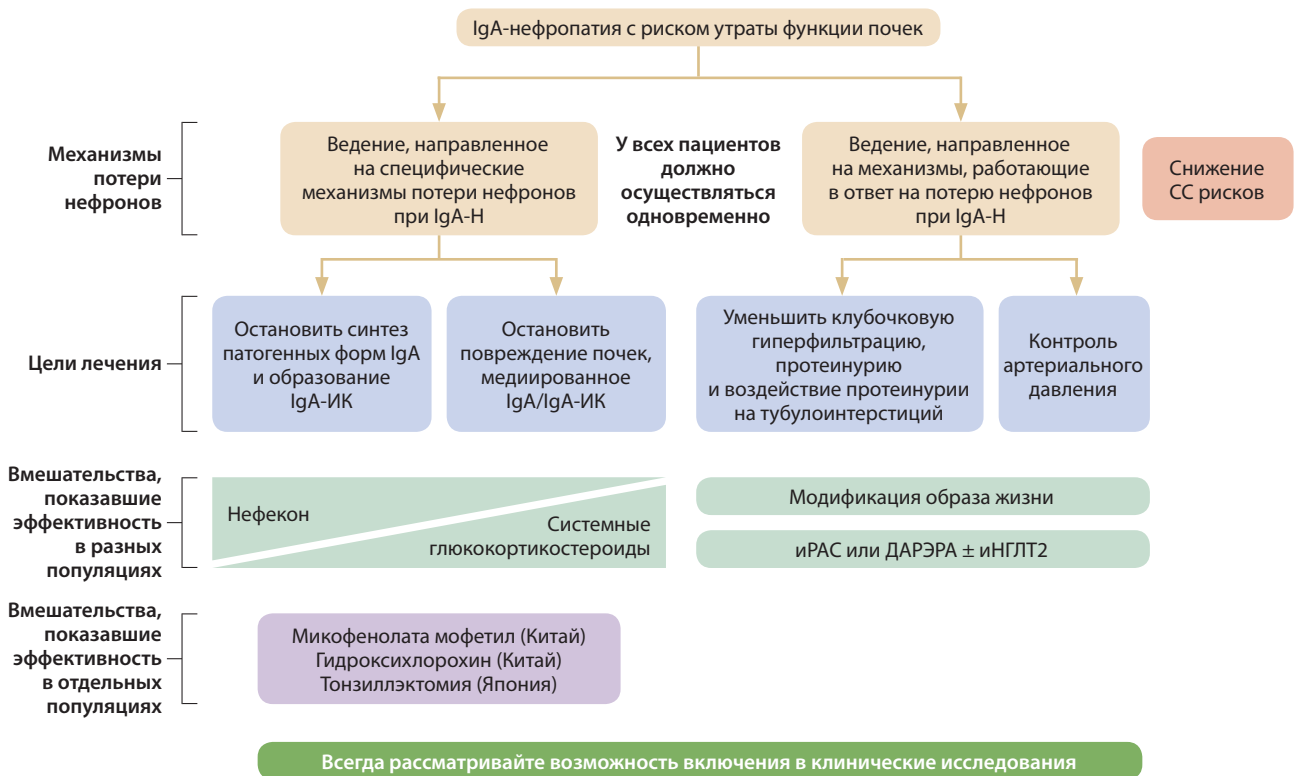
**Практический совет 1.4.1.1:** поскольку пациенты с IgA-N подвержены риску прогрессирующей потери функции почек при наличии протеинурии  $\geq 0,5$  г/сут (или эквивалент) на фоне лечения или без него, во всех подобных случаях следует рассмотреть вопрос о начале терапии или дополнительной терапии.

### 1.4.2 Определение цели лечения у пациентов с IgA-N и риском прогрессирующей потери функции почек

**Практический совет 1.4.2.1:** целью лечения у пациентов с IgA-N и риском прогрессирующей потери функции почек является замедление скорости её снижения до физиологического уровня (т.е., до  $<1$  мл/мин/год у большинства взрослых) до конца жизни пациента. Единственным валидированным ранним биомаркером, который может помочь в принятии клинических решений, является экскреция белка с мочой, которую следует удерживать на минимальном уровне  $<0,5$  г/сут (или эквивалент), в идеале  $<0,3$  г/сут (или эквивалент). При этом необходимо принимать во внимание, что у части пациентов с выраженным нефросклерозом достижение этой цели не всегда возможно, и для этого могут потребоваться множественные терапевтические стратегии, включая нефармакологические вмешательства.

**Практический совет 1.4.2.2: лечение пациентов с IgA-N, имеющих риск прогрессирующей потери функции почек, не относящихся к особым клинико-морфологическим вариантам (Раздел 1.5) первичной IgA-N (Рисунок 3):**

- Тактика ведения большинства пациентов должна быть направлена *одновременно* на:
  - Предотвращение или снижение образования иммунных комплексов, содержащих иммуноглобулин А (IgA-ИК), и опосредованного ими повреждения клубочков (требуется ли для этого пожизненное лечение или же периодическое – в настоящее время неизвестно).
  - Коррекцию последствий вызванной IgA-N и уже состоявшейся потери нефронов (вероятно, пожизненное).
- Снижение или предотвращение образования IgA-ИК должно включать методы лечения, доказавшие свою способность снижать уровень патогенных форм IgA (обычно измеряемых как галактозодефицитный IgA1 [ГД-IgA1]).
- Профилактика опосредованного IgA-ИК повреждения должна включать методы лечения с доказанным противовоспалительным и/или антифибротическим действием и, в идеале, должна применяться в сочетании с терапией, предотвращающей или снижающей образование IgA-ИК, а не заменять её.
- Коррекция последствий вызванной IgA-N потери нефронов должна включать:
  - Рекомендации по изменению образа жизни, включающие ограничение потребления натрия с пищей (<2 г/сут), отказ от курения и вейпинга, контроль веса и аэробные физические нагрузки, если применимо.
  - Контроль артериального давления с целевым уровнем  $\leq 120/70$  мм рт.ст.



**Рисунок 3 | Цели лечения иммуноглобулин А нефропатии (IgA-N) и место препаратов, рассматриваемых в настоящих рекомендациях.** Согласно текущим представлениям, нефекон оказывает преимущественное влияние на выработку патогенных форм IgA и содержащих IgA иммунных комплексов (IgA-ИК), при этом прямое влияние системно всасываемого будесонида на почки не установлено. Системные глюкокортикоиды обладают хорошо описанным противовоспалительным действием на почки и неопределенным прямым влиянием на выработку патогенных форм IgA и IgA-ИК. Стратегии коррекции вторичного ответа на потерю нефронов, вызванную IgA-N, могут также включать применение ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазы (статинов) у отдельных пациентов. ДАРЭРА, двойной антагонист рецепторов эндотелина и рецептора ангиотензина II; иРАС, ингибитор ренин-ангиотензиновой системы; иНГЛТ2, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2; СС, сердечно-сосудистый.

- Меры по снижению клубочковой гиперfiltrации и влияния протеинурии на тубулоинтерстиций с использованием блокаторов ренин-ангиотензиновой системы (РАС) или двойного антагониста рецепторов эндотелина и рецептора ангиотензина, в виде монотерапии или в комбинации с ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ2).
- Тщательную оценку сердечно-сосудистого риска и начало соответствующих вмешательств в соответствии с локальными рекомендациями и по мере необходимости.
- Для всех пациентов с IgA-N всегда следует рассматривать возможность включения в клинические исследования. С увеличением числа недавно одобренных препаратов, дизайн клинических исследований должен трансформироваться по сравнению с текущим двухлетним плацебо-контролируемым подходом, чтобы соответствовать меняющимся стандартам лечения IgA-N.

#### Практический совет 1.4.2.3: выбор терапии IgA-N:

- Ключевые факторы, которые следует учитывать при выборе терапии, суммированы в Таблицах 1 и 2.
- Трудности, связанные с доступностью и стоимостью недавно одобренных препаратов для лечения IgA-N, наряду с необходимостью постоянного или периодического их приема, означают, что их применение маловероятно в условиях ограниченных ресурсов, где будут использоваться более дешевые и легкодоступные препараты.
- Международные методики оценки прогноза IgA-N не валидированы для определения возможного влияния конкретных схем лечения, поэтому в настоящее время не должны применяться для выбора специфических видов терапии.
- В клинической практике для принятия решений о терапии IgA-N часто используют данные биопсии почки. Однако биопсия предоставляет лишь «моментальный снимок» сравнительно небольшого образца ткани, а данные клинических исследований, демонстрирующих лучшие клинические исходы при рандомизации пациентов в группы конкретной терапии на основе их оценки по Оксфордской классификации MEST-C, отсутствуют. В частности:
  - Недостаточно доказательств для того, чтобы основывать лечебную тактику исключительно на наличии и количестве клеточных или фиброзно-клеточных полудуний в биоптате почки. Гистопатологические признаки должны интерпретироваться в контексте клинических особенностей, в частности, скорости изменения рСКФ.
  - Хотя может казаться логичным, что выраженные пролиферативные или воспалительные изменения могут быть более чувствительны к лечению препаратами, подавляющими воспаление, чем склеротические или фиброзные изменения, это не доказано в проспективных клинических исследованиях.
- В связи с отсутствием данных близкой по времени биопсии почки во всех клинических исследованиях 3 фазы по IgA-N, в которых многие пациенты были рандомизированы спустя много лет после её выполнения, невозможно определить, следует ли отдавать предпочтение какому-либо из новых препаратов для лечения IgA-N на основе оценки по Оксфордской классификации MEST-C или гистологической картины в целом.
- С течением времени следует проводить динамическую оценку риска для пациента, так как решения относительно сравнительных преимуществ различных препаратов могут меняться.

**Таблица 1 | Факторы, которые следует учитывать при выборе методов лечения и/или их комбинации для пациентов с IgA-H и риском прогрессирующей потери функции почек**

Вопрос	Соображения
Является ли популяция участников клинического испытания, в котором изучался препарат, репрезентативной в отношении всех пациентов, получающих лечение (табл. 2)?	<p><b>Возраст:</b> в исследованиях иНГЛТ2 пациенты были в среднем на 6-8 лет старше, чем пациенты, включенные в исследования NeflgArd и PROTECT, и на 15-17 лет старше, чем пациенты, включенные в исследования STOP-IgAN и TESTING.</p> <p><b>Раса:</b> исследование TESTING проводилось почти исключительно на пациентах азиатского происхождения. Исследование STOP-IgAN проводилось исключительно на европейцах. В исследованиях NeflgArd и PROTECT пациенты азиатского происхождения были представлены в меньшей степени по сравнению с пациентами, участвовавшими в исследованиях иНГЛТ2 и системных глюкокортикоидов.</p> <p><b>рСКФ:</b> в исследованиях иНГЛТ2 средняя рСКФ на момент включения была на 12-14 мл/мин на 1,73 м<sup>2</sup> ниже, чем у пациентов, включенных в исследования NeflgArd, PROTECT, STOP-IgAN, и TESTING.</p> <p><b>Сопутствующие лекарственные препараты:</b> во всех недавних исследованиях по IgA-H пациенты должны были принимать стабильную оптимизированную дозу иРАС в течение 90 дней до включения в исследование. Оптимизированная максимально переносимая доза не требовалась в испытаниях иНГЛТ2.</p> <p><b>Оптимизация блокады РАС:</b> единственным исследованием, в котором проводилось формализованное повышение дозы иРАС, было исследование PROTECT. В исследованиях NeflgArd и TESTING участники должны были принимать оптимизированную, максимально переносимую дозу иРАС, подтвержденную местным врачом.</p>
Каково зарегистрированное показание для применения препарата?	В связи с внедрением новых схем регистрации препаратов для лечения IgA-H, зарегистрированные показания могут различаться в зависимости от страны, а также от типа одобрения – ускоренного или условного (когда эффективность оценивалась на основании динамики протеинурии) либо полного (когда одобрение основано на доказанном влиянии препарата на темпы снижения функции почек).
Каковы основные преимущества доступных вариантов лечения?	<p>Нефекон – единственный на сегодняшний день лекарственный препарат, доказавший свою способность снижать уровни патогенных форм IgA и содержащих IgA иммунных комплексов (IgA-ИК).</p> <p>Системные глюкокортикоиды являются высокоэффективными противовоспалительными препаратами, но не оказывают доказанного влияния на уровни патогенных форм IgA или IgA-ИК в дозах, рекомендованных в данном руководстве.</p> <p>Было показано, что иНГЛТ2 не только снижают скорость прогрессирующей потери функции почек, но и снижают частоту неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, особенно у лиц с диабетом. Также они обычно хорошо переносятся.</p> <p>Препарат из класса ДАРЭРА, спарсентан – единственное лекарственное средство, продемонстрировавшее более высокую эффективность, чем проводимое в рамках исследования титрование иРАС до максимальных доз. Примечательно, что в исследование PROTECT было включено больше пациентов, чем во все исследования иРАС при IgA-H, вместе взятые.</p> <p>иРАС эффективно снижают протеинурию и имеют обширные данные по эффективности и безопасности при ХБП и сердечно-сосудистых заболеваниях.</p>
Каковы основные риски доступных вариантов лечения?	<p>Учитывая частичную системную абсорбцию будесонида, пациенты и медицинские работники должны знать о возможности развития некоторых системных побочных эффектов, характерных для глюкокортикоидов, на фоне приема Нефекона. Обычно они имеют легкую степень тяжести и обратимы после отмены препарата.</p> <p>При использовании системных глюкокортикоидов следует придерживаться протокола с ограниченной дозой. Следует проводить антимикробную профилактику против пневмоцистной пневмонии и противовирусную профилактику у носителей гепатита В, а также информировать пациента о рисках желудочно-кишечного кровотечения, инфекции и метаболических, косметических и нейропсихиатрических побочных эффектов, наряду с потенциальным воздействием на здоровье костей.</p> <p>Как и в случае со всеми антагонистами рецепторов эндотелина, существует значительный риск эмбриофетальной токсичности, и женщины детородного возраста должны использовать надежные средства контрацепции и ежемесячно проходить тестирование на беременность.</p>

иРАС, ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы; иНГЛТ2, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2; РАС, ренин-ангиотензиновая система; рСКФ, расчетная скорость клубочковой фильтрации; ХБП, хроническая болезнь почек; ДАРЭРА, двойной антагонист рецепторов эндотелина-ангиотензина; IgA-H, иммуноглобулин А нефропатия; NeflgArd, Эффективность и безопасность Нефекона у пациентов с первичной IgA-нефропатией; PROTECT, Исследование эффективности и безопасности спарсентана при лечении пациентов с IgA-нефропатией; STOP-IgAN, поддерживающая или иммуносупрессивная терапия для лечения прогрессирующей IgA нефропатии; TESTING, Терапевтический эффект стероидов при IgA нефропатии во всем мире.

**Таблица 2 | Основные характеристики и критерии включения в недавних исследованиях, посвященных IgA-N, и в исследованиях с большим количеством пациентов с IgA-V**

Характеристика	DAPA-CKD		EMPA-KIDNEY		NefIgArd		PROTECT		STOP-IgAN		TESTING	
	Дапаглифлозин (n=137)	Плацибо (n=133)	Эмпаглифлозин (n=817)	Нефекон (n=182)	Плацибо (n=182)	Спарсентан (n=202)	Плацибо (n=202)	Поддерживающая терапия (n=80)	Иммуносупрессия (n=82)	Метилпреднизолон (n=257)	Плацибо (n=246)	
Возрастные критерии включения	≥18 лет	≥18 лет	≥18 лет	≥18 лет	≥18 лет	≥18 лет	≥18 лет	≥18 лет	≥18 лет	≥18 лет	≥18 лет	≥18 лет
Возраст, лет, среднее ± CO	52,2 ± 13,1	50,1 ± 13,1	50,6 ± 12,7	Медиана: 43 (IQR: 36–50)	Медиана: 42 (IQR: 34–49)	46,6 ± 12,8	45,4 ± 12,1	45,8 ± 12,5	42,8 ± 13,1	Медиана: 35,6 (IQR: 29,4–46,3)	Медиана: 36,6 (IQR: 29,0–45,9)	Медиана: 36,6 (IQR: 29,0–45,9)
Женщины, n (%)	44 (32,1)	44 (33,1)	282 (34,5)	65 (36)	59 (32)	63 (31)	59 (29)	15 (19)	19 (24)	102 (40)	96 (39)	96 (39)
Раса, n (%)												
Европейцы	54 (39,4)	54 (40,6)	361 (44,2)	138 (76)	137 (75)	130 (64)	142 (70)	80 (100)	82 (100)	13 (5)	12 (5)	12 (5)
Афроамериканцы	0 (0)	1 (0,8)	1 (0,1)	0 (0)	0 (0)	1 (<1)	3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Азиаты	82 (59,9)	77 (57,9)	442 (54,1)	43 (24)	40 (22)	67 (33)	48 (24)	0 (0)	0 (0)	244 (95)	233 (95)	233 (95)
Другие	1 (0,7)	1 (0,8)	13 (1,6)	1 (1)	5 (3)	4 (2)	10 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (<1)	1 (<1)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , среднее ± CO	26,3 ± 4,2	27,6 ± 6,1	26,8 ± 5,5	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	28,6 ± 5,3	27,0 ± 5,0	Медиана: 24,2 (IQR: 21,6–26,7)	Медиана: 24,7 (IQR: 22,0–28,0)	Медиана: 24,7 (IQR: 22,0–28,0)
Артериальное давление, мм рт.ст., среднее ± CO												
Систолическое	127,7 ± 16,2	127,0 ± 13,9	131,8 ± 15,1	Медиана: 126 (IQR: 121–132)	Медиана: 124 (IQR: 117–130)	128,0 ± 14,4	129,9 ± 12,4	127 ± 8,5	124 ± 9,7	Медиана: 123,8 (IQR: 115,0–132,5)	Медиана: 125,0 (IQR: 115,5–131,0)	Медиана: 125,0 (IQR: 115,5–131,0)
Диастолическое	78,7 ± 11,8	79,5 ± 10,1	82,5 ± 10,4	Медиана: 79 (IQR: 76–84)	Медиана: 79 (IQR: 74–84)	81,6 ± 10,6	83,2 ± 10,6	78 ± 7,0	77 ± 7,0	Медиана: 80,0 (IQR: 73,5–85,0)	Медиана: 80,0 (IQR: 74,0–86,0)	Медиана: 80,0 (IQR: 74,0–86,0)
Критерий включения рСКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	25–75	≥20 до <45, или ≥45 до <90 и ОАК: ≥200 мг/г [20 мг/ммоль] или ОБК: ≥300 мг/г [30 мг/ммоль]	≥20 до <45, или ≥45 до <90 и ОАК: ≥200 мг/г [20 мг/ммоль] или ОБК: ≥300 мг/г [30 мг/ммоль]	≥35 и ≤90	≥35 и ≤90	>30	>30	30–90	30–90	≥30 и ≤120	≥30 и ≤120	≥30 и ≤120
рСКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , среднее ± CO	44,3 ± 12,4	43,2 ± 12,0	43,3 ± 17,5	Медиана: 56,14 (IQR: 45,50–70,97)	Медиана: 55,11 (IQR: 45,96–67,74)	56,8 ± 24,3	57,1 ± 23,6	57,4 ± 24,9	61,1 ± 29,0	Медиана: 56,1 (IQR: 43,2–75,0)	Медиана: 59,0 (IQR: 42,0–77,6)	Медиана: 59,0 (IQR: 42,0–77,6)
Критерий включения ОАК, мг/г	200–5000	Смотрите критерии рСКФ	Смотрите критерии рСКФ	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П
ОАК, мг/г, медиана (Q1–Q3)	889,5 (557,5–1472,0)	902,5 (500,5–1633,0)	662 (331–1265)	990 (680–1400)	980 (660–1420)	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П
Критерии включения в исследование по экскреции белка с мочой	Н/П	Н/П	Смотрите критерии рСКФ	>1 г/сут	>1 г/сут	>1 г/сут	>1 г/сут	>0,75 г/сут	>0,75 г/сут	>1 г/сут	>1 г/сут	>1 г/сут
Экскреция белка с мочой, г/24 ч, медиана (Q1–Q3)	Н/П	Н/П	Н/П	2,29 (1,61–3,14)	2,17 (1,53–3,39)	1,8 (1,2–2,9)	1,8 (1,3–2,6)	Среднее (CO): 1,6 (0,7)	Среднее (CO): 1,99 (1,36–3,09)	Среднее (CO): 1,99 (1,36–3,09)	Среднее (CO): 1,93 (1,38–2,88)	Среднее (CO): 1,93 (1,38–2,88)

(Продолжение на следующей странице)

**Таблица 2 | (Продолжение) Основные характеристики и критерии включения в недавних исследованиях, посвященных IgA-H, и в исследованиях с большим количеством пациентов с IgA-H**

Характеристика	DAPA-SKD		EMPA-KIDNEY		NefIgArd		PROTECT		STOP-IgAN			TESTING	
	Дапаглифлозин (n=137)	Плацибо (n=133)	Эмпаглифлозин (n=817)	Нефекон (n=182)	Плацибо (n=182)	Спарсентан (n=202)	Плацибо (n=202)	Поддерживаю- щая терапия (n=80)	Иммуно- супрессия (n=82)	Метил- преднизолон (n=257)	Плацибо (n=246)		
Диагностированный сахарный диабет 2 типа, n (%)	24 (17,5)	14 (10,5)	58 (7,1)	16 (9)	8 (4)	Н/П	Н/П	0 (0)	0 (0)	7 (3)	10 (4)		
Исходная терапия, n (%)													
иАПФ	44 (32,1)	41 (30,8)	770 (94,2)	179 (98)	179 (98)	202 (100)	202 (100)	27 (34)	40 (49)	140 (54,5)	128 (52,0)		
БРА	89 (65,0)	96 (72,2)	-	-	-	-	-	24 (30)	12 (15)	119 (46,3)	120 (48,8)		
иАПФ + БРА	-	-	-	-	-	-	-	26 (32)	30 (36)	-	-		
Дозы иРАС в процентах от максимально допустимой при скрининге, n (%)													
<50%	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	34 (19)	0	0	Н/П	Н/П	30 (11,7)	35 (14,2)		
>50%	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	145 (81)	202 (100)	202 (100)	Н/П	Н/П	222 (86,4)	201 (81,7)		
100%	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	130 (64)	125 (62)	61 (76)	58 (71)	Н/П	Н/П		
Иммуносупрессия	0 (0)	0 (0)	53 (6,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		

БРА, блокатор рецепторов ангиотензина; иАПФ, ингибитор ангиотензин-превращающего фермента; иРАС, ингибитор ренин-ангиотензиновой системы; ИМТ, индекс массы тела; Н/П, неприменимо; ОАК, Отношение альбумина к креатину; ОБК, отношение белок-креатинин; рСКФ, расчетная скорость клубочковой фильтрации; DAPA-SKD, Дапаглифлозин и профилактика неблагоприятных исходов при хронической болезни почек; EMPA-KIDNEY, Исследование защиты сердца и почек эмпаглифлозином; IgA-H, иммуноглобулин А нефропатия; IQR, межквартильный диапазон; NefIgArd, Эффективность и безопасность Нефекона у пациентов с первичной IgA нефропатией; PROTECT, Исследование эффективности и безопасности Спарсентана при лечении пациентов с IgA-нефропатией; STOP-IgAN, Поддерживающая или иммуносупрессивная терапия для лечения прогрессирующей IgA нефропатии; TESTING, Терапевтических эффектов стероидов при IgA-нефропатии по всему миру; Q1, квартиль 1; Q3, квартиль 3.

### 1.4.3 Управление специфичными для IgA-N механизмами потери нефронов

**Рекомендация 1.4.3.1:** мы предлагаем проводить 9-месячный курс лечения нефеконем пациентам с IgA-N и риском прогрессирующей потери функции почек (2B).

**Практический совет 1.4.3.1:** факторы, которые следует учитывать перед применением нефекона у пациентов с IgA-N:

- 9-месячный курс лечения нефеконем (форма выпуска будесонида с таргетным высвобождением) может не привести к устойчивому клиническому ответу в виде снижения протеинурии или стабилизации рСКФ.
- Данные о безопасности и эффективности дополнительных курсов нефекона еще не получены.
- Статус одобрения, зарегистрированные показания и доступность нефекона варьируют в разных странах.

**Рекомендация 1.4.3.2:** при отсутствии доступа к нефекону мы предлагаем проводить лечение пациентов с IgA-N и риском прогрессирующей потери функции почек с применением системных глюкокортикоидов в ограниченных дозах в сочетании с антимикробной профилактикой (2B).

**Практический совет 1.4.3.2:** схема применения системных глюкокортикоидов в ограниченной дозе:

- Метилпреднизолон (или эквивалент) в дозе 0,4 мг/кг/сут (максимум 32 мг/сут) в течение 2 месяцев с последующим снижением дозы на 4 мг/сут каждый месяц, общая продолжительность лечения 6-9 месяцев.
- Конверсия дозы метилпреднизолона в часто используемые формы системных глюкокортикоидов осуществляется следующим образом: 1 мг метилпреднизолона эквивалентен 1,25 мг преднизона или преднизолона.
- Лечение системными глюкокортикоидами должно включать антимикробную профилактику против *Pneumocystis jirovecii* и противовирусную профилактику у носителей вируса гепатита В, а также гастропротективную терапию и профилактику остеопороза в соответствии с национальными рекомендациями.

**Практический совет 1.4.3.3:** факторы, повышающие риск токсичности системных глюкокортикоидов:

- рСКФ <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>
- Сахарный диабет и предиабет
- Ожирение
- Латентные инфекции (например, вирусные гепатиты и туберкулез)
- Язвенная болезнь в стадии обострения
- Неконтролируемые психические заболевания
- Остеопороз
- Катаракта

**Практический совет 1.4.3.4: другие изученные методы фармакотерапии IgA-H:**

- Эффективность ряда препаратов изучалась, как правило, в небольших исследованиях с ограниченными выборками, и убедительных доказательств их пользы при IgA-H получено не было (Рисунок 4).

Препараты	Предложения по использованию	Примечания
Антиагреганты	Не рекомендуется	Нет документированных доказательств эффективности
Антикоагулянты	Не рекомендуется	Нет документированных доказательств эффективности
Азатиоприн	Не рекомендуется	Нет доказательств эффективности ни в качестве монотерапии, ни в комбинации с глюкокортикоидами
Циклофосфамид	Не рекомендуется	За исключением быстро прогрессирующей IgA-H
Ингибиторы кальциневрина	Не рекомендуется	Нет документированных доказательств эффективности
Ритуксимаб	Не рекомендуется	Нет документированных доказательств эффективности
Рыбий жир	Не рекомендуется	Пациентам, желающим принимать рыбий жир, следует рекомендовать дозу и форму препарата, которые применялись в опубликованных клинических исследованиях, продемонстрировавших его эффективность.
Микофенолата мофетил (ММФ)	<b>Китайские пациенты</b> У тех, у кого рассматривается применение глюкокортикоидов, ММФ может использоваться в качестве стероид-сберегающего средства	В Китае было проведено три РКИ: первое из Гонконга (n=40, eGFR ~51 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ) показало значительное снижение средневременной протеинурии после добавления ММФ (1,5–2,0 г/сут в течение 6 месяцев) к СМП у пациентов с протеинурией >1 г/сут. [1] Шестилетнее наблюдение показало меньший уклон снижения рСКФ и более низкую вероятность развития почечной недостаточности у пациентов, получавших ММФ. [2] Второе исследование, проведенное в провинции Цзянсу (n=176, рСКФ >90 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ), показало, что ММФ в сочетании с низкими дозами глюкокортикоидов (0,4–0,6 мг/кг/сут преднизона) в течение 6 месяцев не уступает стандартным дозам глюкокортикоидов (0,8–1,0 мг/кг/сут) для лечения IgA-H с пролиферативными гистологическими поражениями (поражения E или C с некрозом или без него) при биопсии почки и протеинурией >1,0 г/сут. [3] В группе комбинированной терапии было значительно меньше побочных эффектов, связанных с глюкокортикоидами. Третье исследование из Гуандуна (n=170, рСКФ 50 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ) показало, что ММФ (первоначально 1,5 г/сут в течение 12 месяцев, затем 0,75–1,0 г/сут в течение не менее 6 месяцев) и СМП снижали частоту первичного комбинированного исхода (удвоение уровня креатинина в сыворотке крови, почечная недостаточность или смерть по почечной или сердечно-сосудистой причине, aHR 0,23; 95% ДИ, 0,09–0,63) и прогрессирования ХБП (aHR 0,23; 95% ДИ, 0,1–0,57) по сравнению с монотерапией СМП. [4] ММФ хорошо переносился во всех 3 испытаниях.
	<b>Пациенты не-китайского происхождения</b> Недостаточно данных в поддержку использования ММФ	В трех небольших РКИ по применению ММФ у пациентов не-китайского происхождения не было получено доказательств эффективности монотерапии ММФ: эти исследования были проведены в Бельгии (n = 34, клиренсинулина ~71 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ), [5] Нью-Йорке (n=32, рСКФ ~39 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> и присутствие гломерулосклероза или тубулоинтерстициальной атрофии и фиброза в биоптате почки, отражающих уже сравнительно продвинутое ХБП)[6] и США/Канаде (n=44, рСКФ >90 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , ММФ по сравнению с омега-3 жирными кислотами). [7]
Гидроксихлорохин	<b>Китайские пациенты</b> У пациентов с сохраняющимся высоким риском прогрессирования несмотря на оптимальную поддерживающую терапию	В небольшом краткосрочном РКИ, проведенном в Китае, гидроксихлорохин применяли у пациентов с протеинурией 0,75–3,5 г/сутки на фоне оптимизированной терапии иАПФ/БРА, к 6 месяцам протеинурия снижалась на 48% в группе лечения по сравнению с 10% в группе плацебо. [8]
	<b>Пациенты не-китайского происхождения</b> Недостаточно данных в поддержку использования в этой популяции	Применение гидроксихлорохина у пациентов не-китайского происхождения не исследовалось.

**Рисунок 4 | Другие изученные методы фармакотерапии иммуноглобулин при IgA нефропатии (IgA-H).** <sup>1</sup>Tang и др. [43], <sup>2</sup>Tang и др. [44], <sup>3</sup>Нои и др. [38], <sup>4</sup>Нои и др. [45], <sup>5</sup>Maes и др. [46], <sup>6</sup>Frisch и др. [47], <sup>7</sup>Ногг и др. [48], <sup>8</sup>Liu и др. [49]. БРА, блокатор рецепторов ангиотензина II; ДИ, доверительный интервал; иАПФ, ингибитор ангиотензин-превращающего фермента; РКИ, рандомизированное контролируемое исследование; рСКФ, расчетная скорость клубочковой фильтрации; СМП, стандарт медицинской помощи; ХБП, хроническая болезнь почек; aHR, скорректированный коэффициент риска.

#### Практический совет 1.4.3.5: тонзиллэктомия при IgA-N:

- Согласно многочисленным, преимущественно ретроспективным, японским исследованиям, тонзиллэктомия сама по себе или в сочетании с пульс-терапией глюкокортикоидами может увеличивать почечную выживаемость и повышать вероятность достижения частичной или полной ремиссии гематурии и протеинурии (Дополнительная Таблица S5 [50-54]) [40, 50-52, 54, 55].
- Японское общество нефрологов рекомендует тонзиллэктомию как саму по себе, так и в сочетании с пульс-терапией глюкокортикоидами для лечения пациентов с IgA-N.
- Тонзиллэктомию не следует применять для лечения IgA-N у пациентов не-японского происхождения.

#### 1.4.4 Коррекция последствий вызванной IgA-N потери нефронов

Практический совет 1.4.4.1: рекомендации по модификации образа жизни и целевым уровням артериального давления для всех пациентов с IgA-N приведены в Практическом совете 1.4.2.2.

**Рекомендация 1.4.4.1:** всем пациентам с IgA-N следует назначать оптимизированную максимально переносимую дозу ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) или блокатора рецептора ангиотензина II (БРА) (1B).

Практический совет 1.4.4.2: факторы, которые следует учитывать перед назначением иАПФ или БРА:

- Всем пациентам с IgA-N следует назначать иАПФ или БРА в максимально переносимой дозе при отсутствии противопоказаний, таких как низкое артериальное давление, двусторонний стеноз почечных артерий или гиперкалиемия (особенно на поздних стадиях ХБП).
- Поскольку иАПФ и БРА не воздействуют на специфические для IgA-N механизмы потери нефронов, их применение не должно препятствовать одновременному назначению терапии, направленной на эти механизмы или на воспалительный процесс в клубочках, как указано в разделе 1.4.3, у пациентов, которым эта терапия, вероятно, принесет пользу.

**Рекомендация 1.4.4.2:** мы предлагаем назначать спарсентан пациентам с IgA-N и риском прогрессирующей потери функции почек (2B).

Практический совет 1.4.4.3: факторы, которые следует учитывать перед назначением спарсентана пациентам с IgA-N:

- Спарсентан является двойным антагонистом рецепторов эндотелина и рецептора ангиотензина II (ДАРЭРА) и не должен назначаться одновременно с ингибиторами ренин-ангиотензиновой системы (иРАС), поскольку спарсентан уже сочетает в одной молекуле иРАС и антагонист эндотелиновых рецепторов.
- Регистрационный статус спарсентана, зарегистрированные показания и доступность различаются в разных странах.

**Рекомендация 1.4.4.3:** мы предлагаем назначать иНГЛТ2 пациентам с IgA-N и риском прогрессирующей потери функции почек (2B).

Практический совет 1.4.4.4: факторы, которые следует учитывать перед назначением иНГЛТ2 пациентам с IgA-N:

- Для включения в исследования EMPA-KIDNEY (Исследование защиты сердца и почек эмпаглифлозином) или DAPA-СКД (Дапаглифлозин и предотвращение неблагоприятных исходов хронической болезни почек) не требовалось, чтобы пациенты с IgA-N не менее 3 месяцев находились на оптимизированной максимально переносимой дозе иРАС.
- Пациенты с IgA-N, включенные в исследования EMPA-KIDNEY и DAPA-СКД, судя по их возрасту и уровню рСКФ на момент рандомизации вероятно имели длительно протекающее заболевание, поэтому существует неопределенность в отношении ценности иНГЛТ2, особенно для более молодых пациентов с IgA-N и относительно сохранной функцией почек (рСКФ >60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) (см. Таблицу 2).

## 1.5 Особые ситуации

### Практический совет 1.5.1: IgA-N с нефротическим синдромом:

- В редких случаях первым проявлением IgA-N является нефротический синдром (включая отеки и сочетание гипоальбуминемии и протеинурии нефротического уровня  $>3,5$  г/сут).
- В таких случаях отложение IgA в мезангии может сочетаться со светооптическими и электронно-микроскопическими признаками, соответствующими подоцитопатии, напоминающей болезнь минимальных изменений (БМИ).
- Остается неясным, является ли это специфическим “подоцитопатическим” вариантом IgA-N или сочетанием БМИ и IgA-N у одного пациента.
- Пациенты, у которых были выявлены депозиты IgA в мезангии, а также светооптические и электронно-микроскопические признаки соответствующие БМИ, должны получать лечение согласно рекомендациям по БМИ в главе 5 Клинических практических рекомендаций KDIGO по лечению гломерулярных болезней 2021 [15].
- Пациенты с нефротическим синдромом, у которых при морфологическом исследовании выявлена также картина мезангиопролиферативного гломерулонефрита, должны получать лечение в соответствии с теми же принципами, что и пациенты в группе высокого риска прогрессирующей потери функции почек вследствие IgA-N.
- Кроме того, у пациентов с IgA-N может наблюдаться протеинурия нефротического уровня без развития нефротического синдрома, что зачастую отражает сочетание IgA-N с вторичным фокальным и сегментарным гломерулосклерозом (например, при ожирении или плохо контролируемой артериальной гипертензии, или формирование выраженного гломерулосклероза и тубулоинтерстициального фиброза).

### Практический совет 1.5.2: IgA-N с острым повреждением почек (ОПП):

- ОПП может развиваться у пациентов с IgA-N на фоне выраженной макрогематурии, которая нередко ассоциирована с инфекциями верхних дыхательных путей. При отсутствии улучшения функции почек в течение 2 недель после разрешения гематурии следует рассмотреть вопрос о выполнении повторной биопсии почки. Ведение пациентов с ОПП и макрогематурией в острый период должно быть направлено на поддерживающее лечение ОПП.
- IgA-N может манифестировать развитием ОПП как *de novo* (в дебюте), так в ходе естественного течения заболевания вследствие формирования быстро прогрессирующего гломерулонефрита (БПГН), часто с формированием большого числа полулуний, обычно в отсутствие макрогематурии. После исключения других причин БПГН, например ассоциированного с антителами к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА) васкулита (ААВ), или ассоциированной с антителами к гломерулярной базальной мембране (ГБМ) болезни, а также обратимых причин развития ОПП (например нефротоксичности лекарственных препаратов, а также частых причин преренального и постренального повреждения), биопсию почки следует выполнить как можно быстрее.

### Практический совет 1.5.3: IgA-N с БПГН:

- Быстро прогрессирующей называют IgA-N, протекающую со снижением рСКФ на  $\geq 50\%$  за  $\leq 3$  месяца при условии, что другие причины БПГН (например ААВ и анти-ГБМ болезнь), а также обратимые причины (например нефротоксичность препаратов, а также частые причины развития пре- и постренального ОПП), были исключены.
- В таких случаях выполнение биопсии почки абсолютно необходимо, а морфологическое исследование обычно демонстрирует картину мезангиальной и эндокапиллярной гиперклеточности, а также большую долю клубочков с полулуниями и участками фокального некроза.
- Наличие в биоптате почки полулуний в отсутствие сопутствующего изменения уровня сывороточного креатинина не указывает на развитие быстро прогрессирующей IgA-N; однако таким пациентам показано тщательное динамическое наблюдение для своевременного выявления снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ). При его выявлении следует рассмотреть выполнение повторной биопсии почки.
- Пациентам с быстро прогрессирующей IgA-N следует предложить лечение циклофосфамидом и системными глюкокортикоидами в соответствии с клиническими практическими рекомендациями KDIGO по ведению АНЦА-ассоциированного васкулита 2024 [87].

- Необходимые меры профилактики осложнений иммуносупрессивной терапии представлены в главе 1 Клинических практических рекомендаций KDIGO по лечению гломерулярных болезней 2021 [15].
- Доказательная база применения ритуксимаба для лечения быстро прогрессирующей IgA-N недостаточна, чтобы рекомендовать такой метод лечения.

#### Практический совет 1.5.4: IgA-N и планирование беременности:

- IgA-N – заболевание, развивающееся у молодых взрослых, поэтому всем женщинам, способным к деторождению, должно быть предложено прегравидарное консультирование, когда это применимо.
- Консультация перед планированием беременности должна включать обсуждение необходимости отмены иРАС, иНГЛТ2, спарсентана, нефекона и системных глюкокортикоидов. Оптимальный контроль артериального давления должен быть достигнут до зачатия с использованием альтернативных антигипертензивных препаратов.
- Женщинам в группе риска прогрессирующей потери функции почек, может быть предпочтительным до зачатия провести пробное лечение препаратами, направленными на подавление иммунопатогенеза IgA-N, и такую возможность следует обсудить с пациентами.
- Ни иНГЛТ2, ни спарсентан не следует использовать в период грудного вскармливания. Использование эналаприла допустимо при наличии клинических показаний к назначению иРАС.
- Существующая в настоящее время доказательная база указывает на то, что применение системных глюкокортикоидов в первом триместре беременности может вносить небольшой вклад в увеличение риска формирования «заячьей губы» с «волчьей пастью» или без нее. Однако данные противоречивы, а вклад заболевания матери в развитие аномалии неизвестен. Применение системных глюкокортикоидов во время беременности не повышает риск преждевременных родов, низкой массы тела при рождении или преэклампсии.
- Применение нефекона во время беременности не рекомендовано, однако в исследованиях не было зарегистрировано нежелательных эффектов от применения будесонида у беременных женщин, страдающих воспалительными заболеваниями кишечника. Будесонид относится к категории риса С по классификации FDA, поэтому полностью исключить риск, связанный с его применением, невозможно.

#### Практический совет 1.5.5: IgA-N у детей:

Общие соображения, касающиеся IgA-N у детей.

- Более подробный обзор ведения IgA-N у детей представлен в Клинических практических рекомендациях Международной ассоциации детских нефрологов по диагностике и лечению IgA нефропатии и нефрита, ассоциированного с IgA васкулитом 2025 [1].
- В этих рекомендациях мы называем детьми лиц моложе 18 лет, однако признано, что течение и ответ на лечение IgA-N у детей в постпубертатном периоде сходны с таковыми у взрослых. Однако в настоящее время недостаточно данных, для того чтобы рекомендовать лечение этой категории пациентов по тем же принципам, что и взрослых с IgA-N.
- Макрогематурия чаще развивается у детей, чем у взрослых, что может объяснять более раннее установление диагноза у детей [42].
- В целом на момент установления диагноза у детей рСКФ выше, гематурия более выражена, а экскреция белка с мочой – меньше, чем у взрослых [41].

#### Биопсия почки у детей с IgA-N

- Биопсию почки обычно выполняют в момент появления симптомов заболевания (гематурия, протеинурия, нормальный уровень С3 компонента комплемента) для подтверждения диагноза и исключения других заболеваний, а также с целью оценки выраженности воспалительных изменений и наличия некроза.
- В частности, биопсия почки должна быть незамедлительно выполнена у детей с персистирующей (>2-3 недель) или рецидивирующей гематурией и протеинурией нефротического уровня и/или сниженной рСКФ [88].

- Биопсия почки также должна быть выполнена у детей с персистирующей или рецидивирующей гематурией и отношением белок-креатинин (ОБК) в моче  $>500$  мг/г ( $50$  мг/ммоль) в  $\geq 2$  анализах, выполненных с интервалом 1-2 недели.
- Вопрос о выполнении биопсии почки следует рассмотреть у детей с персистирующей или рецидивирующей гематурией и ОБК 200-500 мг/г (20-50 мг/ммоль) в  $\geq 3$  анализах светлой мочи с интервалом 1-2 недели.
- Воспалительные изменения, мезангиальная пролиферация и эндокапиллярная гиперклеточность обычно более выражены при IgA-N у детей, чем у взрослых [89-92].

#### Лечение детей с IgA-N

- Существует сильная доказательная база, свидетельствующая о пользе блокады PASC у детей [64]. Всем детям с IgA-N и протеинурией  $>200$  мг/сут или ОБК  $>200$  мг/г ( $>20$  мг/ммоль) должны быть назначены блокаторы PASC, даны рекомендации по ограничению потребления соли с пищей не более 3-5 г/сут, а также по модификации образа жизни и поддержанию оптимального артериального давления (систолическое артериальное давление [САД]  $<90$ -го перцентиля для соответствующего возраста, пола и роста).
- Общепринято, что подходы к иммуносупрессивной терапии IgA-N у детей и взрослых отличаются, при этом детям иммуносупрессанты, в частности системные глюкокортикоиды, назначают чаще. Однако рандомизированные контролируемые исследования и консенсусные заключения экспертов в отношении показаний к их назначению отсутствуют.
- Данные, полученные преимущественно в ретроспективных исследованиях, указывают на то, что лечение глюкокортикоидами (а также иммуносупрессивная терапия препаратами второй линии) ассоциированы с лучшей почечной выживаемостью.
- Следует принять во внимание соотношение риска и пользы назначения глюкокортикоидов и их нежелательных эффектов. В дополнение к блокаде PASC системные глюкокортикоиды для приема внутрь назначают в отдельных случаях детям с риском прогрессирования заболевания, на который указывает наличие хотя бы одного из следующих проявлений: (i) ОБК 500-1000 мг/г (50-100 мг/ммоль), несмотря на прием иPASC в течение 3-6 месяцев, (ii) ОБК  $>1000$  мг/г ( $>100$  мг/ммоль), несмотря на прием иPASC в течение 4 недель, или (iii) признаки активности по шкале MEST-C (одно и более среди перечисленных далее значений: M1, E1, S1 с повреждением подоцитов и/или C1) и/или стойкое, например, сохраняющееся в течение 2-3 недель в  $\geq 2$  анализах с интервалом 1-2 недели, повышение ОБК  $>1000$  мг/г (100 мг/ммоль).
  - Оптимальная продолжительность лечения не установлена, однако обычно назначают преднизон или преднизолон (или эквивалент) в дозе 2 мг/кг/сут (не более 60 мг/м<sup>2</sup>/сут) в течение не более чем 4 недель с последующим переходом на прием по альтернирующей схеме с постепенным снижением дозы до полной отмены через 5-6 месяцев.
  - В некоторых случаях может быть оправданным пролонгирование курса лечения. В таких случаях следует рассмотреть более низкие дозы, которые использовались у взрослых в исследовании TESTING (Терапевтический эффект стероидов при IgA нефропатии во всем мире): преднизон или преднизолон [или эквивалент] 0,4 мг/кг/сут в течение 2 месяцев с последующим постепенным снижением дозы до полной отмены в течение 6 месяцев.
- Схемы с использованием внутривенного введения метилпреднизолона также назначают по индивидуальным показаниям пациентам с высоким клиническим или гистологическим риском прогрессирования, например, (i) детям с острым дебютом IgA-N и ухудшением функции почек (pСКФ  $<90$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) и/или ОБК  $>1000$  мг/г ( $>100$  мг/ммоль), с признаками активности по шкале MEST-C (два и более среди перечисленных далее значений: M1, E1, S1 с повреждением подоцитов и/или C1) или (ii) детям с экстракапиллярными формами IgA-N (C2).
  - При выявлении значений C1 или C2 в отсутствие значений  $>0$  в других категориях шкалы MEST-C следует принять во внимание уровень протеинурии [41, 89, 91, 98].
  - При выявлении значения C2, независимо от показателей протеинурии, мы предлагаем проводить такое же лечение, как при быстропрогрессирующей IgA-N (см. далее). Схемы лечения в такой ситуации могут быть следующими: три внутривенных введения метилпреднизолона в дозе 15 мг/кг/сут каждое (максимальная доза 500 мг) в течение трех

дней подряд или в альтернирующем режиме – через день, с последующим переходом на прием преднизона/преднизолона внутрь по схеме, указанной выше.

- В качестве альтернативы внутривенные пульсы могут быть проведены повторно в виде трех циклов с интервалом 2 месяца, а в 2-месячных промежутках между внутривенными введениями назначен преднизон/преднизолон в дозе 0,5 мг/кг/сут внутрь, общая продолжительность лечения составляет 6 месяцев [99, 100].
- Дети с IgA-N, у которых не удается добиться эффекта с помощью адекватной диеты, блокады РАС и монотерапии глюкокортикоидами, должны быть при возможности включены в клинические исследования. Другим возможным подходом к лечению таких пациентов является назначение иммуносупрессантов, например ингибиторов кальциневрина, циклофосфамида, мизорибина при его доступности, микофенолата мофетила или ритуксимаба, в дополнение к глюкокортикоидам.
- Как и у взрослых, у детей может быть обнаружено сочетание IgA-N с БМИ, лечение в таких случаях следует проводить в соответствии с протоколами терапии стероид-чувствительного нефротического синдрома (Клинические практические рекомендации KDIGO по ведению нефротического синдрома у детей 2025) [100a].
- Как и у взрослых, быстро прогрессирующая IgA-N у детей характеризуется неблагоприятным прогнозом, и, несмотря на ограниченную доказательную базу, этим пациентам следует предложить лечение системными глюкокортикоидами (обычно с внутривенными пульсами метилпреднизолона) и циклофосфамидом [89,91,101].

Динамическое наблюдение за детьми с IgA-N

- Целью лечения является достижение протеинурии  $\leq 200$  мг/сут ( $\leq 400$  мг/1,73 м<sup>2</sup> в сутки) или ОБК  $\leq 200$  мг/г ( $\leq 20$  мг/ммоль).
- Целевые значения САД составляют <90-го перцентиля для соответствующего возраста, пола и роста.
- Динамическое наблюдение за пациентами должно быть продолжено после достижения полной ремиссии, поскольку обострения заболевания могут развиваться даже через много лет [102]. В частности, пациентам с анамнестическими указаниями на IgA-N в детском возрасте необходим ежегодный мониторинг артериального давления и общего анализа мочи.

## 1.6 Оценка перспектив одобрения новых лекарственных препаратов и обновления рекомендаций

*[без рекомендаций или практических советов]*

## Иммуноглобулин А васкулит

### 1.7 Диагностика

**Практический совет 1.7.1:** соображения, касающиеся диагностики нефрита, ассоциированного с IgA васкулитом (IgA-V-N):

- Общепринятые международные критерии диагностики IgA-V у взрослых отсутствуют.
- У детей диагноз IgA-V может быть установлен на основании международных критериев [103-105].
- Диагноз IgA-V-N может быть установлен только при выполнении биопсии почки.
- Биопсию почки следует выполнять у взрослых с подозрением на IgA-V при наличии значимых признаков поражения ткани почек: протеинурии  $\geq 0,5$  г/сут, сохраняющейся на протяжении  $>4$  недель, нарушения функции почек или БПГН.
- Все взрослые пациенты с IgA-V и IgA-V-N должны быть обследованы на предмет вторичной природы заболевания, а также на онкологические заболевания с использованием методов скрининга, соответствующих возрасту и полу.

### 1.8 Прогноз

**Практический совет 1.8.1:** соображения, касающиеся прогноза IgA-V-N:

- Ретроспективные данные ограниченного числа небольших регистров позволили установить в качестве предикторов неблагоприятного почечного исхода у взрослых пациентов с IgA-V неконтролируемую артериальную гипертензию и величину протеинурии на момент дебюта, а также артериальную гипертензию и среднее значение протеинурии в период дальнейшего наблюдения [106-108].
- В недавнем исследовании была изучена прогностическая роль шкалы MEST-C (Оксфордской классификации) [109]. Была продемонстрирована сильная ассоциация категории E1 с первоначальным улучшением и последующим прогрессирующим снижением функции почек у пациентов, получавших иммуносупрессивную терапию.
- Международная методика оценки прогноза IgA-N (IgAN Prediction Tools) [12] не предназначен для оценки прогноза IgA-V-N.

### 1.9 Лечение

#### 1.9.1 Профилактика нефрита у пациентов с IgA-V

**Рекомендация 1.9.1.1:** мы рекомендуем не использовать системные глюкокортикоиды для профилактики развития нефрита у пациентов с изолированным внепочечным IgA-V (1B).

**Практический совет 1.9.1.1:** соображения по ведению всех пациентов с IgA-V-N, находящихся в группе риска прогрессирующей потери функции почек, но без БПГН:

- Протеинурия  $\geq 0,5$  г/сут (независимо от того, проводится терапия IgA-V-N или нет) указывает на повышенный риск прогрессирующей потери функции почек у пациента с IgA-V-N.
- Целью лечения пациентов с IgA-V-N, как и при IgA-N, должно быть одновременное:
  - Предотвращение образования IgA-ИК, их отложения в мезангии и опосредованного IgA-ИК повреждения клубочков
  - Лечение последствий индуцированной IgA-ИК потери нефронов
- В отличие от IgA-N, препараты, которые доказано предотвращают или снижают образование IgA-ИК при IgA-V, отсутствуют.
- Профилактика опосредованного IgA-ИК повреждения должна включать методы лечения с доказанным противовоспалительным действием и, в идеале, должна применяться в сочетании с терапией, предотвращающей или снижающей образование IgA-ИК, а не заменять её.

- При рассмотрении вопроса о назначении системных глюкокортикоидов с каждым пациентом следует провести беседу о риске и пользе каждого препарата.
- Пациентам, согласившимся на лечение системными глюкокортикоидами, следует назначать схему со сниженной дозой, описанную для IgA-N, а также антимикробную профилактику.
- Коррекция последствий вызванной IgA-N потери нефронов должна включать:
  - Рекомендации по изменению образа жизни, включающие ограничение потребления натрия с пищей (<2 г/сут), отказ от курения и вейпинга, контроль веса и аэробные физические нагрузки, если применимо.
  - Контроль артериального давления с целевым уровнем  $\leq 120/70$  мм рт.ст. с помощью иРАС в качестве терапии первой линии
  - Меры по снижению клубочковой гиперфильтрации и влияния протеинурии на тубулоинтерстиций с использованием РАС и иНГЛТ2 в режиме монотерапии или в комбинации
  - Тщательную оценку сердечно-сосудистого риска и начало соответствующих вмешательств по мере необходимости.
- Предложите участие в клиническом исследовании, если это возможно.
- Доказательная база для использования Оксфордской классификации (шкалы MEST-C) для выбора препарата для лечения пациентов с IgA-V-N недостаточна.
- Доказательная база для принятия терапевтических решений на основании наличия и числа полудуний в биоптате недостаточна.
- Международная методика оценки прогноза IgA-N не может быть использована для оценки возможного эффекта какого-либо метода лечения.
- С течением времени следует проводить динамическую оценку риска, поскольку решения, касающиеся назначения иммуносупрессивной терапии, могут измениться.

## 1.10 Особые ситуации

### Практический совет 1.10.1: IgA-V с БПГН:

- Потенциальные риски и польза назначения иммуносупрессивной терапии требуют индивидуальной оценки и обсуждения с пациентом.
- Пациенты, согласившиеся на лечение, должны получать лечение в соответствии с Клиническими практическими рекомендациями KDIGO по ведению АНЦА-ассоциированного васкулита 2024 [87].
- IgA-V-N с БПГН, как и другие формы IgA-V-N, может быть ассоциирован с выраженными внепочечными проявлениями заболевания (поражением легких, желудочно-кишечного тракта, кожи), которые могут требовать выбора альтернативных стратегий иммуносупрессивной терапии.
- Доказательная база недостаточна для оценки эффективности плазмообмена у пациентов с IgA-V-N и БПГН. Однако в неконтролируемых сериях наблюдений была продемонстрирована потенциальная польза назначения плазмообмена в дополнение к лечению глюкокортикоидами в отношении более быстрого достижения ремиссии у пациентов с жизне- или органуугрожающими внепочечными проявлениями IgA-V [116].

### 1.10.1 IgA-V-N у детей

Практический совет 1.10.1.1: в этих рекомендациях мы называем детьми лиц моложе 18 лет, однако признано, что течение и ответ на лечение IgA-N у детей в постпубертатном периоде сходны с таковыми у взрослых. Однако в настоящее время недостаточно данных, для того чтобы рекомендовать лечение этой категории пациентов по тем же принципам, что и взрослых с IgA-N.

Практический совет 1.10.1.2: более подробный обзор ведения детей с IgA-V-N можно найти в Клинических практических рекомендациях Международной ассоциации детских нефрологов по диагностике и лечению IgA нефропатии и нефрита, ассоциированного с IgA васкулитом у детей 2025 [1].

**Краткое изложение:**

- У большинства детей, у которых развивается нефрит, это происходит в течение первых 3 месяцев от дебюта заболевания. Мониторинг анализов мочи необходим в дебюте васкулита, а затем по меньшей мере ежемесячно в течение  $\geq 6$  месяцев от первых проявлений системного заболевания.
- Биопсию почки следует безотлагательно выполнить у детей с протеинурией нефротического уровня или с нарушением функции почек (СКФ  $< 90$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>).
- У детей с IgA-V и ОБК 1000-2000 мг/г (100-200 мг/ммоль), сохраняющемся в течение 2-4 недель, или ОБК 200-500 мг/г (20-50 мг/ммоль) в течение  $> 4$  недель, следует рассмотреть вопрос о выполнении биопсии почки.
- Дети с установленным диагнозом IgA-V-N должны быть проконсультированы детским нефрологом.
- У детей с IgA-V-N и сохраняющейся в течение  $> 3$  месяцев протеинурией следует рассмотреть назначение иАПФ или БРА.
- Данные в пользу применения глюкокортикоидов для профилактики развития нефрита у детей с IgA-V в отсутствие признаков поражения почек или же с изолированной микрогематурией отсутствуют [117, 118].
- У детей с IgA-V-N и протеинурией нефротического уровня (ОБК  $> 2000$  мг/г или  $> 200$  мг/ммоль) или БПГН и гистологическим риском прогрессирования (критерии Международного исследования заболеваний почек у детей [ISKDC]  $\geq II$ ) следует рассмотреть назначение преднизона/преднизолона внутрь в течение 3-6 месяцев или внутривенной пульс-терапии метилпреднизолоном.
- Назначение других иммуносупрессивных препаратов в дополнение к глюкокортикоидам, например ингибиторов кальциневрина, циклофосфамида, мизорибина при его доступности, микофенолата мофетила или ритуксимаба, следует рассмотреть по следующим показаниям: для снижения дозы глюкокортикоидов и/или при ОБК  $> 2000$  мг/г (200 мг/ммоль) и/или если ответ на глюкокортикоиды недостаточный.
- Детей с IgA-V-N и нефротическим синдромом и/или быстрым снижением функции почек следует лечить так же, как и детей с быстропрогрессирующей IgA-N.
- Следует рассмотреть продолжение динамического наблюдения за детьми с IgA-V-N с контролем анализов мочи, рСКФ и артериального давления в течение  $\geq 5$  лет после первого эпизода. Пожизненное наблюдение, персонализированное с учетом тяжести заболевания и ответа на лечение, представляется оправданным у детей, которые получали терапию для лечения IgA-V-N.

## Иммуноглобулин А нефропатия

Иммуноглобулин А (IgA) нефропатия (IgA-N), является наиболее распространенной формой первичного гломерулярного заболевания во всем мире и остается одной из ведущих причин развития хронической болезни почек (ХБП) и почечной недостаточности. Несмотря на то, что IgA-N характеризуется единственным гистопатологическим критерием – преобладанием или кодоминированием депозитов IgA в биоптате почки, в настоящее время хорошо известно, что это «заболевание» характеризуется выраженной гетерогенностью клинических и морфологических проявлений. Имеются убедительные доказательства того, что эпидемиология, клиническая картина, прогрессирование заболевания и отдаленные исходы IgA-N различаются у разных этнических групп по всему миру. IgA-N наиболее распространена и чаще приводит к почечной недостаточности у лиц восточноазиатского происхождения, несколько реже – у лиц европейского происхождения, и относительно редко встречается у лиц африканского происхождения. Остается неясным, связаны ли это с различиями в патогенезе и/или с влиянием различных генетических факторов и окружающей среды.

На момент установления диагноза у большинства пациентов уже имеет место значительная потеря нефронов, при этом средняя расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) колеблется от 50 до 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Поскольку средний возраст на момент установления диагноза составляет 30-40 лет, а ожидаемая продолжительность жизни в странах с высокой распространённостью IgA-N – 70-80 лет, необходимо немедленно сосредоточить усилия на внедрении методов лечения, направленных на сохранение всех оставшихся нефронов, для того чтобы избежать развития почечной недостаточности в течение жизни пациента.

В настоящее время впервые стало возможным одновременно воздействовать на два основных фактора, определяющие продолжающуюся потерю нефронов при IgA-N. Первый фактор включает специфические для IgA-N механизмы, ведущие к образованию патогенных форм IgA, формированию иммунных комплексов, содержащих IgA (IgA-ИК), накоплению IgA-ИК в клубочках и последующей активации провоспалительных и профибротических патогенетических путей в почках. Как и при всех формах прогрессирующей болезни почек, второй фактор включает многосторонний внутрпочечный ответ на опосредованную IgA-N потерю нефронов, включая развитие клубочковой гипертензии/гиперфильтрации, тубулоинтерстициальный ответ на персистирующую протеинурию, а также возникновение и/или усугубление системной гипертензии.

Поскольку у большинства людей к моменту установления диагноза уже успевают сформироваться ХБП, для замедления или предотвращения продолжающейся потери нефронов чаще всего требуется двойной подход. После публикации Клинических практических рекомендаций KDIGO 2021 по ведению гломерулярных болезней, в различных странах был одобрен ряд новых лекарственных препаратов для лечения как ХБП, так и IgA-N. В течение ближайших 5 лет, вероятно, будут одобрены и другие препараты, что предоставит нефрологам новые возможности для замедления или предотвращения потери функции почек при IgA-N. Для включения в настоящее руководство результаты клинических исследований должны были быть опубликованы в рецензируемых журналах, а данные – быть общедоступными на момент подготовки рекомендаций.

Настоящее руководство содержит рекомендации по лечению взрослых пациентов с IgA-N, а также практические советы по применению этих рекомендаций у детей в возрасте от 1 до 18 лет. Более детальный обзор ведения детей с IgA-N и IgA-васкулитом был подготовлен Международной ассоциацией детских нефрологов (IPNA) [1]. Там, где это было возможно, указаны потенциальные расовые различия в ответе на отдельные схемы лечения.

IgA-васкулит (пурпура Геноха-Шенляйна) рассмотрен в последнем разделе этого руководства.

### 1.1 Глобальное внедрение рекомендаций KDIGO 2025 по IgA-N

На момент завершения обновления данных рекомендаций ряд новых методов терапии ХБП и IgA-N был одобрен в ограниченном числе стран и включён в настоящий документ. Однако рабочая группа признает, что стоимость или ограниченный статус одобрения этих методов лечения во многих странах с низкими ресурсами, в которых наблюдается высокая распространенность IgA-N, будут означать, что многие нефрологи не смогут в полной мере внедрить обновленные рекомендации KDIGO в свою клиническую практику.

Согласно недавнему глобальному опросу нефрологов из стран с низким и средним уровнем дохода, где проживает более 75% населения мира и где ХБП наиболее распространена (преимущественно Азия, Южная Америка и Африка), менее 30% центров включали пациентов с IgA-N в клинические исследования. При этом системные глюкокортикоиды, являющиеся доступным и широко применяемым классом препаратов, оставались наиболее частым методом лечения пациентов с IgA-N и персистирующей протеинурией [2]. В Латинской Америке и странах Карибского бассейна только в 5 из 33 стран (15%) есть

центры, в которых проходят клинические испытания методов лечения IgA-N, что подчеркивает слабую репрезентацию этих групп населения в отчетах о результатах клинических исследований. В Азии участие в клинических исследованиях IgA-N принимают только пациенты из Китая, Японии, Гонконга, Южной Кореи, Тайваня и небольшого числа стран Юго-Восточной Азии, при крайне ограниченном представительстве Ближнего Востока и Южной Азии, в частности Индии. IgA-N является высоко гетерогенным заболеванием, и отсутствие клинических испытаний в значительной части стран с более высокой распространенностью IgA-N, чем в большинстве стран с высокими ресурсами, создает проблемы для переноса результатов новых клинических исследований на значительную часть общемировой популяции, относящейся к группе риска.

Причины недостаточной активности клинических исследований во многих странах с ограниченными ресурсами многогранны и включают нехватку подготовленного персонала и инфраструктуры, скептицизм в отношении ценности клинических исследований, а также административные и законодательные барьеры. Особая и насущная проблема во многих странах с ограниченными ресурсами, в том числе тех, где проводили клинические исследования IgA-N, заключается в том, что после завершения клинических испытаний спонсоры могут не уделять первоочередного внимания получению одобрения препарата или маркетингу в этих регионах. Это становится серьезным сдерживающим фактором для многих исследователей из стран с ограниченными ресурсами, которые ставят под сомнение этичность применения к пациентам методов лечения с неизвестным профилем безопасности и, вероятно, недоступных после завершения испытаний по финансовым причинам.

Рабочая группа по разработке рекомендаций признает многочисленные трудности, возникающие в странах с низким и средним уровнем доходов при лечении ХБП в целом и IgA-N в частности, включая ограниченный доступ к выполнению биопсии почки или её интерпретации. Глобальное внедрение настоящих рекомендаций будет различаться в разных регионах в зависимости от доступности лекарственных препаратов, их стоимости и инфраструктуры здравоохранения. Отсутствие доступа к недавно одобренным препаратам также остается проблемой и в странах с традиционно высоким уровнем доходов при отсутствии универсального субсидирования лекарственного обеспечения. Затраты также могут быть неприемлемо высокими для общественных систем здравоохранения, пытающихся сбалансировать растущую стоимость лечения хронических заболеваний.

Нефрологическое сообщество должно взаимодействовать с медицинскими работниками, правительственными и разработчиками лекарственных

средств для обеспечения проведения клинических исследований IgA-N в репрезентативных группах риска и гарантировать доступность по всему миру препаратов, способных изменить перспективы для пациентов с IgA-N.

## 1.2 Диагностика

**Практический совет 1.2.1: соображения относительно диагностики IgA нефропатии (IgA-N):**

- **Диагноз IgA-N может быть установлен только с помощью биопсии почки, поскольку нет валидированных сывороточных и мочевых биомаркеров для диагностики заболевания.**
- **Для обеспечения ранней диагностики и быстрого начала лечения IgA-N следует рассмотреть возможность проведения биопсии почки у всех взрослых с протеинурией  $\geq 0,5$  г/сут (или эквивалентом), у которых вероятен диагноз IgA-N, и биопсия почки не противопоказана.**
- **Как только будет установлен диагноз IgA-N, оцените наличие причин вторичной природы заболевания.**
- **В случае первичной IgA-N определите баллы MEST-C (мезангиальная [M] и эндокапиллярная [E] гиперклеточность, сегментарный склероз [S], интерстициальный фиброз/тубулярная атрофия [T], полулуния [C]) в соответствии с пересмотренной Оксфордской классификацией [3].**

## 1.3 Прогноз

Для прогнозирования почечных исходов при IgA-N было разработано несколько прогностических шкал. Более ранние системы оценки включали различные схемы патоморфологической классификации в когортах с однородным расовым и географическим происхождением [4-9]. Сравнительно недавно стандартизированная гистологическая оценка по шкале MEST-C, определенная в соответствии с пересмотренной Оксфордской классификацией, была включена в прогностические инструменты [10], а для отбора прогностических переменных также применяли методы машинного обучения [11]. Данные крупнейшего на сегодняшний день исследования, в котором приняли участие более 4000 человек, включая значительные обучающие и контрольные выборки, были использованы для разработки метода прогностической оценки в многонациональной и мультирасовой когорте [12]. Первоначальная методика оценки прогноза позволяет рассчитать риск снижения рСКФ на 50% или прогрессирования до почечной недостаточности у взрослых на сроки до 5 лет после выполнения биопсии почки. Она включает в себя гистологические показатели MEST-C и клинические показатели, оцененные на момент биопсии

почки. Методика была адаптирована для использования у детей и расширена для применения через 1 или 2 года после биопсии [13,14]. Эти методики (инструменты) доступны в виде онлайн-калькуляторов, которые помогают при обсуждении с пациентами возможных исходов. В настоящее время они не могут быть использованы для выбора терапии, однако предполагается их применение при планировании и анализе данных клинических исследований в будущем. Переменные, включенные в методики оценки прогноза, перечислены на Рисунке 1.

Расчетная СКФ на момент биопсии ..... мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>
Систолическое АД на момент биопсии ..... мм рт.ст.
Диастолическое АД на момент биопсии ..... мм рт.ст.
Протеинурия на момент биопсии ..... г/сут
Возраст на момент биопсии ..... лет
Этническая популяция европеоидная китайская японская другая
Прием иАПФ/БРА на момент биопсии Нет Да
MEST M-оценка 0 1
MEST E-оценка 0 1
MEST S-оценка 0 1
MEST T-оценка 0 1 2
Иммуносупрессия на момент биопсии Нет Да

**Рисунок 1 | Параметры, включенные в Международные шкалы прогнозирования исходов IgA-нефропатии (IgA-N).** Используя клинические и гистологические данные на момент биопсии или в течение 2 лет после биопсии почки, можно определить риск снижения рСКФ на 50% или развития почечной недостаточности у взрослых и детей в течение 7 лет после биопсии почки. АД, артериальное давление; БРА, блокатор рецепторов ангиотензина II; иАПФ, ингибитор ангиотензин-превращающего фермента; рСКФ, расчетная скорость клубочковой фильтрации; MEST-C, мезангиальная (M) и эндокапиллярная (E) гиперклеточность, сегментарный склероз (S), тубулярная атрофия/интерстициальный фиброз (T), полулуния (C).

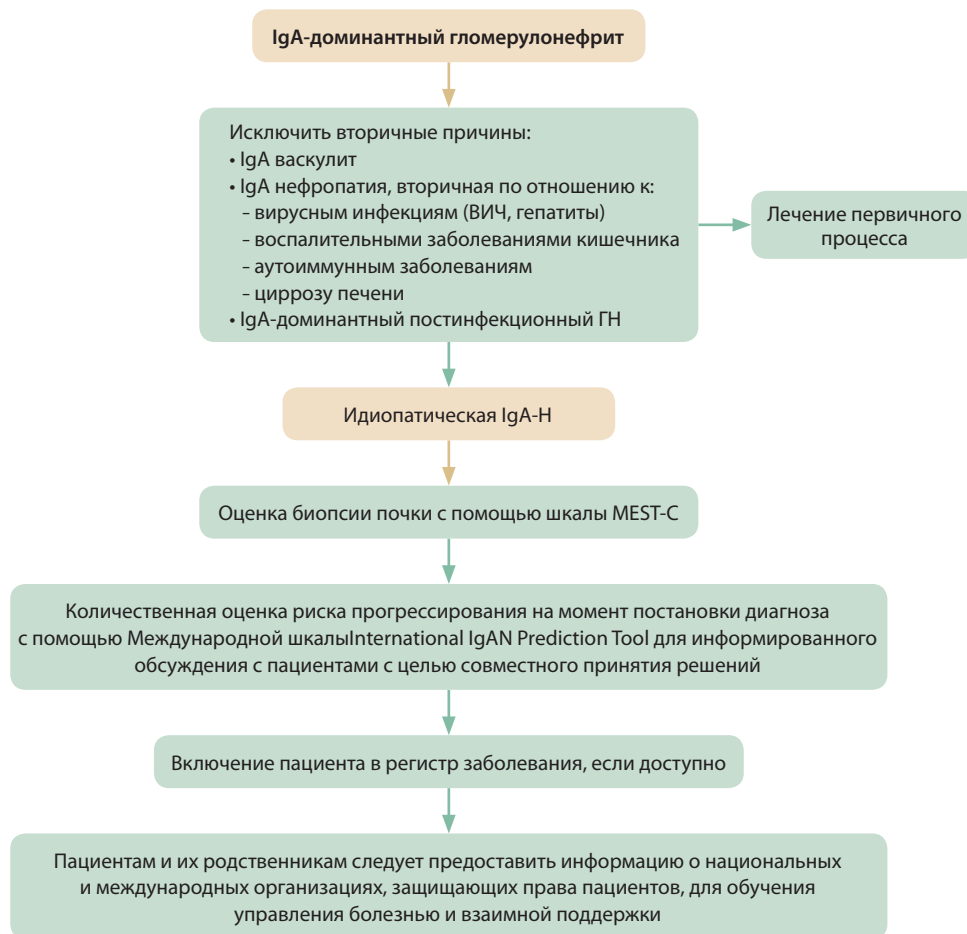
**Практический совет 1.3.1: соображения, касающиеся прогноза первичной IgA-N:**

- Для стратификации риска могут быть использованы клинические и гистологические данные на момент выполнения биопсии почки.
- Международная методика оценки прогноза IgA-N (International IgAN Prediction Tool) является ценным ресурсом для количественной оценки краткосрочного риска прогрессирования (до 7 лет после биопсии почки) и предоставления информации для совместного с пациентами принятия решений.
  - Международная методика оценки прогноза IgA-N на момент биопсии – Взрослые
  - Международная методика оценки прогноза IgA-N после биопсии – Взрослые
  - Международная методика оценки прогноза IgA-N на момент биопсии – Дети
  - Международная методика оценки прогноза IgA-N после биопсии – Дети
- Международная методика оценки прогноза IgA-N включает клиническую информацию на момент биопсии почки или через 1 или 2 года после биопсии (Рисунок 1).
- Не существует валидированных прогностических биомаркеров IgA-N в сыворотке крови или моче, кроме расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) и протеинурии.

**Практический совет 1.3.2: первоначальное обследование пациента с IgA-N показано на Рисунке 2.**

**1.4 Лечение**

С разработкой и недавним одобрением новых препаратов для лечения IgA-N, после публикации Клинических практических рекомендаций KDIGO 2021 по ведению гломерулярных болезней [15] произошел фундаментальный сдвиг в подходах к лечению этого опосредованного иммунокомплексным механизмом гломерулярного заболевания. Появление препаратов, способных влиять на выработку патогенных форм IgA и снижать образование IgA-ИК означает, что стало возможным одновременно воздействовать на два основных фактора, определяющих продолжающуюся потерю нефронов при IgA-N: (i) опосредованное IgA-ИК повреждение клубочков и (ii) ответные реакции почек на вызванную IgA-N потерю нефронов. В большинстве стран диагноз IgA-N устанавливается на поздних стадиях естественного течения болезни. Поэтому при первичном обращении и определении тактики лечения крайне важно учитывать обе эти причины продолжающейся потери нефронов. В странах с действующими программами популяционного скрининга с выполнением анализа мочи (например, Япония, Южная Корея и Тайвань) выявление пациентов



**Рисунок 2 | Первоначальная оценка и ведение пациентов с IgA нефропатией (IgA-N).** ВИЧ, вирус иммунодефицита человека; ГН, гломерулонефрит; MEST-C, мезангиальная (M) и эндокапиллярная (E) гиперклеточность, сегментарный склероз (S), тубулярная атрофия/интерстициальный фиброз (T), полулуния (C).

обычно происходит на более ранних этапах естественного течения болезни, когда основное внимание в лечении сосредоточено скорее на снижении опосредованного IgA-ИК повреждения клубочков, нежели на коррекции компенсаторного ответа почек на вызванную IgA-N потерю нефронов, который к этому моменту еще не успевает развиваться.

#### 1.4.1 Выявление пациентов с IgA-N и риском прогрессирующей потери функции почек, нуждающихся в лечении

**Практический совет 1.4.1.1:** поскольку пациенты с IgA-N подвержены риску прогрессирующей потери функции почек при наличии протеинурии  $\geq 0,5$  г/сут (или эквивалент) на фоне лечения или без него, во всех подобных случаях следует рассмотреть вопрос о начале терапии или дополнительной терапии.

Международные методики оценки прогноза IgA-N являются ценным инструментом для количественной оценки краткосрочного (до 7 лет) риска прогрессирования, а также принятия информиро-

ванного совместного решения с пациентом, однако они были валидированы для применения лишь в течение первых двух лет после биопсии почки. Более того, отсутствуют данные о том, какое пороговое значение краткосрочного риска прогрессирования заболевания почек может являться показанием для начала специфического лечения. Важно понимать, что даже низкий риск почечной недостаточности в течение 5 лет может трансформироваться в очень высокий риск в течение  $\geq 15$  лет [16].

Традиционно критерием для выявления пациентов с IgA-N, имеющих риск прогрессирования болезни почек и нуждающихся в лечении на протяжении большей части естественного течения заболевания, являлось наличие стойкой протеинурии. Как правило, для определения повышенного риска прогрессирования болезни почек использовалось пороговое значение протеинурии  $\geq 1$  г/сут [17]; однако существует множество исследований, в поддержку более низкого порогового уровня протеинурии ( $\geq 0,5$  г/сут) в качестве биомаркера повышенного риска прогрессирования IgA-N [16, 18, 19].

В исследовании с участием 1155 китайских пациентов кумулятивная почечная выживаемость через 10, 15 и 20 лет, рассчитанная при помощи метода Каплана-Мейера, составила 83%, 74% и 64% соответственно. Пациенты с усредненной по времени протеинурией  $<0,5$  г/сут имели более высокую почечную выживаемость по сравнению с пациентами с усредненной по времени протеинурией 0,5-1,0 г/сут (риск развития почечной недостаточности в ходе наблюдения у которых был выше в 9,1 раз;  $P<0,001$ ) или  $>1,0$  г/сут (повышение риска в 46,5 раз;  $P<0,001$ ) [19]. Исследование когорты IgA-N Национального Регистра редких заболеваний почек Великобритании (2299 взрослых и 140 детей) показало, что почечная недостаточность в течение 10 лет после установления диагноза развилась у 30% пациентов с усредненной по времени протеинурией 0,5- $<1,0$  г/сут. и примерно у 20% пациентов с усредненной по времени протеинурией  $<0,5$  г/сут [16]. Эти данные подтверждаются Европейским валидационным исследованием Оксфордской классификации IgA-нефропатии (VALIGA), включавшим 1147 взрослых и детей с IgA-N из 13 европейских стран. В нем было показано значительное увеличение риска снижения рСКФ на 50% и/или развития почечной недостаточности с повышением уровня усредненной по времени протеинурии:  $<0,5$  г/сут по сравнению с 0,5-0,9 г/сут ( $P<0,001$ ); 0,5-0,9 г/сут по сравнению с 1,0-1,4 г/сут ( $P=0,001$ ); и 1,0-1,4 г/сут по сравнению с 1,5-1,9 г/сут ( $P=0,04$ ) [18].

Эти выводы, с учетом того, что средний возраст на момент установления диагноза составляет 30-40 лет, а ожидаемая продолжительность жизни в странах с высокой распространенностью IgA-N – 70-80 лет, позволяют предположить, что стойкая экскреция белка с мочой  $\geq 0,5$  г/сут (на фоне лечения IgA-N или без него) указывает на значительный риск прогрессирующей утраты функции почек в течение жизни и, в конечном итоге, развития почечной недостаточности у лиц с IgA-N.

Важно различать повышенный риск прогрессирования, имеющий значение в клинической практике (т.е., протеинурия  $\geq 0,5$  г/сут) в контексте риска почечной недостаточности в течение жизни, и «высокий риск» прогрессирования (например, протеинурия  $\geq 1,0$  г/сут на фоне приема иРАС), который обычно является критерием включения в клинические исследования. Эти исследования нацелены на выявление изменения скорости ухудшения функции почек за короткий промежуток времени (например, 2 года) у сравнительно небольшого числа участников. Следствием проведения таких краткосрочных клинических исследований является то, что многие люди с повышенным риском прогрессирующей утраты функции почек при IgA-N оказались исключены из клинических испытаний.

Диагноз IgA-N может быть установлен только с помощью биопсии почки, при этом установле-

ние диагноза необходимо для обоснования применения как недавно одобренных препаратов, так и тех, что вероятно будут одобрены в ближайшие годы. Таким образом, показанием для проведения биопсии почки у взрослых с IgA-N при наличии признаков поражения органа-мишени (протеинурия с микрогематурией или без неё, снижение рСКФ и/или артериальная гипертензия) должен служить пороговый уровень протеинурии  $\geq 0,5$  г/сут, который определяет пациента с IgA-N как имеющего риск прогрессирующей потери функции почек.

#### 1.4.2 Определение цели лечения у пациентов с IgA-N и риском прогрессирующей потери функции почек

**Практический совет 1.4.2.1:** целью лечения у пациентов с IgA-N и риском прогрессирующей потери функции почек является замедление скорости её снижения до физиологического уровня (т.е., до  $<1$  мл/мин/год у большинства взрослых) до конца жизни пациента. Единственным валидированным ранним биомаркером, который может помочь в принятии клинических решений, является экскреция белка с мочой, которую следует удерживать на минимальном уровне  $<0,5$  г/сут (или эквивалент), в идеале  $<0,3$  г/сут (или эквивалент). При этом необходимо принимать во внимание, что у части пациентов с выраженным нефросклерозом достижение этой цели не всегда возможно, и для этого могут потребоваться множественные терапевтические стратегии, включая нефармакологические вмешательства.

В настоящее время единственным валидированным модифицируемым биомаркером, динамика которого в краткосрочном периоде указывает на будущий риск снижения функции почек, является протеинурия. Снижение протеинурии в наблюдательных исследованиях было независимо связано с улучшением почечных исходов безотносительно характера вмешательства [20]. Мета-анализ на уровне отдельных пациентов, объединивший доступные данные из рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), продемонстрировал связь между влиянием терапии на протеинурию и её влиянием на почечную выживаемость (композиционная конечная точка: время до удвоения уровня сывороточного креатинина [СКр], развитие почечной недостаточности или смерть) [21]. Это позволяет рассматривать снижение протеинурии в качестве обоснованно вероятной суррогатной конечной точки для оценки влияния лечения на прогрессирование до почечной недостаточности при IgA-N [21].

Нарастание протеинурии может быть обусловлен как специфичными для IgA-N иммуноопосредованными механизмами потери нефронов и компенсаторными реакциями сохранных нефронов на эту потерю (на оба этих процесса возможно положи-

тельно влиять при помощи терапии), так и необратимым склерозом клубочков и утратой способности нефрона реабсорбировать белок вследствие гибели канальцев (на что терапевтические вмешательства повлиять не могут) [22]. Таким образом, протеинурия не может служить единственным критерием для определения необходимого терапевтического подхода у конкретного пациента.

Новые данные позволяют предполагать, что нефропротективный эффект, связанный со снижением протеинурии на фоне применения препаратов с преимущественным гемодинамическим действием на клубочек, может отличаться от эффекта препаратов, действующих через уменьшение образования IgA-ИК [23-26]. Подавление протеинурии исключительно за счёт гемодинамического воздействия, вероятно, снижает способность этого показателя отражать текущее повреждение клубочков, опосредованное IgA-ИК. Это может объяснять, почему пациенты в глобальных когортах с протеинурией <0,5 г/сут, большинство из которых получали иРАС, оставались в группе повышенного риска развития почечной недостаточности [18, 19].

**Практический совет 1.4.2.2: лечение пациентов с IgA-N, имеющих риск прогрессирующей потери функции почек, не относящихся к особым клинико-морфологическим вариантам (Раздел 1.5) первичной IgA-N (Рисунок 3):**

- Тактика ведения большинства пациентов должна быть направлена **одновременно** на:
  - Предотвращение или снижение образования иммунных комплексов, содержащих иммуноглобулин А (IgA-ИК), и опосредованного ими повреждения клубочков (требуется ли для этого пожизненное лечение или же периодическое – в настоящее время неизвестно).
  - Коррекцию последствий вызванной IgA-N и уже состоявшейся потери нефронов (вероятно, пожизненное).
- Снижение или предотвращение образования IgA-ИК должно включать методы лечения, доказавшие свою способность снижать уровень патогенных форм IgA (обычно измеряемых как галактозодефицитный IgA1 [гA-IgA1]).



**Рисунок 3 | Цели лечения иммуноглобулин А нефропатии (IgA-N) и место препаратов, рассматриваемых в настоящих рекомендациях.** Согласно текущим представлениям, нефекон оказывает преимущественное влияние на выработку патогенных форм IgA и содержащих IgA иммунных комплексов (IgA-ИК), при этом прямое влияние системно всасываемого будесонида на почки не установлено. Системные глюкокортикоиды обладают хорошо описанным противовоспалительным действием на почки и неопределенным прямым влиянием на выработку патогенных форм IgA и IgA-ИК. Стратегии коррекции вторичного ответа на потерю нефронов, вызванную IgA-N, могут также включать применение ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазы (статинов) у отдельных пациентов. ДАРЭРА, двойной антагонист рецепторов эндотелина и рецептора ангиотензина II; иРАС, ингибитор ренин-ангиотензиновой системы; иНГЛТ2, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2; СС, сердечно-сосудистый.

- Профилактика опосредованного IgA-ИК повреждения должна включать методы лечения с доказанным противовоспалительным и/или антифибротическим действием и, в идеале, должна применяться в сочетании с терапией, предотвращающей или снижающей образование IgA-ИК, а не заменять её.
- Коррекция последствий вызванной IgA-N потери нефронов должна включать:
  - Рекомендации по изменению образа жизни, включающие ограничение потребления натрия с пищей (<2 г/сут), отказ от курения и вейпинга, контроль веса и аэробные физические нагрузки, если применимо.
  - Контроль артериального давления с целевым уровнем  $\leq 120/70$  мм рт.ст.
  - Меры по снижению клубочковой гиперfiltrации и влияния протеинурии на тубулоинтерстиций с использованием блокаторов ренин-ангиотензиновой системы (РАС) или двойного антагониста рецепторов эндотелина и рецептора ангиотензина, в виде монотерапии или в комбинации с ингибиторами натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа (иНГЛТ2).
  - Тщательную оценку сердечно-сосудистого риска и начало соответствующих вмешательств в соответствии с локальными рекомендациями и по мере необходимости.
- Для всех пациентов с IgA-N всегда следует рассматривать возможность включения в клинические исследования. С увеличением числа недавно одобренных препаратов, дизайн клинических исследований должен трансформироваться по сравнению с текущим двухлетним плацебо-контролируемым подходом, чтобы соответствовать меняющимся стандартам лечения IgA-N.

#### Практический совет 1.4.2.3: Выбор терапии IgA-N

- Ключевые факторы, которые следует учитывать при выборе терапии, суммированы в Таблицах 1 и 2.
- Трудности, связанные с доступностью и стоимостью недавно одобренных препаратов для лечения IgA-N, наряду с необходимостью постоянного или периодического их приема, означают, что их применение маловероятно в условиях ограниченных ресурсов, где будут использоваться более дешевые и легкодоступные препараты.
- Международные методики оценки прогноза IgA-N не валидированы для определения возможного влияния конкретных схем лечения, поэтому в настоящее время не должны применяться для выбора специфических видов терапии.
- В клинической практике для принятия решений о терапии IgA-N часто используют данные биопсии почки. Однако биопсия предоставляет лишь «моментальный снимок» сравнительно небольшого образца ткани, а данные клинических исследований, демонстрирующих лучшие клинические исходы при рандомизации пациентов в группы конкретной терапии на основе их оценки по Оксфордской классификации MEST-C, отсутствуют. В частности:
  - Недостаточно доказательств для того, чтобы основывать лечебную тактику исключительно на наличии и количестве клеточных или фиброзно-клеточных полулуний в биоптате почки. Гистопатологические признаки должны интерпретироваться в контексте клинических особенностей, в частности, скорости изменения рСКФ.
  - Хотя может казаться логичным, что выраженные пролиферативные или воспалительные изменения могут быть более чувствительны к лечению препаратами, подавляющими воспаление, чем склеротические или фиброзные изменения, это не доказано в проспективных клинических исследованиях.
- В связи с отсутствием данных близкой по времени биопсии почки во всех клинических исследованиях 3 фазы по IgA-N, в которых многие пациенты были рандомизированы спустя много лет после её выполнения, невозможно определить, следует ли отдавать предпочтение какому-либо из новых препаратов для лечения IgA-N на основе оценки по Оксфордской классификации MEST-C или гистологической картины в целом.
- С течением времени следует проводить динамическую оценку риска для пациента, так как решения относительно сравнительных преимуществ различных препаратов могут меняться.

**Таблица 1 | Факторы, которые следует учитывать при выборе методов лечения и/или их комбинации для пациентов с IgA-H и риском прогрессирующей потери функции почек**

Вопрос	Соображения
Является ли популяция участников клинического испытания, в котором изучался препарат, репрезентативной в отношении всех пациентов, получающих лечение (табл. 2)?	<p><b>Возраст:</b> в исследованиях иНГЛТ2 пациенты были в среднем на 6-8 лет старше, чем пациенты, включенные в исследования NeflgArd и PROTECT, и на 15-17 лет старше, чем пациенты, включенные в исследования STOP-IgAN и TESTING.</p> <p><b>Раса:</b> исследование TESTING проводилось почти исключительно на пациентах азиатского происхождения. Исследование STOP-IgAN проводилось исключительно на европейцах. В исследованиях NeflgArd и PROTECT пациенты азиатского происхождения были представлены в меньшей степени по сравнению с пациентами, участвовавшими в исследованиях иНГЛТ2 и системных глюкокортикоидов.</p> <p><b>рСКФ:</b> в исследованиях иНГЛТ2 средняя рСКФ на момент включения была на 12-14 мл/мин на 1,73 м<sup>2</sup> ниже, чем у пациентов, включенных в исследования NeflgArd, PROTECT, STOP-IgAN, и TESTING.</p> <p><b>Сопутствующие лекарственные препараты:</b> во всех недавних исследованиях по IgA-H пациенты должны были принимать стабильную оптимизированную дозу иРАС в течение 90 дней до включения в исследование. Оптимизированная максимально переносимая доза не требовалась в испытаниях иНГЛТ2.</p> <p><b>Оптимизация блокады РАС:</b> единственным исследованием, в котором проводилось формализованное повышение дозы иРАС, было исследование PROTECT. В исследованиях NeflgArd и TESTING участники должны были принимать оптимизированную, максимально переносимую дозу иРАС, подтвержденную местным врачом.</p>
Каково зарегистрированное показание для применения препарата?	<p>В связи с внедрением новых схем регистрации препаратов для лечения IgA-H, зарегистрированные показания могут различаться в зависимости от страны, а также от типа одобрения – ускоренного или условного (когда эффективность оценивалась на основании динамики протеинурии) либо полного (когда одобрение основано на доказанном влиянии препарата на темпы снижения функции почек).</p>
Каковы основные преимущества доступных вариантов лечения?	<p>Нефекон – единственный на сегодняшний день лекарственный препарат, доказавший свою способность снижать уровни патогенных форм IgA и содержащих IgA иммунных комплексов (IgA-ИК).</p> <p>Системные глюкокортикоиды являются высокоэффективными противовоспалительными препаратами, но не оказывают доказанного влияния на уровни патогенных форм IgA или IgA-ИК в дозах, рекомендованных в данном руководстве.</p> <p>Было показано, что иНГЛТ2 не только снижают скорость прогрессирующей потери функции почек, но и снижают частоту неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, особенно у лиц с диабетом. Также они обычно хорошо переносятся.</p> <p>Препарат из класса ДАРЭРА, спарсентан – единственное лекарственное средство, продемонстрировавшее более высокую эффективность, чем проводимое в рамках исследования титрование иРАС до максимальных доз. Примечательно, что в исследование PROTECT было включено больше пациентов, чем во все исследования иРАС при IgA-H, вместе взятые.</p> <p>иРАС эффективно снижают протеинурию и имеют обширные данные по эффективности и безопасности при ХБП и сердечно-сосудистых заболеваниях.</p>
Каковы основные риски доступных вариантов лечения?	<p>Учитывая частичную системную абсорбцию будесонида, пациенты и медицинские работники должны знать о возможности развития некоторых системных побочных эффектов, характерных для глюкокортикоидов, на фоне приема Нефекона. Обычно они имеют легкую степень тяжести и обратимы после отмены препарата.</p> <p>При использовании системных глюкокортикоидов следует придерживаться протокола с ограниченной дозой. Следует проводить антимикробную профилактику против пневмоцистной пневмонии и противовирусную профилактику у носителей гепатита В, а также информировать пациента о рисках желудочно-кишечного кровотечения, инфекции и метаболических, косметических и нейропсихиатрических побочных эффектов, наряду с потенциальным воздействием на здоровье костей.</p> <p>Как и в случае со всеми антагонистами рецепторов эндотелина, существует значительный риск эмбриофетальной токсичности, и женщины детородного возраста должны использовать надежные средства контрацепции и ежемесячно проходить тестирование на беременность.</p>

иРАС, ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы; иНГЛТ2, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2; РАС, ренин-ангиотензиновая система; рСКФ, расчетная скорость клубочковой фильтрации; ХБП, хроническая болезнь почек; ДАРЭРА, двойной антагонист рецепторов эндотелина-ангиотензина; IgA-H, иммуноглобулин А нефропатия; NeflgArd, Эффективность и безопасность Нефекона у пациентов с первичной IgA-нефропатией; PROTECT, Исследование эффективности и безопасности спарсентана при лечении пациентов с IgA-нефропатией; STOP-IgAN, поддерживающая или иммуносупрессивная терапия для лечения прогрессирующей IgA нефропатии; TESTING, Терапевтический эффект стероидов при IgA нефропатии во всем мире.

**Таблица 2 | Основные характеристики и критерии включения в недавних исследованиях, посвященных IgA-N, и в исследованиях с большим количеством пациентов с IgA-N**

Характеристика	DAPA-CKD		EMPA-KIDNEY		NefIgArd		PROTECT		STOP-IgAN		TESTING	
	Даплаглифлозин (n=137)	Плацибо (n=133)	Эмпаглифлозин (n=817)	Нефекон (n=182)	Плацибо (n=182)	Спарсентан (n=202)	Плацибо (n=202)	Поддерживающая терапия (n=80)	Иммуносупрессия (n=82)	Метилпреднизолон (n=257)	Плацибо (n=246)	
Возрастные критерии включения	≥18 лет	≥18 лет	≥18 лет	≥18 лет	≥18 лет	≥18 лет	≥18 лет	≥18 лет	≥18 лет	≥18 лет	≥18 лет	≥18 лет
Возраст, лет, среднее ± CO	52,2 ± 13,1	50,1 ± 13,1	50,6 ± 12,7	Медиана: 43 (IQR: 36–50)	Медиана: 42 (IQR: 34–49)	46,6 ± 12,8	45,4 ± 12,1	45,8 ± 12,5	42,8 ± 13,1	Медиана: 35,6 (IQR: 29,4–46,3)	Медиана: 36,6 (IQR: 29,0–45,9)	Медиана: 36,6 (IQR: 29,0–45,9)
Женщины, n (%)	44 (32,1)	44 (33,1)	282 (34,5)	65 (36)	59 (32)	63 (31)	59 (29)	15 (19)	19 (24)	102 (40)	96 (39)	96 (39)
Раса, n (%)												
Европейцы	54 (39,4)	54 (40,6)	361 (44,2)	138 (76)	137 (75)	130 (64)	142 (70)	80 (100)	82 (100)	13 (5)	12 (5)	12 (5)
Афроамериканцы	0 (0)	1 (0,8)	1 (0,1)	0 (0)	0 (0)	1 (<1)	3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Азиаты	82 (59,9)	77 (57,9)	442 (54,1)	43 (24)	40 (22)	67 (33)	48 (24)	0 (0)	0 (0)	244 (95)	233 (95)	233 (95)
Другие	1 (0,7)	1 (0,8)	13 (1,6)	1 (1)	5 (3)	4 (2)	10 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (<1)	1 (<1)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , среднее ± CO	26,3 ± 4,2	27,6 ± 6,1	26,8 ± 5,5	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	28,6 ± 5,3	27,0 ± 5,0	Медиана: 24,2 (IQR: 21,6–26,7)	Медиана: 24,7 (IQR: 22,0–28,0)	Медиана: 24,7 (IQR: 22,0–28,0)
Артериальное давление, мм рт.ст., среднее ± CO												
Систолическое	127,7 ± 16,2	127,0 ± 13,9	131,8 ± 15,1	Медиана: 126 (IQR: 121–132)	Медиана: 124 (IQR: 117–130)	128,0 ± 14,4	129,9 ± 12,4	127 ± 8,5	124 ± 9,7	Медиана: 123,8 (IQR: 115,0–132,5)	Медиана: 125,0 (IQR: 115,5–131,0)	Медиана: 125,0 (IQR: 115,5–131,0)
Диастолическое	78,7 ± 11,8	79,5 ± 10,1	82,5 ± 10,4	Медиана: 79 (IQR: 76–84)	Медиана: 79 (IQR: 74–84)	81,6 ± 10,6	83,2 ± 10,6	78 ± 7,0	77 ± 7,0	Медиана: 80,0 (IQR: 73,5–85,0)	Медиана: 80,0 (IQR: 74,0–86,0)	Медиана: 80,0 (IQR: 74,0–86,0)
Критерий включения рСКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	25–75	25–75	≥20 до <45, или ≥45 до <90 и ОАК: ≥200 мг/г [20 мг/ммоль] или ОБК: ≥300 мг/г [30 мг/ммоль]	≥35 и ≤90	≥35 и ≤90	>30	>30	30–90	30–90	≥30 и ≤120	≥30 и ≤120	≥30 и ≤120
рСКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , среднее ± CO	44,3 ± 12,4	43,2 ± 12,0	43,3 ± 17,5	Медиана: 56,14 (IQR: 45,50–70,97)	Медиана: 55,11 (IQR: 45,96–67,74)	56,8 ± 24,3	57,1 ± 23,6	57,4 ± 24,9	61,1 ± 29,0	Медиана: 56,1 (IQR: 43,2–75,0)	Медиана: 59,0 (IQR: 42,0–77,6)	Медиана: 59,0 (IQR: 42,0–77,6)
Критерий включения ОАК, мг/г	200–5000	200–5000	Смотрите критерии рСКФ	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П
ОАК, мг/г, медиана (Q1–Q3)	889,5 (557,5–1472,0)	902,5 (500,5–1633,0)	662 (331–1265)	990 (680–1400)	980 (660–1420)	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П
Критерии включения в исследование по экскреции белка с мочой	Н/П	Н/П	Смотрите критерии рСКФ	>1 г/сут	>1 г/сут	>1 г/сут	>1 г/сут	>0,75 г/сут	>0,75 г/сут	>1 г/сут	>1 г/сут	>1 г/сут
Экскреция белка с мочой, г/24 ч, медиана (Q1–Q3)	Н/П	Н/П	Н/П	2,29 (1,61–3,14)	2,17 (1,53–3,39)	1,8 (1,2–2,9)	1,8 (1,3–2,6)	Среднее (CO): 1,6 (0,7)	Среднее (CO): 1,99 (1,36–3,09)	Среднее (CO): 1,99 (1,36–3,09)	Среднее (CO): 1,93 (1,38–2,88)	Среднее (CO): 1,93 (1,38–2,88)

(Продолжение на следующей странице)

**Таблица 2 | (Продолжение) Основные характеристики и критерии включения в недавних исследованиях, посвященных IgA-H, и в исследованиях с большим количеством пациентов с IgA-H**

Характеристика	DAPA-SKD		EMPA-KIDNEY		NefIgArd		PROTECT		STOP-IgAN			TESTING	
	Дапаглифлозин (n=137)	Плацибо (n=133)	Эмпаглифлозин (n=817)	Нефекон (n=182)	Плацибо (n=182)	Спарсентан (n=202)	Плацибо (n=202)	Поддерживаю- щая терапия (n=80)	Иммуно- супрессия (n=82)	Метил- преднизолон (n=257)	Плацибо (n=246)		
Диагностированный сахарный диабет 2 типа, n (%)	24 (17,5)	14 (10,5)	58 (7,1)	16 (9)	8 (4)	Н/П	Н/П	0 (0)	0 (0)	7 (3)	10 (4)		
Исходная терапия, n (%)													
иАПФ	44 (32,1)	41 (30,8)	770 (94,2)	179 (98)	179 (98)	202 (100)	202 (100)	27 (34)	40 (49)	140 (54,5)	128 (52,0)		
БРА	89 (65,0)	96 (72,2)	-	-	-	-	-	24 (30)	12 (15)	119 (46,3)	120 (48,8)		
иАПФ + БРА	-	-	-	-	-	-	-	26 (32)	30 (36)	-	-		
Дозы иРАС в процентах от максимально допустимой при скрининге, n (%)													
<50%	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	34 (19)	0	0	Н/П	Н/П	30 (11,7)	35 (14,2)		
>50%	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	145 (81)	202 (100)	202 (100)	Н/П	Н/П	222 (86,4)	201 (81,7)		
100%	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	130 (64)	125 (62)	61 (76)	58 (71)	Н/П	Н/П		
Иммуносупрессия	0 (0)	0 (0)	53 (6,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		

БРА, блокатор рецепторов ангиотензина; иАПФ, ингибитор ангиотензин-превращающего фермента; иРАС, ингибитор ренин-ангиотензиновой системы; ИМТ, индекс массы тела; Н/П, неприменимо; ОАК, Отношение альбумина к креатину; ОБК, отношение белок-креатинин; рСКФ, расчетная скорость клубочковой фильтрации; DAPA-SKD, Дапаглифлозин и профилактика неблагоприятных исходов при хронической болезни почек; EMPA-KIDNEY, Исследование защиты сердца и почек эмпаглифлозином; IgA-H, иммуноглобулин А нефропатия; IQR, межквартильный диапазон; NefIgArd, Эффективность и безопасность Нефекона у пациентов с первичной IgA нефропатией; PROTECT, Исследование эффективности и безопасности Спарсентана при лечении пациентов с IgA-нефропатией; STOP-IgAN, Поддерживающая или иммуносупрессивная терапия для лечения прогрессирующей IgA нефропатии; TESTING, Терапевтических эффектов стероидов при IgA-нефропатии по всему миру; Q1, квартиль 1; Q3, квартиль 3.

### 1.4.3 Управление специфичными для IgA-N механизмами потери нефронов

Основными факторами, ведущими к потере нефронов при IgA-N являются: (i) выработка патогенных форм IgA и образование IgA-ИК; отложение этих иммунных комплексов в мезангиальном пространстве с запуском (ii) воспалительных и (iii) профибротических реакций внутри клубочка. Можно ожидать, что в конечном итоге подавление выработки патогенного IgA будет прерывать все дальнейшие пути патогенеза. Однако для этого, вероятно, потребуется время, а к моменту обращения у пациентов уже может сформироваться выраженное гломерулярное воспаление и фиброз, выявляемые при данным биопсии почки.

**Рекомендация 1.4.3.1: Мы предлагаем проводить 9-месячный курс лечения нефеконом пациентам с IgA-N и риском прогрессирующей потери функции почек (2B).**

**Практический совет 1.4.3.1: Факторы, которые следует учитывать перед применением нефекона у пациентов с IgA-N:**

- 9-месячный курс лечения нефеконом (форма выпуска будесонида с таргетным высвобождением) может не привести к устойчивому клиническому ответу в виде снижения протеинурии или стабилизации рСКФ.
- Данные о безопасности и эффективности дополнительных курсов нефекона еще не получены.
- Статус одобрения, зарегистрированные показания и доступность нефекона варьируют в разных странах.

*Нефекон, препарат с локальным высвобождением будесонида в терминальном отделе подвздошной кишки, направлен на подавление синтеза IgA лимфоидной тканью слизистой оболочкой кишечника, и, тем самым, на снижение уровня патогенного IgA1 в сыворотке и уменьшение образования IgA-ИК. Проведено единственное РКИ 3 фазы по применению нефекона при IgA-N – исследование «Эффективность и безопасность нефекона у пациентов с первичной IgA нефропатией» (NefIgArd). На основании достижения первичной конечной точки по эффективности – статистически значимого снижения протеинурии через 9 месяцев лечения по сравнению с плацебо – нефекон получил ускоренное одобрение Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для применения при IgA-N в 2021 году, и условное регистрационное удостоверение Европейского агентства по лекарственным средствам (EMA) в 2022 году. Анализ за 2 года, включавший 15 месяцев наблюдения, продемонстрировал замедление темпа снижения рСКФ в группе нефекона по сравнению с плацебо, и в 2023 году нефекон получил полное одобрение FDA. С тех пор нефекон был одобрен или рассматривается для получения одобрения в некоторых других странах. Частота нежелательных явлений при применении нефекона была низкой, как правило, они были легкой или умеренной степени тяжести, обратимыми после отмены препарата, что ожидается для будесонида с локальным высвобождением и действием.*

*нению с плацебо, и в 2023 году нефекон получил полное одобрение FDA. С тех пор нефекон был одобрен или рассматривается для получения одобрения в некоторых других странах. Частота нежелательных явлений при применении нефекона была низкой, как правило, они были легкой или умеренной степени тяжести, обратимыми после отмены препарата, что ожидается для будесонида с локальным высвобождением и действием.*

#### Ключевая информация

**Баланс пользы и вреда. Польза.** В исследовании NefIgArd 364 взрослых пациента с IgA-N, рСКФ 35-90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и персистирующей протеинурией (отношение белка к креатинину в моче [ОБК] ≥0,8 г/г [80 мг/ммоль] или протеинурия ≥1 г/сут) на фоне оптимальной по мнению врача терапии иРАС, были рандомизированы (1:1) для получения 16 мг/сут нефекона или плацебо в течение 9 месяцев с последующим 15-месячным периодом наблюдения после отмены исследуемого препарата. Девятимесячный курс нефекона на фоне продолжающейся терапии иРАС привёл к снижению протеинурии к 9 месяцу на 27% по сравнению с плацебо [27]. Это согласуется со снижением протеинурии, наблюдавшимся в исследовании фазы 2b «Будесонид с таргетным высвобождением против плацебо у пациентов с IgA нефропатией» (NEFIGAN) [28]. В исследовании NefIgArd, проводившемся в течение 2 лет, 9-месячный курс нефекона привел к статистически значимому преимуществу в отношении функции почек в группе лечения по сравнению с плацебо (разность средних: 5,05 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, 95% доверительный интервал (ДИ): 3,24-7,38 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>; P<0,0001), при этом средневзвешенное по времени изменение рСКФ составило -2,47 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (95% ДИ: -3,88; -1,02 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) в группе нефекона по сравнению с -7,52 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (95% ДИ: -8,83; -6,18 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) в группе плацебо [24]. Спустя 2 года изменение рСКФ от исходного уровня составило -6,11 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (95% ДИ: -8,04; -4,11 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) в группе нефекона по сравнению с -12,00 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (95% ДИ: -13,76; -10,15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) в группе плацебо. Эти изменения соответствовали разности в общих темпах снижения рСКФ за 2 года в 2,95 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в год (95% ДИ: 1,67-4,58 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в год; P<0,0001) в пользу нефекона. Время от рандомизации до подтвержденного снижения рСКФ на 30% или развития почечной недостаточности было статистически значимо дольше в группе нефекона по сравнению с плацебо (отношение рисков [ОР]: 0,45; 95% ДИ: 0,26-0,75; P=0,0014); подтвержденное событие интереса произошло у 12% пациентов в группе нефекона и у 21% пациентов в группе плацебо.

**Вред.** В течение 9-месячного периода лечения серьезные нежелательные явления (СНЯ), связанные с лечением, были зарегистрированы у 10% пациентов в группе нефекона и у 5% пациентов

в группе плацебо. Наиболее часто сообщаемыми нежелательными явлениями вызванными лечением (НЯВЛ), при терапии нефеконом были периферические отёки (17% против 4%), артериальная гипертензия (12% против 3%), судороги мышц (12% против 4%), акне (11% против 1%) и головная боль (10% против 8%). Прекращение терапии вследствие НЯВЛ произошло у 9% пациентов в группе нефекон и у 2% пациентов в группе плацебо. В течение 15-месячного периода наблюдения частота НЯВЛ и вызванных лечением СНЯ не различались между группами; частота наиболее распространенных НЯВЛ также была одинаковой в обеих группах лечения. У четырёх участников, исходно имевших предиабет и получавших нефекон, в течение 9-месячного периода лечения развился манифестный диабет [24].

**Качество доказательств.** Доказательства среднего качества подтверждают пользу лечения пациентов с IgA-N нефеконом при его использовании вместе с оптимизированной по мнению врача, максимально переносимой терапией иРАС (Дополнительная таблица S4). В двух исследованиях – NEFIGAN и NefIgArd – нефекон сравнивали с плацебо в течение 9 месяцев, на протяжении которых все пациенты получали оптимизированную по мнению врача, максимально переносимую терапию иРАС [24, 28]. Эти исследования продемонстрировали согласованные результаты в общей сложности у 480 пациентов. В обоих исследованиях получены высокого качества доказательства того, что лечение нефеконом в течение 9 месяцев замедляет снижение рСКФ (разность средних: 5,4 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) и оказывает существенное влияние на снижение протеинурии (разность средних: 29%). В одном из исследований в дополнение к снижению протеинурии получены доказательства умеренного качества в отношении предотвращения снижения рСКФ, включая предотвращение развития почечной недостаточности или снижения рСКФ на  $\geq 30\%$  [28].

Из-за малого числа событий и, следовательно, невысокой точности оценки, имеются низкого качества доказательства того, что нефекон может незначительно влиять или вообще не влиять на риск тяжёлых инфекций или инфекций верхних дыхательных путей.

**Ценности и предпочтения.** Рабочая группа сочла, что большинство пациентов высоко оценит лечение, снижающее протеинурию, замедляющее потерю функции почек, и, как правило, хорошо переносится. Тем не менее, до начала приема нефекон медицинским работникам следует информировать пациентов о потенциальных нежелательных явлениях, связанных с системной абсорбцией будесонида.

**Использование ресурсов и затраты.** На момент написания этих Рекомендаций нефекон был одобрен к применению лишь в ограниченном числе

стран с высокой распространенностью IgA-N. Более того, стоимость нефекон такова, что его широкое использование в условиях ограниченных ресурсов маловероятно, и поэтому глобальное внедрение данной рекомендации, вероятно, будет крайне неоднородным. Другие, менее дорогостоящие формы будесонида не изучались в соответствии со строгими стандартами РКИ и поэтому не могут быть рекомендованы для лечения IgA-N.

**Соображения, касающиеся внедрения.** Лечение нефеконом не требует специального мониторинга, однако ввиду потенциальной частичной системной абсорбции будесонида, медицинским работникам следует знать о возможности развития нежелательных явлений, связанных с системным действием глюкокортикоидов. Как правило, это легкие нежелательные явления и они полностью обратимы после отмены нефекон. У лиц с предиабетом может ухудшаться контроль гликемии, поэтому целесообразен более интенсивный мониторинг уровня глюкозы в крови во время лечения нефеконом. Следует исключить латентные инфекции, например, вирусный гепатит и туберкулез. После прекращения лечения нефеконом наблюдались увеличение протеинурии и снижение рСКФ. Варианты лечения включают повторный 9-месячный курс или поддерживающий прием нефекон в низкой дозе, однако данные о продленном применении нефекон на сегодняшний день отсутствуют. В качестве альтернативы пациентам можно предложить другой препарат для лечения IgA-N или участие в клиническом исследовании.

### Обоснование

Существует обширная доказательная база, подтверждающая патогенетическую связь между лимфоидной тканью, ассоциированной со слизистыми оболочками, в особенности слизистой кишечника, и продукцией патогенных форм IgA и образованием иммунных комплексов при IgA-N [29].

В клинических исследованиях NEFIGAN и NefIgArd было показано, что 9-месячный курс нефекон в дополнение к иРАС приводит к значительному снижению протеинурии, а исследование NefIgArd продемонстрировало, что это снижение протеинурии ассоциировано с положительным эффектом в отношении рСКФ через 2 года. В работе, изучавшей изменение биомаркеров в рамках исследования NEFIGAN, было показано, что прием нефекон в дозе 16 мг/сут приводит к значительному снижению уровня патогенных форм IgA (измеряли содержание  $\gamma$ -IgA1) и IgA-ИК, а также к изменению паттерна сывороточных цитокинов, хемокинов и маркеров активации лимфоцитов, что согласуется с воздействием на иммунную систему кишечника, участвующую в продукции IgA [30].

Благоприятный эффект в отношении патогенных форм IgA и IgA-ИК, экскреции белка с мочой

и скорости снижения рСКФ означает, что нефекон может модулировать ранние этапы патогенеза IgA-N. Кроме того, нежелательные явления при приеме нефекона в исследовании NefIgArd были в основном легкими и обратимыми, что согласуется с частичной системной абсорбцией будесонида. Остается неясным вклад этой системной абсорбции в модуляцию IgA-N, включая потенциальное системное противовоспалительное действие. Рабочая группа полагает, что потенциальное воздействие нефекона на ранние этапы иммунопатогенеза IgA-N служит достаточным основанием для рассмотрения вопроса о его применении у большинства пациентов с IgA-N, имеющих риск прогрессирующей потери функции почек. Воздействие на иммунопатогенез заболевания является целью ведения всех иммуноопосредованных гломерулярных болезней, включая IgA-N.

Увеличение протеинурии и снижение рСКФ, наблюдавшиеся в исследовании NefIgArd после отмены нефекона, позволяют предположить, что IgA-N, как и большинство других иммуноопосредованных гломерулярных болезней, вероятно, требует более длительной иммуномодуляции. Остается неясным, означает ли это необходимость повторных курсов лечения тем или иным препаратом или поддерживающей терапии, которая часто применяется при других гломерулярных болезнях.

**Рекомендация 1.4.3.2:** При отсутствии доступа к нефекону мы предлагаем проводить лечение пациентов с IgA-N и риском прогрессирующей потери функции почек с применением системных глюкокортикоидов в ограниченных дозах в сочетании с антимикробной профилактикой (2B).

**Практический совет 1.4.3.2:** Схема применения системных глюкокортикоидов в ограниченной дозе:

- Метилпреднизолон (или эквивалент) в дозе 0,4 мг/кг/сут (максимум 32 мг/сут) в течение 2 месяцев с последующим снижением дозы на 4 мг/сут каждый месяц, общая продолжительность лечения 6-9 месяцев.
- Конверсия дозы метилпреднизолона в часто используемые формы системных глюкокортикоидов осуществляется следующим образом: 1 мг метилпреднизолона эквивалентен 1,25 мг преднизона или преднизолона.
- Лечение системными глюкокортикоидами должно включать антимикробную профилактику против *Pneumocystis jirovecii* и противовирусную профилактику у носителей вируса гепатита В, а также гастропротективную терапию и профилактику остеопороза в соответствии с национальными рекомендациями.

**Практический совет 1.4.3.3:** Факторы, повышающие риск токсичности системных глюкокортикоидов:

- рСКФ <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>
- Сахарный диабет и предиабет
- Ожирение
- Латентные инфекции (например, вирусные гепатиты и туберкулез)
- Язвенная болезнь в стадии обострения
- Неконтролируемые психические заболевания
- Остеопороз
- Катаракта

Крупнейшим доступным РКИ системных глюкокортикоидов является исследование TESTING (Терапевтический эффект стероидов при IgA нефропатии во всем мире). Все 503 участника этого исследования были пациентами с высоким риском прогрессирования заболевания. На момент рандомизации средний уровень протеинурии на фоне оптимизированной поддерживающей терапии у пациентов составлял 2,46 г/сут, средняя рСКФ – 61,5 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>; 95% из них имели азиатское происхождение. Применение полной дозы метилпреднизолона в соответствии с первоначальным протоколом исследования TESTING было связано с неприемлемым риском нежелательных явлений, особенно инфекций. Исследование пришлось приостановить, в оставшейся части исследования применялась более низкая доза метилпреднизолона в сочетании с антимикробной профилактикой. Около половины участников исследования получали стандартную полную дозу; среди остальных пациентов большинство получили ограниченную дозу. Применение сниженной дозы метилпреднизолона было связано со значительно меньшей, по сравнению с плацебо, частотой следующих событий: снижения рСКФ на 40%, почечной недостаточности или смерти от заболевания почек. Частота СНЯ, включая меньшую частоту инфекций, требующих госпитализации, при применении ограниченной дозы метилпреднизолона в сочетании с антимикробной профилактикой была ниже, чем при применении полной дозы, однако 1 пациент умер от инфекционных осложнений.

#### Ключевая информация

**Баланс пользы и вреда.** Польза. В группе участников исследования TESTING, получавших метилпреднизолон в ограниченной дозе, было отмечено значительное снижение частоты достижения комбинированной первичной конечной точки (снижение рСКФ на 40%, почечная недостаточность или смерть от заболевания почек) по сравнению с получавшими плацебо (7/121 событий против 22/120 событий; HR: 0,24; 95% ДИ: 0,10-0,58; P=0,002) [31]. В целом среднегодовой темп снижения рСКФ составил -0,7 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в год в группе ограниченной дозы метилпреднизолона и -3,0 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в год в группе плацебо (разность средних: 2,3 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в год; 95% ДИ: 0,0-4,6 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в год; P=0,05). Средняя межгрупповая

разница в общей скорости снижения рСКФ за 3 года, рассчитанная с использованием линейной сплайн-модели, составила 2,9 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в год (95% ДИ: 0,6-5,2 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в год;  $P=0,01$ ). Средняя разница в снижении протеинурии и рСКФ от исходного уровня между двумя группами через 12 месяцев составила -1,15 г/сут и 7,9 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> ( $P<0,001$ ), соответственно. Положительный эффект в отношении протеинурии и рСКФ нивелировался со временем после отмены метилпреднизолона. Эти данные расходятся с отсутствием пользы от системных глюкокортикоидов (метилпреднизолон в/в в дозе 1 г/сут в течение 3 дней в начале 1, 3 и 5 месяцев и преднизолон перорально в дозе 0,5 мг/кг/48 ч в остальные дни) в исследовании STOP-IgAN (Поддерживающая против иммуносупрессивной терапии для лечения прогрессирующей IgA нефропатии) в отношении времени до первого достижения той же комбинированной конечной точки, что и в исследовании TESTING, при медиане наблюдения 7,4 года (межквартильный диапазон: 5,7-8,3 года) [32, 33]. Два других небольших исследования, опубликованных в 2009 г., включали в общей сложности 160 пациентов, в обоих оценивалась терапия ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) с преднизолоном или без него [34, 35]. В каждом из этих исследований было обнаружено, что у лиц, получавших преднизолон, риск прогрессирования заболевания был ниже.

**Вред.** Протокол исследования TESTING был пересмотрен, когда стало очевидно, что применение более высокой дозы метилпреднизолона (0,6-0,8 мг/кг/сут в течение 2 месяцев, максимум 48 мг/сут, со снижением на 8 мг/сут каждый месяц до достижения общей продолжительности лечения 6-8 месяцев) связано с неприемлемым риском вреда [36]. Количество пациентов, имевших хотя бы одно СНЯ, было больше в группе метилпреднизолона по сравнению с плацебо (11% против 3%), главным образом из-за большего числа госпитализаций (10% против 3%) и серьезных инфекций (7% против 1%) [36]. Увеличение доли пациентов, имевших хотя бы одно СНЯ, происходило преимущественно за счет группы с полной дозой метилпреднизолона (16% против 3% в группе плацебо), нежели группы с ограниченной дозой (5% против 3% в группе плацебо). Четыре случая СНЯ закончились летальным исходом; все они наблюдались в группе метилпреднизолона (1,6%) и были связаны с инфекционными осложнениями, в том числе три СНЯ в группе полной дозы (2,2%), и одно – в группе ограниченной дозы (0,8%). За 3 года исследования STOP-IgAN у большего числа пациентов в группе системных глюкокортикоидов по сравнению с группой поддерживающей терапии наблюдались тяжелые инфекции, нарушение толерантности к глюкозе и увеличение веса >5 кг в первый год лечения [32, 37].

**Качество доказательств.** Доказательства среднего качества подтверждают пользу терапии системными глюкокортикоидами, хотя качество доказательств в отношении риска инфекций оценивается как низкое (Дополнительная Таблица S6 [31-37]). Различные схемы назначения системных глюкокортикоидов у пациентов с IgA-N оценивались в четырех исследованиях (за исключением исследований нефекона) [33-37]. Крупнейшее из них, исследование TESTING (n=503), было проведено в основном на китайской популяции (75% пациентов, плюс еще 19% пациентов из Южной и Юго-Восточной Азии), тогда как ранние исследования проводились в более расово разнообразных популяциях. В целом на основании этих исследований получены доказательства среднего качества в пользу того, что терапия системными глюкокортикоидами снижает риск развития почечной недостаточности (отношение рисков, ОР: 0,42; 95% ДИ: 0,17-1,03; 4 исследования), снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) на  $\geq 50\%$  (ОР: 0,62; 95% ДИ: 0,45-0,84; исследование TESTING) и удвоения уровня сывороточного креатинина (ОР: 0,22; 95% ДИ: 0,07-0,76; 2 исследования), наряду с доказательствами высокого качества в пользу того, что системные глюкокортикоиды в сочетании с поддерживающей терапией замедляют ежегодное снижение СКФ (разность средних: 5,4 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в год; 95% ДИ: 2,3-8,6 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в год; 2 исследования). Ввиду малого числа событий и связанной с этим низкой точности оценок, качество доказательств в отношении влияния системных глюкокортикоидов на общую смертность (при среднем периоде наблюдения около 2,5 лет) оценивается как очень низкое. Существуют доказательства низкого качества в отношении того, что системные глюкокортикоиды могут увеличивать частоту полных ремиссий (ОР: 1,78; 95% ДИ: 1,09-2,89; с серьезной несогласованностью между 4 исследованиями). Доказательства в отношении влияния глюкокортикоидов (в ограниченной дозе) на риск инфекций, согласно исследованию TESTING, также характеризуются низкой степенью качества (ОР: 2,31; 95% ДИ: 0,61-8,74).

**Ценности и предпочтения.** Рабочая Группа сочла, что большинство пациентов высоко оценит лечение, которое снижает протеинурию, замедляет потерю функции почек и в целом хорошо переносится. Рекомендуемая схема ограниченных доз системных глюкокортикоидов в сочетании с соответствующей антимикробной профилактикой позволила снизить частоту инфекций и госпитализаций по сравнению с более высокими дозами в исследовании TESTING; тем не менее, несмотря на эти меры, был зарегистрирован один летальный исход, связанный с инфекцией. Рабочая Группа обращает внимание на то, что в исследовании TESTING не наблюдались характерных для системных глюкокортикоидов метаболических, косметических и нейропси-

хиатрических осложнений, однако они отмечены в других исследованиях применения системных глюкокортикоидов при IgA-N [32, 37, 38]. По мнению Рабочей Группы, эти хорошо известные побочные эффекты могут обуславливать выбор пациентами других методов лечения, отличных от применения системных глюкокортикоидов, при их наличии и доступности. Медицинским работникам следует подробно обсуждать риски и преимущества системных глюкокортикоидов, принимая во внимание индивидуальные особенности пациента, которые могут повышать риск токсичности (см. Практический совет 1.4.3.3). Также необходимо информировать пациентов о том, что для поддержания ремиссии заболевания вероятно потребуются повторные курсы системных глюкокортикоидов, поскольку в исследовании TESTING после отмены метилпреднизолона наблюдалось увеличение протеинурии и снижение рСКФ.

**Использование ресурсов и затраты.** Системные глюкокортикоиды включены в Примерный перечень основных лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения (2019 [39]) и, как правило, широко доступны и недороги во всех странах с высокой распространенностью IgA-N. Вследствие этого их использование вероятнее в условиях ограниченных ресурсов, где зачастую ограничен доступ к недавно одобренным методам лечения.

**Соображения, касающиеся внедрения.** Медицинские работники должны проводить индивидуальную оценку риска прогрессирования заболевания и риска токсичности, связанной с лечением системными глюкокортикоидами. Медицинские работники могут принять решение не рассматривать системные глюкокортикоиды в качестве варианта лечения для пациентов с определенными клиническими характеристиками, которые подвергают их более высокому риску токсичности, связанной с лечением (см. Практический совет 1.4.3.3), особенно если есть другие легкодоступные варианты. Медицинские работники должны учитывать, что, как и в ситуации с нефекон, в исследовании TESTING наблюдалось увеличение протеинурии и снижение рСКФ после отмены метилпреднизолона. Это позволяет предположить, что IgA-N, как и большинство других иммуноопосредованных гломерулярных болезней, вероятно требует более длительной иммуномодуляции. Остается неясным, означает ли это в случае IgA-N необходимость повторных курсов лечения тем или иным препаратом или поддерживающей терапии, которая применяется при других гломерулярных болезнях. Повторные курсы системных глюкокортикоидов, даже в ограниченной дозе, использовавшейся в исследовании TESTING, помимо острых метаболических, косметических и нейropsychиатрических побочных эффектов, подвергают пациентов риску отдаленных осложнений,

связанных с воздействием системных стероидов, таких как заболевания костей и метаболический синдром.

### Обоснование

Первоначальная серия небольших плацебо-контролируемых РКИ подтвердила большее снижение протеинурии при применении системных глюкокортикоидов по сравнению с поддерживающей терапией, с унифицированным применением иРАС или без него [40-42]. Однако достоверность оценок эффективности и токсичности в этих исследованиях низка из-за малого размера выборки. Исследование STOP-IgAN, в которое включали лиц европейского происхождения, не смогло продемонстрировать пользу системных глюкокортикоидов (или комбинированной иммуносупрессии) в отношении конечных точек по СКФ [32, 33], в то время как более крупное исследование TESTING, проведенное на почти исключительно азиатской популяции, показало значительное снижение частоты достижения комбинированной первичной почечной конечной точки (снижение рСКФ на 40%, почечная недостаточность или смерть от заболевания почек) при применении метилпреднизолона [31]. Исходные характеристики пациентов, включенных в эти два исследования, различаются (см. Таблицу 2), что может объяснять различия как в темпах снижения рСКФ от исходного уровня, зарегистрированных в ходе исследований, так и в полученных показателях эффективности системных глюкокортикоидов.

Ряд факторов повлиял на решение Рабочей Группы рекомендовать нефекон в качестве препарата первой линии для лечения IgA-N, несмотря на то, что результаты исследования TESTING продемонстрировали убедительную краткосрочную пользу системных глюкокортикоидов при IgA-N. Значимым ограничением стало отсутствие популяционного разнообразия в исследовании TESTING, а также расхождение его результатов с данными других исследований эффективности системных глюкокортикоидов при IgA-N. Кроме того, хотя системные глюкокортикоиды, бесспорно, относятся к эффективным противовоспалительным средствам, их способность модулировать ранние этапы иммунопатогенеза IgA-N остается неподтвержденной. Рабочая Группа полагает, что снижение уровней патогенных форм IgA и IgA-ИК является желаемой целью терапии IgA-N. И, наконец, было принято во внимание, что хорошо известные многочисленные острые и хронические побочные эффекты системных глюкокортикоидов являются тем, чего большинство пациентов, вероятно, предпочли бы избежать при наличии такой возможности.

Вместе с тем Рабочая Группа признает, что во многих регионах мира системные глюкокортикоиды могут оставаться единственным доступным для большинства пациентов методом лечения.

**Практический совет 1.4.3.4: другие изученные методы фармакотерапии IgA-H:**

- Эффективность ряда препаратов изучалась, как правило, в небольших исследованиях с ограниченными выборками, и убедительных доказательств их пользы при IgA-H получено не было (Рисунок 4).

Препараты	Предложения по использованию	Примечания
Антиагреганты	Не рекомендуется	Нет документированных доказательств эффективности
Антикоагулянты	Не рекомендуется	Нет документированных доказательств эффективности
Азатиоприн	Не рекомендуется	Нет доказательств эффективности ни в качестве монотерапии, ни в комбинации с глюкокортикоидами
Циклофосфамид	Не рекомендуется	За исключением быстро прогрессирующей IgA-H
Ингибиторы кальциневрина	Не рекомендуется	Нет документированных доказательств эффективности
Ритуксимаб	Не рекомендуется	Нет документированных доказательств эффективности
Рыбий жир	Не рекомендуется	Пациентам, желающим принимать рыбий жир, следует рекомендовать дозу и форму препарата, которые применялись в опубликованных клинических исследованиях, продемонстрировавших его эффективность.
Микофенолата мопетил (ММФ)	<b>Китайские пациенты</b> У тех, у кого рассматривается применение глюкокортикоидов, ММФ может использоваться в качестве стероид-сберегающего средства	В Китае было проведено три РКИ: первое из Гонконга (n=40, eGFR ~51 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ) показало значительное снижение средневременной протеинурии после добавления ММФ (1,5–2,0 г/сут в течение 6 месяцев) к СМП у пациентов с протеинурией > 1 г/сут. [1] Шестилетнее наблюдение показало меньший уклон снижения рСКФ и более низкую вероятность развития почечной недостаточности у пациентов, получавших ММФ. [2] Второе исследование, проведенное в провинции Цзянсу (n=176, рСКФ >90 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ), показало, что ММФ в сочетании с низкими дозами глюкокортикоидов (0,4–0,6 мг/кг/сут преднизона) в течение 6 месяцев не уступает стандартным дозам глюкокортикоидов (0,8–1,0 мг/кг/сут) для лечения IgA-H с пролиферативными гистологическими поражениями (поражения E или C с некрозом или без него) при биопсии почки и протеинурией > 1,0 г/сут. [3] В группе комбинированной терапии было значительно меньше побочных эффектов, связанных с глюкокортикоидами. Третье исследование из Гуандуна (n=170, рСКФ 50 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ) показало, что ММФ (первоначально 1,5 г/сут в течение 12 месяцев, затем 0,75–1,0 г/сут в течение не менее 6 месяцев) и СМП снижали частоту первичного комбинированного исхода (удвоение уровня креатинина в сыворотке крови, почечная недостаточность или смерть по почечной или сердечно-сосудистой причине, aHR 0,23; 95% ДИ, 0,09–0,63) и прогрессирования ХБП (aHR 0,23; 95% ДИ, 0,1–0,57) по сравнению с монотерапией СМП. [4] ММФ хорошо переносился во всех 3 испытаниях.
	<b>Пациенты не-китайского происхождения</b> Недостаточно данных в поддержку использования ММФ	В трех небольших РКИ по применению ММФ у пациентов не-китайского происхождения не было получено доказательств эффективности монотерапии ММФ: эти исследования были проведены в Бельгии (n = 34, клиренс инулина ~71 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ), [5] Нью-Йорке (n=32, рСКФ ~39 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> и присутствие гломерулосклероза или тубулоинтерстициальной атрофии и фиброза в биоптате почки, отражающих уже сравнительно продвинутое ХБП)[6] и США/Канаде (n=44, рСКФ >90 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , ММФ по сравнению с омега-3 жирными кислотами). [7]
Гидроксихлорохин	<b>Китайские пациенты</b> У пациентов с сохраняющимся высоким риском прогрессирования несмотря на оптимальную поддерживающую терапию	В небольшом краткосрочном РКИ, проведенном в Китае, гидроксихлорохин применяли у пациентов с протеинурией 0,75–3,5 г/сутки на фоне оптимизированной терапии иАПФ/БРА, к 6 месяцам протеинурия снижалась на 48% в группе лечения по сравнению с 10% в группе плацебо. [8]
	<b>Пациенты не-китайского происхождения</b> Недостаточно данных в поддержку использования в этой популяции	Применение гидроксихлорохина у пациентов не-китайского происхождения не исследовалось.

**Рисунок 4 | Другие изученные методы фармакотерапии иммуноглобулин при IgA нефропатии (IgA-H).** <sup>1</sup>Tang и др. [43], <sup>2</sup>Tang и др. [44], <sup>3</sup>Нои и др. [38], <sup>4</sup>Нои и др. [45], <sup>5</sup>Maes и др. [46], <sup>6</sup>Frisch и др. [47], <sup>7</sup>Ногг и др. [48], <sup>8</sup>Liu и др. [49]. БРА, блокатор рецепторов ангиотензина II; ДИ, доверительный интервал; иАПФ, ингибитор ангиотензин-превращающего фермента; РКИ, рандомизированное контролируемое исследование; рСКФ, расчетная скорость клубочковой фильтрации; СМП, стандарт медицинской помощи; ХБП, хроническая болезнь почек; aHR, скорректированный коэффициент риска.

**Практический совет 1.4.3.5: тонзиллэктомия при IgA-N:**

- Согласно многочисленным, преимущественно ретроспективным, японским исследованиям, тонзиллэктомия сама по себе или в сочетании с пульс-терапией глюкокортикоидами может увеличивать почечную выживаемость и повышать вероятность достижения частичной или полной ремиссии гематурии и протеинурии (Дополнительная Таблица S5 [50-54]) [40, 50-52, 54, 55].
- Японское общество нефрологов рекомендует тонзиллэктомию как саму по себе, так и в сочетании с пульс-терапией глюкокортикоидами для лечения пациентов с IgA-N.
- Тонзиллэктомию не следует применять для лечения IgA-N у пациентов не-японского происхождения.

**1.4.4 Коррекция последствий вызванной IgA-N потери нефронов**

Прогрессирующая и значительная потеря нефронов вне зависимости от вызвавшей ее причины запускает и поддерживает в сохранившихся нефронах каскад реакций, которые изначально носят адаптивный, а впоследствии – дезадаптивный характер, что ускоряет дальнейшую гибель нефронов [56]. Кроме того, протеинурия, возникающая вследствие повреждения клубочков, ускоряет потерю нефронов за счет прямой активации и последующего повреждения клеток канальцевого эпителия, что способствует развитию тубулоинтерстициального воспаления и фиброза [57]. Эти процессы усугубляют повышенный риск системной артериальной гипертензии, и в совокупности указанные механизмы обуславливают существенное возрастание риска сердечно-сосудистых заболеваний [58].

**Практический совет 1.4.4.1: рекомендации по модификации образа жизни и целевым уровням артериального давления для всех пациентов с IgA-N приведены в Практическом совете 1.4.2.2.**

**Рекомендация 1.4.4.1: всем пациентам с IgA-N следует назначать оптимизированную максимально переносимую дозу ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) или блокатора рецептора ангиотензина II (БРА) (1B).**

**Практический совет 1.4.4.2: Факторы, которые следует учитывать перед назначением иАПФ или БРА:**

- Всем пациентам с IgA-N следует назначать иАПФ или БРА в максимально переносимой дозе при отсутствии противопоказаний, таких как низкое артериальное давление, двусторонний стеноз почечных артерий или

гиперкалиемия (особенно на поздних стадиях ХБП).

- Поскольку иАПФ и БРА не воздействуют на специфические для IgA-N механизмы потери нефронов, их применение не должно препятствовать одновременному назначению терапии, направленной на эти механизмы или на воспалительный процесс в клубочках, как указано в разделе 1.4.3, у пациентов, которым эта терапия, вероятно, принесет пользу.

*Данная рекомендация основана на обширной доказательной базе, полученной для протеинурической ХБП и свидетельствующей о том, что терапия иРАС снижает риск прогрессирования до почечной недостаточности. Данные, полученные непосредственно для IgA-N, хотя и не столь обширны, но согласуются с этими наблюдениями. По мнению Рабочей Группы, рекомендация уровня 1 оправдана, так как эффективность иРАС последовательно продемонстрирована для различных заболеваний почек, при этом профиль безопасности препаратов данной группы характеризуется низким риском вреда, а основания для иного подхода именно при IgA-N отсутствуют.*

**Ключевая информация**

**Баланс пользы и вреда.** Польза. Эпидемиологические исследования крупных когорт пациентов с IgA-N в Северной Америке, Азии и Европе неизменно определяют стойкое увеличение протеинурии как независимый фактор риска прогрессирования заболевания [17-19]. Согласно ретроспективным данным из крупных регистров, у пациентов с IgA-N, получавших иАПФ, ежегодная скорость снижения функции почек была ниже, чем у таких же пациентов, не получавших иАПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) [17]. Антипротеинурический эффект БРА у пациентов с нормальным артериальным давлением и протеинурией был оценен в мета-анализе восьми исследований с участием 866 пациентов с ХБП. По сравнению с контрольной группой, применение БРА было связано со значительным снижением экскреции белка с мочой как у пациентов с диабетом и умеренно повышенной альбуминурией, так и у пациентов без диабета с нефропатией и явной протеинурией. Этот эффект неизменно воспроизводился как в западных, так и в азиатских популяциях [59]. Во включенном в мета-анализ небольшом исследовании 32 пациента с IgA-N в возрасте 18-54 лет, с нормальным артериальным давлением, протеинурией 1-3 г/сут и нормальной функцией почек (клиренс креатинина >80 мл/мин) были рандомизированы в четыре группы лечения: верапамил 120 мг/сут, трандолаприл 2 мг/сут, кандесартан 8 мг/сут и плацебо [60]. Антипротеинурический ответ в группах трандолаприла и кандесартана был сходным (-38% и -40% соответственно) и значительно превышал таковой в группе верапамила ( $P < 0,01$ ). В РКИ с участием

44 пациентов с IgA-N была продемонстрирована польза иАПФ (эналаприла) в отношении замедления прогрессирования заболевания почек (лучшая почечная выживаемость и снижение протеинурии) по сравнению с эквивалентным контролем артериального давления с помощью альтернативных антигипертензивных препаратов (нифедипин, амлодипин, атенолол, диуретики и доксазозин) [17]. В РКИ с участием 109 азиатских пациентов с IgA-N было показано большее снижение протеинурии и меньшая степень ухудшения функции почек на фоне приема БРА (валсартан) по сравнению с плацебо [61]. В мета-анализе индивидуальных данных 830 пациентов из 11 РКИ было установлено, что снижение протеинурии при IgA-N связано с меньшим риском удвоения уровня сывороточного креатинина, наступления почечной недостаточности или смерти, причем этот эффект был неизменным во всех исследованиях и не зависел от наличия или отсутствия артериальной гипертензии [20]. Снижение протеинурии также уменьшает сердечно-сосудистый риск в общей популяции пациентов с ХБП [62, 63].

**Вред.** Нет доказательств того, что профиль безопасности иРАС (например, частота развития ангионевротического отека, ортостатической гипотензии или нежелательных лекарственных реакций) у пациентов с IgA-N отличается от такового у пациентов с другими формами ХБП; более того, имеются данные, свидетельствующие об их сходстве. Пациентам с исходно нормальным артериальным давлением иРАС следует назначать с осторожностью, возможный подход изложен в разделе «Соображения, касающиеся внедрения».

**Качество доказательств.** Доказательства среднего качества подтверждают, что снижение протеинурии на фоне терапии иРАС замедляет прогрессирование ХБП у пациентов с IgA-N. Для общей популяции пациентов с ХБП имеются доказательства высокого качества, подтверждающие пользу снижения протеинурии для замедления прогрессирования болезни почек [81]. Рабочая Группа не видит априорных оснований полагать, что этот обширный массив доказательств неприменим к пациентам с IgA-N. Ограниченные данные, специфичные для пациентов с IgA-N, предоставляют доказательства низкого качества в отношении клинических эффектов иРАС и доказательства низкого или среднего качества в отношении улучшения промежуточных результатов (Дополнительная Таблица S7). В одном исследовании с малым числом событий, обусловившим низкую точность оценок, получены доказательства низкого качества в отношении отсутствия влияния иРАС на риск развития почечной недостаточности или удвоения уровня сывороточного креатинина (ОР: 0,25; 95% ДИ: 0,03-2,21) [61]. Еще в одном небольшом исследовании получены доказательства низкого качества (также ввиду низкой точности)

отсутствия влияния иРАС на частоту достижения полной ремиссии протеинурии (ОР: 5,29; 95% ДИ: 0,27-102,49) [64]. Вместе с тем три исследования предоставили доказательства среднего качества в отношении того, что иРАС приводят к снижению протеинурии (разность средних: -0,73 г/сут; 95% ДИ: от -1,06 до -0,39 г/сут), и доказательства низкого качества (с низкой точностью) того, что иРАС могут способствовать поддержанию клиренса креатинина (разность средних: 7,0 мл/мин; 95% ДИ: от 0,6 до 14,5 мл/мин) [60, 61, 64].

**Ценности и предпочтения.** По мнению Рабочей Группы, большинство пациентов выше оценит потенциальные преимущества антипротеинурической терапии, нежели связанные с лечением возможные риски. Вместе с тем более молодые пациенты с исходно низким или нормальным артериальным давлением могут ниже оценить ожидаемую пользу иРАС ввиду опасений развития ортостатической гипотензии.

**Использование ресурсов и затраты.** Согласно данным Глобальной обсерватории здравоохранения ВОЗ, иАПФ широко, хотя и не равномерно, доступны в регионах с высокой распространенностью IgA-N [65]. Вместе с тем важно отметить, что в некоторых странах назначение иРАС нормотензивным пациентам с протеинурией хотя и является широко распространенной практикой, не всегда покрывается страховыми компаниями.

**Соображения, касающиеся внедрения.** При назначении иРАС пациентам с нормальным артериальным давлением крайне важно начинать терапию с низких доз и повышать их под контролем, стремясь к достижению максимально переносимой дозы иАПФ или БРА. Это необходимо для достижения максимального антипротеинурического эффекта при минимизации побочных эффектов, в первую очередь ортостатической гипотензии. Максимально переносимая доза зачастую оказывается ниже рекомендованной максимальной дозы. Данные РКИ об эффективности или безопасности двойной блокады РАС с использованием комбинации иАПФ и БРА при IgA-N отсутствуют. Анализ *post hoc* исследования STOP-IgAN не выявил дополнительных преимуществ двойной блокады [66].

## Обоснование

Основная масса проанализированных доказательств свидетельствует о том, что применение иРАС для контроля артериального давления и протеинурии у пациентов с протеинурической ХБП обеспечивает преимущества в отношении долгосрочной почечной выживаемости [67-75]. Хотя исследований, проведенных именно на пациентах с IgA-N, меньше, в целом они подтверждают ценность применения иРАС при IgA-N. В двух исследованиях не обнаружена польза иРАС у пациентов с IgA-N в отношении развития почечной недостаточности, удвоения уровня креа-

тинина сыворотки или полной ремиссии, при этом доказательства характеризуются низким качеством [61, 64]. Однако эти же два исследования, наряду с еще одним исследованием [60], предоставляют доказательства среднего качества того, что иРАС приводят к снижению протеинурии у пациентов с IgA-H. Также важным соображением для применения иРАС у пациентов с IgA-H, которым может рассматриваться назначение новых препаратов, является то, что во всех исследованиях IgA-H новые препараты назначались в дополнение к базисной терапии иРАС. Остается открытым важный вопрос, нуждаются ли новые препараты в обязательной комбинации с иРАС, учитывая, что в настоящее время именно их сочетание служит основой для одобрения регулируемыми органами.

**Рекомендация 1.4.4.2: мы предлагаем назначать спарсентан пациентам с IgA-H и риском прогрессирующей потери функции почек (2B).**

**Практический совет 1.4.4.3: Факторы, которые следует учитывать перед назначением спарсентана пациентам с IgA-H**

- Спарсентан является двойным антагонистом рецепторов эндотелина и рецептора ангиотензина II (ДАРЭРА) и не должен назначаться одновременно с ингибиторами ренин-ангиотензиновой системы (иРАС), поскольку спарсентан уже сочетается в одной молекуле иРАС и антагонист эндотелиновых рецепторов.
- Регистрационный статус спарсентана, зарегистрированные показания и доступность различаются в разных странах.

*Данная рекомендация основана на результатах единственного глобального рандомизированного двойного слепого исследования с активным контролем, включавшего 406 пациентов с IgA-H и риском прогрессирующей потери функции почек на фоне подтвержденной врачом оптимизированной терапии иРАС в максимально переносимой дозе. В исследовании сравнивали влияние спарсентана в дозе 400 мг и ирбесартана в дозе 300 мг на протеинурию и темп снижения рСКФ в течение 2 лет. На основании достижения первичной конечной точки – снижения протеинурии через 9 месяцев лечения спарсентаном по сравнению с ирбесартаном – спарсентан получил ускоренное одобрение FDA (США) в 2023 г. и условное регистрационное удостоверение EMA (Европа) в 2024 г. Результаты полного двухлетнего периода наблюдения подтвердили, что терапия спарсентаном приводит к замедлению темпа снижения рСКФ по сравнению с ирбесартаном.*

#### **Ключевая информация**

**Баланс пользы и вреда. Польза.** В исследование PROTECT (Исследование эффективности и безо-

пасности спарсентана при лечении пациентов с IgA нефропатией) [26, 76] было включено 406 пациентов (Таблица 2) с гистологически подтвержденной первичной IgA-H, протеинурией  $\geq 1,0$  г/сут на фоне подтвержденной врачом оптимизированной терапии иРАС в максимально переносимой дозе (все участники должны были получать как минимум половину от максимальной дозы иРАС) не менее 12 недель, исходной рСКФ  $\geq 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и контролируемым артериальным давлением [26, 76]. Дизайн исследования предусматривал оценку эффективности и безопасности спарсентана в дозе 400 мг один раз в сутки по сравнению с ирбесартаном в дозе 300 мг один раз в сутки для подтверждения гипотезы о том, что спарсентан приводит к большему снижению протеинурии и риска прогрессирования ХБП. Снижение отношения белок-креатинин мочи (ОБК) к 36-й неделе было статистически значимо выше в группе спарсентана (-49,8%) по сравнению с группой ирбесартана (-15,1%) (отношение скорректированных средних: 0,59; 95% ДИ: 0,51-0,69;  $P < 0,0001$ ). К 110-й неделе изменение ОБ/Кр от исходного уровня составило -42,8% (95% ДИ: от -49,8% до -35,0%) в группе спарсентана и -4,4% (95% ДИ: от -15,8% до 8,7%) в группе ирбесартана (отношение скорректированных средних: 0,60; 95% ДИ: 0,50-0,72). Терапия спарсентаном также замедляла темп снижения рСКФ по сравнению с ирбесартаном (-5,8 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> за 110 недель против -9,5 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> за 110 недель). Темп снижения рСКФ в отдаленном периоде за 2 года (недели 6-110) составил -2,7 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в год (95% ДИ: от -3,4 до -2,1 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в год) в группе спарсентана, что было статистически значимо меньше, чем в группе ирбесартана (-3,8 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в год; 95% ДИ: от -4,6 до -3,1 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в год) (разность: 1,1 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в год; 95% ДИ: 0,1-2,1 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в год;  $P = 0,037$ ). Общий темп снижения рСКФ за 2 года (день 1 – неделя 110) составил -2,9 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в год (95% ДИ: от -3,6 до -2,2 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в год) в группе спарсентана и -3,9 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в год (95% ДИ: от -4,6 до -3,1 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в год) в группе ирбесартана (разность: 1,0 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в год; 95% ДИ: от -0,03 до 1,94 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в год;  $P = 0,058$ ). Частота достижения комбинированной почечной конечной точки (снижение рСКФ на 40%, почечная недостаточность или смерть от всех причин) в группе спарсентана была ниже, чем в группе ирбесартана.

**Вред.** В исследовании PROTECT НЯВЛ были зарегистрированы у 93% пациентов в группе спарсентана и у 88% в группе ирбесартана. НЯВЛ, наблюдавшиеся чаще при приеме спарсентана (разница  $\geq 5$  процентных пунктов), включали головокружение (15% против 6%) и гипотензию (13% против 4%). Серьезные НЯВЛ отмечены у 37% пациентов в группе спарсентана и у 35% в группе ирбесартана; прекращение лечения в связи с НЯВЛ потребовалось 10% и 9% пациентов соответственно. Частота

периферических отеков и применения диуретиков была сопоставима в обеих группах, увеличения массы тела не наблюдалось. Что касается функции печени, то повышение уровня аланиновой и аспарагиновой аминотрансфераз  $\geq 3$  верхних границ нормы зарегистрировано у 2% пациентов, получавших спарсентан, и у 3% пациентов, получавших ирбесартан. Случаев лекарственного повреждения печени не выявлено ни в одной из групп.

**Качество доказательств.** В отношении эффекта спарсентана по сравнению с БРА (ирбесартаном) у пациентов с IgA-N получены доказательства среднего качества в единственном исследовании 3 фазы (Дополнительная Таблица S9 [26, 76]). Из-за малого числа событий качество доказательств в отношении влияния спарсентана на смертность от всех причин и развитие почечной недостаточности оценивается как очень низкое ввиду крайне низкой точности оценок. Вместе с тем получены доказательства среднего качества в отношении способности спарсентана существенно увеличивать вероятность достижения полной ремиссии (ОР: 2,70; 95% ДИ: 1,74-4,17); снижение качества доказательств обусловлено наличием данных из единственного исследования. Также получены доказательства среднего качества в отношении способности спарсентана снижать протеинурию (разность средних: -40%; 95% ДИ: от -50% до -28%). Что касается замедления темпа ежегодного снижения СКФ, то доказательства характеризуются низким качеством ввиду недостаточной точности оценок (разность средних: 1,0; 95% ДИ: от -0,03 до 1,94). Кроме того, получены доказательства низкого качества в отношении того, что риск нежелательных явлений при приеме спарсентана может не отличаться от такового при приеме ирбесартана (ОР: 1,06; 95% ДИ: 0,81-1,37). Снижение качества обусловлено непрямой характером доказательств: включение в анализ случаев коронавирусной инфекции в 2019, вероятно, нивелировало возможные различия в частоте нежелательных явлений, связанных с лечением.

**Ценности и предпочтения.** По мнению Рабочей Группы, большинство пациентов высоко оценят возможность лечения, которое снижает протеинурию, замедляет прогрессирование почечной недостаточности и в целом хорошо переносится. Вместе с тем медицинским работникам следует информировать женщин о повышении риска фетотоксичности, о необходимости контрацепции, если это актуально, и регулярного тестирования на беременность.

**Использование ресурсов и затраты.** По состоянию на 2024 г. спарсентан одобрен к применению лишь в ограниченном числе стран с высокой распространенностью IgA-N. Высокая стоимость препарата в сочетании с необходимостью его пожизненного приема, вероятно, будут существенно ограничивать его доступность в условиях низких ресурсов.

**Соображения, касающиеся внедрения.** В США в рамках стратегии оценки и смягчения рисков FDA

предписывает определять уровень трансаминаз и билирубина у всех пациентов, получающих спарсентан: перед началом терапии, ежемесячно в течение первых 12 месяцев и далее каждые 3 месяца на фоне лечения. В Европе такое требование отсутствует. Также необходимо тестирование на беременность до начала лечения, во время лечения и через месяц после его завершения. Женщинам детородного возраста следует использовать эффективные методы контрацепции до начала лечения, во время лечения и через месяц после завершения лечения спарсентаном.

### Обоснование

При IgA-N активируется система эндотелина, индуцирующая патофизиологический ответ, который в свою очередь усиливает реакции, связанные с активацией РАС [77]. Обе системы участвуют в развитии повреждения почек с помощью таких механизмов, как изменение внутриклубочковой гемодинамики, воспаление и фиброз. Соответственно, антагонисты эндотелиновых рецепторов в сочетании с иРАС приводят к снижению протеинурии и замедлению прогрессирования болезни почек, что было продемонстрировано в многочисленных доклинических моделях, включая мышиную модель IgA-N, а также в исследованиях на людях [78, 79].

В исследовании PROTECT лечение спарсентаном привело к более выраженному и устойчивому снижению протеинурии, чем применение только БРА [26, 76]. Использование в отчетах двух различных показателей изменения рСКФ было продиктовано требованиями разных регуляторных органов. В исследовании PROTECT были представлены темп снижения рСКФ в отдаленном периоде (т.е. скорость изменения рСКФ в период с 6-й по 110-ю неделю, запрошенный ЕМА) и общий темп снижения рСКФ за весь период двойного слепого лечения (т.е. с 1-го дня по 110-ю неделю, запрошенный FDA). Продолжаются дискуссии относительно выбора наиболее подходящего показателя, особенно для препаратов, способных вызывать острое транзиторное снижение рСКФ – в противоположность их благоприятному эффекту в отдаленном периоде, как это наблюдается при использовании иРАС, ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера-2 (иНГЛТ2) и спарсентана. Мета-регрессионный анализ индивидуальных данных из 66 РКИ показал, что общий темп снижения рСКФ обладал большей предсказательной ценностью и точностью в отношении удвоения уровня сывороточного креатинина, снижения рСКФ  $< 15$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> или развития почечной недостаточности, потребовавшей заместительной терапии [80]. В симуляционных исследованиях, однако, было показано, что при наличии острого транзиторного снижения рСКФ темп снижения в отдаленном периоде обладает более высокой стати-

стической мощностью для выявления эффекта, чем общий темп снижения. Это может объяснять, почему в исследовании PROTECT применение спарсентана привело к статистически значимому различию в темпах снижения рСКФ в отдаленном периоде, но не в общих темпах снижения рСКФ.

Критерием включения в исследование PROTECT было наличие персистирующей протеинурии, несмотря на предшествующую оптимизированную максимально переносимую терапию иРАС. Более выраженное снижение протеинурии и лучшее сохранение рСКФ на фоне двойной блокады ренин-ангиотензиновой и эндотелиновой систем с помощью ДАРЭРА позволяют предположить, что этот подход можно рассматривать как терапию первой линии для коррекции последствий вызванной IgA-N потери нефронов – в отличие от стратегии, при которой лечение начинают с монотерапии иРАС.

**Рекомендация 1.4.4.3: мы предлагаем назначать иНГЛТ2 пациентам с IgA-N и риском прогрессирующей потери функции почек (2B).**

**Практический совет 1.4.4.4: Факторы, которые следует учитывать перед назначением иНГЛТ2 пациентам с IgA-N:**

- Для включения в исследования EMPA-KIDNEY (Исследование защиты сердца и почек эмпагифлозином) или DAPA-CKD (Дапагифлозин и предотвращение неблагоприятных исходов хронической болезни почек) не требовалось, чтобы пациенты с IgA-N не менее 3 месяцев находились на оптимизированной максимально переносимой дозе иРАС.
- Пациенты с IgA-N, включенные в исследования EMPA-KIDNEY и DAPA-CKD, судя по их возрасту и уровню рСКФ на момент рандомизации, вероятно имели длительно протекающее заболевание, поэтому существует неопределенность в отношении ценности иНГЛТ2, особенно для более молодых пациентов с IgA-N и относительно сохранной функцией почек (рСКФ >60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) (см. Таблицу 2).

*Данная рекомендация основана на обширной доказательной базе, полученной в общей популяции пациентов с ХБП, и по своей сути согласуется с Клиническими практическими рекомендациями KDIGO 2024 по оценке и ведению хронической болезни почек [81]. Хотя данные по иНГЛТ2, специфичные для IgA-N, существуют, они были получены в популяции пациентов с IgA-N, не сопоставимой с пациентами, включаемыми в текущие сфокусированные на IgA-N клинические исследования 3 фазы.*

*Эти данные относятся к в целом к популяции пациентов более старшего возраста с ХБП более поздних стадий, к которым предъявлялись менее строгие требования в отношении соблюдения режима оптимизированной максимально переносимой терапии иРАС.*

### Ключевая информация

**Баланс пользы и вреда. Польза.** В общей популяции пациентов с ХБП преимущества иНГЛТ2 включают снижение риска прогрессирования болезни почек и острого повреждения почек (ОПП) [81]. В объединенном мета-анализе было также показано, что применение иНГЛТ2 у пациентов с ХБП связано со снижением риска достижения комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть или госпитализация по поводу сердечной недостаточности) на 23%, хотя число сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХБП без диабета было ограниченным [82, 83]. В исследованиях EMPA-KIDNEY [83, 84] и DAPA-CKD [85] применение иНГЛТ2 у пациентов с IgA-N приводило к снижению частоты потери функции почек. Однако пациенты в обоих исследованиях были в целом старше, имели ХБП более поздних стадий, и к ним предъявлялись менее строгие требования в отношении оптимизированной максимально переносимой терапии иРАС по сравнению с пациентами, обычно включаемыми в клинические исследования по IgA-N (Таблица 2).

**Вред.** В целом иНГЛТ2 хорошо переносятся. Риска гипогликемии нет, однако существует повышенный риск инфекций, особенно грибковых инфекций половых органов (как у мужчин, так и у женщин).

**Качество доказательств.** Доказательства высокого качества подтверждают пользу иНГЛТ2 в общей популяции пациентов с ХБП, что изложено в Клинических практических рекомендациях KDIGO 2024 по оценке и ведению хронической болезни почек [81]. Данные, касающиеся лечения непосредственно IgA-N, ограничены пациентами с IgA-N, включенными в исследования EMPA-KIDNEY и DAPA-CKD. Эти пациенты, судя по возрасту на момент рандомизации, вероятно, имели длительно протекающее заболевание и ХБП более поздних стадий; кроме того, данные о приверженности к оптимизированной максимально переносимой терапии иРАС не были точно известны (Таблица 2) [83, 86]. Таким образом, для пациентов с IgA-N в целом имеются доказательства среднего качества, основанные на экстраполяции данных высокого качества из общей популяции с ХБП, а также на прямых доказательствах среднего качества, полученных в подгруппе пациентов с IgA-N (Дополнительная Таблица S8). Данные, полученные в двух исследованиях иНГЛТ2, свидетельствуют о среднем качестве доказательств в отношении снижения риска прогрессирования заболевания почек (определяемого как снижение

рСКФ на 50%, стойко сниженная рСКФ, почечная недостаточность или смерть от почечной недостаточности) и о высоком качестве доказательств в отношении замедления ежегодного снижения СКФ (разность средних: 1,7 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в год; 95% ДИ: 1,1-2,3 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в год). В единственном исследовании дапаглифлозина получены доказательства среднего качества в отношении снижения вероятности развития почечной недостаточности (ОР: 0,30; 95% ДИ: 0,11-0,80) и протеинурии (разность средних: -26%; 95% ДИ: от -37% до -14%) [86]. Доказательства в отношении меньшего количества нежелательных явлений при приеме дапаглифлозина по сравнению с плацебо характеризуются низким качеством ввиду недостаточной точности оценок (ОР: 0,63; 95% ДИ: 0,39-1,02).

**Ценности и предпочтения.** По мнению Рабочей Группы, большинство пациентов с IgA-N, имеющих показания к назначению иНГЛТ2, предпочтут эту терапию благодаря доказанному снижению риска прогрессирования ХБП, ОПП и сердечно-сосудистых осложнений, а также благоприятному профилю безопасности. Вместе с тем медицинским работникам следует информировать пациентов о повышенном риске инфекций, прежде всего грибковых инфекций половых органов.

**Использование ресурсов и затраты.** Доступность иНГЛТ2 в мире существенно различается, особенно в странах с ограниченными ресурсами и высокой распространенностью IgA-N. Ожидается, что выход на рынок препаратов-дженериков иНГЛТ2 в ближайшие годы повысит их доступность и экономическую приемлемость.

**Соображения, касающиеся внедрения.** Начало приема иНГЛТ2 может сопровождаться обратимым снижением рСКФ, но не связано с риском ОПП или гиперкалиемии.

### Обоснование

Применение иНГЛТ2 при ХБП как с диабетом, так и без него имеет веские основания, опирающиеся на результаты крупных исследований отдельных препаратов этой группы и мета-анализов этих исследований. Экстраполяция этих данных на пациентов с IgA-N затруднена ввиду обсуждавшихся выше различий в возрасте и функции почек между исследуемыми популяциями. В связи с этим, по мнению Рабочей Группы, иНГЛТ2 следует рассматривать для пациентов с IgA-N и протеинурией  $\geq 0,5$  г/сут, что отличается от рекомендаций KDIGO 2024 по оценке и ведению ХБП [81] для заболеваний почек с диабетом и без него. иНГЛТ2 не должны использоваться в качестве замены терапии, модифицирующей течение IgA-N, а для пациентов с исходной рСКФ  $>60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и отсутствием других факторов риска (таких как диабет или сердечно-сосудистые заболевания) целесообразным может стать отказ от назначения иНГЛТ2.

## 1.5 Особые ситуации

**Практический совет 1.5.1: IgA-N с нефротическим синдромом:**

- В редких случаях первым проявлением IgA-N является нефротический синдром (включая отеки, и сочетание гипоальбуминемии и протеинурии нефротического уровня  $>3,5$  г/сут).
- В таких случаях отложение IgA в мезангии может сочетаться со светооптическими и электронно-микроскопическими признаками, соответствующими подоцитопатии, напоминающей болезнь минимальных изменений (БМИ).
- Остается неясным, является ли это специфическим “подоцитопатическим” вариантом IgA-N или сочетанием БМИ и IgA-N у одного пациента.
- Пациенты, у которых были выявлены депозиты IgA в мезангии, а также светооптические и электронно-микроскопические признаки соответствующие БМИ, должны получать лечение согласно рекомендациям по БМИ в главе 5 Клинических практических рекомендаций KDIGO по лечению гломерулярных болезней 2021 [15].
- Пациенты с нефротическим синдромом, у которых при морфологическом исследовании выявлена также картина мезангиопролиферативного гломерулонефрита, должны получать лечение в соответствии с теми же принципами, что и пациенты в группе высокого риска прогрессирующей потери функции почек вследствие IgA-N.
- Кроме того, у пациентов с IgA-N может наблюдаться протеинурия нефротического уровня без развития нефротического синдрома, что зачастую отражает сочетание IgA-N с вторичным фокальным и сегментарным гломерулосклерозом (например, при ожирении или плохо контролируемой артериальной гипертензии, или формирование выраженного гломерулосклероза и тубулоинтерстициального фиброза).

**Практический совет 1.5.2: IgA-N с острым повреждением почек (ОПП):**

- ОПП может развиваться у пациентов с IgA-N на фоне выраженной макрогематурии, которая нередко ассоциирована с инфекциями верхних дыхательных путей. При отсутствии улучшения функции почек в течение 2 недель после разрешения гематурии следует рассмотреть вопрос о выполнении повторной биопсии почки. Ведение пациентов с ОПП и макрогематурией в острый период должно быть направлено на поддерживающее лечение ОПП.

- IgA-N может манифестировать развитием ОПП как de novo (в дебюте), так в ходе естественного течения заболевания вследствие формирования быстро прогрессирующего гломерулонефрита (БПГН), часто с формированием большого числа полулуний, обычно в отсутствие макрогематурии. После исключения других причин БПГН, например ассоциированного с антителами к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА) васкулита (ААВ), или ассоциированной с антителами к гломерулярной базальной мембране (ГБМ) болезни, а также обратимых причин развития ОПП (например нефротоксичности лекарственных препаратов, а также частых причин преренального и постренального повреждения), биопсию почки следует выполнить как можно быстрее.

#### Практический совет 1.5.3: IgA-N с БПГН:

- Быстро прогрессирующей называют IgA-N, протекающую со снижением рСКФ на  $\geq 50\%$  за  $\leq 3$  месяца при условии, что другие причины БПГН (например ААВ и анти-ГБМ болезнь), а также обратимые причины (например нефротоксичность препаратов, а также частые причины развития пре- и постренального ОПП), были исключены.
- В таких случаях выполнение биопсии почки абсолютно необходимо, а морфологическое исследование обычно демонстрирует картину мезангиальной и эндокапиллярной гиперклеточности, а также большую долю клубочков с полулуниями и участками фокального некроза.
- Наличие в биоптате почки полулуний в отсутствие сопутствующего изменения уровня сывороточного креатинина не указывает на развитие быстро прогрессирующей IgA-N; однако таким пациентам показано тщательное динамическое наблюдение для своевременного выявления снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ). При его выявлении следует рассмотреть выполнение повторной биопсии почки.
- Пациентам с быстро прогрессирующей IgA-N следует предложить лечение циклофосфамидом и системными глюкокортикоидами в соответствии с Клиническими практическими рекомендациями KDIGO по ведению АНЦА-ассоциированного васкулита 2024 [87].
- Необходимые меры профилактики осложнений иммуносупрессивной терапии представлены в главе 1 Клинических практических рекомендаций KDIGO по лечению гломерулярных болезней 2021 [15].
- Доказательная база применения ритуксимаба для лечения быстро прогрессирующей IgA-N

недостаточна, чтобы рекомендовать такой метод лечения.

#### Практический совет 1.5.4: IgA-N и планирование беременности:

- IgA-N – заболевание, развивающееся у молодых взрослых, поэтому всем женщинам, способным к деторождению, должно быть предложено прегравидарное консультирование, когда это применимо.
- Консультация перед планированием беременности должна включать обсуждение необходимости отмены иРАС, иНГЛТ2, спарсентана, нефекона и системных глюкокортикоидов. Оптимальный контроль артериального давления должен быть достигнут до зачатия с использованием альтернативных антигипертензивных препаратов.
- Женщинам в группе риска прогрессирующей потери функции почек, может быть предпочтительным до зачатия провести пробное лечение препаратами, направленными на подавление иммунопатогенеза IgA-N, и такую возможность следует обсудить с пациентами.
- Ни иНГЛТ2, ни спарсентан не следует использовать в период грудного вскармливания. Использование эналаприла допустимо при наличии клинических показаний к назначению иРАС.
- Существующая в настоящее время доказательная база указывает на то, что применение системных глюкокортикоидов в первом триместре беременности может вносить небольшой вклад в увеличение риска формирования «заячьей губы» с «волчьей пастью» или без нее. Однако данные противоречивы, а вклад заболевания матери в развитие аномалии неизвестен. Применение системных глюкокортикоидов во время беременности не повышает риск преждевременных родов, низкой массы тела при рождении или преэклампсии.
- Применение нефекона во время беременности не рекомендовано, однако в исследованиях не было зарегистрировано нежелательных эффектов от применения будесонида у беременных женщин, страдающих воспалительными заболеваниями кишечника. Будесонид относится к категории риса С по классификации FDA, поэтому полностью исключить риск, связанный с его применением, невозможно.

#### Практический совет 1.5.5: IgA-N у детей:

- Общие соображения, касающиеся IgA-N у детей.
- Более подробный обзор ведения IgA-N у детей представлен в Клинических практи-

ческих рекомендациях Международной ассоциации детских нефрологов по диагностике и лечению IgA нефропатии и нефрита, ассоциированного с IgA васкулитом 2025 [1].

- В этих рекомендациях мы называем детьми лиц моложе 18 лет, однако признано, что течение и ответ на лечение IgA-N у детей в постпубертатном периоде сходны с таковыми у взрослых. Однако в настоящее время недостаточно данных, для того чтобы рекомендовать лечение этой категории пациентов по тем же принципам, что и взрослых с IgA-N.
- Макрогематурия чаще развивается у детей, чем у взрослых, что может объяснять более раннее установление диагноза у детей [42].
- В целом на момент установления диагноза у детей рСКФ выше, гематурия более выражена, а экскреция белка с мочой – меньше, чем у взрослых [41].

Биопсия почки у детей с IgA-N

- Биопсию почки обычно выполняют в момент появления симптомов заболевания (гематурия, протеинурия, нормальный уровень С3 компонента комплемента) для подтверждения диагноза и исключения других заболеваний, а также с целью оценки выраженности воспалительных изменений и наличия некроза.
- В частности, биопсия почки должна быть незамедлительно выполнена у детей с персистирующей (>2-3 недель) или рецидивирующей гематурией и протеинурией нефротического уровня и/или сниженной рСКФ [88].
- Биопсия почки также должна быть выполнена у детей с персистирующей ли рецидивирующей гематурией и отношением белоккреатинин (ОБК) в моче >500 мг/г (50 мг/ммоль) в  $\geq 2$  анализах, выполненных с интервалом 1-2 недели.
- Вопрос о выполнении биопсии почки следует рассмотреть у детей с персистирующей или рецидивирующей гематурией и ОБК 200-500 мг/г (20-50 мг/ммоль) в  $\geq 3$  анализах светлой мочи с интервалом 1-2 недели.
- Воспалительные изменения, мезангиальная пролиферация и эндокапиллярная гиперклеточность обычно более выражены при IgA-N у детей, чем у взрослых [89-92].

Лечение детей с IgA-N

- Существует сильная доказательная база, свидетельствующая о пользе блокады РАС у детей [64]. Всем детям с IgA-N и протеинурией >200 мг/сут или ОБК >200 мг/г (>20 мг/ммоль) должны быть назначены блокаторы РАС, даны рекомендации по ограничению потребления соли с пищей не более 3-5 г/сут, а также по модификации образа жизни и поддержанию оптимального артериального

давления (систолическое артериальное давление [САД] <90-го перцентиля для соответствующего возраста, пола и роста).

- Общепринято, что подходы к иммуносупрессивной терапии IgA-N у детей и взрослых отличаются, при этом детям иммуносупрессанты, в частности системные глюкокортикоиды, назначают чаще. Однако рандомизированные контролируемые исследования и консенсусные заключения экспертов в отношении показаний к их назначению отсутствуют.
- Данные, полученные преимущественно в ретроспективных исследованиях, указывают на то, что лечение глюкокортикоидами (а также иммуносупрессивная терапия препаратами второй линии) ассоциированы с лучшей почечной выживаемостью.
- Следует принять во внимание соотношение риска и пользы назначения глюкокортикоидов и их нежелательных эффектов. В дополнение к блокаде РАС системные глюкокортикоиды для приема внутрь назначают в отдельных случаях детям с риском прогрессирования заболевания, на который указывает наличие хотя бы одного из следующих проявлений: (i) ОБК 500-1000 мг/г (50-100 мг/ммоль), несмотря на прием иРАС в течение 3-6 месяцев, (ii) ОБК >1000 мг/г (>100 мг/ммоль), несмотря на прием иРАС в течение 4 недель, или (iii) признаки активности по шкале MEST-C (одно и более среди перечисленных далее значений: M1, E1, S1 с повреждением подоцитов и/или C1) и/или стойкое, например, сохраняющееся в течение 2-3 недель в  $\geq 2$  анализах с интервалом 1-2 недели, повышение ОБК >1000 мг/г (100 мг/ммоль).
- Оптимальная продолжительность лечения не установлена, однако обычно назначают преднизон или преднизолон (или эквивалент) в дозе 2 мг/кг/сут (не более 60 мг/м<sup>2</sup>/сут) в течение не более чем 4 недель с последующим переходом на прием по альтернирующей схеме с постепенным снижением дозы до полной отмены через 5-6 месяцев.
- В некоторых случаях может быть оправданным пролонгирование курса лечения. В таких случаях следует рассмотреть более низкие дозы, которые использовались у взрослых в исследовании TESTING (Терапевтический эффект стероидов при IgA нефропатии во всем мире): преднизон или преднизолон [или эквивалент] 0,4 мг/кг/сут в течение 2 месяцев с последующим постепенным снижением дозы до полной отмены в течение 6 месяцев.

- Схемы с использованием внутривенного введения метилпреднизолона также назначают по индивидуальным показаниям пациентам с высоким клиническим или гистологическим риском прогрессирования, например, (i) детям с острым дебютом IgA-H и ухудшением функции почек (pСКФ <90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) и/или ОБК >1000 мг/г (>100 мг/ммоль), с признаками активности по шкале MEST-C (два и более среди перечисленных далее значений: M1, E1, S1 с повреждением подоцитов и/или C1) или (ii) детям с экстракапиллярными формами IgA-H (C2).
  - При выявлении значений C1 или C2 в отсутствие значений >0 в других категориях шкалы MEST-C следует принять во внимание уровень протеинурии [41, 89, 91, 98].
  - При выявлении значения C2, независимо от показателей протеинурии, мы предлагаем проводить такое же лечение, как при быстро прогрессирующей IgA-H (см. далее). Схемы лечения в такой ситуации могут быть следующими: три внутривенных введения метилпреднизолона в дозе 15 мг/кг/сут каждое (максимальная доза 500 мг) в течение трех дней подряд или в альтернирующем режиме – через день, с последующим переходом на прием преднизона/преднизолона внутрь по схеме, указанной выше.
    - В качестве альтернативы внутривенные пульсы могут быть проведены повторно в виде трех циклов с интервалом 2 месяца, а в 2-месячных промежутках между внутривенными введениями назначен преднизон/преднизолон в дозе 0,5 мг/кг/сут внутрь, общая продолжительность лечения составляет 6 месяцев [99, 100].
- Дети с IgA-H, у которых не удается добиться эффекта с помощью адекватной диеты, блокады РАС и монотерапии глюкокортикоидами, должны быть при возможности включены в клинические исследования. Другим возможным подходом к лечению таких пациентов является назначение иммуносупрессантов, например ингибиторов кальциневрина, циклофосфамида, мизорибина при его доступности, микофенолата мофетила или ритуксимаба, в дополнение к глюкокортикоидам.
- Как и у взрослых, у детей может быть обнаружено сочетание IgA-H с БМИ, лечение в таких случаях следует проводить в соответствии с протоколами терапии стероидчувствительного нефротического синдрома (Клинические практические рекомендации

KDIGO по ведению нефротического синдрома у детей 2025) [100a].

- Как и у взрослых, быстро прогрессирующая IgA-H у детей характеризуется неблагоприятным прогнозом, и, несмотря на ограниченную доказательную базу, этим пациентам следует предложить лечение системными глюкокортикоидами (обычно с внутривенными пульсами метилпреднизолона) и циклофосфамидом [89, 91, 101].

Динамическое наблюдение за детьми с IgA-H

- Целью лечения является достижение протеинурии  $\leq 200$  мг/сут ( $\leq 400$  мг/1,73 м<sup>2</sup> в сутки) или ОБК  $\leq 200$  мг/г ( $\leq 20$  мг/ммоль).
- Целевые значения САД составляют <90-го перцентиля для соответствующего возраста, пола и роста.
- Динамическое наблюдение за пациентами должно быть продолжено после достижения полной ремиссии, поскольку обострения заболевания могут развиваться даже через много лет [102]. В частности, пациентам с анамнестическими указаниями на IgA-H в детском возрасте необходим ежегодный мониторинг артериального давления и общего анализа мочи.

### 1.6 Оценка перспектив одобрения новых лекарственных препаратов и обновления рекомендаций

В настоящее время в клинических исследованиях оценивают новые подходы к терапии IgA-H, которые основываются на более глубоком понимании патогенеза заболевания, в том числе факторов, способствующих образованию патогенных форм IgA, процесса образования иммунных комплексов, а также значения активации системы комплемента в развитии воспаления в клубочках. Кроме того, был достигнут существенный прогресс в подавлении сигнальных путей, активирующихся вследствие кумулятивной потери нефронов. Некоторые препараты, изначально разработанные для лечения диабетической болезни почек, в настоящее время изучают у пациентов с ХБП без диабета. Как стало понятно в исследованиях иНГЛТ2, с высокой вероятностью существенная доля этих пациентов будет страдать IgA-H. Не менее многообещающими являются новые исследования комбинированных препаратов, отражающие подходы, которые с большой вероятностью будут применены в клинической практике.

В таблице 3 представлены сведения о проводимых в настоящее время исследованиях 3 фазы в области лечения IgA-H, которые позволяют надеяться на появление в течение ближайших 4-5 лет как минимум восьми новых препаратов, одобренных для лечения IgA-H, и затрагивающих новые для

Таблица 3 | Исследования 3 фазы по оценке новых методов лечения IgA-H, начатые в 2025

Механизм действия препарата	Препарат	Мишень	Регистрационный номер клинического исследования	Статус в июле 2024 года
Воздействие на продукцию патогенных форм IgA	Сибепренлимаб (VIS649)	APRIL	VISIONARY NCT05248646	Динамическое наблюдение
	Зигакибарт (BION-1301)	APRIL	BEYOND NCT05852938	Набор пациентов
	Атасисепт	APRIL/BAFF	ORIGIN3 NCT04716231	Набор пациентов
	Телитасисепт	APRIL/BAFF	NCT05799287	Динамическое наблюдение
Воздействие на воспаление, индуцируемое иммунными комплексами, содержащими IgA	Поветасисепт	APRIL/BAFF	RAINIER NCT06564142	Набор пациентов
	Иптакопан (LNP023)	Фактор В альтернативного пути активации комплемента	APPLAUSE-IgAN NCT04578834	Динамическое наблюдение
	Сефаксерсен (RO7434656)	Фактор В альтернативного пути активации комплемента	IMAGINATION NCT05797610	Набор пациентов
Воздействие на универсальные последствия индуцируемой IgA-H гибели нефронов	Равулизумаб	Компонент C5 терминального каскада системы комплемента	I CAN NCT06291376	Набор пациентов
	Атрасентан	Рецепторы эндотелина типа А	ALIGN NCT04573478	Динамическое наблюдение

ALIGN, Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование фазы 3 атрасентана у пациентов с IgA нефропатией и риском прогрессирующей утраты функции почек; APPLAUSE-IgAN, Многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, параллельное исследование фазы 3 для оценки эффективности и безопасности LNP023 у пациентов с первичной IgA нефропатией; APRIL, лиганд, индуцирующий пролиферацию; BAFF, фактор, активирующий В-лимфоциты, семейства факторов некроза опухолей; BEYOND, Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование BION-1301 у взрослых пациентов с IgA нефропатией; I CAN, Двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование фазы 2 для оценки эффективности и безопасности равулизумаба у взрослых пациентов с пролиферативным волчаночным нефритом или IgA нефропатией; IgA-H, иммуноглобулин А нефропатия; IMAGINATION, Многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование фазы 3 для оценки эффективности и безопасности антисмыслового ингибитора фактора В системы комплемента RO7434656 у пациентов с первичной IgA нефропатией и высоким риском прогрессирования; ORIGIN3, Многоэтапное, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование фазы 2b/3 для оценки эффективности и безопасности атасисепта у пациентов с IgA нефропатией (IgA-H); RAINIER, Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование фазы 3 поветасисепта у взрослых пациентов с иммуноглобулин А нефропатией; VISIONARY, Многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование фазы 3 для оценки эффективности и безопасности сибепренлимаба для подкожного введения у лиц с иммуноглобулин А нефропатией.

IgA-H патогенетические механизмы, в том числе модуляцию активности В-лимфоцитов и активацию системы комплемента. Кроме того, с большой вероятностью будут появляться новые препараты для лечения ХБП, не ассоциированной с диабетом, возможность применения которых при IgA-H будет необходимо оценить для многокомпонентного воздействия на последствия индуцированной IgA-H потери нефронов. В связи с этим рекомендации, скорее всего, потребуют частого пересмотра в обозримом будущем.

### Рекомендации по проведению дальнейших исследований

Следующие направления высоко приоритетны для будущих исследований, целью которых станет совершенствование методов лечения и улучшение прогноза пациентов с IgA-H:

- **Стратификация риска:** имеет важное значение как для оценки пациентов, так и для планирования дизайна клинических исследований. Международная методика оценки прогноза IgAN (IgAN Prediction Tool) должна быть:

- Валидирована в этнических группах, которые не входили в первоначальные когорты
- Усовершенствована для многократного повторного прогнозирования риска в ходе динамического наблюдения
- Оценена в контексте специфических ответов на лечение
- Оценена в популяциях пациентов, получающих оптимизированную терапию ХБП (иРАС, иНГЛТ2 и спарсентан)
- Оценена для возможной интерпретации врачами диапазонов значений, соответствующих низкому, среднему, высокому или очень высокому риску прогрессирования заболевания наравне с другими калькуляторами риска.
- **Выявление и валидация биомаркеров:** идентификация и валидация сывороточных, плазменных, мочевых и/или гистологических маркеров для использования при:
  - Оценке прогноза
  - Выборе лечения, особенно необходимости применения противовоспалительной терапии
  - Мониторинге ответа на лечение.

- **Более глубокое понимание гетерогенности заболевания:** использование данных фундаментальных исследований в области биологии и продолжение межконтинентальных совместных исследований для установления генетических и связанных с полом (биологически детерминированных) факторов, а также факторов внешней среды, влияющих на фенотип заболевания у представителей разных рас.
- **Разработка более четкого понимания механизмов действия исследуемых при IgA-N препаратов:**
  - Оказывают ли иРАС, иНГЛТ2, антагонисты рецепторов эндотелина, нефекон, ингибиторы активирующего В-лимфоцита фактора из семейства фактора некроза опухоли, или лиганда, индуцирующего пролиферацию, прямые противовоспалительные и антифибротические эффекты в ткани почки?
  - Модулируют ли системные глюкокортикоиды в дозах, рекомендуемых для лечения IgA-N, продукцию патогенных форм IgA и образование иммунных комплексов?
  - Оказывает ли подавление системы комплемента эффекты за пределами клубочка, в частности влияет ли оно на тубулоинтерстициальное воспаление и фиброз?
- **Определение более точных характеристик клубочкового воспаления, которые являются основанием для применения специфической противовоспалительной терапии:** необходимы глобальные исследования для определения тех изменений в клубочках, наличие и/или выраженность которых обуславливают необходимость назначения противовоспалительной терапии в дополнение к препаратам, которые подавляют продукцию патогенных форм IgA и образование иммунных комплексов.
- **Дизайн клинических исследований:** внедрение практики использования ранних суррогатных биомаркеров прогрессирования заболевания для получения одобрения регуляторных органов на применение новых методов лечения IgA-N привело к стремительному росту числа спонсируемых производителями исследований препаратов, направленных на подавление меха-

низмов патогенеза заболевания с целью предотвращения прогрессирующей потери функции почек у пациентов с IgA-N. В их числе продолжающиеся исследования фазы 3 по оценке действия препаратов, направленных на подавление сигнальных путей, регулирующих продукцию IgA и активацию альтернативного пути системы комплемента (Таблица 3). Данные завершенных клинических исследований фазы 3/4 и появление новых одобренных препаратов теперь ставят под сомнение возможность проведения плацебо-контролируемых исследований у пациентов с этим заболеванием. По мере появления новых препаратов на рынке пациенты, участвующие в долгосрочных плацебо-контролируемых исследованиях с кажущимся неадекватным ответом на лечение, могут получать лекарственные препараты, не предусмотренные протоколом, что непропорционально изменит характеристики групп. В настоящее время следует рассмотреть вопрос об использовании групп активного контроля, в которых пациенты будут получать препарат с доказанной эффективностью. Это несомненно усложнит проведение будущих исследований и создаст потребность в идентификации еще более ранних суррогатных биомаркеров, которые смогут подтвердить долгосрочную пользу проводимой терапии в отношении темпов снижения функции почек, что, в свою очередь, позволит уменьшить продолжительность исследований и, таким образом, сократить время воздействия на пациентов новых препаратов, сравниваемых со стандартным лечением. Следует также уделить внимание лечению пациентов, которые в настоящее время исключены из клинических исследований, например с протеинурией  $<1$  г/сут или исходным значением рСКФ  $<30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

- Наконец, ни один из существующих методов лечения не исцеляет пациентов раз и навсегда. Необходимы дальнейшие исследования для определения оптимальных комбинаций и последовательности назначения препаратов, а также продолжительности лечения с целью достижения наибольшей эффективности и наименьшей токсичности проводимой терапии.

## Иммуноглобулин А васкулит

Иммуноглобулин А васкулит (IgA-V), который ранее называли пурпурой Геноха-Шенлейна – это форма васкулита, характеризующаяся отложением IgA в стенках кровеносных сосудов и пораженных тканях. IgA-V часто поражает мелкие кровеносные сосуды кожи, суставов, кишечника и почек. В редких случаях в патологический процесс могут вовлечены легкие и центральная нервная система. Это заболевание – самая распространенная форма васкулита у детей. У детей в возрасте <16 лет IgA-V часто разрешается самостоятельно. У взрослых заболевание может протекать тяжелее и с обострениями. Морфологическая картина поражения почек при IgA-V неотличима от ограниченно-почечной IgA-N. В этих рекомендациях представлены положения по ведению взрослых пациентов с нефритом, ассоциированным с IgA-V (IgA-V-N), а также практические советы для ведения детей в возрасте 1-18 лет. Более подробный обзор ведения детей с IgA-V-N можно найти в Клинических практических рекомендациях Международной ассоциации детских нефрологов по диагностике и лечению IgA нефропатии и IgA васкулита у детей 2025 [1].

Доказательная база, касающаяся ведения IgA-V-N, чрезвычайно ограничена. В связи с этим представленные рекомендации в значительной степени опираются на экстраполяцию данных из исследований IgA-N в исследования IgA-V-N, хотя до настоящего времени связь между этими заболеваниями остается не до конца ясной. Мы не предлагаем специфических рекомендаций по лечению экстраренальных проявлений IgA-V, в частности васкулита органов желудочно-кишечного тракта и альвеолярного кровотечения, которые сами по себе являются жизнеугрожающими и требуют проведения иммуносупрессивной терапии независимо от вовлечения в патологический процесс почек.

### 1.7 Диагностика

**Практический совет 1.7.1:** соображения, касающиеся диагностики нефрита, ассоциированного с IgA васкулитом (IgA-V-N):

- **Общепринятые международные критерии диагностики IgA-V у взрослых отсутствуют.**
- **У детей диагноз IgA-V может быть установлен на основании международных критериев [103-105].**
- **Диагноз IgA-V-N может быть установлен только при выполнении биопсии почки.**
- **Биопсию почки следует выполнять у взрослых с подозрением на IgA-V при наличии значимых признаков поражения ткани почек: протеинурии  $\geq 0,5$  г/сут, сохраняющейся**

на протяжении >4 недель, нарушения функции почек или БПГН.

- **Все взрослые пациенты с IgA-V и IgA-V-N должны быть обследованы на предмет вторичной природы заболевания, а также на онкологические заболевания с использованием методов скрининга, соответствующих возрасту и полу.**

### 1.8 Прогноз

**Практический совет 1.8.1:** соображения, касающиеся прогноза IgA-V-N:

- **Ретроспективные данные ограниченного числа небольших регистров позволили установить в качестве предикторов неблагоприятного почечного исхода у взрослых пациентов с IgA-V неконтролируемую артериальную гипертензию и величину протеинурии на момент дебюта, а также артериальную гипертензию и среднее значение протеинурии в период дальнейшего наблюдения [106-108].**
- **В недавнем исследовании была изучена прогностическая роль шкалы MEST-C (Оксфордской классификации) [109]. Была продемонстрирована сильная ассоциация категории E1 с первоначальным улучшением и последующим прогрессирующим снижением функции почек у пациентов, получавших иммуносупрессивную терапию.**
- **Международная методика оценки прогноза IgA-N (IgAN Prediction Tools) [12] не предназначена для оценки прогноза IgA-V-N.**

### 1.9 Лечение

#### 1.9.1 Профилактика нефрита у пациентов с IgA-V

**Рекомендация 1.9.1.1:** мы рекомендуем не использовать системные глюкокортикоиды для профилактики развития нефрита у пациентов с изолированным внепочечным IgA-V (1B).

*Эта рекомендация придает большое значение доказательной базе средней степени достоверности, которая демонстрирует риски применения системных глюкокортикоидов в отсутствие дополнительной пользы в отношении профилактики развития нефрита у пациентов с IgA-V.*

#### Ключевая информация

**Баланс пользы и вреда.** Данные РКИ об эффективности стратегий профилактики IgA-V-N у взрослых пациентов с IgA-V отсутствуют. Однако существует значительная доказательная база, указы-

вающая на то, что профилактическое назначение системных глюкокортикоидов детям с внепочечными проявлениями IgA-V не снижает вероятность вовлечения почек. В РКИ с участием 352 детей с IgA-V раннее назначение преднизолона не снижало частоту развития протеинурии через 12 месяцев после дебюта заболевания [110]. Такой же результат был получен в исследовании с участием 171 ребенка, в котором было показано, что раннее назначение преднизолона не предотвращало развитие нефрита [111]. Мета-анализ пяти РКИ, в котором был у 789 детей был оценен эффект короткого курса лечения системными глюкокортикоидами (2-4 недели) в дебюте заболевания в отношении профилактики персистирующего нефрита через 6 и 12 мес. от дебюта, показал, что подобное лечение не предотвращает развитие персистирующего нефрита [112].

**Качество доказательств.** Пять РКИ, в которых сравнивали преднизолон и плацебо или поддерживающую терапию у пациентов с IgA-V, характеризуются средним качеством доказательной базы (Дополнительная Таблица S10 [110-115]). В этих исследованиях не были представлены ключевые исходы, такие как смерть, почечная недостаточность или снижение СКФ на  $\geq 50\%$ , однако были получены среднего качества доказательства того, что преднизолон значительно не снижал риск развития поражения почек на любом временном промежутке после лечения (ОР: 0,74, 95% ДИ: 0,42-1,32), а также не влиял на наличие сохраняющегося в течение 6 месяцев заболевания почек через 6 месяцев (ОР: 0,51, 95% ДИ: 0,24-1,11). Также были получены доказательства низкого качества того, что преднизолон не влиял на наличие сохраняющегося в течение 12 месяцев заболевания почек (ОР: 1,06, 95% ДИ: 0,38-2,91) или развитие тяжелого заболевания почек через 4 года (ОР: 1,58, 95% ДИ: 0,42-6,00). Оценка надежности доказательной базы была снижена в связи с методологическими недочетами исследований (неадекватное сокрытие распределения и отсутствие слеполения) и неточностью.

**Ценности и предпочтения.** Рабочая Группа сочла, что для большинства пациентов большее значение будет иметь потенциальная токсичность препарата и отсутствие очевидной пользы.

**Использование ресурсов и стоимость.** Нет.

**Соображения, касающиеся внедрения.** Нет.

### Обоснование

Отсутствие пользы и хорошо задокументированные риски, ассоциированные с применением системных глюкокортикоидов объясняют, почему Рабочая Группа не поддержала их применение для профилактики нефрита у пациентов с IgA-V.

**Практический совет 1.9.1.1: Соображения по ведению всех пациентов с IgA-V-N, находящихся**

**в группе риска прогрессирующей потери функции почек, но без БПГН:**

- Протеинурия  $\geq 0,5$  г/сут (независимо от того, проводится терапия IgA-V-N или нет) указывает на повышенный риск прогрессирующей потери функции почек у пациента с IgA-V-N.
- Целью лечения пациентов с IgA-V-N, как и при IgA-N, должно быть *одновременное*:
  - Предотвращение образования IgA-ИК, их отложения в мезангии и опосредованного IgA-ИК повреждения клубочков
  - Лечение последствий индуцированной IgA-ИК потери нефронов
- В отличие от IgA-N, препараты, которые доказано предотвращают или снижают образование IgA-ИК при IgA-V, отсутствуют.
- Профилактика опосредованного IgA-ИК повреждения должна включать методы лечения с доказанным противовоспалительным действием и, в идеале, должна применяться в сочетании с терапией, предотвращающей или снижающей образование IgA-ИК, а не заменять её.
  - При рассмотрении вопроса о назначении системных глюкокортикоидов с каждым пациентом следует провести беседу о риске и пользе каждого препарата.
  - Пациентам, согласившимся на лечение системными глюкокортикоидами, следует назначать схему со сниженной дозой, описанную для IgA-N, а также антимикробную профилактику.
- Коррекция последствий вызванной IgA-N потери нефронов должна включать:
  - Рекомендации по изменению образа жизни, включающие ограничение потребления натрия с пищей ( $< 2$  г/сут), отказ от курения и вейпинга, контроль веса и аэробные физические нагрузки, если применимо.
  - Контроль артериального давления с целевым уровнем  $\leq 120/70$  мм рт.ст. с помощью иРАС в качестве терапии первой линии.
  - Меры по снижению клубочковой гиперfiltrации и влияния протеинурии на тубулоинтерстиций с использованием РАС и иНГЛТ2 в режиме монотерапии или в комбинации.
  - Тщательную оценку сердечно-сосудистого риска и начало соответствующих вмешательств по мере необходимости.
- Предложите участие в клиническом исследовании, если это возможно.
- Доказательная база для использования Оксфордской классификации (шкалы MEST-C) для выбора препарата для лечения пациентов с IgA-V-N недостаточна.

- Доказательная база для принятия терапевтических решений на основании наличия и числа полулуний в биоптате недостаточна.
- Международная методика оценки прогноза IgA-N не может быть использована для оценки возможного эффекта какого-либо метода лечения.
- С течением времени следует проводить динамическую оценку риска, поскольку решения, касающиеся назначения иммуносупрессивной терапии, могут измениться.

### 1.10 Особые ситуации

#### Практический совет 1.10.1: IgA-V с БПГН:

- Потенциальные риски и польза назначения иммуносупрессивной терапии требуют индивидуальной оценки и обсуждения с пациентом.
- Пациенты, согласившиеся на лечение, должны получать лечение в соответствии с Клиническими практическими рекомендациями KDIGO по ведению АНЦА-ассоциированного васкулита 2024 [87].
- IgA-V-N с БПГН, как и другие формы IgA-V-N, может быть ассоциирован с выраженными внепочечными проявлениями заболевания (поражением легких, желудочно-кишечного тракта, кожи), которые могут требовать выбора альтернативных стратегий иммуносупрессивной терапии.
- Доказательная база недостаточна для оценки эффективности плазмообмена у пациентов с IgA-V-N и БПГН. Однако в неконтролируемых сериях наблюдений была продемонстрирована потенциальная польза назначения плазмообмена в дополнение к лечению глюкокортикоидами в отношении более быстрого достижения ремиссии у пациентов с жизне- или органу угрожающими внепочечными проявлениями IgA-V [116].

#### 1.10.1 IgA-V у детей

Практический совет 1.10.1.1: в этих рекомендациях мы называем детьми лиц моложе 18 лет, однако признано, что течение и ответ на лечение IgA-N у детей в постпубертатном периоде сходны с таковыми у взрослых. Однако в настоящее время недостаточно данных, для того чтобы рекомендовать лечение этой категории пациентов по тем же принципам, что и взрослых с IgA-N.

Практический совет 1.10.1.2: более подробный обзор ведения детей с IgA-V-N можно найти в Клинических практических рекомендациях Международной ассоциации детских нефрологов по диагностике и лечению IgA нефропатии

и нефрита, ассоциированного с IgA васкулитом у детей 2025 [1].

Краткое изложение:

- У большинства детей, у которых развивается нефрит, это происходит в течение первых 3 месяцев от дебюта заболевания. Мониторинг анализов мочи необходим в дебюте васкулита, а затем по меньшей мере ежемесячно в течение  $\geq 6$  месяцев от первых проявлений системного заболевания.
- Биопсию почки следует безотлагательно выполнить у детей с протеинурией нефротического уровня или с нарушением функции почек (СКФ  $< 90$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>).
- У детей с IgA-V и ОБК 1000-2000 мг/г (100-200 мг/ммоль), сохраняющемся в течение 2-4 недель, или ОБК 200-500 мг/г (20-50 мг/ммоль) в течение  $> 4$  недель, следует рассмотреть вопрос о выполнении биопсии почки.
- Дети с установленным диагнозом IgA-V-N должны быть проконсультированы детским нефрологом.
- У детей с IgA-V-N и сохраняющейся в течение  $> 3$  месяцев протеинурией следует рассмотреть назначение иАПФ или БРА.
- Данные в пользу применения глюкокортикоидов для профилактики развития нефрита у детей с IgA-V в отсутствие признаков поражения почек или же с изолированной микрогематурией отсутствуют [117, 118].
- У детей с IgA-V-N и протеинурией нефротического уровня (ОБК  $> 2000$  мг/г или  $> 200$  мг/ммоль) или БПГН и гистологическим риском прогрессирования (критерии Международного исследования заболеваний почек у детей [ISKDC]  $\geq II$ ) следует рассмотреть назначение преднизона/преднизолона внутрь в течение 3-6 месяцев или внутривенной пульс-терапии метилпреднизолоном.
- Назначение других иммуносупрессивных препаратов в дополнение к глюкокортикоидам, например ингибиторов кальциневрина, циклофосамида, мизорибина при его доступности, микофенолата мофетила или ритуксимаба, следует рассмотреть по следующим показаниям: для снижения дозы глюкокортикоидов и/или при ОБК  $> 2000$  мг/г (200 мг/ммоль) и/или если ответ на глюкокортикоиды недостаточный.
- Детей с IgA-V-N и нефротическим синдромом и/или быстрым снижением функции почек следует лечить так же, как и детей с быстро прогрессирующей IgA-N.
- Следует рассмотреть продолжение динамического наблюдения за детьми с IgA-V-N с контролем анализов мочи, рСКФ и артериального давления в течение  $\geq 5$  лет после

первого эпизода. Пожизненное наблюдение, персонализированное с учетом тяжести заболевания и ответа на лечение, представляется оправданным у детей, которые получали терапию для лечения IgA-V-N.

#### Рекомендации по проведению дальнейших исследований

- В отличие от IgA-N в настоящее время проходит лишь небольшое число исследований терапии IgA-V-N. Мы рекомендуем оценить эффективность и безопасность препаратов, которые в настоящее время проходят испытания у пациентов с IgA-N, при лечении взрослых и детей с IgA-V-N.
- В свете предварительных данных наблюдательных исследований [119, 120], указывающих на потенциальную пользу от назначения ритуксимаба, мы рекомендуем изучить применение ритуксимаба при IgA-V-N в специальном проспективном РКИ.
- Необходимо более глубокое понимание естественного течения и патогенеза IgA-V-N, а также выявление факторов, ассоциированных с последующим ухудшением функции почек у пациентов с IgA-V-N, для чего необходимо использование данных крупных национальных регистров и биобанков в Северной Америке, Великобритании и Европе.

*С разделами «Методы разработки рекомендаций», «Биографии и раскрытие конфликта интересов» и «Благодарности», а также дополнительными материалами можно ознакомиться в оригинальной публикации: *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) IgAN and IgAV Work Group. KDIGO 2025 Clinical Practice Guideline for the Management of Immunoglobulin A Nephropathy (IgAN) and Immunoglobulin A Vasculitis (IgAV). Kidney Int. 2025;108(4S):S1–S71.**

## Список литературы

- Vivarelli M, Samuel S, Coppo R, et al. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with IgA nephropathy and IgA vasculitis nephritis. *Pediatr Nephrol.* 2025;40:533–569.
- Bansal B, Grewal A, Teo BW, et al. Clinical practice patterns in IgA nephropathy: a global questionnaire-based survey. *Kidney Int Rep.* 2023;8:2557–2568.
- Trimarchi H, Barratt J, Cattrant DC, et al. Oxford classification of IgA nephropathy 2016: an update from the IgA Nephropathy Classification Working Group. *Kidney Int.* 2017;91:1014–1021.
- Bartosik LP, Lajoie G, Sugar L, et al. Predicting progression in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 2001;38:728–735.
- Berthoux F, Mohey H, Laurent B, et al. Predicting the risk for dialysis or death in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22:752–761.
- Goto M, Wakai K, Kawamura T, et al. A scoring system to predict renal outcome in IgA nephropathy: a nationwide 10-year prospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24:3068–3074.
- Pesce F, Diciolla M, Binetti G, et al. Clinical decision support system for end-stage kidney disease risk estimation in IgA nephropathy patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31:80–86.
- Wakai K, Kawamura T, Endoh M, et al. A scoring system to predict renal outcome in IgA nephropathy: from a nationwide prospective study. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21:2800–2808.
- Xie J, Kiryluk K, Wang W, et al. Predicting progression of IgA nephropathy: new clinical progression risk score. *PLoS One.* 2012;7:e38904.
- Tanaka S, Ninomiya T, Katafuchi R, et al. Development and validation of a prediction rule using the Oxford classification in IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8:2082–2090.
- Chen T, Li X, Li Y, et al. Prediction and risk stratification of kidney outcomes in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 2019;74:300–309.
- 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.
- Barbour SJ, Coppo R, Er L, et al. Updating the International IgA Nephropathy Prediction Tool for use in children. *Kidney Int.* 2021;99:1439–1450.
- 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;102:160–172.
- 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:S1–S276.
- Pitcher D, Braddon F, Hendry B, et al. Long-term outcomes in IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2023;18:727–738.
- Reich HN, Troyanov S, Scholey JW, et al. Remission of proteinuria improves prognosis in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:3177–3183.
- Coppo R, Troyanov S, Bellur S, et al. Validation of the Oxford classification of IgA nephropathy in cohorts with different presentations and treatments. *Kidney Int.* 2014;86:828–836.
- Le W, Liang S, Hu Y, et al. Long-term renal survival and related risk factors in patients with IgA nephropathy: results from a cohort of 1155 cases in a Chinese adult population. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27:1479–1485.
- 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;68:392–401.
- Thompson A, Carroll K, Inker LA, et al. Proteinuria reduction as a surrogate end point in trials of IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019;14:469481.
- Selvaskandan H, Shi S, Twaij S, et al. Monitoring immune responses in IgA nephropathy: biomarkers to guide management. *Front Immunol.* 2020;11:572754.
- Lafayette R, Barbour S, Israni R, et al. A phase 2b, randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial of ataccept for treatment of IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2024;105:1306–1315.
- Lafayette R, Kristensen J, Stone A, et al. Efficacy and safety of a targeted-release formulation of budesonide in patients with primary IgA nephropathy (NeflgArd): 2-year results from a randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2023;402:859–870.
- Mathur M, Barratt J, Chacko B, et al. A phase 2 trial of sibeprenlimab in patients with IgA nephropathy. *N Engl J Med.* 2024;390:20–31.
- Rovin BH, Barratt J, Heerspink HJL, et al. Efficacy and safety of sparsentan versus irbesartan in patients with IgA nephropathy (PROTECT): 2-year results from a randomised, active-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2023;402:2077–2090.
- Barratt J, Lafayette R, Kristensen J, et al. Results from part A of the multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled NeflgArd trial, which evaluated targeted-release formulation of budesonide for the treatment of primary immunoglobulin A nephropathy. *Kidney Int.* 2023;103:391–402.
- Fellstrom BC, Barratt J, Cook H, et al. Targeted-release budesonide versus placebo in patients with IgA nephropathy (NEFIGAN): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet.* 2017;389:21172127.
- Stamellou E, Seikrit C, Tang SCW, et al. IgA nephropathy. *Nat Rev Dis Primers.* 2023;9:67.
- Wimbury D, Muto M, Bhachu JS, et al. Targeted-release budesonide modifies key pathogenic biomarkers in immunoglobulin A nephropathy: insights from the NEFIGAN trial. *Kidney Int.* 2024;105:381–388.
- Lv J, Wong MG, Hladunewich MA, et al. Effect of oral methylprednisolone on decline in kidney function or kidney failure in patients with IgA nephropathy: the TESTING randomized clinical trial. *JAMA.* 2022;327:1888–1898.
- Rauen T, Fitzner C, Eitner F, et al. Effects of two immunosuppressive treatment protocols for IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29:317–325.
- Rauen T, Wied S, Fitzner C, et al. After ten years of follow-up, no difference between supportive care plus immunosuppression and supportive care alone in IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2020;98:1044–1052.
- Lv J, Zhang H, Chen Y, et al. Combination therapy of prednisone and ACE inhibitor versus ACE-inhibitor therapy alone in patients with IgA nephropathy: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis.* 2009;53:26–32.
- Manno C, Torres DD, Rossini M, et al. Randomized controlled clinical trial of corticosteroids plus ACE-inhibitors with long-term follow-up in proteinuric IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24:3694–3701.
- Lv J, Zhang H, Wong MG, et al. Effect of oral methylprednisolone on clinical outcomes in patients with IgA nephropathy: the TESTING randomized clinical trial. *JAMA.* 2017;318:432–442.
- Rauen T, Eitner F, Fitzner C, et al. Intensive supportive care plus immunosuppression in IgA nephropathy. *N Engl J Med.* 2015;373:2225–2236.
- Hou JH, Le WB, Chen N, et al. Mycophenolate mofetil combined with prednisone versus full-dose prednisone in IgA nephropathy with active proliferative lesions: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis.* 2017;69:788–795.
- World Health Organization. WHO model list of essential medicines, 20th list (March 2017, amended August 2017). Accessed March 25, 2025. <https://iris.who.int/handle/10665/273826>
- Hirano K, Matsuzaki K, Yasuda T, et al. Association between tonsillectomy and outcomes in patients with immunoglobulin A nephropathy. *JAMA Netw Open.* 2019;2:e194772.
- Selewski DT, Ambruzs JM, Appel GB, et al. Clinical characteristics and treatment patterns of children and adults with IgA nephropathy or IgA vasculitis: findings from the CureGN Study. *Kidney Int Rep.* 2018;3:1373–1384.
- Yata N, Nakanishi K, Shima Y, et al. Improved renal survival in Japanese children with IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol.* 2008;23:905–912.
- Tang S, Leung JC, Chan LY, et al. Mycophenolate mofetil alleviates persistent proteinuria in IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2005;68:802–812.
- Tang SC, Tang AW, Wong SS, et al. Long-term study of mycophenolate mofetil treatment in IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2010;77:543–549.

45. Hou FF, Xie D, Wang J, et al. Effectiveness of mycophenolate mofetil among patients with progressive IgA nephropathy: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*. 2023;6:e2254054.
46. Maes BD, Oyen R, Claes K, et al. Mycophenolate mofetil in IgA nephropathy: results of a 3-year prospective placebo-controlled randomized study. *Kidney Int*. 2004;65:1842–1849.
47. Frisch G, Lin J, Rosenstock J, et al. Mycophenolate mofetil (MMF) vs placebo in patients with moderately advanced IgA nephropathy: a double-blind randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20:2139–2145.
48. Hogg RJ, Bay RC, Jennette JC, et al. Randomized controlled trial of mycophenolate mofetil in children, adolescents, and adults with IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis*. 2015;66:783–791.
49. Liu LJ, Yang YZ, Shi SF, et al. Effects of hydroxychloroquine on proteinuria in IgA nephropathy: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis*. 2019;74:15–22.
50. Hotta O, Taguma Y, Kurosawa K, et al. Early intensive therapy for clinical remission of active IgA nephropathy: a three-year follow-up study. *Nihon Jinzo Gakkai Shi*. 1993;35:967–973.
51. Kawamura T, Yoshimura M, Miyazaki Y, et al. A multicenter randomized controlled trial of tonsillectomy combined with steroid pulse therapy in patients with immunoglobulin A nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29:1546–1553.
52. Kawasaki Y, Takano K, Suyama K, et al. Efficacy of tonsillectomy pulse therapy versus multiple-drug therapy for IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol*. 2006;21:1701–1706.
53. Reid S, Cawthon PM, Craig JC, et al. Non-immunosuppressive treatment for IgA nephropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;16:CD003962.
54. Yang D, He L, Peng X, et al. The efficacy of tonsillectomy on clinical remission and relapse in patients with IgA nephropathy: a randomized controlled trial. *Ren Fail*. 2016;38:242–248.
55. Kawamura T, Hirano K, Koike K, et al. Associations of corticosteroid therapy and tonsillectomy with kidney survival in a multicenter prospective study for IgA nephropathy. *Sci Rep*. 2023;13:18455.
56. Kalantar-Zadeh K, Jafar TH, Nitsch D, et al. Chronic kidney disease. *Lancet*. 2021;398:786–802.
57. Sharma S, Smyth B. From proteinuria to fibrosis: an update on pathophysiology and treatment options. *Kidney Blood Press Res*. 2021;46:411–420.
58. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet*. 2013;382:339–352.
59. Geng DF, Sun WF, Yang L, et al. Antiproteinuric effect of angiotensin receptor blockers in normotensive patients with proteinuria: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2014;15:44–51.
60. Nakamura T, Ushiyama C, Suzuki S, et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor, angiotensin II receptor antagonist and calcium antagonist on urinary podocytes in patients with IgA nephropathy. *Am J Nephrol*. 2000;20:373–379.
61. Li PK, Leung CB, Chow KM, et al. Hong Kong study using valsartan in IgA nephropathy (HKVIN): a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Kidney Dis*. 2006;47:751–760.
62. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, et al. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2003;139:244–252.
63. Xie X, Atkins E, Lv J, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387:435–443.
64. Coppo R, Peruzzi L, Amore A, et al. IgACE: a placebo-controlled, randomized trial of angiotensin-converting enzyme inhibitors in children and young people with IgA nephropathy and moderate proteinuria. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:1880–1888.
65. World Health Organization. The selection and use of essential medicines: report of the WHO Expert Committee, 2017 (including the 20th WHO model list of essential medicines and the 6th model list of essential medicines for children). Accessed March 3, 2025. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/259481>
66. Lennartz DP, Seikrit C, Wied S, et al. Single versus dual blockade of the renin-angiotensin system in patients with IgA nephropathy. *J Nephrol*. 2020;33:1231–1239.
67. Agodoa LY, Appel L, Bakris GL, et al. Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;285:2719–2728.
68. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001;345:861–869.
69. Lea J, Greene T, Hebert L, et al. The relationship between magnitude of proteinuria reduction and risk of end-stage renal disease: results of the African American Study of Kidney Disease and Hypertension. *Arch Intern Med*. 2005;165:947–953.
70. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001;345:851–860.
71. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet*. 1997;349:1857–1863.
72. Ruggenenti P, Brenner BM, Remuzzi G. Remission achieved in chronic nephropathy by a multidrug approach targeted at urinary protein excretion. *Nephron*. 2001;88:254–259.
73. Ruggenenti P, Cravedi P, Remuzzi G. Mechanisms and treatment of CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23:1917–1928.
74. Ruggenenti P, Perticucci E, Cravedi P, et al. Role of remission clinics in the longitudinal treatment of CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19:12131224.
75. Ruggenenti P, Schieppati A, Remuzzi G. Progression, remission, regression of chronic renal diseases. *Lancet*. 2001;357:1601–1608.
76. Heerspink HJL, Radhakrishnan J, Alpers CE, et al. Sparsentan in patients with IgA nephropathy: a prespecified interim analysis from a randomised, double-blind, active-controlled clinical trial. *Lancet*. 2023;401:1584–1594.
77. Davenport AP, Hyndman KA, Dhaun N, et al. Endothelin. *Pharmacol Rev*. 2016;68:357–418.
78. Kohan DE, Barratt J, Heerspink HJL, et al. Targeting the endothelin A receptor in IgA nephropathy. *Kidney Int Rep*. 2023;8:2198–2210.
79. Nagasawa H, Ueda S, Suzuki H, et al. Sparsentan is superior to losartan in the gddY mouse model of IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2024;39:1494–1503.
80. Inker LA, Collier W, Greene T, et al. A meta-analysis of GFR slope as a surrogate endpoint for kidney failure. *Nat Med*. 2023;29:1867–1876.
81. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2024;105:S117–S314.
82. Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group. SGLT Inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *Lancet*. 2022;400:1788–1801.
83. EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Impact of primary kidney disease on the effects of empagliflozin in patients with chronic kidney disease: secondary analyses of the EMPA-KIDNEY trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2024;12: 51–60.
84. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group, Herrington WG, Staplin N, Wanner C, et al. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2023;388:117–127.
85. Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2020;383:1436–1446.
86. Wheeler DC, Toto RD, Stefansson BV, et al. A pre-specified analysis of the DAPA-CKD trial indicates effects of dapagliflozin on major adverse kidney events in patients with IgA nephropathy. *Kidney Int*. 2021;388:117–127.
87. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) ANCA Vasculitis Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA) Associated Vasculitis. *Kidney Int*. 2024;105:S71–S116.
88. Su B, Jiang Y, Li Z, et al. Are children with IgA nephropathy different from adult patients? *Pediatr Nephrol*. 2024;39:2403–2412.
89. Cambier A, Rabant M, Peuchmaur M, et al. Immunosuppressive treatment in children with IgA nephropathy and the clinical value of podocytopathic features. *Kidney Int Rep*. 2018;3:916–925.
90. Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society, Coppo R, Troyanov S, Camilla R, et al. The

- Oxford IgA nephropathy clinicopathological classification is valid for children as well as adults. *Kidney Int.* 2010;77:921–927.
91. Yoshikawa N, Honda M, Iijima K, et al. Steroid treatment for severe childhood IgA nephropathy: a randomized, controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1:511–517.
  92. Yoshikawa N, Ito H, Sakai T, et al. The Japanese Pediatric IgA Nephropathy Treatment Study Group. A controlled trial of combined therapy for newly diagnosed severe childhood IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10:101–109.
  93. Coppo R. Biomarkers and targeted new therapies for IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol.* 2017;32:725–731.
  94. Haas M, Rahman MH, Cohn RA, et al. IgA nephropathy in children and adults: comparison of histologic features and clinical outcomes. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23:2537–2545.
  95. Kamei K, Nakanishi K, Ito S, et al. Long-term results of a randomized controlled trial in childhood IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6:1301–1307.
  96. Kawasaki Y, Maeda R, Kanno S, et al. Long-term follow up of pediatric immunoglobulin A nephropathy treated with tonsillectomy plus methylprednisolone pulse therapy. *Pediatr Int.* 2017;59:41–47.
  97. Shima Y, Nakanishi K, Kamei K, et al. Disappearance of glomerular IgA deposits in childhood IgA nephropathy showing diffuse mesangial proliferation after 2 years of combination/prednisolone therapy. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26:163–169.
  98. Yoshikawa N, Ito H. Combined therapy with prednisolone, azathioprine, heparin-warfarin, and dipyridamole for paediatric patients with severe IgA nephropathy—is it relevant for adult patients? *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14:1097–1099.
  99. Pozzi C, Andrulli S, Pani A, et al. Addition of azathioprine to corticosteroids does not benefit patients with IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21:1783–1790.
  100. Pozzi C, Bolasco PG, Fogazzi GB, et al. Corticosteroids in IgA nephropathy: a randomised controlled trial. *Lancet.* 1999;353:883–887.
  - 100a. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Nephrotic Syndrome In Children Work Group. KDIGO 2025 Clinical Practice Guideline for the Management of Nephrotic Syndrome in Children. *Kidney Int.* 2025;107(5S):S241–S289.
  101. Lv J, Yang Y, Zhang H, et al. Prediction of outcomes in crescentic IgA nephropathy in a multicenter cohort study. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24:2118–2125.
  102. Shima Y, Nakanishi K, Hama T, et al. Spontaneous remission in children with IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol.* 2013;28:71–76.
  103. Ozen S, Marks SD, Brogan P, et al. European consensus-based recommendations for diagnosis and treatment of immunoglobulin A vasculitis - the SHARE initiative. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58:1607–1616.
  104. Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ, et al. EULAR/PRES endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:936–941.
  105. Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: final classification criteria. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:798–806.
  106. Coppo R, Andrulli S, Amore A, et al. Predictors of outcome in Henoch-Schönlein nephritis in children and adults. *Am J Kidney Dis.* 2006;47:993–1003.
  107. Pillebout E, Thervet E, Hill G, et al. Henoch-Schönlein purpura in adults: outcome and prognostic factors. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13:1271–1278.
  108. Shrestha S, Sumingam N, Tan J, et al. Henoch Schönlein purpura with nephritis in adults: adverse prognostic indicators in a UK population. *QJM.* 2006;99:253–265.
  109. Barbour SJ, Coppo R, Er L, et al. Histologic and clinical factors associated with kidney outcomes in IgA vasculitis nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2024;19:438–451.
  110. Dudley J, Smith G, Llewelyn-Edwards A, et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial to determine whether steroids reduce the incidence and severity of nephropathy in Henoch-Schönlein purpura (HSP). *Arch Dis Child.* 2013;98:756–763.
  111. Ronkainen J, Koskimies O, Ala-Houhala M, et al. Early prednisone therapy in Henoch-Schönlein purpura: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Pediatr.* 2006;149:241–247.
  112. Hahn D, Hodson EM, Willis NS, et al. Interventions for preventing and treating kidney disease in Henoch-Schönlein purpura (HSP). *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 2015: CD005128.
  113. Huber AM, King J, McLaine P, et al. A randomized, placebo-controlled trial prednisone in early Henoch Schönlein purpura [ISRCTN85109383]. *BMC Med.* 2004;2:7.
  114. Islek I, Sezer T, Totan M, eds. The effect of prophylactic prednisolone therapy on renal involvement in Henoch Schönlein vasculitis [abstract 103]. Abstract presented at: Proceedings of the XXXVI Congress of the European Renal Association European Dialysis and Transplant Association. September 5–8, 1999; Madrid, Spain.
  115. Mollica F, Li Volti S, Garozzo R, et al. Effectiveness of early prednisone in preventing the development of nephropathy in anaphylactoid purpura. *Eur J Pediatr.* 1992;151:140–144.
  116. Augusto JF, Sayegh J, Delapierre L, et al. Addition of plasma exchange to glucocorticosteroids for the treatment of severe Henoch-Schönlein purpura in adults: a case series. *Am J Kidney Dis.* 2012;59:663–669.
  117. Chartapisak W, Opastirakul S, Willis NS, et al. Prevention and treatment of renal disease in Henoch-Schönlein purpura: a systematic review. *Arch Dis Child.* 2009;94:132–137.
  118. Chartapisak W, Opastirakul S, Hodson EM, et al. Interventions for preventing and treating kidney disease in Henoch-Schönlein purpura (HSP). *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(3):CD005128.
  119. Crayne CB, Eloiseily E, Mannion ML, et al. Rituximab treatment for chronic steroid-dependent Henoch-Schönlein purpura: 8 cases and a review of the literature. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2018;16:71.
  120. Maritati F, Fenoglio R, Pillebout E, et al. Brief report: rituximab for the treatment of adult-onset IgA vasculitis (Henoch-Schönlein). *Arthritis Rheumatol.* 2018;70:109–114.
  121. Institute of Medicine (IOM). Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines. In: Graham R, Mancher M, Miller Wolman D, Greenfield S, Steinberg E, eds. *Clinical Practice Guidelines We Can Trust.* National Academies Press; 2011.
  122. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *J Clin Epidemiol.* 2010;63:1308–1311.
  123. Hahn D, Hodson EM, Willis NS, et al. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;3:CD001533.
  124. Larkins NG, Liu ID, Willis NS, et al. Non-corticosteroid immunosuppressive medications for steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;4:CD002290.
  125. Liu ID, Willis NS, Craig JC, et al. Interventions for idiopathic steroid resistant nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;11:CD003594.
  126. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, eds. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.* Wiley; 2019.
  127. Guyatt GH, Oxman AD, Schunemann HJ, et al. GRADE guidelines: a new series of articles in the Journal of Clinical Epidemiology. *J Clin Epidemiol.* 2011;64:380–382.
  128. Natale P, Palmer SC, Ruospo M, et al. Immunosuppressive agents for treating IgA nephropathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;3: CD003965.
  129. Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2011;343:d5928.
  130. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, et al. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ.* 2003;327:557–560.
  131. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence—imprecision. *J Clin Epidemiol.* 2011;64:1283–1293.
  132. Brunetti M, Shemilt I, Pregno S, et al. GRADE guidelines: 10. Considering resource use and rating the quality of economic evidence. *J Clin Epidemiol.* 2013;66:140–150.

Дата получения статьи: 04.04.2026

Дата принятия к печати: 05.04.2026

Submitted: 04.04.2026

Accepted: 05.04.2026