

Трансформация подходов к иммуносупрессивной терапии IgA нефропатии: вектор от системных неспецифических к таргетным препаратам (Часть 1)

М.Л. Зубкин^{1,2,3}, Н.Ф. Фролова^{2,5}, В.И. Червинко^{1,2,3}, Д.А. Солдатов², И.Г. Ким^{1,2}, М.Б. Паценко³, Е.В. Крюков⁴

¹ ФБУН «Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора», 125212, Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10, Российская Федерация

² Московский клинический научно-исследовательский центр «Больница No 52», 123182, Москва, ул. Пехотная, д. 3/2, Российская Федерация

³ Филиал ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ в г. Москве, 107392, Москва, ул. Малая Черкизовская, д. 7, Российская Федерация

⁴ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, Российская Федерация

⁵ ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» МЗ РФ, 127006, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4, Российская Федерация

Для цитирования: Зубкин М.Л., Фролова Н.Ф., Червинко В.И. и соавт. Трансформация подходов к иммуносупрессивной терапии IgA нефропатии: вектор от системных неспецифических к таргетным препаратам (Часть 1). Нефрология и диализ. 2026. 28(3):325-342. doi: 10.28996/2618-9801-2026-3-325-342

Transformation of approaches to immunosuppressive therapy of IgA nephropathy: from systemic non-specific to targeted drugs (Part 1)

M.L. Zubkin^{1,2,3}, N.F. Frolova^{2,5}, V.I. Chervinko^{1,2,3}, D.A. Soldatov², I.G. Kim^{1,2}, M.B. Patsenko³, E.V. Kryukov⁴

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

² Moscow Clinical Research Center «Hospital No. 52», 3/2, Pekhotnaya Street, Moscow, 123182, Russian Federation

³ Branch of the S.M. Kirov Military Medical Academy, 7, Malaya Cherkizovskaya Str., Moscow, 107392, Russian Federation

⁴ S.M. Kirov Military Medical Academy, 6, Ak. Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russian Federation

⁵ Russian University of Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation, 4, Dolgorukovskaya Str., Moscow, 127006, Russian Federation

For citation: Zubkin M.L., Frolova N.F., Chervinko V.I. et al. Transformation of approaches to immunosuppressive therapy of IgA nephropathy: from systemic non-specific to targeted drugs (Part 1). Nephrology and Dialysis. 2026. 28(3):325-342. doi: 10.28996/2618-9801-2026-3-325-342

Адрес для переписки: Зубкин Михаил Леонидович
e-mail: m-zubkin@yandex.ru

Corresponding author: Mikhail L. Zubkin
e-mail: m-zubkin@yandex.ru

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

Резюме

IgA нефропатия (IgAN) – самый распространенный в мире первичный хронический гломеруло-нефрит и одна из самых частых причин потребности в заместительной почечной терапии. По современным представлениям прогноз заболевания оказался гораздо более тяжелым, чем предполагалось ранее, а порог протеинурии, ассоциированной с менее благоприятным исходом, снизился с уровня 1,0 до 0,5 г/сут. До недавнего времени практически единственным эффективным методом лечения были высокие дозы глюкокортикостероидов, которые могут стать причиной широкого спектра осложнений.

С улучшением понимания механизмов развития и прогрессирования IgAN разрабатываются новые подходы к лечению. Для клинической практики с разной степенью обоснованности уже одобрено применение препаратов нефекон, иптакопан и сибепренлимаб. Все они, имеют разный механизм действия, но направлены на достижение одной цели – подавление продукции галактозо-дефицитного IgA1 (GdIgA1), который является аномальным белком (антигеном) и, соответственно, фактором, запускающим образование нефритогенных иммунных комплексов в частности, а также аутоиммунное воспаление в целом.

Предполагается, что нефекон (будесонид с таргетным высвобождением), модулируя активность В-клеток, подавляет выработку GdIgA1 в области максимального сосредоточения лимфоидной ткани, а именно в дистальных отделах тонкого кишечника. Сибепренлимаб это – гуманизированное моноклональное антитело, ингибирующее APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию) путем прерывания его взаимодействия с рецепторами на поверхности В-клеток и, особенно, плазматических клеток. Иптакопан является проксимальным селективным ингибитором фактора В – ключевого белка, задействованного в активации альтернативного пути системы комплемента.

В рандомизированных контролируемых исследованиях, а некоторые препараты также в реальной клинической практике продемонстрировали эффективность и безопасность. Через 15 месяцев наблюдения после окончания терапии нефекон уровень протеинурии оставался примерно на 40% ниже, чем у пациентов, получавших плацебо. Снижение расчётной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) к этому сроку составило 2,47 мл/мин/1,73 м² против 7,52 мл/мин/1,73 м² в контрольной группе, $p < 0,0001$.

Настоящий обзор литературы посвящен анализу эволюции представлений о лечении IgAN от периода доминирования глюкокортикостероидов до новой стратегии таргетного подхода. В части 1 рассмотрены дискуссионные вопросы, касающиеся применения кортикостероидной терапии, а также результаты клинических исследований, отражающие возможности применения препарата нефекон. В части 2 будут обсуждаться перспективные группы препаратов с таргетным действием.

Ключевые слова: IgA нефропатия; протеинурия; скорость клубочковой фильтрации; иммуносупрессивная терапия; таргетная терапия

Abstract

IgA nephropathy (IgAN) is the most common primary chronic glomerulonephritis worldwide and a major cause of kidney failure requiring kidney replacement therapy. Current evidence indicates that its prognosis is considerably worse than previously assumed, while the proteinuria threshold associated with unfavorable outcome has decreased from 1.0 to 0.5 g/day. Until recently, high-dose systemic glucocorticosteroids, which can cause a wide range of complications, were virtually the only effective treatment.

Improved understanding of the mechanisms underlying the development and progression of IgAN has led to new therapeutic approaches. Nefecone, iptacopan, and sibeprenlimab have been approved for clinical use, although the strength of the supporting evidence and their regulatory status may vary. These agents have different mechanisms of action and target distinct components of the pathogenic cascade, including the production of galactose-deficient IgA1 (GdIgA1) and activation of the complement system. GdIgA1 acts as an autoantigen promoting the formation of nephritogenic immune complexes and subsequent glomerular inflammation.

Nefecone, a targeted-release formulation of budesonide, is thought to modulate B-cell activity and reduce GdIgA1 production in the distal small intestine, where gut-associated lymphoid tissue is concentrated. Sibeprenlimab is a humanized monoclonal antibody that inhibits APRIL (proliferation-inducing ligand), thereby preventing its interaction with receptors on the surface of B cells and, particularly, plasma cells. Iptacopan is a selective proximal inhibitor of factor B, a key protein involved in activation of the alternative complement pathway.

Randomized controlled trials, as well as real-world studies of some agents, have demonstrated their efficacy and safety. Fifteen months after completion of Nefecone treatment, proteinuria remained

approximately 40% lower than in patients who had received placebo. By this time, the reduction in estimated glomerular filtration rate (eGFR) was 2.47 mL/min/1.73 m² in the Nephecone group compared with 7.52 mL/min/1.73 m² in the control group, $p < 0.0001$.

This literature review examined the evolution of therapeutic approaches to IgAN, from the period of the predominance of systemic glucocorticosteroid therapy to the emergence of targeted treatments. Part 1 discusses controversies surrounding corticosteroid therapy and reviews clinical studies evaluating Nefekon. Part 2 will examine promising classes of targeted therapies.

Key words: *IgA nephropathy; proteinuria; glomerular filtration rate; immunosuppressive therapy; targeted therapy*

Введение

Иммуноглобулин А нефропатия является наиболее распространенным в мире первичным хроническим гломерулонефритом и одной из ведущих причин развития хронической болезни почек (ХБП) и терминальной стадии заболевания почек (тХБП), требующей заместительной почечной терапии (ЗПТ) [1, 2]. По данным современных обзоров, приблизительно у 20-50% пациентов с IgAN в течение жизни может развиться почечная недостаточность, хотя оценка риска существенно зависит от характеристик изучаемой популяции и длительности наблюдения [1].

Заболевание преимущественно развивается у лиц молодого возраста, однако в последние годы отмечается увеличение частоты IgAN среди пожилых пациентов, причем течение болезни в этой возрастной группе отличается более быстрым прогрессированием [3].

Единственным специфическим диагностическим критерием IgAN является выявление доминирующего или кодоминирующего отложения IgA в мезангии при иммуноморфологическом исследовании биоптата почки. Ограниченность диагностических критериев во многом объясняет выраженную клиническую и морфологическую гетерогенность заболевания, существенно затрудняющую прогнозирование его течения и выбор оптимальной терапевтической тактики.

Представления об IgAN как о заболевании с медленно прогрессирующим течением при протеинурии менее 1 г/сут в последние годы были существенно пересмотрены. Так, по данным британского исследования Pitcher и соавт., медиана «почечной выживаемости» при IgAN составила всего 11,4 года (95% доверительный интервал [ДИ] 10,5-12,5 года), а средний возраст развития почечной недостаточности или смерти – 48 лет [4]. Особое значение этой публикации определялось выводами о связи уровня протеинурии с тяжестью течения заболевания. Оказалось, что риск неблагоприятного исхода существенно возрастал при протеинурии, превышавшей 0,5 г/сут, а почти у каждого пятого пациента прогрессирование IgAN наблюдалось даже при протеинурии менее 0,5, но более 0,3 г/сут. Эти данные поставили под сомнение традиционные представления о безопасности так называемой низкой

протеинурии и фактически послужили основанием для последующего пересмотра терапевтических целей.

Концепция необходимости максимально возможного снижения протеинурии получила дополнительное подтверждение в последующих исследованиях. В крупной китайской когорте, включившей 1530 пациентов с IgAN, было показано, что динамика протеинурии во времени (time-varying proteinuria), а не только ее исходное значение, тесно связана с более быстрым прогрессированием заболевания. В исследовании оценили комбинированную почечную конечную точку, включившую снижение рСКФ на 50% или развитие тХБП. Полученные результаты свидетельствовали об увеличении риска неблагоприятного исхода при уровне протеинурии, превышавшем 0,5 г/сут. При более высоких значениях суточной потери белка прогноз заболевания становился еще менее оптимистичным [5].

Похожие результаты были получены исследователями Пекинского университета. В наблюдении за 2141 пациентом с IgAN медиана времени «выживания почек» составила 12,4 года, что практически полностью совпало с данными из Великобритании. Наиболее высокая долгосрочная почечная выживаемость в этой работе также наблюдалась у больных с усредненной во времени величиной протеинурии, не превышавшей 0,5 г/сут [6].

На основании результатов нескольких крупных исследований уровень снижения потери белка был признан обоснованной суррогатной конечной точкой клинических исследований при IgAN [7, 8]. Признание протеинурии в этом качестве Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (FDA), а затем и Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA), создало регуляторные предпосылки для проведения современных регистрационных исследований и ускорило разработку новых препаратов для лечения IgAN [9].

Поскольку протеинурия более 1 г/сут ранее рассматривалась в качестве основного критерия высокого риска прогрессирования IgAN и одновременно являлась целевым показателем терапии, данные, опубликованные в последние годы, стали основанием для пересмотра этого подхода. В обновленных рекомендациях экспертов KDIGO 2025 г. подчеркивается необходимость достижения максимально

возможного снижения экскреции белка как одного из важнейших модифицируемых факторов почечного прогноза. В качестве терапевтической цели рекомендуется снижение протеинурии до уровня менее 0,5 г/сут; в некоторых публикациях предлагается ориентироваться на еще более низкий порог – менее 0,3 г/сут [10-12].

Помимо величины протеинурии и не менее важного показателя скорости прогрессирования IgАН – темпов снижения рСКФ, в настоящее время конечными точками клинических исследований являются частота развития тХБП, необходимость применения ЗПТ и смертность, обусловленная преимущественно почечными и сердечно-сосудистыми причинами. В последние годы вновь возрос интерес к микрогематурии как независимому прогностическому фактору, отражающему сохраняющуюся активность клубочкового воспаления. Несмотря на то, что этот показатель пока не относится к общепринятым суррогатным конечным точкам, все больше данных свидетельствует о его самостоятельной связи с риском прогрессирования IgАН и возможности использования для мониторинга эффективности лечения [11, 13, 14].

Современная нефропротективная терапия, включающая блокаду ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), применение антагонистов рецепторов эндотелина типа А и ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (НГЛТ-2), существенно замедлила темпы прогрессирования IgАН и улучшила прогноз у значительной части пациентов [15-17]. Однако действие этих препаратов преимущественно направлено на коррекцию вторичных механизмов прогрессирования ХБП, тогда как первичные иммунопатогенетические факторы, лежащие в основе развития IgАН, сохраняются. Это объясняет выводы Zhang H и соавт., анализировавших результаты 158 исследований, включавших 103076 пациентов, и не обнаруживших существенного улучшения долгосрочной почечной выживаемости больных IgАН за последние десятилетия, несмотря на значительное совершенствование поддерживающей терапии [18].

Прогресс в понимании механизмов развития IgАН принципиально изменил представления о возможностях ее патогенетического лечения. Если в течение многих лет основным методом иммуномодулирующей терапии являлась неспецифическая системная иммуносупрессия, то расшифровка ключевых звеньев патогенеза, а именно нарушений мукозального иммунитета, гиперпродукции галактозодефицитного IgA1 (Gd-IgA1), образования аутоантител, формирования циркулирующих иммунных комплексов и активации альтернативного и лектинового путей комплемента, создала предпосылки для разработки препаратов, селективно воздействующих на отдельные звенья патологического

процесса. Именно переход от эмпирической неспецифической иммуносупрессии к патогенетически обоснованной таргетной терапии в настоящее время рассматривается как наиболее перспективное направление лечения IgАН.

Целью настоящего обзора литературы является анализ эволюции подходов к патогенетическому лечению IgАН – от применения традиционной системной иммуносупрессии к современным таргетным препаратам, а также оценка их эффективности, безопасности, места в современных рекомендациях и перспектив применения в клинической практике.

Методы подготовки обзора

Настоящий обзор подготовлен на основании анализа современной литературы, посвященной лечению IgАН. Поиск публикаций проводился в электронных базах данных PubMed/MEDLINE, Cochrane Database of Systematic Reviews, Scopus, Web of Science и eLIBRARY.ru за период с января 1999 по март 2026 года. Использовались следующие ключевые слова и их комбинации: IgA nephropathy, chronic kidney disease, end-stage kidney disease (ESKD), proteinuria, glomerular filtration rate (GFR), immunosuppressive therapy, supportive care, targeted therapy, adverse events.

С учетом относительно редкой встречаемости IgАН (заболеваемость составляет 0,3-2,5 случаев на 100 000 взрослых в год) критериями включения в настоящий обзор являлись не только рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), но и когортные исследования с участием более 100 пациентов. Исследования с меньшим числом наблюдений анализировались только при отсутствии более крупных аналогичных работ либо в случаях, когда они представляли исторический интерес с точки зрения трансформации представлений о патогенетической терапии заболевания.

Кроме того, рассматривались систематические обзоры, метаанализы, международные и российские клинические рекомендации. Дополнительно осуществлялся ручной поиск публикаций по спискам литературы оригинальных статей в ведущих российских и зарубежных журналах.

Приоритет отдавался исследованиям, в которых оценивались клинически значимые результаты терапии, включая динамику протеинурии, скорость снижения рСКФ, риск достижения тХБП, а также профиль безопасности препаратов. Для недавно зарегистрированных лекарственных средств принимались во внимание результаты регистрационных исследований и уже имеющийся опыт их применения в реальной клинической практике. Для перспективных методов лечения проанализированы данные II и III фазы РКИ, опубликованные в базе PubMed.

I. Традиционная иммуносупрессивная терапия

Системные глюкокортикостероиды

Поскольку IgАН рассматривается как аутоиммунное заболевание, системные глюкокортикостероиды (ГКС) на протяжении нескольких десятилетий являлись основным методом патогенетической терапии. Достаточно убедительные доказательства их эффективности были получены в конце 1990-х – первой декаде 2000-х годов, когда были опубликованы результаты первых РКИ, выполненных на фоне применения нефропротективной терапии блокаторами РААС.

В работах Pozzi С. и соавт. (1999, 2004) исследована долгосрочная эффективность ГКС у 86 пациентов с морфологически подтвержденной IgАН, протеинурией 1,0-3,5 г/сут и концентрацией креатинина сыворотки менее 133 мкмоль/л. Половина больных получала блокаторы РААС в комбинации с пульсовым введением метилпреднизолона по 1,0 г внутривенно №3 в 1, 3 и 5-й месяцы лечения, а также преднизолон внутрь в дозе 0,5 мг/кг/сут в течение 6 мес. Другой половине пациентов назначалась только нефропротективная терапия. Первичной конечной точкой являлось ухудшение функции почек, определяемое как увеличение концентрации креатинина на 50% по сравнению с исходным уровнем. Через 5 лет наблюдения первичная конечная точка была достигнута у 9 из 43 пациентов группы ГКС и у 14 из 43 пациентов контрольной группы ($p < 0,048$). Все 43 пациента, получавшие преднизолон, завершили лечение без каких-либо серьезных нежелательных явлений [19].

При последующем 10-летнем наблюдении пациентов этой когорты почечная выживаемость оставалась статистически значимо выше в исследуемой группе по сравнению с группой контроля (97% против 53%; $p = 0,0003$). У 72 больных, не достигших конечной точки (удвоение исходной концентрации креатинина), медиана протеинурии снизилась с 1,9 г/сут до 1,1 г/сут через 6 месяцев лечения и до 0,6 г/сут через 7 лет после окончания терапии ГКС [20].

Полученные результаты были подтверждены в другом европейском открытом многоцентровом РКИ, в котором 97 пациентов с протеинурией $\geq 1,0$ г/сут и рСКФ ≥ 50 мл/мин/1,73 м² были распределены в две группы. Одна группа получала шестимесячный курс преднизолона (1 мг/кг/сут в течение двух мес с последующим постепенным снижением дозы; максимум составлял 75 мг/сут) в сочетании с рамиприлом, тогда как другая – только терапию ингибитором ангиотензин-превращающего фермента на протяжении всего периода наблюдения. Первичной конечной точкой было прогрессирование заболевания, определяемое как удвоение исходной концентрации креатинина и/или

развитие терминальной стадии почечной недостаточности. Вторичными конечными точками были скорость снижения рСКФ и динамика суточной протеинурии. Первичная конечная точка была достигнута у 13 из 49 (26,5%) пациентов, получавших монотерапию рамиприлом, и лишь у 2 из 48 (4,2%) пациентов, получавших комбинированную терапию. Среднее снижение рСКФ также оказалось существенно более медленным в группе ГКС ($0,56 \pm 7,62$ против $6,17 \pm 13,3$ мл/мин/1,73 м²/год; $p = 0,013$). Вероятность благоприятного почечного исхода в этих группах по данным анализа Kaplan-Meier составила 85,2% против 52,1%, соответственно ($p = 0,003$). Кроме того, комбинированная терапия сопровождалась более выраженным снижением суточной протеинурии. При многофакторном анализе исходные уровни креатинина и протеинурии являлись независимыми предикторами достижения почечной конечной точки [21].

Похожие результаты были получены и в РКИ, выполненном в Китае. В исследование были включены 63 пациента с протеинурией от 1 до 5 г/сут, которые были рандомизированы в группу комбинированной терапии (преднизолон 0,8-1,0 мг/кг/сут в течение 2 мес с последующим снижением дозы на протяжении 6-8 мес в сочетании с цилазаприлом) либо в группу, получавшую монотерапию этим ингибитором АПФ. Первичной конечной точкой являлось увеличение концентрации креатинина сыворотки на 50% относительно исходного уровня. Почечная выживаемость по Kaplan-Meier была достоверно выше в группе комбинированной терапии, составив через 24 и 36 месяцев соответственно 96,6% против 75,7% и 96,6% против 66,2% в группе монотерапии ($p = 0,001$). Экскреция белка с мочой также снижалась более выраженно при использовании ГКС ($1,04 \pm 0,54$ против $1,57 \pm 0,86$ г/сут в контрольной группе; $p = 0,01$). Многофакторный анализ подтвердил независимую связь назначения комбинированной патогенетической терапии с более благоприятным исходом IgАН, тогда как сохраняющаяся высокая протеинурия была одним из основных факторов риска прогрессирования заболевания [22].

Частично устранить указанные ограничения позволил ретроспективный анализ европейской когорты VALIGA (European Validation Study of the Oxford Classification of IgA Nephropathy), в котором была дана оценка результатам терапии IgАН у 1147 пациентов с различным уровнем протеинурии и состояния функции почек в т.ч. у больных с рСКФ ≤ 50 мл/мин/1,73 м². После сопоставления пациентов по индексу соответствия (propensity score – PS) сравнивались две группы по 184 человека в каждой, получавших соответственно комбинированную терапию ГКС в сочетании с блокаторами РААС либо только нефропротективное лечение. Применение ГКС ассоциировалось с более выраженным снижением протеинурии и замедлением

потери функции почек. Наибольшая клиническая эффективность наблюдалась у больных с выраженной исходной протеинурией [23]. Основным недостатком этой работы был ретроспективный характер исследования.

К середине 2010-х годов совокупность данных РКИ и анализа результатов исследования VALIGA убедительно свидетельствовала о способности системных ГКС уменьшать выраженность протеинурии и замедлять прогрессирование IgAN. Вместе с тем, небольшие выборки в большинстве исследований, отсутствие стандартизированной современной поддерживающей терапии, преимущественно моноэтнический характер анализируемых когорт, ограниченные данные по безопасности, а также преобладание больных с относительно сохранной функцией почек в работах Pozzi и Manno с соавт. не позволили окончательно определить соотношение пользы и риска системной кортикостероидной терапии. Ответ на эти вопросы предполагалось получить в крупных международных исследованиях нового поколения – STOP-IgAN (Intensive Supportive Care plus Immunosuppression in IgA Nephropathy) и TESTING (Therapeutic Evaluation of Steroids in IgA Nephropathy Global), которые внесли существенные коррективы в представления о подходах к применению ГКС.

В многоцентровом открытом РКИ STOP-IgAN, завершенном в 2015 году, все больные в течение 6-месячного вводного периода получали оптимизированную поддерживающую терапию. Примечательно, что приблизительно у трети пациентов суточная протеинурия снизилась до уровня менее 0,75 г/сут только на фоне ее применения, что убедительно подтвердило терапевтическую значимость современной нефропротекции. Остальные 162 пациента, у которых суточная потеря белка с мочой по-прежнему превышала показатель 0,75 г, были рандомизированы в две основные группы. Первая, включавшая 80 больных, получала только блокаторы РААС, тогда как во второй (82 пациента), наряду с нефропротективной терапией, назначалась еще и иммуносупрессия. При этом больным с рСКФ 60 мл/мин/1,73 м² и выше назначали ГКС по известной схеме С. Pozzi, тогда как пациенты с рСКФ 30-59 мл/мин/1,73 м² получали комбинированную терапию пероральным преднизолоном (40 мг/сут) и циклофосфамидом (1,5 мг/кг/сут) в течение 3 мес с последующим переходом на азатиоприн в дозе 1,5 мг/кг/сут до окончания 36-месячного периода наблюдения.

В качестве основных конечных точек оценивали частоту развития полной клинической ремиссии (протеинурия <0,3 г/сут) и снижение рСКФ не менее чем на 15 мл/мин/1,73 м² к концу исследования. Через 3 года полная клиническая ремиссия наблюдалась лишь у 4 больных (5%) в группе нефропротективной терапии по сравнению с 14

(17%) пациентами в группе иммуносупрессии ($p=0,01$). Однако это не сопровождалось замедлением снижения функции почек. Снижение рСКФ не менее чем на 15 мл/мин/1,73 м² зарегистрировано у 22 больных (28%) в группе, получавшей только блокаторы РААС, и у 21 пациента (26%) в группе ГКС±цитостатики ($p=0,75$). Следовательно, несмотря на более частое достижение полной клинической ремиссии, иммуносупрессивная терапия не обеспечила улучшения долгосрочного почечного прогноза.

В то же время среди пациентов, получавших иммуносупрессивную терапию, значительно чаще наблюдались тяжелые инфекции, нарушение толерантности к глюкозе и увеличение массы тела более чем на 5 кг в течение первого года лечения. Таким образом, по мнению авторов исследования, добавление ГКС/цитостатиков к интенсивной нефропротекции при IgAN с высоким риском прогрессирования не позволило существенно замедлить развитие неблагоприятного исхода [24].

Вместе с тем результаты исследования STOP-IgAN требуют осторожной интерпретации. Обращали на себя внимание несколько важных ограничений. Во-первых, из исследования были исключены больные с наиболее активным течением заболевания, у которых в течение вводного периода на фоне оптимизированной нефропротекции произошло снижение рСКФ более чем на 30%. Тем самым из исследования была исключена категория пациентов, потенциально наиболее нуждавшихся в раннем назначении иммуносупрессивной терапии. Во-вторых, срок наблюдения 36 месяцев мог оказаться недостаточным для выявления различий по столь «жесткой» конечной точке, как снижение рСКФ ≥ 15 мл/мин/1,73 м². В-третьих, высокая частота инфекционных осложнений не может быть полностью отнесена исключительно к терапии ГКС, поскольку у пациентов со сниженной функцией почек одновременно применялись циклофосфамид и азатиоприн.

При анализе последующего 10-летнего наблюдения участников исследования STOP-IgAN авторам также не удалось подтвердить преимущества иммуносупрессивной терапии в отношении предотвращения неблагоприятных почечных исходов, таких как снижение рСКФ на 40%, развитие терминальной стадии ХБП и общая смертность [25]. Таким образом, результаты STOP-IgAN поставили под сомнение не столько способность системных ГКС снижать протеинурию, сколько их влияние на долгосрочный почечный прогноз при применении современной интенсивной нефропротекции. Одновременно исследование продемонстрировало, что сам факт снижения протеинурии не всегда сопровождается улучшением отдаленных почечных исходов, а добавление системной иммуносупрессии к оптимизированной поддерживающей терапии должно рас-

смагиваться с учетом потенциальной токсичности и особенностей отбора пациентов. Эти результаты стали важной предпосылкой для перехода к более селективному подходу к назначению ГКС и поиска альтернативных, патогенетически обоснованных методов лечения IgАН.

В другом, наиболее крупном РКИ первоначально использовался протокол с назначением метилпреднизолона в дозе 0,6-0,8 мг/кг/сут (не более 48 мг/сут) в течение 2 мес с последующим постепенным снижением дозы на протяжении 6-9 мес; пациенты контрольной группы получали оптимизированную нефропротективную терапию блокаторами РААС. Однако на этапе набора пациентов (2012-2015 гг.) исследование было досрочно прекращено по рекомендации независимого комитета по мониторингу безопасности в связи со значительным увеличением частоты серьезных нежелательных явлений преимущественно инфекционной природы, включая два летальных исхода в группе пациентов, получавших ГКС (14,7% против 3,2% в группе нефропротективной терапии; $p=0,001$) [26].

Вместе с тем, предварительный анализ свидетельствовал о выраженном нефропротективном эффекте терапии метилпреднизолоном, проявившимся уменьшением протеинурии и замедлением снижения функции почек. Это послужило основанием для возобновления исследования TESTING в 2017 г., но уже с использованием модифицированного протокола, предусматривавшего снижение стартовой дозы метилпреднизолона до 0,4 мг/кг/сут (не более 32 мг/сут) при сохранении прежней продолжительности лечения и обязательном применении профилактики пневмоцистной инфекции [27].

Для окончательного анализа были объединены данные пациентов, включенных на первом и втором этапах исследования (всего 503 человека), подавляющее большинство которых были азиатского происхождения. В группу метилпреднизолона вошли 257 пациентов (140 получали первоначальную полную дозу препарата, 117 – редуцированную), тогда как группу контроля составили 246 больных, получавших только оптимизированную поддерживающую терапию. У всех пациентов исходная суточная протеинурия превышала 1 г, а рСКФ находилась в диапазоне от 20 до 120 мл/мин/1,73 м². Первичной конечной точкой являлся комбинированный показатель, включавший устойчивое снижение рСКФ на 40%, развитие почечной недостаточности (необходимость проведения программного диализа или трансплантации почки) либо смерть вследствие заболевания почек. Вторичные конечные точки включали устойчивое снижение рСКФ на 30, 40 и 50% в сочетании с развитием почечной недостаточности, смертности от всех причин и динамику протеинурии.

При медиане наблюдения 4,6 года частота достижения первичной конечной точки была достоверно

ниже в группе метилпреднизолона по сравнению с группой контроля (28,8% против 43,1%; HR 0,53; 95% [ДИ] 0,39-0,72; $p<0,001$), что соответствовало снижению риска неблагоприятного почечного исхода на 47%. Принципиально важным является тот факт, что эффективность терапии практически не различалась при использовании полной и редуцированной дозы метилпреднизолона. Более выраженный эффект наблюдался у пациентов неазиатского происхождения (HR 0,24; 95% [ДИ] 0,10-0,56) по сравнению с больными из Китая (HR 0,61; 95% [ДИ] 0,44-0,84; $p=0,046$).

Протеинурия в течение периода наблюдения также была значительно ниже в группе метилпреднизолона по сравнению с группой, получавшей только нефропротекцию (1,70 г/сут; 95% [ДИ] 1,54-1,86 против 2,39 г/сут; 95% [ДИ] 2,15-2,63; разница -0,69 г/сут; 95% [ДИ] от -0,98 до -0,40; $p<0,001$). Вместе с тем авторы отметили, что максимальный антипротеинурический эффект наблюдался преимущественно в первые годы лечения и в дальнейшем постепенно уменьшался, что может свидетельствовать об отсутствии стойкого воздействия системных ГКС на первичные механизмы заболевания.

Несмотря на применение редуцированной схемы терапии, серьезные нежелательные явления были зарегистрированы у 28 (10,9%) пациентов группы метилпреднизолона и лишь у 7 (2,8%) больных контрольной группы. Основными причинами различий являлось увеличение числа госпитализаций (25 против 7) и тяжелых инфекций (17 против 3). Следует отметить, что большинство тяжелых осложнений развилось у пациентов, получавших первоначальную высокодозную схему лечения, тогда как после снижения дозы метилпреднизолона их частота существенно уменьшилась, хотя полностью устранить риск осложнений не удалось.

Таким образом, результаты исследования TESTING существенно изменили представления о роли системных ГКС при IgАН. В отличие от STOP-IgAN, применение метилпреднизолона сопровождалось не только выраженным снижением протеинурии, но и достоверным уменьшением риска неблагоприятных почечных исходов. Вместе с тем даже использование редуцированной дозы препарата не позволило полностью решить проблему безопасности, прежде всего в отношении инфекционных осложнений.

На основании результатов исследования STOP-IgAN и первой фазы исследования TESTING эксперты KDIGO в рекомендациях 2021 г. выразили серьезную обеспокоенность прежде всего безопасностью применения системных ГКС при IgАН и значительно ограничили показания к их назначению. Было рекомендовано проявлять особую осторожность при лечении больных с рСКФ <50 мл/мин/1,73 м², а также по возможности включать пациентов с IgАН в клинические исследования

новых лекарственных препаратов. Кроме того, применение системных ГКС следовало рассматривать только у пациентов с сохраняющимся высоким риском прогрессирования заболевания и персистирующей протеинурией $>0,75$ – $1,0$ г/сут после не менее 3 мес максимально интенсивной поддерживающей терапии [10].

После завершения второй фазы исследования TESTING в рекомендации KDIGO 2025 г были внесены существенные изменения. В настоящее время при принятии решения о назначении системных ГКС рекомендуется отдавать предпочтение редуцированной дозе метилпреднизолона (или эквивалентного препарата) по $0,4$ мг/кг/сут, но не более 32 мг/сут в течение 2 мес с последующим постепенным снижением дозы на 4 мг/сут ежемесячно в течение 6–9 мес [12].

С учетом результатов исследований STOP-IgAN и TESTING в современную концепцию применения системных ГКС при IgAN были внесены принципиальные корректировки. Если ранее основное внимание уделялось их способности уменьшать протеинурию, то в настоящее время ключевым вопросом является достижение оптимального баланса между клинической эффективностью и риском тяжелых осложнений. Вероятно, системные ГКС действительно способны снижать иммуновоспалительную активность при IgAN и замедлять прогрессирование заболевания, однако польза от их назначения во многом ограничена дозозависимой токсичностью, что стало основанием для использования редуцированных доз.

Противоречивое отношение к применению системных ГКС при IgAN нашло отражение в дискуссии, развернувшейся на страницах журнала *Kidney International* в 2023 г. В публикации группы авторов из Китая и Австралии, основанной на обновленном метаанализе, включавшем 9 исследований, среди которых были уже рассмотренные выше работы Pozzi C., Manno C., а также исследования VALIGA, STOP-IgAN, TESTING и др., были подтверждены нефропротективные эффекты системной ГКС-терапии. Авторы продемонстрировали снижение риска серьезных неблагоприятных почечных исходов на 53% (HR $0,47$; 95% [ДИ] $0,32$ – $0,70$) у пациентов, получавших ГКС, при низкой статистической гетерогенности результатов (P -гетерогенности = $0,12$). Единственным исследованием, результаты которого не соответствовали общей тенденции, оказалось STOP-IgAN. Примечательно, что эффективность лечения в целом не различалась в азиатской и европейской популяциях пациентов. Одновременно авторы согласились, что клиническая эффективность этих препаратов достигается ценой увеличения риска серьезных нежелательных явлений, прежде всего инфекционных осложнений. Тем не менее, по их мнению, «в арсенале нефрологов имеется проверенная ГКС-терапия, которая воздействует на основные звенья патогенеза и которая, следовательно, может

и должна быть предложена больным IgAN с высоким риском прогрессирования» [28].

Противоположная точка зрения была представлена Cheung C.K. и Barratt J. и отражена в названии статьи: «Прежде всего, не навреди: системные глюкокортикоиды не следует использовать для лечения прогрессирующей IgA нефропатии». Авторы акцентируют внимание на неблагоприятном профиле безопасности системных ГКС, подкрепляя свою позицию клиническими примерами и свидетельствами пациентов, перенесших тяжелые осложнения лечения. Особо подчеркивается, что IgAN является хроническим заболеванием, а потому необходимость повторных курсов терапии после рецидива заболевания делает проблему стероидной токсичности еще более значимой. В этой связи, по мнению авторов, риск развития серьезных осложнений может перевешивать потенциальную пользу лечения [29].

Подводя итоги этой дискуссии от редакции журнала, Rovin B.H. сравнил применение системных ГКС с танцем лимбо, популярным на острове Тринидад. Как и в этом танце, успех определяется способностью пройти между двумя крайностями, не утратив равновесия. По мнению автора, обе представленные позиции имеют серьезное научное обоснование. Вместе с тем, учитывая сложность патогенеза IgAN и сохраняющуюся необходимость применения иммуносупрессивной терапии у части пациентов, одной из ключевых задач дальнейших исследований должно стать максимально возможное снижение дозировки системных ГКС при сохранении их клинической эффективности [30].

Завершая обсуждение роли и места системных ГКС в лечении IgAN необходимо подчеркнуть, что в настоящее время проблема заключается уже не в том, обладают ли эти препараты клинической эффективностью, а в поиске той категории пациентов, у которых ожидаемая польза лечения будет превышать риск возникновения серьезных осложнений. Именно эта концепция легла в основу современных рекомендаций KDIGO 2025 и определяет дальнейший путь развития патогенетической терапии заболевания.

Цитостатики и другие иммуносупрессанты

Попытки повысить эффективность иммуносупрессивной терапии IgAN привели к изучению возможности комбинированного применения системных ГКС с цитостатическими препаратами. В одном из наиболее крупных многоцентровых РКИ 207 пациентов с протеинурией $\geq 1,0$ г/сут и концентрацией креатинина сыворотки $\leq 2,0$ мг/дл были распределены в две группы. Первая группа ($n=101$) получала трехдневную пульс-терапию метилпреднизолоном в начале 1, 3 и 5-го месяцев в сочетании с пероральным преднизолоном ($0,5$ мг/кг через день) и азатиоприном ($1,5$ мг/кг/сут) в течение

6 месяцев, тогда как вторая ($n=106$) – только ГКС по аналогичной схеме. Первичной конечной точкой являлось повышение концентрации креатинина плазмы на 50% относительно исходного уровня, вторичной – динамика протеинурии. Медиана наблюдения составила 4,9 года.

Первичная конечная точка была достигнута у 12,9% (95% [ДИ] 7,5-20,9%) пациентов группы комбинированной терапии и у 11,3% (95% [ДИ] 6,5-18,9%) пациентов, получавших только ГКС ($p=0,83$). Пятилетняя почечная выживаемость также не различалась между группами (88% против 89%; $p=0,85$). Хотя лечение сопровождалось значительным снижением протеинурии (с 2,0 до 1,07 г/сут; $p<0,001$), добавление азатиоприна не обеспечило дополнительное замедление прогрессирования почечной дисфункции. Более того, нежелательные явления значительно чаще регистрировались именно в группе комбинированной терапии [31].

Полученные данные были подтверждены выполненным позднее метаанализом, в который вошли 325 пациентов с IgАН, участвовавших в трех проспективных РКИ. Пациенты были разделены на три группы: получавшие поддерживающую терапию, монотерапию ГКС и комбинацию ГКС с азатиоприном. Через 6 месяцев наблюдения протеинурия практически не изменилась в группе поддерживающей терапии и существенно снизилась в обеих группах, получавших ГКС. При этом различий между монотерапией ГКС и их комбинацией с азатиоприном выявлено также не было. Напротив, назначение азатиоприна сопровождалось почти двукратным увеличением частоты развития нежелательных явлений (30,0% против 15,4%; $p<0,001$). Следовательно совокупность имеющихся данных не подтверждает клинических преимуществ добавления азатиоприна к системной ГКС-терапии при IgАН, тогда как риск нежелательных явлений при этом возрастает [32].

Использование циклофосфамида при IgАН исторически изучалось преимущественно у пациентов с наиболее неблагоприятными клиническими вариантами заболевания. Одними из первых результаты ретроспективного исследования комбинированной терапии ГКС с циклофосфамидом при IgАН были опубликованы японскими авторами. Пациенты были разделены на две группы (26 и 19 человек, соответственно). Первая группа получала преднизолон (30 мг/сут) в сочетании с циклофосфамидом (50 мг/сут), тогда как во второй проводилась только поддерживающая терапия, включавшая у части пациентов антиагреганты. Средняя продолжительность наблюдения составила $3,3\pm0,3$ года в основной группе и $4,0\pm0,7$ года в контрольной. У пациентов, получавших комбинированную иммуносупрессию, показатель отношения белок/креатинин в моче (ОБК) снизился с $3,9\pm0,4$ до $1,3\pm0,2$ г/г ($p<0,01$), тогда как в контрольной группе изменился в меньшей степени – с $3,8\pm0,7$ до $2,7\pm0,8$ г/г. Кроме

того, скорость прогрессирования заболевания, определяемая по наклону регрессионной кривой между временем после выполнения нефробиопсии и обратной величиной концентрации креатинина сыворотки, оказалась существенно ниже в группе активного лечения ($0,054\pm0,014$ по сравнению с $0,172\pm0,032$ дЛ/мг/год; $p<0,001$) [33].

Несмотря на ретроспективный дизайн и небольшое число наблюдений, данная работа стала одной из первых, продемонстрировавших возможность замедления прогрессирования заболевания при использовании комбинированной терапии (ГКС+ЦФ) у пациентов с относительно тяжелым течением IgАН. Однако отсутствие рандомизации и современной стандартизированной нефропротективной терапии существенно ограничивает возможность интерпретации полученных результатов как доказательства самостоятельной эффективности циклофосфамида.

В другом небольшом проспективном исследовании девяти пациентам с IgАН, имевшим клеточные полулуния в 25-70% клубочков, назначали преднизолон в начальной дозе 0,8 мг/кг/сут с последующим снижением до 0,4 мг/кг/сут через 4 недели в сочетании с циклофосфамидом (1,5 мг/кг/сут). После достижения клинического эффекта, в среднем через $17,8\pm1,2$ недели, циклофосфамид заменяли азатиоприном (1 мг/кг/сут), который применяли еще в течение двух лет. На фоне лечения СКФ увеличилась с $57,1\pm9,9$ до $87,2\pm10,1$ мл/мин ($p=0,004$), а суточная протеинурия уменьшилась с $4,54\pm1,1$ до $1,2\pm0,27$ г ($p=0,004$). Повторная нефробиопсия, выполненная у 8 из 9 пациентов, выявила существенное уменьшение количества полулуний и других признаков активного воспаления у всех больных, за исключением одного случая. О серьезных осложнениях терапии авторы не сообщали [34].

Несмотря на исключительно малый объем выборки, данная работа представляет интерес как одно из первых исследований, продемонстрировавших возможность обратного развития активных морфологических изменений при проведении интенсивной иммуносупрессивной терапии. Вместе с тем отсутствие контрольной группы и невозможность разделить вклад отдельных компонентов комбинированной терапии не позволяют сделать вывод о специфической эффективности циклофосфамида.

Наиболее цитируемым исследованием является проспективная рандомизированная работа Ballardie F.W. и Roberts I.S.D., опубликованная в 2002 г. В течение 2-6 лет наблюдали 38 пациентов с прогрессирующей IgАН, рандомизированных в две равные группы. В первой – больные получали преднизолон (40 мг/сут с постепенным снижением дозы до поддерживающей 10 мг/сут) в сочетании с циклофосфамидом (1,5 мг/кг/сут) в течение трех мес, после чего терапию продолжали азатиоприном (1,5 мг/кг/сут). Во второй группе проводилась только поддержива-

ющая терапия. Авторам удалось продемонстрировать, что снижение СКФ в группе активного лечения происходило существенно медленнее, чем в контрольной группе, а рассчитанная по Kaplan-Meier почечная выживаемость через 2 и 5 лет составила соответственно 82 и 72% против 68 и 6%. По выражению авторов, данная терапия «имела приемлемо низкий риск нежелательных явлений» [35].

Наконец, еще в одном исследовании результаты комбинированной терапии были проанализированы у 12 пациентов с пролиферативным вариантом IgAN и формированием полулуний. Лечение включало трехдневную пульс-терапию метилпреднизолоном (15 мг/кг/сут) с последующим ежемесячным внутривенным введением циклофосфида (0,5 г/м²). Через 6 месяцев концентрация креатинина сыворотки снизилась с $2,65 \pm 0,39$ до $1,51 \pm 0,10$ мг/дл ($p < 0,03$), а протеинурия уменьшилась с 4,04 до 1,35 г/сут ($p < 0,01$). Повторная нефробиопсия у всех пациентов продемонстрировала полное исчезновение эндокапиллярной пролиферации и клеточных полулуний. При сравнении с исторической контрольной группой через 36 месяцев терминальная почечная недостаточность развилась у 1 из 12 пациентов, участвовавших в исследовании, против 5 из 12 пациентов сформированной контрольной группы, не получавших иммуносупрессанты [36].

Анализ представленных исследований свидетельствует о том, что потенциальный положительный эффект циклофосфида наблюдался преимущественно у пациентов с достаточно агрессивными формами IgAN. Практически все опубликованные работы характеризовались небольшим объемом выборки, отсутствием единых критериев отбора пациентов, неодинаковыми схемами нефропротективной терапии и использованием различных конечных точек, что существенно ограничивает возможность экстраполяции их результатов на более широкую популяцию больных. Кроме того, в большинстве исследований циклофосфид применялся в составе комбинированной терапии, что не позволяет достоверно оценить его самостоятельный вклад в достижение клинического эффекта.

Эта позиция нашла отражение в рекомендациях KDIGO 2021 и KDIGO 2025, согласно которым назначение циклофосфида может рассматриваться лишь у пациентов с быстро прогрессирующей IgAN и выраженной морфологической воспалительной активностью, тогда как при типичном течении заболевания его применение не оправдано [10, 12].

Микофенолата мофетил (ММФ) является селективным ингибитором инозинмонофосфатдегидрогеназы, подавляющим пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, однако данные о его эффективности при IgAN на протяжении длительного времени оставались противоречивыми. В одном из первых рандомизированных исследований, вы-

полненном в Китае, 40 больных IgAN с протеинурией > 1 г/сут, сохранявшейся несмотря на терапию блокаторами РААС, были распределены в две группы. Пациенты первой группы получали ММФ в течение 24 недель, тогда как во второй группе назначалась только нефропротективная терапия. Общая продолжительность наблюдения составила 72 недели. Первичной конечной точкой являлось снижение суточной протеинурии не менее чем на 50% от исходного уровня. Она была достигнута у 16 (80%) пациентов группы ММФ и лишь у 6 (30%) пациентов контрольной группы ($p = 0,0019$) [37].

Последующее наблюдение за этой когортой показало, что у больных, получавших ММФ, скорость снижения рСКФ оставалась достоверно более низкой, чем в контрольной группе. Через 6 лет ЗПТ потребовалась 2 пациентам группы ММФ и 9 пациентам группы контроля. Вместе с тем авторы отметили принципиально важную особенность: антипротеинурическое действие препарата сохранялось преимущественно в течение первых двух лет после завершения лечения, после чего различия между группами постепенно нивелировались [38].

Совершенно иные результаты были получены в исследованиях, выполненных в североамериканской и европейской популяциях. Так, в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, проведенном в США, 32 пациента с протеинурией ≥ 1 г/сут и рСКФ от 20 до 80 мл/мин/1,73 м² были рандомизированы для получения ММФ (2000 мг/сут; $n = 17$) либо плацебо ($n = 15$) в течение одного года. Всем больным одновременно назначались ингибиторы РААС. Продолжительность наблюдения составила два года. Первичной конечной точкой являлось повышение концентрации креатинина сыворотки на 50%, вторичной – снижение протеинурии не менее чем на 50%. Статистически значимых различий между исследуемой и контрольной группой ни по одной из конечных точек выявлено не было [39].

Аналогичные выводы были сделаны в европейском проспективном плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании, в котором сравнили результаты трехлетнего применения ММФ (2000 мг/сут; $n = 21$) и плацебо ($n = 13$). Группы оказались сопоставимы по доле пациентов со снижением клиренса инулина на $\geq 25\%$ или с повышением уровня креатинина в сыворотке на $\geq 50\%$. Также не было значимых различий между группами по показателям, отражающим динамику годовых изменений концентрации креатинина в сыворотке, рассчитанную с помощью линейного регрессионного анализа [40].

В отличие от китайского исследования результаты двух плацебо-контролируемых исследований, выполненных в западных популяциях, не подтвердили клинически значимого преимущества ММФ

при IgАН. Несоответствие этих данных указывает на возможную неоднородность эффекта препарата в различных этнических группах.

Интерес к применению ММФ при IgАН существенно вырос после публикации результатов крупного китайского рандомизированного исследования MAIN, выполненного с открытым дизайном и слепой оценкой конечных точек. В него были включены 170 больных с рСКФ 30–60 мл/мин/1,73 м² и протеинурией >0,75 г/сут, сохранявшейся после трех месяцев оптимизированной нефропротективной терапии. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 для получения ММФ (1,5 г/сут в течение 12 мес с последующим снижением дозы до 0,75–1,0 г/сут еще как минимум на 6 месяцев) или только поддерживающей терапии. Общая продолжительность наблюдения составила 36 мес. Первичный комбинированный исход (удвоение концентрации креатинина сыворотки, развитие терминальной почечной недостаточности или смерть от почечных либо сердечно-сосудистых причин) был зарегистрирован у 6 пациентов (7,1%) группы ММФ и у 18 (21,2%) пациентов контрольной группы. Лечение ММФ сопровождалось снижением риска достижения первичной конечной точки почти на 80% (аHR 0,23; 95% [ДИ] 0,09–0,63; $p=0,01$). Частота серьезных нежелательных явлений в исследуемой группе не отличалась от контрольной группы. Вместе с тем, после прекращения терапии отмечалось ускорение темпов снижения функции почек: ежегодная потеря рСКФ увеличилась с 2,9 до 6,1 мл/мин/1,73 м². Ослабление клинического эффекта ММФ после отмены препарата оказалось подобно тому, что было обнаружено после окончания ГКС-терапии [41].

Основываясь на результатах проведенных исследований, эксперты KDIGO 2021 и KDIGO 2025 признали целесообразность применения ММФ для лечения IgАН у пациентов азиатского происхождения и высказали сомнения в отношении его эффективности у европейцев и североамериканцев [10, 12]. Тем не менее, российские клинические рекомендации допускают возможность применения ММФ у отдельных пациентов с IgАН при соответствующих показаниях [42].

Обобщенная оценка эффективности традиционной иммуносупрессивной терапии в условиях реальной клинической практики была дана на основании результатов анализа электронных медицинских карт китайской системы регистрации заболеваний почек. В исследование были включены 3946 пациентов с IgАН, из которых половина получала различные варианты иммуносупрессивной терапии, тогда как остальным на основании индекса соответствия назначалось только поддерживающее лечение. Средний возраст пациентов составил 36 лет, медиана рСКФ – 85 мл/мин/1,73 м², медиана протеинурии – 1,4 г/сут. Среди вариантов иммуносупрессии преобладали монотерапия ГКС (1095 пациентов; 56%),

комбинация ГКС с ММФ (386; 20%), а также монотерапия ММФ (302; 15%). Менее чем 10% больных получали ингибиторы кальциневрина, лефлуномид и различные схемы иммуносупрессивных препаратов. Первичной конечной точкой была совокупность следующих событий: снижение рСКФ на 40% от исходного уровня, развитие почечной недостаточности или смерть от любых причин. Анализ проводился с использованием модели пропорциональных рисков Кокса. По сравнению с группой на поддерживающей терапии применение любой иммуносупрессии сопровождалось снижением риска достижения первичной конечной точки на 40% (аHR 0,60; 95% [ДИ] 0,48–0,75). Эффективность монотерапии ГКС и ММФ оказалась сопоставимой; результаты лечения не зависели от возраста пациентов, пола, исходной величины протеинурии или уровня рСКФ. Вместе с тем частота серьезных нежелательных явлений была выше среди пациентов, получавших иммуносупрессию [43].

Во многом похожие результаты были получены при оценке российской клинической практики. В ретроспективное исследование были включены 367 пациентов с IgАН, наблюдавшихся в течение 26 (10; 61) мес. Конечными точками являлось достижение полной или частичной ремиссии заболевания, а также снижение рСКФ $\geq 50\%$ от исходного уровня либо начало ЗПТ. Всем пациентам назначались блокаторы РААС. Среди больных на иммуносупрессивной терапии большинство (79,7%) получали монотерапию ГКС, причем у 89% из них лечение начиналось с пульс-терапии метилпреднизолоном. Использовались разные комбинации иммуносупрессантов: ГКС с циклофосфамидом – у 9,5% пациентов, с ММФ – у 5,7%, с циклоспорином А – у 3,1%, с азатиоприном – у 2%. Контрольную группу составили 162 пациента. Эффективность лечения также оценивали с применением метода псевдорандомизации по индексу соответствия. Патогенетическая терапия ассоциировалась с большей частотой достижения ремиссии и более медленным прогрессированием заболевания, однако ее преимущества ограничивались пациентами с протеинурией более 2 г/сут. Принципиально важно, что монотерапия ГКС и их сочетание с другими иммуносупрессантами не различались по влиянию на темпы снижения рСКФ, что косвенно подтверждает отсутствие убедительных преимуществ традиционной комбинированной иммуносупрессии [44].

Результаты крупных когортных исследований подтвердили выводы, полученные ранее в РКИ. Традиционная иммуносупрессивная терапия действительно способна замедлить прогрессирование IgA нефропатии, однако ее эффективность достигается ценой увеличения риска серьезных нежелательных явлений, а преимущества комбинированных схем по сравнению с монотерапией глюкокортикостероидами остаются недоказанными.

Ритуксимаб

Попыткой перейти к более селективной иммуносупрессии стало применение при IgАН ритуксимаба — моноклонального антитела к CD20, вызывающего деплецию В-лимфоцитов. Теоретической предпосылкой его использования послужили представления о ключевой роли В-клеточного звена иммунитета в образовании галактозодефицитного IgA1 (Gd-IgA1) и аутоантител к этому антигену.

В открытом многоцентровом рандомизированном исследовании в течение одного года наблюдали 34 пациента с протеинурией более 1 г/сут и нарушением функции почек. Половина больных получала стандартную нефропротективную терапию блокаторами РААС, тогда как другой половине дополнительно назначали ритуксимаб по 1 г двукратно внутривенно с интервалом две недели и повторением аналогичного курса через 6 месяцев. Часть пациентов в обеих группах также продолжала терапию ГКС. Несмотря на практически полную деплецию периферических CD20-позитивных В-лимфоцитов, лечение не привело к снижению концентрации Gd-IgA1 или аутоантител к нему, а также, что особенно важно, не произошло уменьшения уровня протеинурии или замедления снижения рСКФ [45]. Комментируя результаты этого исследования, J. Floege отметил, что отсутствие клинического эффекта не следует рассматривать как окончательное доказательство неэффективности анти-В-клеточной терапии при IgАН. По его мнению, отрицательные результаты могли быть обусловлены как более тяжелым течением заболевания у пациентов, получавших ритуксимаб, так и тем, что основными продуцентами патогенных аутоантител являются зрелые плазматические клетки, которые не экспрессируют CD20, и, следовательно, не являющиеся мишенью для данного препарата [46].

Отрицательные результаты этого исследования повлияли на дальнейшее развитие направлений терапии IgA нефропатии. Они показали, что деплеция циркулирующих В-лимфоцитов под влиянием ритуксимаба не приводит к подавлению образования патогенного Gd-IgA1 и не меняет естественное течение заболевания. Вместе с тем полученные результаты не исключают важной роли В-клеточного звена, а скорее указывают на необходимость поиска более специфичных точек-мишеней важных для формирования патогенных иммунных комплексов (ИК).

II. Глюкокортикостероиды с таргетным высвобождением

Как известно, лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми оболочками (mucosa-associated lymphoid tissue, MALT), является основным местом продукции как нормального полимерного IgA1, так

и Gd-IgA1, играющего центральную роль в патогенезе IgАН. Наиболее значимым компонентом MALT является лимфоидная ткань кишечника (gut-associated lymphoid tissue, GALT), основная масса которой локализована в дистальном отделе подвздошной кишки в виде пейеровых бляшек. Известно, что на 1 м² поверхности кишечника приходится приблизительно 1×10^{10} лимфоцитов, а около 70-80% всех IgA-продуцирующих клеток организма локализуется именно в GALT. Ежедневно здесь синтезируется около 3-5 г IgA, что составляет основную часть общей продукции этого иммуноглобулина в организме [47].

Понимание ведущей роли патогенетической оси «кишечник-почки» при IgАН стало одним из наиболее значимых достижений последних лет и привело к принципиальному изменению стратегии иммуносупрессивной терапии. Вместо системного подавления иммунного ответа появилась возможность селективного воздействия на предполагаемый источник продукции Gd-IgA1. С этой целью была разработана таргетная форма будесонида с модифицированным кишечным высвобождением (Nefecon), покрытая специальной полимерной оболочкой, обеспечивающей преимущественное высвобождение препарата в зоне локализации пейеровых бляшек. Благодаря метаболическим процессам, происходящим при прохождении будесонида через печень, его концентрация в кровотоке становится значительно ниже, чем при применении системных ГКС. Это теоретически позволяет сохранить противовоспалительную эффективность при существенно меньшем риске развития осложнений.

В 2023 году были опубликованы окончательные результаты международного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования III фазы NefIgArd, которое стало первым крупным исследованием, убедительно продемонстрировавшим эффективность таргетной иммуносупрессии глюкокортикостероидами при IgАН. Исследование состояло из двух последовательных этапов. Часть А включала период скрининга (15-35 дней), 9 месяцев терапии (препарат нефекон 16 мг/сут или плацебо) и последующее трехмесячное наблюдение. Первичной конечной точкой являлось изменение ОБК, а ключевой вторичной точкой — динамика рСКФ. В исследование были включены пациенты преимущественно европейского происхождения (их доля составляла 76%) с протеинурией >1 г/сут и рСКФ 35-90 мл/мин/1,73 м². Все больные до рандомизации получали максимально переносимую блокаду РААС без достижения адекватного контроля протеинурии и продолжали эту терапию на протяжении всего исследования. При анализе результатов лечения у первых 199 пациентов было показано, что через 9 мес применения нефекона произошло снижение ОБК на 27% по сравнению с группой плацебо ($p < 0,0003$). Одновременно наблюдалось достоверно

более медленное ухудшение функции почек – разница между группами по величине рСКФ составила 3,87 мл/мин/1,73 м² ($p=0,0014$). Большинство нежелательных явлений были легкой или средней степени тяжести, тогда как тяжелые осложнения регистрировались лишь примерно у 1% пациентов [48].

На втором этапе исследования (часть В) 364 пациента наблюдались 24 месяца (9 месяцев лечения и 15 мес после его завершения). Первичной конечной точкой являлся средний наклон рСКФ за весь двухлетний период наблюдения. Было установлено, что нефропротективный эффект препарата сохранялся и после окончания терапии. Снижение рСКФ по средневзвешенному значению через 24 месяца составило 2,47 мл/мин/1,73 м² в группе нефекон против 7,52 мл/мин/1,73 м² в группе плацебо ($p<0,0001$). Через 9 мес лечения медиана снижения ОБК составила 30%, а через 12 месяцев – 47%. После прекращения терапии антипротеинурический эффект постепенно ослабевал, однако даже через 24 мес в исследуемой группе уровень протеинурии оставался примерно на 40% ниже, чем у пациентов в контрольной группе. Следует обратить внимание на определенное сходство этого факта с результатами исследований системных ГКС и ММФ; максимальный эффект наблюдался в период активной терапии, после чего выраженность антипротеинурического действия постепенно уменьшалась. Дополнительный интерес представляют данные о динамике микрогематурии. Через два года ее отсутствие было зарегистрировано у 59% пациентов, получавших нефекон, по сравнению с 39%, принимавших плацебо. Частота нежелательных явлений и серьезных нежелательных явлений практически не различалась между группами, что подтвердило благоприятный профиль безопасности препарата [2].

Представленные результаты стали одним из наиболее значимых достижений современной терапии IgAN и фактически открыли новую эру целенаправленной иммуносупрессии. На основании данных исследования NefIgArd в 2023 г. FDA окончательно разрешило применение нефекон под торговым названием Tarpeyo. В 2024 г. ЕМА зарегистрировало препарат под торговым названием Kinpeugo. В настоящее время таргетный будесонид включен в современные международные рекомендации по лечению пациентов с IgAN.

Большой интерес представляют результаты применения будесонида с таргетным высвобождением в реальной клинической практике, позволяющие оценить воспроизводимость данных РКИ в популяции не столь строго отобранных пациентов. В ретроспективном одноцентровом когортном исследовании, выполненном в Китае, изучалась эффективность и безопасность применения нефекон в дозе 16 мг/сут на протяжении не менее 6 мес у 60 больных. Из них 24 человека дополнительно получали системную иммуносу-

прессию (ГКС в виде монотерапии либо в сочетании с ММФ, циклофосфамидом или ингибиторами кальциневрина), а 52 пациента одновременно принимали нефропротективные препараты. Критериями включения была протеинурия $\geq 0,5$ г/сут и рСКФ ≥ 25 мл/мин/1,73 м². Медиана исходной протеинурии составила 1,74 [0,92-2,96] г/сут, а медиана рСКФ – 61,04 [37,98-96,24] мл/мин/1,73 м². Через 4 и 6 мес лечения медиана снижения протеинурии достигала 31,9% и 43,5% соответственно ($p<0,001$); функция почек при этом оставалась стабильной. Наиболее выраженный антипротеинурический эффект наблюдался у пациентов, получавших нефекон в комбинации с другими иммуносупрессивными препаратами: медиана снижения суточной экскреции белка с мочой через 6 месяцев достигала 48,1% против 35,8% при монотерапии нефекон ($p=0,04$). Особого внимания заслуживает тот факт, что у пациентов с исходной рСКФ <35 мл/мин/1,73 м² также отмечалось достоверное уменьшение протеинурии (на 38,9%, $p=0,002$) без признаков дальнейшего ухудшения функции почек.

Практическая ценность данного исследования заключается прежде всего в демонстрации потенциальной эффективности комбинированной терапии нефекон с другими иммуносупрессивными препаратами, а также возможности его применения у пациентов с выраженным снижением функции почек, которые были недостаточно представлены в регистрационных исследованиях. Вместе с тем, небольшой объем выборки, ретроспективный дизайн и отсутствие стандартизированной информации о схемах сопутствующей иммуносупрессии не позволяют сделать окончательные выводы относительно преимуществ подобных комбинаций [49].

Похожие результаты были получены в другом ретроспективном когортном исследовании, в которое были включены 40 пациентов, получавших нефекон в стандартной терапевтической дозе 16 мг/день. 14 пациентов дополнительно принимали разные иммуносупрессивные препараты. Первичной конечной точкой являлась динамика протеинурии через 9 месяцев лечения, вторичными – изменение рСКФ и частота достижения полной либо частичной ремиссии заболевания. Исходно средний уровень протеинурии составлял $2,24 \pm 1,64$ г/сут, а средняя рСКФ – $49,5 \pm 22,6$ мл/мин/1,73 м². По завершении терапии потеря белка с мочой уменьшилась до $0,69 \pm 0,59$ г/сут, что соответствовало снижению на 60,2% ($p<0,001$), тогда как средняя рСКФ достоверно увеличилась до $53,6 \pm 27,6$ мл/мин/1,73 м² ($p<0,05$). Общая частота ремиссии достигла 90%, включая полную ремиссию у 27,5% и частичную – у 62,5% пациентов. Анализ подгрупп показал, что наиболее выраженный эффект лечения наблюдался у пациентов с исходной протеинурией ≥ 3 г/сут. Как и в предыдущем исследовании, комбинированная терапия с другими иммуносупрессантами (у 35%

пациентов) сопровождалась более выраженным снижением протеинурии (71,4% против 66,7%, $p=0,007$) и более значимым увеличением рСКФ (9,3% против 8,0%; $p<0,001$), чем при монотерапии нефеконом. Нежелательные явления были преимущественно легкими и соответствовали известному профилю безопасности будесонида: признаки экзогенного гиперкортицизма наблюдались у 17,5% пациентов, нарушения менструального цикла – у 33,3% женщин. Серьезные нежелательные явления и случаи досрочного прекращения терапии зарегистрированы не были [50].

Наконец, еще в одной малой по численности когорте ($n=12$) в условиях реальной клинической практики также были продемонстрированы положительные эффекты Нефекона по сравнению с блокаторами РААС, но уже в условиях 12-месячной продолжительности лечения [51].

Высокая клиническая эффективность нефекона закономерно поставила вопрос о возможности достижения аналогичных результатов с использованием других кишечнорастворимых лекарственных форм будесонида. Такой интерес обусловлен не только значительно более низкой стоимостью этих препаратов, но и отсутствием прямых доказательств того, что терапевтические преимущества нефекона определяются исключительно особенностями его технологии таргетного высвобождения. В последние годы появились первые клинические исследования, посвященные оценке альтернативных препаратов будесонида у пациентов с IgAN, результаты которых позволяют предварительно судить об их эффективности и безопасности.

В Румынии была изучена эффективность и безопасность другой лекарственной формы будесонида – препарата буденофальк, предположительно обеспечивающего высвобождение действующего вещества в тех же отделах подвздошной кишки, что и нефекон. Препарат давно применяется для лечения воспалительных заболеваний кишечника [52]. В проспективное открытое одноцентровое нерандомизированное исследование BUDIGAN (ISRCTN47722295, дата регистрации 14.02.2020) были включены 32 пациента с IgAN высокого риска прогрессирования. Средние исходные значения рСКФ и суточной протеинурии составляли 59 ± 24 мл/мин/1,73 м² и $1,89\pm 1,5$ г/сут, соответственно. Пациенты получали буденофальк в дозе 9 мг/сут в течение 12 месяцев, после чего дозу снижали до 3 мг/сут с продолжением терапии еще 12 месяцев. Первичными конечными точками были рСКФ и величина протеинурии через 12, 24 и 36 месяцев. За время наблюдения статистически значимого снижения функции почек зарегистрировано не было; наклон рСКФ в среднем составил $+0,83$ мл/мин/1,73 м²/год (95% [ДИ] 0,54-4,46). Одновременно отмечалось последовательное уменьшение протеинурии: через 12 месяцев – на 32,9% (95% [ДИ] 12,2-53,6), через 24 месяца – на 49,7% (95% [ДИ]

29,4-70,1), а через 36 месяцев – на 68,1% (95% [ДИ] 55,7-80,6). Терапия характеризовалась благоприятным профилем безопасности – зарегистрированные нежелательные явления были преимущественно легкими и обратимыми [52].

Дополнительные данные о возможности использования альтернативных лекарственных форм будесонида были опубликованы в Индии, 2025 г. Авторы применили более доступный по стоимости препарат будесонида, выпускаемый в виде капсул по 9 мг с pH-зависимым кишечнорастворимым покрытием (матрица из этилцеллюлозы), обеспечивающим модифицированное высвобождение препарата в подвздошной и слепой кишке. Ранее данная лекарственная форма использовалась главным образом для лечения болезни Крона и язвенного колита. В открытое одноцентровое рандомизированное контролируемое исследование были включены 53 взрослых пациента с IgAN, у которых после шестимесячного периода оптимизированной нефропротективной терапии с максимальными переносимыми дозами блокаторов РААС сохранялась протеинурия >1 г/сут при рСКФ >45 мл/мин/1,73 м². Пациенты были рандомизированы в исследуемую ($n=27$) и контрольную ($n=26$) группы. В исследуемой группе больные ежедневно в течение 9 месяцев получали 18 мг будесонида с модифицированным высвобождением. В обеих группах продолжалась стандартная нефропротективная терапия. Первичными конечными точками являлись изменения протеинурии и рСКФ к окончанию периода наблюдения. Через 9 месяцев лечения средняя суточная экскреция белка в исследуемой группе уменьшилась с $2,4\pm 1,05$ до $0,8\pm 0,4$ г/сут, тогда как в контрольной группе снижение оказалось существенно менее выраженным – с $2,4\pm 1,06$ до $1,7\pm 0,7$ г/сут. Несмотря на сопоставимые исходные позиции, к завершению исследования рСКФ оказалась достоверно выше у пациентов, получавших будесонид, чем в контрольной группе ($90,6\pm 11,8$ против $78,1\pm 12,5$ мл/мин/1,73 м²; $p=0,001$) [53].

На основании представленных данных судить о преимуществах нефекона перед другими кишечнорастворимыми формами будесонида в настоящее время не представляется возможным. Известно о выраженной индивидуальной вариабельности распределения пейеровых бляшек в терминальном отделе подвздошной кишки и в области илеоцекального соединения [54]. В том числе по этой причине предполагаемое сходство селективной доставки разных препаратов будесонида, как и отдельные аспекты механизма их действия, требуют дальнейшего экспериментального и клинического подтверждения [55]. Представляется целесообразным проведение прямых сравнительных исследований нефекона с другими значительно более доступными кишечнорастворимыми формами будесонида, традиционно применяемыми при воспалительных заболеваниях кишечника [56].

Заключение

После долгих лет преимущественного использования системных ГКС в патогенетической терапии IgАН начался новый период активного изучения и применения препаратов с таргетным механизмом действия. Один из них, Нефекон, направленно препятствующий продукции Gd-IgA1 в лимфоидной ткани кишечника, с 2023 г. уже используется в клинической практике, хотя его высокая стоимость является сильным сдерживающим фактором для широкого применения.

Несмотря на обнадеживающую перспективу, в настоящее время в реальной клинической практике для лечения пациентов с нефритической и пролиферативной активностью IgАН из препаратов с доказанной эффективностью во многих странах

мира доступными остаются лишь системные ГКС. С учетом мирового и отечественного опыта, по нашему мнению, их следует назначать пациентам с высоким риском прогрессирования заболевания в случае неэффективности трехмесячного курса поддерживающей терапии с применением максимально переносимых доз блокаторов РААС и препаратов группы НГАТ-2. Принимая во внимание результаты исследования TESTING, в целях уменьшения частоты развития нежелательных явлений, следует отдавать предпочтение более низким дозам ГКС, эквивалентным 0,5 мг/кг/сут преднизолона. В случаях быстропрогрессирующей IgАН, а также при варианте течения заболевания, напоминающем болезнь с минимальными изменениями, остаются актуальными рекомендации KDIGO 2025 г. и Российские клинические рекомендации 2024 г.

Источник финансирования:

Работа выполнена при поддержке гранта АНО «Московский центр инновационных технологий в здравоохранении» на реализацию научно-практического проекта в сфере медицины: «Изучение предикторов неблагоприятного исхода и разработка инновационных подходов к персонализированной терапии иммуноглобулин А (IgA) нефропатии» (номер 0209-1/25).

Funding source:

The work was supported by a grant from the Moscow Center for Innovative Technologies in Healthcare for the implementation of a scientific and practical project in the field of medicine: "Study of predictors of adverse outcome and development of innovative approaches to personalized therapy of immunoglobulin A (IgA) nephropathy" (number 0209-1/25).

Конфликт интересов:

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests:

The authors declare no conflict of interest.

Вклад авторов:

ЗМЛ – общая концепция и руководство, редактирование текста рукописи, ответственность за целостность всех частей статьи. ФНФ – редактирование текста рукописи. ЧВИ – оформление иллюстративного материала, ответственность за целостность всех частей статьи. СДА – сбор данных, написание отдельных фрагментов. КИГ – сбор данных, написание отдельных фрагментов. ПМБ – написание отдельных разделов, редактирование текста рукописи. КЕВ – общая концепция и редактирование текста рукописи.

Author's contribution:

ZML – concept and supervision, manuscript editing, responsibility for the integrity of all parts of the article. FNF – manuscript editing. CVI – data collection, illustration design. SDA – data collection. KIG – data collection, manuscript writing and editing, responsibility for the integrity of all parts of the article. PMB – data collection. KEV – concept and manuscript editing.

Все авторы прочитали и одобрили окончательный вариант рукописи.

All authors have read and approved the final version of the manuscript.

Информация об авторах:

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

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

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

Солдатов Данил Аскерович – врач-нефролог ГБУЗ «МКНИЦ Больница 52 ДЗМ», <https://orcid.org/0000-0002-4754-2555>, e-mail: danil.soldatov.1996@mail.ru

Ким Ирина Гиховна – канд. мед. наук, в.н.с. клинко-диагностического отдела ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, врач-нефролог ГБУЗ «МКНИЦ Больница 52 ДЗМ», <https://orcid.org/0000-0001-5555-9993>, e-mail: kig21@rambler.ru

Паценко Михаил Борисович – д-р мед. наук, доцент, начальник кафедры терапии неотложных состояний филиала Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова Минобороны России, <http://orcid.org/0000-0001-8391-1691>, e-mail: patsenko_mb@mail.ru

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

Author's information:

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

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

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

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

Kim Irina Gikhovna, <https://orcid.org/0000-0001-5555-9993>, e-mail: kig21@rambler.ru

Patsenko Mikhail Borisovich, <http://orcid.org/0000-0001-8391-1691>, e-mail: patsenko_mb@mail.ru

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

Список литературы

1. *Filippone EJ, Gulati R, Farber JL*. Contemporary review of IgA nephropathy. *Front Immunol*. 2024;15:1436923. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1436923
2. *Lafayette R, Kristensen J, Stone A et al*. Efficacy and safety of a targeted-release formulation of budesonide in patients with primary IgA nephropathy (NefIgArd): 2-year results from a randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2023;402(10405):859-870. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01554-4
3. *Servillano AM, Diaz M, Caravaca-Fontan F et al*. IgA nephropathy in elderly patients. Spanish Group for the Study of Glomerular Diseases (GLOSEN). *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(8):1183-1192. DOI: 10.2215/CJN
4. *Pitcher D, Braddon F, Hendry B et al*. Long-term outcomes in IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2023;18(6):727-738. DOI: 10.2215/CJN.0000000000000135
5. *Tang C, Chen P, Si FL et al*. Time-Varying Proteinuria and Progression of IgA Nephropathy: A Cohort Study. *Am J Kidney Dis*. 2024;84(2):170-178. DOI: 10.1053/j.ajkd.2023.12.016
6. *Shen X, Chen P, Liu M et al*. Long-term outcomes of IgA nephropathy in China. *Nephrol Dial Transpl*. 2025;40(6):1137-1146. DOI: 10.1093/ndt/gfae252
7. *Inker LA, Mondal H, Greene T et al*. Early change in urine protein as a surrogate end point in studies of IgA nephropathy: An individual-patient meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2016;68(3):392-401. DOI: 10.1053/j.ajkd.2016.02.042
8. *Thompson A, Carroll K, Inker L et al*. Proteinuria reduction as a surrogate end point in trials of IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(3):469-481. DOI: 10.2215/CJN.08600718
9. *Gleeson PJ, O'Shaughnessy MM, Barratt J*. IgA nephropathy in adults-treatment standard. *Nephrol Dial Transplant*. 2023;38(11):2464-2473. DOI: 10.1093/ndt/gfad146
10. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group*. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases. *Kidney Int*. 2021;100(4S):1-276. DOI: 10.1016/j.kint.2021.05.021
11. *Floege J, Bernier-Jean A, Barratt J, Rovin B*. Treatment of patients with IgA nephropathy: a call for a new paradigm. *Kidney Int*. 2025;107(4):640-651. DOI: 10.1016/j.kint.2025.01.014
12. *Floege J, Barratt J, Cook HT et al*. Executive summary of the KDIGO 2025 Clinical Practice Guideline for the Management of Immunoglobulin A Nephropathy (IgAN) and Immunoglobulin A Vasculitis (IgAV). *Kidney Int*. 2025;108(4):548-554. DOI: 10.1016/j.kint.2025.04.003
13. *Huang Z, Zhang J, Chen B et al*. Clinical Significance of Persistent Hematuria Degrees in Primary IgA Nephropathy: A Propensity Score-Matched Analysis of a 10-Year Follow-Up Cohort. *Am J Nephrol*. 2023;54(1-2):62-73. DOI: 10.1159/000529650
14. *Zand L, Fervenza FC, Coppo R*. Microscopic hematuria as a risk factor for IgAN progression: considering this biomarker in selecting and monitoring patients. *Clin Kidney J*. 2023;16(2):ii19-ii27. DOI: 10.1093/ckj/sfad232
15. *Бобкова ИИ, Камышова ЕС*. Терапия иммуноглобулин А-нефропатии: что помимо иммуносупрессии? Клиническая нефрология. 2022;14(4):43-48. [Bobkova IN, Kamysheva ES. Therapy of Immunoglobulin A Nephropathy: What is Beyond Immunosuppression? *Clinical Nephrology*. 2022;14(4):43-48] DOI: 10.18565/nephrology.2022.4.43-48 (In Russian)
16. *Буланов НМ, Ефимова АА, Бочкарева ТИ и соавт.* Лечение первичной IgA нефропатии. Часть 1. Поддерживающая терапия. Клиническая фармакология и терапия. 2025;34(2):7-12. [Bulanov NM, Efimova AA, Bochkareva TI et al. Treatment of primary IgA nephropathy. Part 1. Supportive therapy. *Clin Pharmacol Ther*. 2025;34(2):7-12] DOI:10.32756/0869-5490-2025-2-7-12 (In Russian)
17. *Filippone EJ, Gulati R, Farber JL*. The road ahead: emerging therapies for primary IgA nephropathy. *Front Nephrol*. 2025;5:1545329. DOI: 10.3389/fneph.2025.1545329
18. *Zhang H, Ren S, Hu J, Li G*. Long-term renal survival in patients with IgA nephropathy: a systematic review. *Ren Fail*. 2024;46(2):2394636. DOI: 10.1080/0886022X.2024.2394636
19. *Поэжи С, Боласко ПГ, Фогэжи ГВ et al*. Corticosteroids in IgA nephropathy: a randomised controlled trial. *Lancet*. 1999;353(9156):883-887. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)03563-6
20. *Поэжи С, Андрелли С, Дел Веччио Л et al*. Corticosteroid effectiveness in IgA nephropathy: long-term results of a randomized, controlled trial. *Am Soc Nephrol*. 2004;15(1):157-163. DOI: 10.1097/01.asn.0000103869.08096.4f
21. *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(12):3694-3701. DOI: 10.1093/ndt/gfp356

22. 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(1):26-32. DOI: 10.1053/j.ajkd.2008.07.029

23. Tesar V, Troyanov S, Bellur S *et al*; VALIGA study of the ERA-EDTA Immunonephrology Working Group. Corticosteroids in IgA Nephropathy: A Retrospective Analysis from the VALIGA Study. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(9):2248-2258. DOI: 10.1681/ASN.2014070697

24. Rauen T, Eitner F, Fitzner C *et al*; STOP-IgAN Investigators. Intensive Supportive Care plus Immunosuppression in IgA Nephropathy. *N Engl J Med*. 2015;373(23):2225-2236. DOI: 10.1056/NEJMoa1415463

25. 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(4):1044-1052. DOI: 10.1016/j.kint.2020.04.046

26. 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(5):432-442. DOI: 10.1001/JAMA.2017.9362

27. 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(19):1888-1898. DOI:10.1001/JAMA.2022.5368

28. Zhang YM, Lv JC, Wong MG *et al*. Glucocorticoids for IgA nephropathy-pro. *Kidney Int*. 2023;103(4):666-669. DOI: 10.1016/j.kint.2023.01.018

29. Cheung CK, Barratt J. First do no harm: systemic glucocorticoids should not be used for the treatment of progressive IgA nephropathy. *Kidney Int*. 2023;103(4):669-673. DOI: 10.1016/j.kint.2022.05.034

30. Rovin BH. IgA nephropathy and glucocorticoids-a limbo dance? *Kidney Int*. 2023;103(4): 673. DOI: 10.1016/j.kint.2023.01.017

31. Pozzi C, Andrulli S, Pani A *et al*. Addition of azathioprine to corticosteroids does not benefit patients with IgA nephropathy. *Am Soc Nephrol*. 2010;21(10):1783-1790. DOI: 10.1681/ASN.2010010117

32. Sarcina C, Tinelli C, Ferrario F *et al*. Changes in proteinuria and side effects of corticosteroids alone or in combination with azathioprine at different stages of IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(6):973-981. DOI: 10.2215/CJN.02300215

33. Tsuruya K, Harada A, Hirakata H *et al*. Combination therapy using prednisolone and cyclophosphamide slows the progression of moderately advanced IgA nephropathy. *Clin Nephrol*. 2000;53(1):1-9

34. McIntyre CW, Fluck RJ, Lambie SH. Steroid and cyclophosphamide therapy for IgA nephropathy associated with crescentic change: an effective treatment. *Clin Nephrol*. 2001;56(3):193-198

35. Ballardie FW, Roberts ISD. Controlled prospective trial of prednisolone and cytotoxics in progressive IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(1):142-148. DOI: 10.1681/ASN.

V131142

36. Tumlin JA, Lobavichan V, Hennigar R. Crescentic, proliferative IgA nephropathy: clinical and histological response to methylprednisolone and intravenous cyclophosphamide. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18(7):1321-1329. DOI: 10.1093/ndt/gfg081

37. Tang S, Leung JC, Chan LY *et al*. Mycophenolate mofetil alleviates persistent proteinuria in IgA nephropathy. *Kidney Int*. 2005;68(2):802-812. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2005.00460

38. Tang SCW, Tang AWC, Wong SSH *et al*. Long-term study of mycophenolate mofetil treatment in IgA nephropathy. *Kidney Int*. 2010;77(6):543-549. DOI: 10.1038/ki.2009.499

39. 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(10):2139-2145. DOI: 10.1093/ndt/gfh974

40. 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(5):1842-1849. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2004.00588

41. Hou FF, Xie D, Wang J *et al*. Effectiveness of mycophenolate mofetil among patients with progressive IgA nephropathy. *JAMA Netw Open*. 2023;6(2):e2254054. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.54054

42. Клинические рекомендации: Гломерулярные болезни: иммуноглобулин А-нефропатия. 2024. 79 с. [Clinical guidelines: Glomerular diseases: immunoglobulin A nephropathy. 2024. 79 p.] (In Russian)

43. Zhao H, Li Y, Sun J *et al*. Immunosuppression versus supportive care on kidney outcomes in IgA nephropathy in the real-world setting. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2023;18(9):1186-1194. DOI: 10.2215/CJN.0000000000000215

44. Добронравов ВА, Кочоян ЗИИ, Мужежская ТО, Лин ДИ. Анализ эффективности терапии иммуноглобулин А-нефропатии. *Тер архив*. 2020;92(6):23-32. [Dobronravov VA, Kochoyan ZSh, Muzhetskaya TO, Lin DI. The analysis of treatment of Immunoglobulin A-nephropathy. *Therapeutic Archive*. 2020;92(6):23-32] DOI: 10.26442/00403660.2020.06.000669 (In Russian)

45. Lafayette RA, Canetta PA, Rovin BH *et al*. A randomized, controlled trial of rituximab in IgA nephropathy with proteinuria and renal dysfunction. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(4):1306-1313. DOI: 10.1681/ASN.2016060640

46. Floege J. Glomerular disease: Rituximab therapy for IgA nephropathy. *Nat Rev Nephrol*. 2017;13(3):138-140. DOI: 10.1038/nrneph.2016.188

47. Barratt J, Rovin BH, Cattran D *et al*. Why Target the Gut to Treat IgA Nephropathy? *Kidney Int Rep*. 2020;5(10):1620-1624. DOI: 10.1016/j.ekir.2020.08.009

48. Barratt J, Lafayette R, Kristensen J *et al*. Results from part A of the multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled NeFIgArd trial, which evaluated targeted-release formulation of budesonide for the treatment of primary immunoglobulin A nephropathy. *Kidney Int*. 2023;103(2):391-402. DOI: 10.1016/j.kint.2022.09.017

49. Zhai Z, Huang Z, Wang L *et al*. Efficacy and safety of Nefecon in IgA nephropathy: real world clinical practice. *Front Immunol*. 2026;17:1761804. DOI: 10.3389/fimmu.2026.1761804

50. Zhang Y, Lin Y, Wang W, Li G, Chen S. Nefecon in IgA nephropathy: real-world renal efficacy, safety profile, and treatment response from a 9-month retrospective cohort analysis. *Int Urol Nephrol*. 2026. DOI: 10.1007/s11255-025-04991-4
51. Ling X, Cheng M, Jeong CW *et al*. Beyond Nine Months: Real-World Efficacy and Safety of Extended Nefecon Therapy in IgAN. *J Am Soc Nephrol*. 2025;36(10S). Abstract SA-PO0824. DOI: 10.1681/ASN.2025cz6zx2r7
52. Obrisca B, Vornicu A, Mocanu V *et al*. An open label study evaluating the safety and efficacy of budesonide in patients with IgA nephropathy at high risk of progression. *Sci Rep*. 2023;13(1):20119. DOI: 10.1038/s41598-023-47393-1
53. Das P, Chandbury AR, Dasgupta S *et al*. Open-Label Randomized Controlled Trial of Controlled-Release Formulation Budesonide in Indian Proteinuric IgA Nephropathy Patients. *Kidney Med*. 2025;8(3):101166. DOI: 10.1016/j.xkme.2025.101166
54. Van Kruiningen HJ, West AB, Freda BJ, Holmes KA. Distribution of Peyer's patches in the distal ileum. *Inflamm Bowel Dis*. 2002;8(3):180-185. DOI: 10.1097/00054725-200205000-00004
55. Lin M, Chen S, Chen Y, Gao Q. Exploring the molecular mechanism of budesonide enteric capsules in the treatment of IgA nephropathy based on bioinformatics. *Sci Rep*. 2025;15(1):30795. DOI: 10.1038/s41598-025-16380-z
56. Khalil EK, Ferrenza FC, Vriese ASD. Treatment of IgA Nephropathy: A Rapidly Evolving Field. *J Am Soc Nephrol*. 2024;35(1):103-116. DOI: 10.1681/ASN.0000000000000242

Дата получения статьи: 13.08.2026

Дата принятия к печати: 21.08.2026

Submitted: 13.08.2026

Accepted: 21.08.2026