

Приложение  
к приказу № 180  
от «23» июня 2025 года  
Министерства здравоохранения  
Республики Узбекистан

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН**

**РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР НЕФРОЛОГИИ И ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ**

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ  
И ЛЕЧЕНИЯ  
ИММУНОГЛОБУЛИН А- ГЛОМЕРУЛОПАТИИ**

Ташкент – 2025

**«УТВЕРЖДАЮ»**  
**Директор РСНИМЦ НИИ ТП**  
**Проф. Даминов Б.Т.**  
\_\_\_\_\_  
2025 год



**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ**  
**ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ**  
**ИММУНОГЛОБУЛИН А- ГЛОМЕРУЛОПАТИИ**

**Ташкент – 2025**

## Содержание :

<b>1</b>	Национальный клинический протокол диагностики и лечения IgA гломерулопатии по нозологиям.....	5 - 37
<b>2</b>	Национальный клинический протокол медицинских вмешательств при IgA гломерулопатии.....	38 - 41
<b>3</b>	Национальный клинический протокол медицинской профилактики или реабилитации IgA гломерулопатии.....	42 - 48

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ  
ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ  
ИММУНОГЛОБУЛИН А- ГЛОМЕРУЛОПАТИИ**

## 1. Введение

### 1.1. Международная классификация болезней – МКБ -10 код(ы):

Код МКБ-10	Клинические проявления (отметить доминирующую)
N06	Изолированная протеинурия
N02	Рецидивирующая и устойчивая гематурия
N00	Острый нефритический синдром
N01	Быстропрогрессирующий нефритический синдром
N03	Хронический нефритический синдром
N04	Нефротический синдром
	Скачать ( <a href="https://mkb-10.com/index.php?pid=13002">https://mkb-10.com/index.php?pid=13002</a> )

**1.2. Дата разработки и пересмотра протокола:** Дата разработки 2025 г., с датой пересмотра в 2027 г. по мере появления новых ключевых доказательств. Все поправки к представленным рекомендациям будут опубликованы в соответствующих документах

**1.3. Ответственное учреждение по разработке данного клинического протокола и стандарта:** Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр нефрологии и трансплантации почки (РСНПМЦНиТП).

**1.4. Список рабочей группы по нефрологии внесли свой вклад в разработку клинического протокола:**

1.	<b>Закиров Джурат Фатихович</b>	Кандидат наук.	Заведующий 2-м отделением гемодиализа РСНПМЦНиТП
2.	<b>Абдуллаев Шерзод Сайдуллаевич</b>	д.м.н., доцент	Зав. научного отдела РСНПМЦНиТП
3.	<b>Эгамбердиева Дано Абдисаматовна</b>	д.м.н, профессор	ТашПМИ
4.	<b>Мирзаева Барно Миркамолловна</b>	к.м.н., доцент	ТашПМИ
5.	<b>Даминова Камола Маратовна</b>	д.м.н., доцент	ТашГосСИ
6.	<b>Мунавваров Бурхан Абдужалилович</b>	к.м.н., доцент	ТашГосСИ

### 1.5. Список основных авторов :

№	Ф.И.О.	Место работы	Звание/должность
1.	Сабиров Максуд Атабаевич	РСНПМЦНиТП	Заместитель директора по науке, д.м.н., профессор
2.	Шарапов Олимхон Надирханович	РСНПМЦНиТП	Заведующий научным отделением «Взрослая и детская нефрология»
3.	Султанов Надир Назирович	РСНПМЦНиТП	Заведующий научным отделением. к.м.н.

### 1.6 Рецензенты:

№	Ф.И.О.	Место работы	Звание/должность
1.	Атаходжаева Гулчехра Абдунабиевна	ТашПМИ	Доцент кафедры Внутренние болезни, нефрология и гемодиализ, д.м.н.
2.	Гайпов Абдужаппар Эркинович	Nazarbayev University	Доцент Медицинской школы Nazarbayev University, к.м.н.

### 1.7. Техническая экспертная оценка и редактирование:

1. **Халиков Алишер Юсупович** – Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эндокринологии им. академика Туракулова Я.Х.
2. **Тургунова Дилором Пулатовна** – Центр развития профессиональной квалификации медицинских кадров.

Настоящий национальный клинический протокол и стандарт разработаны под руководством заместителя министра здравоохранения Баситхановой Э.И, начальника управления медицинского страхования Алмардонова Ш.К., начальника отдела разработки и внедрения клинических протоколов и стандартов Нуримовой Ш.Р., а также с организационной и практической помощью главного специалиста отдела Джумаевой Г.Т. и ведущего специалиста отдела Рахимовой Н.Ф.

1.8. **Дата и номер выписки из протокола обсуждения:** Выписка из протокола №\_\_\_ от \_\_\_\_\_ 202\_\_ года Учёного совета РНПМЦНиТП.

## 6) Сокращения, используемые в Протоколе;

БРА	блокаторы рецепторов ангиотензина-тг (АТХ классификация: «Антагонисты ангиотензина II»)
ДИ	доверительный интервал
ЗПТ	заместительная почечная терапия:
иАПФ	ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АТХ классификация «Ингибиторы АПФ»)
ИК	иммунные комплексы
ИСТ	иммуносупрессивная терапия
МА	мета-анализ
МКБ	Международная классификация болезней
ОПП	острое повреждение почек
РАС	ренин-ангиотензиновая система
РГ	рабочая группа
РКИ	рандомизированное клиническое исследование
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
рСКФ	расчетная скорость клубочковой фильтрации
ТПН	терминальная почечная недостаточность
ХБП	хроническая болезнь почек
Gd-IgA	галактозодефицитный иммуноглобулин А 1
IgA	иммуноглобулин А
IgA1	иммуноглобулин А]
IgAN	иммуноглобулин А-нефропатия
IgG	иммуноглобулин G
IgM	иммуноглобулин M

## 7) Пользователи данного диагноза/нозологического протокола;

1. Врач общей практики (семейный врач).
2. Врач-нефролог.
3. Врач-терапевт.
4. Врач-уролог.
5. Врач-гематолог.
6. Врач-ревматолог.
7. Врач-инфекционист.

## 8) Категория больных по данному диагнозу/нозологии:

- взрослый больные.

## 9) Шкала уровня доказательности доказательной медицины.

Уровни достоверности доказательств для лечебных, реабилитационных и профилактических вмешательств

Уровень достоверности	Тип данных
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна (помимо РКИ) с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

### Шкала уровня доказательности в доказательной медицине.

Категория доказанности	Источник доказательств	Основание рекомендации
<b>A</b>	Рандомизированные контролируемые исследования	Однозначная (сильная) рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
<b>B</b>	Рандомизированные контролируемые исследования	Неоднозначная (условная) рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

С	Нерандомизированные контролируемые исследования	Низкая (слабая) рекомендация – отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
D	Мнения экспертов	Доказательства основаны на консенсусе, достигнутом группой экспертов по конкретному вопросу.

## 2. ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ.

### Введение

#### 2.1 Термины и определения

**Иммуноглобулин А-нефрпатия (IgAN)** — хроническая гломерулярная болезнь, связанная с воспалительным поражением почечных клубочков, опосредованном депозицией иммунных комплексов, содержащих aberrantный секреторный иммуноглобулин А (IgA) и приводящая к развитию необратимых фибропластических изменений органа [1,2].

#### 2.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

IgAN является наиболее распространенной иммунной гломерулопатией в мире [3], которая патогенетически представляет собой повреждение почки в результате изменений иммунного ответа слизистых оболочек. Ключевым моментом в развитии болезни является минорная молекулярная перестройка в шарнирном участке секреторного иммуноглобулина А 1 (IgA1), проявляющаяся в виде нарушения галактозилирования в структуре О-гликана [4,5], что приводит к изменению конформации молекулы и приобретению свойств аутоантигена [6]. Необходимым условием для гиперпродукции галактозодефицитного IgA1 (Gd-IgA1) является активация иммунных реакций слизистых и нарушение процессов секреции [7,8]. Увеличение пула Gd-IgA1 в циркуляции приводит к образованию иммунных комплексов (ИК), основу которых составляют аутоантитела классов IgG, IgA (иммуноглобулин G, A соответственно) или IgM (иммуноглобулин M) к Gd-IgA1, CD89 (FcγRI) и комплемента [9, 10]. Gd-IgA1-содержащие ИК вследствие большого молекулярного радиуса не могут быть подвергнуты естественному клиренсу в гепатоцитах [11]. В результате накопления Gd-IgA1 в циркуляции, происходит депозиция Gd-IgA1-содержащих ИК в мезангии и их взаимодействие с CD71 (рецептором к трансферрину), что вызывает пролиферацию мезангиоцитов с последующей активацией системы комплемента, иммунных клеток и других резидентных клеточных популяций, приводя к повреждению органа и формированию типичной морфологической картины болезни [12, 13]. Распространенность, клиничко-морфологические проявления и прогноз IgAN имеют значительные географические и расовые различия [14-18]. Многолетние клинические наблюдения течения случаев IgAN позволяют считать, что болезнь в российской популяции может иметь существенные особенности распространенности, клинических и морфологических проявлений, а также прогноза [19].

Чаще всего IgAN протекает бессимптомно и прогрессирует медленно, и примерно у 25-30% любой когорты почечная недостаточность развивается в течение 20-25 лет после появления первых признаков заболевания. В отличие от большинства гломерулярных заболеваний, включенных в это руководство, лечение IgAN сосредоточено на стратегиях, основанных на

иммуносупрессии, а на так называемой поддерживающей терапии, направленной на замедление скорости прогрессирования заболевания. Она включает в себя строгий контроль АД, оптимальное подавление РАС и модификацию образа жизни, включая снижение веса, физические упражнения, отказ от курения и ограничение потребления натрия с пищей. Несмотря на то, что IgAN характеризуется единственным гистопатологическим критерием – наличием преобладающих или кодоминантных отложений IgA, выявляемых при биопсии почки, в настоящее время хорошо известно, что это “заболевание” отличается значительной гетерогенностью клинических и морфологических признаков. Имеются убедительные доказательства того, что эпидемиология, клиническая картина, прогрессирование заболевания и отдаленные исходы IgAN различаются в разных этнических группах по всему миру. IgAN наиболее распространена и с большей вероятностью вызывает почечную недостаточность у лиц восточноазиатского происхождения, за которыми следуют европейцы, и относительно редко встречается у лиц африканского происхождения. Неясно, связаны ли эти особенности с различиями в патогенезе и/или с вкладом различных генетических факторов и влиянием факторов внешней среды. В этой главе даются рекомендации по лечению взрослых с IgAN и представлены практические советы в отношении применения этих рекомендаций у детей в возрасте от 1 до 18 лет. Там, где это было возможно, мы подчеркивали возможные расовые различия в реакции на конкретные схемы лечения.

### **2.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

Отдельных данных официальной статистики и популяционных исследований о распространенности, заболеваемости, смертности по гломерулярным заболеваниям, включая IgAN, не представлено. Предполагается, что доля иммунных гломерулопатий, к которым относится IgAN, среди всех гломерулярных и интерстициальных болезней почек составляет 20-30% с распространенностью 300-450 на 100000.

Распространенность, клиничко-морфологические проявления и прогноз IgAN имеют значительные географические и расовые различия [14-18]. IgAN выявляют в 41,% среди первичных иммунных гломерулопатий с ожидаемой распространенностью 100-200 случаев на 100000.

Несмотря на относительно низкую распространенность, иммунные гломерулопатии— наиболее частая причина развития терминальной почечной недостаточности (ТПН) и необходимости проведения дорогостоящей заместительной почечной терапии (ЗПТ) методами диализа и трансплантации почки [23], потребляющей существенную долю бюджета здравоохранения. Недостаточный контроль аутоиммунного воспалительного процесса в почке

является основным фактором прогрессирующих фибропластических изменений и утраты функций органа.

#### 2.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

С учетом разнообразия клинических и морфологических проявлений IgAN, для ее кодирования по Международной классификации болезней ОЛСБ-10) следует применять сочетания соответствующих кодов, отражающих клинические синдромы и гистологию. Трехзначные рубрики N00-N06 основаны на клинических синдромах. С рубриками N00-N06 следует использовать четвертые знаки, классифицирующие морфологические изменения (подрубрики . 1, .3, .4, .7, .8). Последние указываются через точку после кода клинического синдрома (например, N02.3). Подрубрики не следует использовать, если для идентификации поражений не были проведены специальные исследования (например, биопсия или аутопсия почек) (табл. 1).

Случаи IgAN при пурпуре Геноха-Шенлейна (D69.0) следует кодировать как N08.2 (Гломерулярные поражения при болезнях крови и иммунных нарушениях).

IgAN, по определению, является хроническим повреждением почки, поэтому все случаи этого заболевания должны быть классифицированы в соответствии с рекомендациями по хронической болезни почек (ХБП) [24].

Для обозначения стадий ХБП следует использовать коды N18.1-N18.5 (табл. 2), а расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) необходимо выполнять по формуле С<sub>к</sub>D-EPI в специальных калькуляторах на основании концентрации креатинина в сыворотке крови, пола, возраста и расы пациента («Приложение Г», п. 1) [25,26].

**Таблица 2. Классификация стадий ХБП по уровню СКФ и соответствие кодировке МКБ-10**

Обозначение стадий ХБП	Уровень СКФ мл/мин/1,73 м	Код МКБ-10*	Название
C1		N18.1	Хроническая болезнь почек, стадия 1
C2	60-89	M82	Хроническая болезнь почек, стадия 2
C3a	45-59	M82	Хроническая болезнь почек, стадия 3
C3b	30-44		
C4	15-29	M84	Хроническая болезнь почек, стадия 4
C5		M8.5	Хроническая болезнь почек, стадия 5

Примечание: — кодом N 18.9 обозначаются случаи ХБП с неуточненной стадией.

## 2.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Классификация IgAN основана на оценке выраженности гистологических изменений клубочков [27,28]:

- **мезангиальной пролиферации** (МО — не более чем в 50<sup>0</sup> о клубочков, М] и более; более трех клеток в мезангиальной области),
- **эндокapиллярной пролиферации** (ЕО отсутствует, Е 1 указывает на наличие), сегментарного склероза или адгезии петель капилляров к капсуле клубочка (SO — нет, S 1 \_указывает на наличие),
- **тубулярной атрофии/интерстициального фиброза** (ТО — менее чем 25% кортикальной зоны, Т 1 — 26-50% кортикальной зоны, Т2 более 50% кортикальной зоны;
- **клеточных или фиброзно-клеточных полулуний** (СО нет, С 1 — менее 25% клубочков, С2 — 25% и более клубочков).

## 2.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Основные признаки, позволяющие предполагать наличие IgAN, представлены в табл. 3.

Таблица 3. Основные признаки, позволяющие предполагать наличие IgAN

Маркер	Примечания
Жалобы	Изменения цвета мочи, изменения объема диуреза олигоурия, полиурия , никтурия
Данные анамнеза и анализа медицинской документации	Указания на выявленные ранее изменения мочи — протеинурия и гематурия, наличие нефритического или нефротического синдромов; хронические воспалительные процессы слизистых
Физикальное обследование	Увеличение размера почек, симптомы уремии, периферические и полостные отеки, изменение цвета и объема мочи, артериальная гипертензия; геморрагическая сыпь, поражение суставов, абдоминальные боли, нарушения стула, поражение легких и бронхов, изменения печени; типичные признаки хронических воспалительных заболеваний слизистых
Повышенная альбуминурия/протеинурия	Маркеры увеличения клубочковой проницаемости и почечной дисфункции
Стойкое снижение скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/Т,73 м2	Индекс, тесно коррелирующий с парциальными функциями почек

Стойкие изменения в клеточном осадке мочи	Эритроцитурия (гематурия), эритроцитарные цилиндры
Другие изменения состава крови и мочи	Азотемия, уремия, изменения сывороточной и мочевой концентрации электролитов, нарушения кислотно-щелочного равновесия, повышение уровня Ig A в циркуляции
Изменения почек по данным лучевых методов исследования	Изменение размеров почек, нарушение интратрениальной гемодинамики
Изменения в ткани почек, выявленные при прижизненном морфологическом исследовании органа	Признаки активного повреждения почечных структур, специфические для IgAN, и универсальные маркеры фиброза компартментов органа, указывающие на «хронификацию» патологического процесса

### **Клиническая презентация на моменты верификации диагноза**

IgAN преобладает у лиц молодого возраста обоих полов и характеризуется типичными клиническими проявлениями гломерулярного повреждения и прогрессирующей дисфункции почек. В большинстве случаев дебютирует лабораторными изменениями мочи (протеинурией и микрогематурией), хроническим нефритическим синдромом и/или эпизодом макрогематурии. Большинство пациентов на момент биопсии почки имеют существенную эритроцитурию и протеинурию. Последняя в трети случаев превышает нефротический уровень, а в каждом десятом случае наблюдают развитие нефротического синдрома.

Прогрессирование болезни, как правило, медленное, однако в течение IgAN может быть менее благоприятным в сравнении с другими регионами мира [19]. Особенностью российской популяции больных с IgAN в сравнении с когортами из других регионов мира была существенно более выраженная протеинурия, более низкие значения расчетной СКФ (pСКФ), а также распространенность дисфункции почек и гипертензии. В изучаемой когорте по сравнению с европейскими данными были также более выражены гистологические изменения, связанные с активными пролиферативными реакциями. Иммуноморфологическими особенностями IgAN в России были: отложения IgA в стенке клубочковых капилляров, выявленные в каждом шестом случае, могут отражать течение более тяжелых форм болезни с формированием мембранопрлиферативного паттерна и ухудшением прогноза; значительная распространенность экстрагломерулярных изменений; существенная частота выявления воспалительной инфильтрации интерстиция и воспаления перитубулярных капилляров, тесно связанных с основными клиническими проявлениями артериальной гипертензией, дисфункцией почек, протеинурией и гематурией. Перитубулярный капиллярит был определен как независимый фактор, ассоциированный с риском прогрессирования болезни.

В целом, почечная выживаемость в российской популяции существенно ниже, чем в азиатских регионах и в сравнении с европейской популяцией за счет значительно более выраженных гистологических изменений, связанных с активными пролиферативными реакциями, что позволяет предполагать менее благоприятное течение болезни и, вероятно, требует более активной терапии.

В значительной пропорции случаев были выявлены клинические признаки активации иммунных реакций слизистых хронические воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта, верхних дыхательных путей, в том числе тонзиллит. Реже встречали инфекции нижних отделов мочевыделительной системы, генитального тракта.

### **РИСК ПРОГРЕССИРОВАНИЯ IgAN**

Для расчета риска прогрессирования IgAN (снижение рСКФ на 50% или развитие ТПН) разработан калькулятор, включающий ряд клинических параметров на момент выполнения биопсии, а также результаты гистологического исследования («Приложение г», п.2) [29].

### **3. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики**

Диагностика IgAN должна включать два основных направления для выбора необходимого лечения: 1) выявление специфических иммунологических альтераций и оценку их выраженности; 2) определение первичности или вторичности болезни; и 3) выявление и оценку степени выраженности острой и/или хронической дисфункции почек. Основой первого направления является морфологическое исследование почек, без которого диагноз IgAN не может быть установлен. Второе направление предполагает поиск экстраренальных патологических процессов, которые могут быть причиной вторичной IgAN, отличающейся по прогнозу и подходам к терапии. Диагноз первичной IgAN следует устанавливать при исключении причин вторичных вариантов болезни (табл. 4). Третье направление детально изложено в соответствующих рекомендациях по острому повреждению почек (ОГШ) и ХБП, ссылки на которые будут приведены ниже там, где это необходимо.

#### **Рекомендации по диагностике иммуноглобулин А-нефропатии (IgAN):**

- IgAN может быть диагностирована только с помощью биопсии почки.
- Используйте шкалу MEST-C (мезангиальная [M] и эндокапиллярная [E] гиперклеточность, сегментарный склероз [S], интерстициальный фиброз/атрофия канальцев [T] и полулуния [C]) в соответствии с пересмотренной Оксфордской классификацией [80].
- Подтвержденных диагностических биомаркеров IgAN в сыворотке или моче нет.
- Обследуйте всех пациентов с IgAN для выявления вторичных причин.

У пациентов с известной IgAN или подозрением на IgAN мы рекомендуем анализ жалоб, данных анамнеза и физикального исследования для оценки длительности, тяжести и клинических проявлений болезни, выявления ассоциированных состояний и заболеваний, которые могут иметь значение для выбора лечения [1 2].

У пациентов с подтвержденной морфологически IgAN мы рекомендуем проведение клинической диагностики в соответствии с действующими рекомендациями и стандартами для выявления экстраренальной патологии, которая может быть причиной развития вторичной IgAN (табл. 4), и определения объема необходимого лечения [1,2,30].

**Комментарии:** У пациентов с известной IgAN или подозрением на IgAN мы рекомендуем проведение Диагностики стандартными методами для выявления хронических воспалительных процессов в пределах слизистых и других патологических процессов, которые могут быть причинами развития вторичных форм болезни (табл. 4) [31].

**Таблица 4. Основные причины развития вторичной IgAN, требующие проведения диагностики**

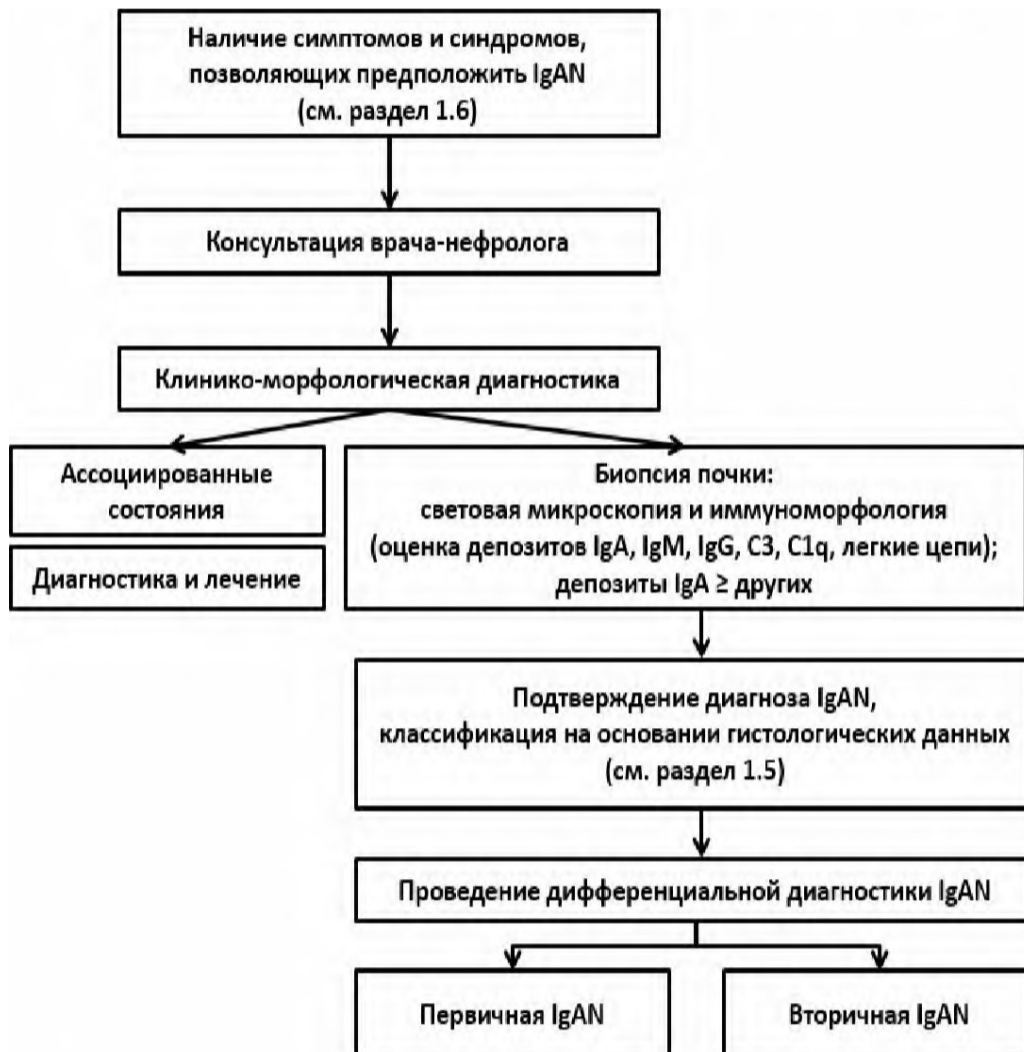
<b>Желудочно-кишечный тракт и печень</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Болезни печени (цирроз, вирусный гепатит С, неалкогольный стеатогепатит)</li> <li>• Целиакия</li> <li>• Болезнь Крона</li> <li>• Язвенный колит</li> </ul>
<b>Вирусные инфекции</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Вирус иммунодефицита человека</li> <li>• Цитомегаловирус</li> <li>• Гепатит В, Гепатит С</li> </ul>
<b>Другие инфекции</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Хронические инфекции слизистых разной этиологии</li> <li>• Болезнь Лайма</li> <li>• Chlamydia pneumoniae</li> <li>• Малярия</li> <li>• Шистосомоз</li> </ul>
<b>Аутоиммунные болезни</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Анкилозирующий спондилит</li> <li>• Ревматоидный артрит</li> <li>• Системная красная волчанка</li> <li>• Герпетиформный дерматит Синдром Шегрена псориаз</li> </ul>
<b>Респираторный тракт</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Хронический обструктивный альвеолит</li> <li>• Идиопатический фиброз легких</li> <li>• Муковисцидоз</li> </ul>
<b>Опухоли</b>

- IgA миелома
- Лимфомы (включая MALT)
- Рак легкого
- Почечно-клеточный рак

Уровень убедительности рекомендаций	УДД	Рекомендация
С	5	Врачам-нефрологам устанавливать диагноз первичной IgAN после исключения всех вероятных причин вторичных вариантов болезни для оценки прогноза и последующего выбора терапии [1].
А	2	У пациентов с известной IgAN или подозрением на IgAN мы рекомендуем назначение консультации врача-оториноларинголога для диагностики воспаления миндалин и определения объема необходимого лечения, включая тонзиллэктомию [32,33]. <i>Комментарии:</i> Тонзиллэктомия может быть из эффективных лечебных подходов при IgAN (см. Раздел 3.2).
С	5	С целью максимально раннего выявления IgAN врачам всех специальностей мы рекомендуем направлять пациентов с наличием стойкой протеинурии и/или стойкой гематурии и/или рецидивов макрогематурии к врачу-нефрологу для проведения специализированной нефрологической диагностики [24]. <i>Комментарии:</i> Рекомендация отражает стандартные подходы маршрутизации пациентов с подозрением на иммунные гломерулопатии, как правило, требующие специализированной медицинской помощи.

## Алгоритмы действий врача (Приложение Б)

### 1. Общие подходы к диагностике иммуноглобулин А-нефропатии



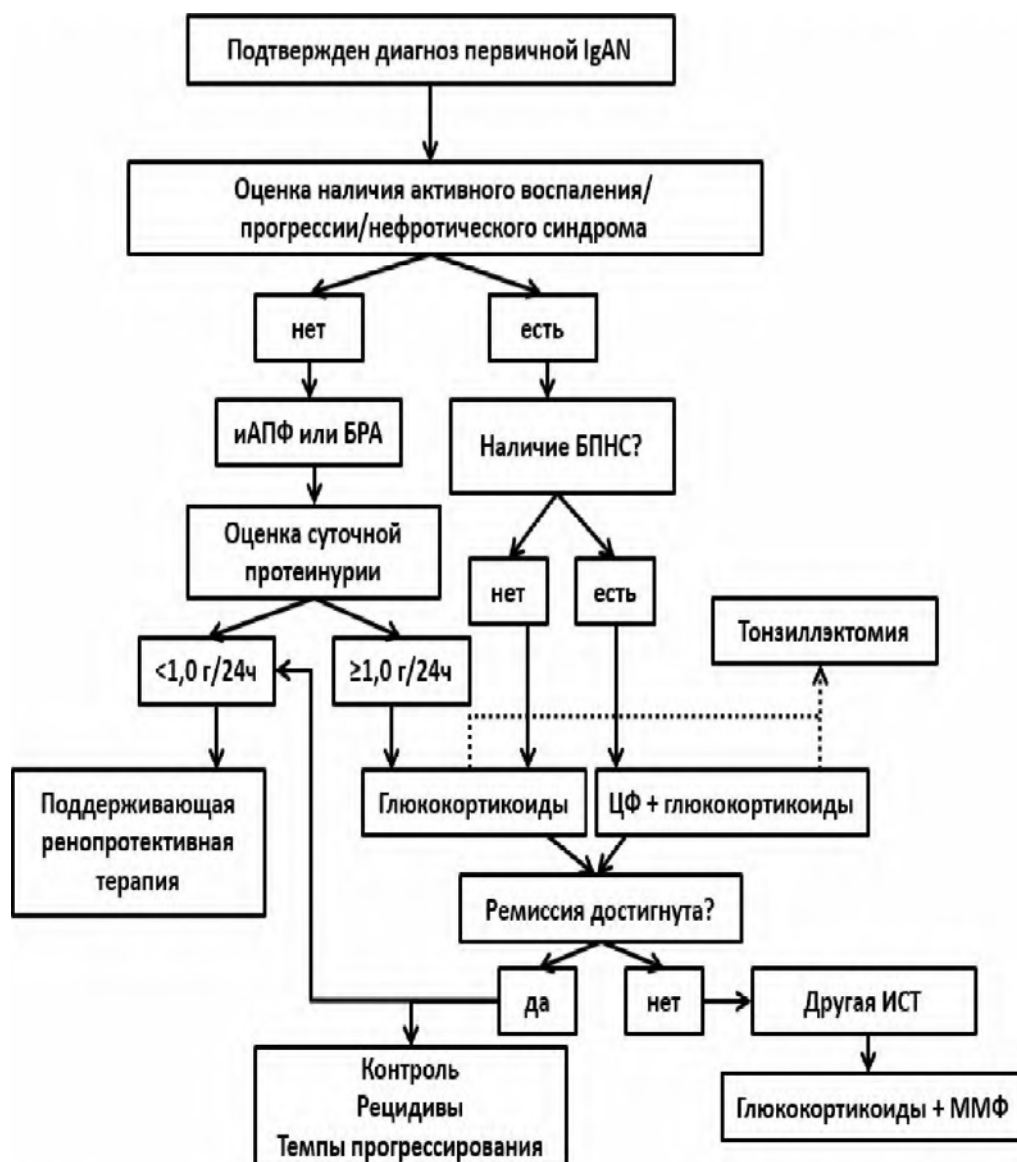
### 3.1. Лабораторные диагностические исследования

Уровень убедительности рекомендаций	УДД	Рекомендация
С	5	<p>Для оценки выраженности дисфункции почек, прогноза и определения объема неиммуносупрессивной терапии у пациентов с подозрением на IgAN мы рекомендуем проведение лабораторной диагностики в базовом объеме, предусмотренном рекомендациями по ХБП [24] (мочевина, креатинин, об белок, сахар крови, кальций, фосфор, калий, цистатин С, триглицериды, гепатит В, С, коагулограмма, Д-димер, интерлейкин-6, альбумин, ОАК, ВСК, КШС).</p> <p><i>Комментарии:</i> В клинических рекомендациях «Хроническая болезнь почек (ХБП)» детально отражены подходы к диагностике наличия и выраженности дисфункции почек, которые полностью применимы для пациентов с IgAN.</p>
А	1	<p>Для оценки прогноза и выбора терапии у пациентов с IgAN при первичной диагностике мы рекомендуем определение количества белка в суточной моче и микроскопическое исследование осадка мочи [34,35,36].</p>
А	1	<p>Для оценки прогноза и эффективности лечения у пациентов с IgAN мы рекомендуем регулярный контроль суточной протеинурии не реже 2 раз в год [34,35].</p> <p><i>Комментарии:</i> По данным мета-анализа (МА) рандомизированных клинических исследований (РКИ) средние значения количества белка в суточной моче и его динамика на фоне лечения являются надежным предиктором неблагоприятных исходов IgAN вне зависимости от характера проводимого лечения. После начала лечения в течение полугода определение количества белка в суточной моче следует осуществлять не реже, чем каждые 2 месяца, а впоследствии 2 раза в год. Частоту обследований следует определять в зависимости от стадии ХБП и градации альбуминурии/протеинурии. Альтернативой определению количества белка в суточной моче может быть определение альбумина в моче и исследование уровня креатинина в моче с расчетом отношения альбумин/креатинин [24].</p>
А	1	<p>У пациента с подозрением на IgAN или с известной IgAN в целях дифференциальной диагностики мы рекомендуем,</p>

		<p>чтобы любое лабораторное исследование гематурии включало микроскопическое исследование осадка мочи с определением дисморфных (измененных) клеток и эритроцитарных цилиндров [37].</p> <p><i><b>Комментарии:</b> Макро- или микрогематурия связана почти со всеми гломерулярными заболеваниями. Использование тест-полосок может определить 16 наличие или отсутствие микрогематурии, однако микроскопическая идентификация дисморфных (измененных) клеток и эритроцитарных цилиндров может иметь существенное значение для первичной дифференциальной диагностики IgAN и других гломерулопатий. Следует учитывать, что морфологическая оценка гематурии чувствительна к времени между сбором образца мочи и проведением исследования (требует «свежего» образца), а также – к концентрации мочи, pH мочи, подготовке осадка и опыту исследователя. Динамика гематурии имеет важное значение при оценке активности IgAN, в т.ч. на фоне терапии. В цитируемом МА средние значения и 95% доверительные интервалы (ДИ) чувствительности и специфичности доли дисморфных (измененных) клеток и эритроцитарных цилиндров для гломерулярной патологии составили 0,88 (0,86-0,90) и 0,95 (0,93-0,97), соответственно, в сравнении с референсом (биопсией почки).</i></p>
В	3	<p>У пациентов с подтвержденной морфологически IgAN мы рекомендуем определение уровней C3 и C4 фракций комплемента и исследование уровня IgA, IgM, IgG в крови – для оценки активности патологического процесса и прогноза [38-42].</p>
С	5	<p><b>Для дифференциальной диагностики надо проверять:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• АНЦА тест (Антинейтрофильные Цитоплазматические Антитела)</li> <li>• цАНЦА (цитоплазматические - АНЦА, сАНСА)</li> <li>• пАНЦА (перинуклеарные АНЦА, рАНСА)</li> <li>• Anti-dsDNA Ab в крови</li> <li>• Anti-La/SSB Ab в крови</li> <li>• Anti-Ro/SSA Ab в крови</li> <li>• Anti GBM-Ab</li> <li>• Антитела к рецептору фосфолипазы A2 (Anti-PLA2R), IgG</li> <li>• Иммунограмма в крови (клеточный)</li> <li>• АНА (Антинуклеарные антитела)</li> <li>• Антитела к кардиолипину (aCL), IgG и IgM/</li> </ul>

- Волчаночный антикоагулянт (ВА),
- Антитела к бета-2-гликопротеину-I ( $\alpha\beta$ 2-GP-I),
- Такролимус,
- Ренин,
- Кортизол, Альдостерон
- Вирус Эпштейн-Барра
- NGAL

## ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ПЕРВИЧНОЙ ИММУНОГЛОБУЛИН А-НЕФРОПАТИИ

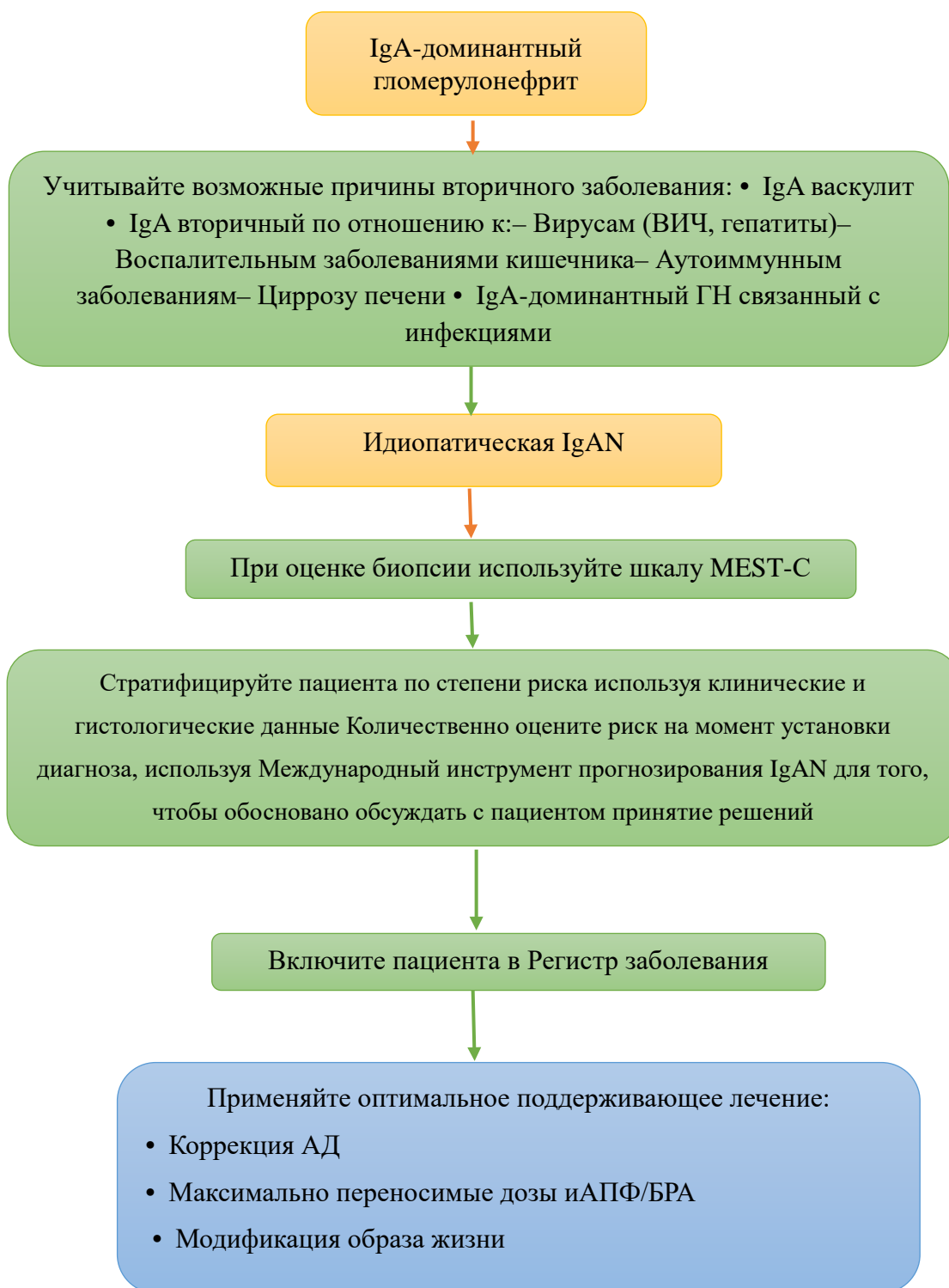


Примечание: БПНС — быстро прогрессирующий нефритический синдром;

ЦФ — циклофосфамид\*\*;

АЛЛФ - #микофенолата мофетил\*\*.

## Первоначальная оценка и ведение пациента с IgAN.



иАПФ, ингибитор ангиотензин-превращающего фермента; БРА, блокатор рецептора ангиотензина II; АД, артериальное давление; ГН, гломерулонефрит; ВИЧ, вирус иммунодефицита человека; IgAN, иммуноглобулин А нефропатия; MEST-C, мезангиальная (M) и эндокапиллярная (E) гиперклеточность, сегментарный склероз (S), тубулярная

### 3.2 Инструментальные диагностические исследования

Уровень убедительности рекомендаций	УДД	Рекомендация
C	5	У пациентов с подозрением на IgAN или с подтвержденным диагнозом IgAN мы рекомендуем выполнение инструментальной диагностики в объеме, предусмотренном рекомендациями по ХБП, для оценки выраженности структурных изменений почек, а также других органов и систем, поражение которых ассоциировано со снижением функции почек и рисками других неблагоприятных событий [24].
C	5	Ультразвуковое исследование органов мочевыводящий путей. (почек, надпочечник, мочевого пузыря)
C	5	ЭКГ, ЭхоКГ.
C	4	Суточное мониторирование артериального давления

*При наличии соответствующей клинической симптоматики может потребоваться выполнение дополнительных инструментальных исследований:*

- Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное);
- Ультразвуковое исследование лимфатических узлов (одна анатомическая зона);
- Ультразвуковая доплерография сосудов почек (артерий и вен) и нижних конечностей;
- Компьютерная томография органов грудной полости;
- Компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства;
- Компьютерно-томографическая ангиография лёгочных сосудов;
- Магнитно-резонансная томография сердца с контрастированием;
- Магнитно-резонансная томография головного мозга;
- Цистоскопия

### 3.3 Иные диагностические исследования

Уровень убедительности рекомендаций	УДД	Рекомендация
А	2	У пациентов с подозрением на IgAN в отсутствии противопоказаний мы рекомендуем выполнение биопсии почки под контролем ультразвукового исследования с последующим патолого-анатомическим исследованием 17 биопсийного материала для подтверждения диагноза, оценки выраженности ренальных повреждений и прогноза, а также выбора терапии [43,44].
В	3	В тех случаях известной IgAN, в которых возникает необходимость ревизии диагноза и/или уточнения выраженности гистологических изменений и/или прогноза для принятия решения о выборе или изменении терапии, мы рекомендуем в отсутствии противопоказаний рассмотреть повторное выполнение биопсии почки под контролем ультразвукового исследования с последующим патолого-анатомическим исследованием биопсийного [45-48].
А	2	У пациентов с подозрением на IgAN мы рекомендуем, чтобы патологоанатомическое исследование биопсийного материала включало, как минимум, световую микроскопию и иммуноморфологическое исследование с оценкой гломерулярных депозитов: IgA, IgM, IgG, фракций комплемента (C3, C1q) и легких цепей Ig (каппа, ламбда) для использования результатов исследования в диагностике и оценке прогноза болезни [49-54].
А	2	С целью унификации диагностики IgAN мы рекомендуем для всех клинических случаев считать надежным критерием этого диагноза доминирующие или кодминирующие гломерулярные депозиты IgA [49,55].
А	2	Для оценки прогноза и выбора терапии мы рекомендуем, чтобы у пациентов с диагнозом IgAN при патолого-анатомическом исследовании биопсийного материала были определены и отражены в заключении, как минимум, следующие классификационные критерии: выраженность мезангиальной пролиферации; выраженность эндокапиллярной пролиферации; наличие сегментарного гломерулосклероза или адгезии петель капилляров к капсуле клубочка; 18 выраженность тубулярной

		атрофии/интерстициального фиброза; наличие клеточных или фиброзно-клеточных полулуний (табл. 5) [43,44].
--	--	--

**4. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения**

**4.1 Общие подходы к лечению**

**Что нужно учитывать при лечении всех пациентов с IgAN, у которых нет особых форм первичной IgAN:**

- Основным направлением ведения должна быть оптимальная поддерживающая терапия.
- Оцените сердечно-сосудистый риск и при необходимости начните соответствующие вмешательства.
- Дайте рекомендации по образу жизни, вклю чая, если это необходимо, информацию об ограничении натрия в пище, отказе от ку рения, контроле веса и физических упраж нениях.
- Кроме ограничения натрия в пище, не было получено никаких данных о возможном вли янии каких-либо диетических воздействий на исходы IgAN.
- Особые формы IgAN: депозиты IgA при болезни минимальных изменений (БМИ), IgAN с острым повреждением почек (ОПП) и IgAN с быстро прогрессирующим гломе рулонефритом (БПГН) могут потребовать немедленного специального лечения

Уровень убедительности рекомендаций	УДД	Рекомендация
<b>C</b>	<b>5</b>	У пациентов с диагнозом IgAN мы рекомендуем проводить неиммуносупрессивную ренопротективную терапию по показаниям и в объеме, предусмотренном рекомендациями по ХБП, для снижения протеинурии и темпов прогрессирования болезни, предупреждения и лечения осложнений дисфункции почек [24].
<b>C</b>	<b>5</b>	У пациентов с диагнозом вторичной IgAN мы рекомендуем проводить терапию ассоциированной с поражением почек патологии по показаниям и в объеме, 19 предусмотренном соответствующими клиническими рекомендациями, а также с привлечением необходимых специалистов на междисциплинарной основе для индукции ремиссии и снижения темпов прогрессирования болезни [1,2].

А	1	<p>У пациентов с IgAN и протеинурией &gt;0,5 г/сутки мы рекомендуем лечение ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) или блокаторами рецепторов ангиотензина-II (БРА) – для снижения протеинурии и темпов прогрессирования болезни [56-58].</p>
В	1	<p>У пациентов с первичной IgAN и протеинурией &gt;1 г/сутки (несмотря на проводимую и адекватную неиммуносупрессивную ренопротективную терапию) при отсутствии быстро прогрессирующего нефритического синдрома и противопоказаний мы рекомендуем рассмотреть лечение гидроксихлорохином для снижения протеинурии и <b>индукции ремиссии болезни [59,60].</b></p> <p><i>Комментарии:</i> Гидроксихлорохин следует назначать в течение 6 месяцев в следующих режимах: 200 мг перорально два раза в день для рСКФ &gt;60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, 100 мг перорально 3 раза в день для пациентов с рСКФ от 45 до 59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и 100 мг перорально два раза в день для пациентов с рСКФ от 30 до 44 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Дозу препарата следует снизить до 100 мг в день для пациентов со снижением рСКФ на &gt;25% или до &lt;30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Кроме пигментации кожи, существенного увеличения риска других побочных эффектов применения препарата в недавнем МА не выявлено, что не отменяет необходимости индивидуального подхода к оценке вероятных побочных эффектов, включая офтальмологические [61].</p>
В	3	<p>У пациентов с первичной IgAN мы рекомендуем провести лечение клинически значимого инфекционного и/или аутоиммунного воспаления слизистых любой локализации для снижения активности патологического процесса в клубочках и индукции ремиссии болезни [62-65].</p> <p><i>Комментарии:</i> Чаще IgAN ассоциирована с хроническим рецидивирующим или прогрессирующим воспалением слизистых респираторного и желудочно-кишечного трактов [19,66] (см. табл. 4). Нарушение проницаемости слизистых при воздействии микробов и/или аллергенов является фактором активации локальной иммунной системы и повышенного образования патологического IgA1 [67-69]. С учетом этих представлений, мы предполагаем, что выявление и адекватный контроль воспаления слизистых может положительно влиять на течение IgAN (также см. раздел 3.2, рекомендации по тонзиллэктомии).</p>

#### 4.2 Иммуносупрессивная и сопутствующая терапия

Уровень убедительности рекомендаций	УДД	Рекомендация
А	1	<p>У пациентов с первичной IgAN и персистирующей протеинурией &gt;1 г/сутки, несмотря на проводимую адекватную неиммуносупрессивную ренопротективную терапию в течение 3 месяцев, при отсутствии быстро прогрессирующего нефритического синдрома, мы рекомендуем лечение глюкокортикоидами для индукции ремиссии болезни и снижения темпов ее прогрессирования [59,70-74].</p> <p><b>Комментарии:</b> Глюкокортикоиды следует применять внутрь, в дозе 0,4-0,6 мг/кг массы тела/сутки не более 40 мг и в течение 2 месяцев, с последующим в течение 4 месяцев снижением каждый месяц суточной дозы на 20% до отмены в течение 6 месяцев. В случаях сочетания высокой протеинурии с активными гистологическими проявлениями болезни допустимо на индивидуальной основе рассмотреть начало лечения глюкокортикоидами с внутривенного введения в дозе 250-500 мг. Эффективность глюкокортикоидов для индукции ремиссии и торможения прогрессирования болезни более очевидна при значениях протеинурии более 2 г/сутки [19]. С применением глюкокортикоидов связано значительное увеличение вероятностей развития ремиссии и снижения развития ТПН, но также 2-3 кратное увеличение частоты побочных эффектов («Приложение А3», п.1) – желудочно-кишечных, гематологических, дерматологических, мочеполовых инфекций, а также нарушения толерантности к глюкозе или диабета, что следует учитывать при 21 назначении терапии, информировании пациента и планировании профилактических мероприятий. Риски осложнений терапии существенно возрастают при рСКФ &lt;50 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Эффективность глюкокортикоидов увеличивается в комбинации с иАПФ или БРА и/или тонзиллэктомией.</p>
С	5	<p>Для снижения вероятности развития побочных эффектов мы рекомендуем, чтобы решение о лечении глюкокортикоидами в сочетании или без сочетания с другими иммуносупрессивными лекарственными препаратами (АТХ классификация: «Противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы») у пациентов с IgAN было принято с учетом рисков осложнений, включая инфекционные, и после индивидуального обсуждения с пациентом пользы и рисков применения этой терапии [1].</p>

		<p><b>Комментарии:</b> К ситуациям, ассоциированным с повышением рисков тяжелых осложнений иммуносупрессивной терапии (ИСТ), относятся нижеперечисленные (но не ограничиваются ими): сахарный диабет, цирроз печени, латентные инфекции, индекс массы тела &gt;30 кг/м<sup>2</sup>, эрозивное или язвенное поражение желудочно-кишечного тракта, выраженный остеопороз, вероятность развития неконтролируемого психического расстройства.</p>
С	5	<p>Мы рекомендуем, чтобы лечение глюкокортикоидами в сочетании или без сочетания с другими иммуносупрессивными лекарственными препаратами (АТХ классификация: «Противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы») у пациентов с IgAN сопровождалось поддерживающей профилактической терапией, направленной на предупреждение пневмоцитной пневмонии, развития и прогрессирования остеопороза и поражения желудочно-кишечного тракта в соответствии с действующими рекомендациями [1,75,76].</p>
С	5	<p>У пациентов с диагнозом первичной IgAN, которым запланировано проведение ИСТ, мы рекомендуем вакцинацию против пневмококка для снижения рисков инфекционных осложнений [1].</p>
А	2	<p>У пациентов с диагнозом первичной IgAN, которым запланировано проведение ИСТ глюкокортикоидами, мы рекомендуем в отсутствии противопоказаний выполнение тонзиллэктомии для повышения эффективности лечения в отношении индукции ремиссии и снижения прогрессирования и рисков ТПН [32,33,56].</p> <p><b>Комментарии:</b> Доказательная база эффективности тонзиллэктомии основана, главным образом, на азиатских исследованиях. Для европейской популяции пациентов с IgAN проблема не была подвергнута серьезному изучению. Вместе с тем, позитивный эффект тонзиллэктомии в сочетании с глюкокортикоидами для торможения прогрессирования болезни был продемонстрирован в крупном когортном исследовании пациентов с IgAN в России [77]. Тонзиллэктомию следует выполнять до или сразу после терапии глюкокортикоидами для предупреждения реконституции герминативных центров миндалин после прекращения лечения [78].</p>
А	1	<p>У пациентов с диагнозом первичной IgAN и протеинурией &gt;1 г/сутки без быстро прогрессирующего нефритического синдрома и высокого риска прогрессирования, мы не рекомендуем в качестве ИСТ первой линии рутинное</p>

		<p>применение других иммуносупрессивных лекарственных препаратов (АТХ классификация: «Противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы»), кроме глюкокортикоидов, для индукции ремиссии болезни и/или снижения темпов ее прогрессирования [59,70,72,74,79-81].</p> <p><b>Комментарии:</b> В большинстве цитируемых МА РКИ не было убедительно показано преимуществ других иммуносупрессивных лекарственных препаратов (АТХ классификация: «Противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы») (в т.ч. в комбинации с глюкокортикоидами) перед монотерапией глюкокортикоидами. Вместе с тем, мы допускаем возможность применения комбинированной ИСТ в отдельных случаях IgAN, не поддающихся лечению 23 глюкокортикоидами, в рамках персонифицированного подхода с обсуждением вероятных рисков наступления побочных явлений [82-86].</p>
А	1	<p>У пациентов с первичной IgAN и протеинурией &gt;1 г/сутки, pСКФ &gt;30 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> и наличием пролиферативных изменений (мезангиальной пролиферации и/или полулуний), но без признаков быстро прогрессирующего нефритического синдрома мы рекомендуем рассмотреть комбинированное применение глюкокортикоидов и микофенолата мофетила для снижения протеинурии, индукции ремиссии и снижения риска прогрессирования [83,87].</p> <p><b>Комментарии:</b> МА РКИ продемонстрировали более высокую эффективность этой комбинации в сравнении с поддерживающей терапией без ИСТ и другими вариантами ИСТ в отношении твердых конечных точек прогноза при сравнимой или меньшей частоте побочных эффектов лечения. Ориентировочный режим дозирования [83,87] микофенолата мофетила: индукционная терапия (длительность до 6 месяцев) – прием внутрь, 1,5 гр/сутки (по 750 мг 2 раза в день); поддерживающая терапия – прием внутрь, 0,75-1,0 гр/сутки (суточную дозу разделить на 2 приема). Глюкокортикоиды в комбинации с микофенолата мофетиллом следует применять внутрь, 0,4-0,6 мг/кг массы тела/сутки в течение 2 месяцев, затем – в течение четырех месяцев снижение каждый месяц суточной дозы на 20%.</p>
В	2	<p>У пациентов с диагнозом первичной или вторичной IgAN с быстро прогрессирующим нефритическим синдромом на фоне выраженной пролиферативной активности и/или и клеточных полулуний по данным патологоанатомического исследования биопсийного материала, мы рекомендуем проведение комбинированной ИСТ глюкокортикоидами в сочетании с циклофосфамидом** для индукции ремиссии болезни и снижения темпов ее прогрессирования [88].</p>

С	5	<p>У пациентов с IgAN на фоне системного IgA-васкулита мы рекомендуем проводить такое же лечение, как для первичной IgAN с целью достижения ремиссии болезни и снижения темпов ее прогрессирования [1,2].</p>
В	2	<p>При отсутствии эффекта от проводимой терапии у пациентов с IgAN на фоне системного IgA-васкулита мы рекомендуем рассмотреть #ритуксимаба** с целью достижения ремиссии болезни [93].</p> <p><b>Комментарии:</b> В отсутствие РКИ, по данным систематического обзора с МА наблюдательных исследований, #ритуксимаб** может быть безопасным и полезным агентом для индукции ремиссии заболевания и снижения иммуносупрессивной нагрузки у пациентов с IgA-васкулитом, резистентных к глюкокортикоидам или другим иммуносупрессивным лекарственным препаратам (АТХ классификация: «Противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы»), а также у тех пациентов, которым эти препараты противопоказаны. Режим дозирования препарата: 375 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в неделю, 4 введения; или 1000 мг 1 раз в 2 недели, 2 введения [93]. Правила приготовления, хранения, введения #ритуксимаба** соответствуют инструкции по применению лекарственного препарата («Приложение А3», п.2).</p>
С	5	<p>У пациентов с вторичной IgAN без признаков быстро прогрессирующего нефритического синдрома, нефротического синдрома, выраженной пролиферативной активности и/или и клеточных полулуний мы рекомендуем лечение основного патологического процесса с целью достижения ремиссии болезни [31].</p> <p><b>Комментарии:</b> Стратегия лечения вторичной IgAN не определена надежными данными. В большинстве наблюдательных исследований предлагают лечить основное заболевание в сочетании с применением универсальных подходов к лечению ХБП. В случаях целиакии и воспалительных заболеваний кишечника, их лечение у некоторых пациентов может приводить к разрешению клинико<sup>25</sup> морфологических проявлений IgAN. У пациентов с другими причинами вторичной IgAN ответ на лечение недостаточно документирован</p>

По сравнению с другими гломерулярными заболеваниями, при которых могут наблюдаться ярко выраженные рецидивы заболевания, эпизоды НС или ОПП, IgAN представляет собой медленно прогрессирующее заболевание. В настоящее время при ведении IgAN центральная роль отводится стратегиям контроля АД и минимизации протеинурии – в

до полнение к попыткам повлиять на патогенез основ ного заболевания с помощью иммунодепрессантов [100].

Эпидемиологические исследования больших когорт IgAN в Северной Америке, Азии и Европе последовательно указывают на неконтролируемую гипертензию и протеинурию как на независимые факторы риска прогрессирования IgAN [94, 101, 102]. В исследовании Le с соавт., которое оценивало исходы у 1155 пациентов, отмечено статистически значимое улучшение 10-летней почечной выжи ваемости у пациентов с стабильной протеинурией 0,5-1 г/сут по сравнению с теми, у кого протеинурия превышала 1 г/сут, с 10-летней бездиализной выжи ваемостью 94% (95% ДИ: 90-98%) и 20-летней без диализной выживаемостью 89% (95% ДИ: 82-96%) [101]. В РКИ с участием 49 пациентов с IgAN до стигнутое среднее АД 129/70 мм рт.ст. стабилизи ровало СКФ в течение 3 лет, тогда как у пациентов, достигших среднего АД 136/76 мм рт.ст. среднее снижение СКФ составило 13 мл/мин в течение 3 лет [103]. Ретроспективные данные из крупных регистров показывают, что пациенты с IgAN, по лучавшие иАПФ для контроля АД, имели более низкую скорость ежегодной потери функции почек, чем такие же пациенты, не получавшие иАПФ или БРА [102]. РКИ с участием 44 пациентов с IgAN продемонстрировало преимущества иАПФ (энала прила) в отношении прогрессирования заболевания почек (лучшая почечная выживаемость и снижение протеинурии) по сравнению с эквивалентным кон тролем АД с помощью альтернативных гипотензив ных средств (нифедипина, амлодипина, атенолола, диуретиков и доксазозина) [96]. РКИ с участием 109 азиатских пациентов с IgAN показали более выраженное снижение протеинурии и замедление скорости ухудшения функции почек при примене нии БРА (валсартана) по сравнению с плацебо [104]. Не было получено никаких данных РКИ об эффективности или безопасности двойной бло кады с использованием иАПФ и БРА при IgAN. По следующий анализ исследования STOP-IgAN не про демонстрировал никакой дополнительной пользы от двойной блокады.

Уровень убедительности рекомендаций	УДД	Рекомендация
<b>В</b>	<b>1</b>	<p>Рекомендуется всем пациентам с протеинурией &gt;0,5 г/сут, независимо от на личия у них артериальной гипертензии, проводить лечение либо иАПФ, либо БРА.</p> <p><i>Комментарии:</i> Данная рекомендация основана на обширном массиве фактических данных, свидетельствующих о том, что артериальная гипертензия и протеинурия являются основ ными факторами риска прогрессирования</p>

		<p><i>ХБП, и что лечение артериальной гипертензии и уменьшение протеинурии снижают риск прогрессирования почечной недостаточности. Данные конкретно по IgAN, хотя и не столь обширны, согласуются с этими наблюдениями. Нет исследований, показывающих, что при IgAN двойная блокада с использованием иАПФ и БРА превосходит блокаду с помощью одного класса препаратов. Последующий анализ исследования STOP-IgAN не продемонстрировал дополнительных преимуществ от двойной блокады [89]. По мнению Рабочей группы, настоятельная рекомендация оправдана из-за согласованности преимуществ лечения гипертензии и протеинурии, наблюдаемых во всем спектре заболеваний почек, и в целом низкого риска вреда при лечении гипертензии и антипротеинурической терапии, а также отсутствия обоснований для другой рекомендации конкретно для IgAN.</i></p>
--	--	---

В исследованиях, проведенных в Северной Америке, Европе и Азии, было последовательно показано, что тяжесть протеинурии является независимым фактором риска прогрессирования IgAN [94, 101, 102]. В исследовании Le с соавт., которое оценивало исходы у 1155 пациентов, отмечено статистически значимое улучшение 10-летней почечной выживаемости у пациентов с стабильной протеинурией 0,5-1 г/сут по сравнению с теми, у кого протеинурия превышала 1 г/сут, с 10-летней бездиализной выживаемостью 94% (95% ДИ: 90-98%) и 20-летней бездиализной выживаемостью 89% (95% ДИ: 82-96%) [101]. В метаанализе 8 исследований с участием 866 пациентов оценивался антипротеинурический эффект БРА у нормотензивных пациентов с протеинурией. По сравнению с контрольной группой применение БРА было связано со значительным снижением экскреции белка с мочой у пациентов с диабетом и умеренной альбуминурией, а также у пациентов с нефропатией с явной протеинурией без диабета. Этот эффект последовательно наблюдался как у западного, так и у азиатского населения [108]. В этот мета-анализ было включено небольшое исследование IgAN, в которое вошли 32 нормотензивных пациента в возрасте 18-54 лет с протеинурией (1-3 г/сут) и нормальной функцией почек (СКр >80 мл/мин), которые были случайным образом распределены в 4 группы лечения (верапамил 120 мг/сут; трандолаприл 2 мг/сут; кандесартан цилексетил 8 мг/сут; и плацебо) [93]. Антипротеинурический ответ в группах трандолаприла и кандесартана цилексетила был сходным (-38% против -40%) и был значительно выше, чем у верапамила (P<0,01). В мета-анализе данных на уровне отдельных участников, включавшем 830 пациентов из 11 РКИ, снижение протеинурии было связано с более низким риском удвоения уровня СКр, КСБП или смерти при IgAN, и это было

последовательно отмечено во всех исследованиях [106]. Данный эффект не зависел от наличия или отсутствия гипертонии. Не было получено никаких данных РКИ об эффективности или безопасности двойной блокады с использованием ИАПФ и БРА при IgAN. Последующий анализ исследования STOP-IgAN не продемонстрировал никакой дополнительной пользы от двойной блокады [89].

Однако неясно, приведет ли блокада РАС к лучшим результатам при IgAN с умеренной альбуминурией (30-300 мг/сут) и нормальным АД, учитывая отсутствие РКИ, посвященных этому вопросу.

#### **Тонзиллэктомия при IgAN:**

- Тонзиллэктомия не должна использоваться в качестве метода лечения IgAN у пациентов европеоидной расы.
- Тонзиллэктомия предлагается в некоторых национальных руководствах по лечению рецидивирующего тонзиллита у пациентов с IgAN.
- Многочисленные исследования, проведенные в Японии, показали улучшение почечной выживаемости и частичную или полную ремиссию гематурии и протеинурии после изолированной тонзиллэктомии или тонзиллэктомии в сочетании с пульс-терапией глюкокортикоидами [95, 121-124]

### **5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики**

**Методы и подходы к первичной профилактике IgAN не разработаны.**

<b>Уровень убедительности рекомендаций</b>	<b>УДЦ</b>	<b>Рекомендация</b>
<b>C</b>	<b>5</b>	У пациентов с первичной или вторичной IgAN мы рекомендуем проводить профилактические мероприятия, направленные на профилактику осложнений дисфункции почек и ОПП диспансерное наблюдение в объеме, предусмотренном рекомендациями по ХБП, для улучшения исходов болезни.

### **6. Организация оказания медицинской помощи**

**Основные показания к экстренной госпитализации в стационар пациентов с IgAN:**

- 1) Развитие или подозрение на развитие ОПП (снижение темпов диуреза  $<0,5$  мл/кг/час в течение 26 часов или повышение креатинина крови  $>50\%$  от исходного за 7 дней или повышение креатинина крови на  $>26$  мкмоль/л за 48 часов);
- 2) быстро прогрессирующее снижение СКФ и/или повышение уровня креатинина крови (на  $>50\%$  в течение 3 месяцев);
- 3) острый нефритический синдром;
- 4) водно-электролитные нарушения и ацидоз (потеря жидкости и гиповолемия, гиперкалиемия, гипокалиемия, гипонатриемия, метаболический ацидоз, декомпенсированный);
- 5) любое из следующих осложнений, требующее экстренной терапии, включая начало диализа: нарушение функций центральной нервной системы; серозиты; декомпенсация метаболического ацидоза; гиперкалиемия; неконтролируемая гипергидратация (анасарка, отек легких) и артериальная гипертензия; тяжелая белково-энергетическая недостаточность;
- б) резистентная к амбулаторному лечению артериальная гипертензия (включая гипертензивный криз);
- 7) впервые выявленное снижение СКФ  $<30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

**Основные показания к выписке пациента из стационара после экстренной госпитализации пациентов с IgAN**

- 1) Подтвержден или исключен диагноз ОПП; при подтверждении установлена этиология ОПГГ
- 2) проведено лечение ОПП в полном объеме, завершившееся исходом (регресс, прогрессирование ХБП, ТПН);
- 3) установлена причина быстро прогрессирующего снижения СКФ и/или повышения уровня креатинина крови (на  $>50\%$  в течение 2-6 месяцев) и проведено лечение, завершившееся исходом (регресс, прогрессирование ХБП, ТПН);
- 4) юпированы проявления острого нефритического синдрома, установлена его причина;
- 5) проведено лечение клинически значимых осложнений дисфункции почек: водноэлектролитных нарушений, нарушений кислотно-основного состояния крови: купированы или компенсированы гиповолемия, гиперкалиемия, гипокалиемия, гипонатриемия, метаболический ацидоз, метаболический алкалоз (консервативными методами или методами диализа);
- б) снижено артериальное давление, устранены жизне угрожающие проявления гипертензии и оптимизирована антигипертензивная терапия у пациентов ХБП.

- 7) при впервые выявленном снижении СКФ мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> проведены диагностика и лечение основных осложнений дисфункции почек.

**Основные показания к плановой госпитализации в стационар:**

- 1) Первичная диагностика при подозрении на IgAN
- 2) у пациентов с известным диагнозом IgAN:
  - нарастание протеинурии и/или гематурии;
  - впервые выявленный нефротический синдром или сочетание гипоальбуминемии
  - протеинурии >3,5 г/сутки/1,73 м<sup>2</sup>;
  - необходимость диагностики/дифференциальной диагностики с применением биопсии почек или других диагностических исследований, требующих госпитализации;
- 3) формирование доступа для диализа;
- 4) на фоне беременности;
- 5) проведение ИСТ IgAN и/или лечение ассоциированных патологических процессов; 6) подготовка к проведению оперативного лечения по разным показаниям.

Основные показания к выписке пациента из стационара после плановой госпитализации:

- 1) Подтвержден или опровергнут диагноз IgAN, проведено лечение и первичная диагностика с применением биопсии почек или других диагностических исследований в соответствии с рекомендациями;
- 2) подтвержден или опровергнут диагноз обострения/рецидива, проведено лечение в соответствии с рекомендациями; 3) проведена диагностика причин вторичной IgAN в соответствии с рекомендациями; 4) сформирован доступ для диализа;
- 5) IgAN на фоне беременности — определен почечный прогноз, проведено лечение и диагностика в соответствии с рекомендациями;
- 6) проведение индукционной ИСТ проведен цикл или госпитальная фаза иммуносупрессивной терапии, выполнена диагностика и лечение осложнений ИСТ, осуществлен контроль функционального состояния почек, проведены диагностика и лечение осложнений дисфункции почек (если таковые были выявлены);
- 7) подготовка к проведению оперативного лечения осуществлена необходимая диагностика и коррекция осложнений ХБП, влияющих на риски оперативного вмешательства (консервативно или методами диализа).

Принципы организации амбулаторной помощи:

Амбулаторное ведение пациентов с IgAN должно быть организовано в соответствии с принципами, изложенными в рекомендациях по ХБП [24].

**Хирургическое вмешательство:**– не является основным:

- биопсия почки;
- катетеризация центральной вены;
- тонзиллэктомия;

**6.0. Дальнейшее ведение:** На поликлиническом этапе после выписки из стационара: соблюдение режима (устранение переохлаждений, стрессов, физических перегрузок), диеты; завершение лечения (санация очагов инфекции, антигипертензивная терапия) диспансерное наблюдение в течение 5 лет (в первый год – ежеквартально измерение АД, анализ крови, мочи, определение содержания креатинина сыворотки крови и расчет СКФ по креатинину – формула СКD-epi, см. калькуляторы на сайте <http://mdrd.com.>, или Кокрофта-Голта). УЗИ почек 1 раз в год, определение белка в моче (количественная проба) 1 раз в 6 месяцев, ЭКГ-по показаниям. При сохранении экстраренальных признаков более чем 2 месяца (артериальная гипертензия, отеки), выраженного мочевого синдрома или утяжелении их необходимо проведение биопсии почки, так как вероятны неблагоприятные морфологические варианты ГН, требующие иммуносупрессивной терапии.

**Осмотр нефролога зависит от стадии заболевания:**

- при активной стадии – 1 раз в месяц;
- при неактивной – 2 раз в год.

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ  
МЕДИЦИНСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА ПО НОЗОЛОГИИ  
“IgA ГЛОМЕРУЛОПАТИИ”**

## 2. ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ.

### Введение

#### 2.1 Термины и определения

**Иммуноглобулин А-нефрпатия (IgAN)** — хроническая гломерулярная болезнь, связанная с воспалительным поражением почечных клубочков, опосредованном депозицией иммунных комплексов, содержащих aberrантный секреторный иммуноглобулин А (IgA) и приводящая к развитию необратимых фибропластических изменений органа [1,2].

#### 2.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

IgAN является наиболее распространенной иммунной гломерулопатией в мире [3], которая патогенетически представляет собой повреждение почки в результате изменений иммунного ответа слизистых оболочек. Ключевым моментом в развитии болезни является минорная молекулярная перестройка в шарнирном участке секреторного иммуноглобулина А 1 (IgA1), проявляющаяся в виде нарушения галактозилирования в структуре О-гликана [4,5], что приводит к изменению конформации молекулы и приобретению свойств аутоантигена [6]. Необходимым условием для гиперпродукции галактозодефицитного IgA1 (Gd-IgA1) является активация иммунных реакций слизистых и нарушение процессов секреции [7,8]. Увеличение пула Gd-IgA1 в циркуляции приводит к образованию иммунных комплексов (ИК), основу которых составляют аутоантитела классов IgG, IgA (иммуноглобулин G, A соответственно) или IgM (иммуноглобулин M) к Gd-IgA1, CD89 (FcγRI) и комплемента [9, 10]. Gd-IgA1-содержащие ИК вследствие большого молекулярного радиуса не могут быть подвергнуты естественному клиренсу в гепатоцитах [11]. В результате накопления Gd-IgA1 в циркуляции, происходит депозиция Gd-IgA1-содержащих ИК в мезангии и их взаимодействие с CD71 (рецептором к трансферрину), что вызывает пролиферацию мезангиоцитов с последующей активацией системы комплемента, иммунных клеток и других резидентных клеточных популяций, приводя к повреждению органа и формированию типичной морфологической картины болезни [12, 13]. Распространенность, клиничко-морфологические проявления и прогноз IgAN имеют значительные географические и расовые различия [14-18]. Многолетние клинические наблюдения течения случаев IgAN позволяют считать, что болезнь в российской популяции может иметь существенные особенности распространенности, клинических и морфологических проявлений, а также прогноза [19].

#### 2.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Отдельных данных официальной статистики и популяционных исследований о распространенности, заболеваемости, смертности по гломерулярным заболеваниям, включая

IgAN, не представлено. Предполагается, что доля иммунных гломерулопатий, к которым относится IgAN, среди всех гломерулярных и интерстициальных болезней почек составляет 20-30% с распространенностью 300-450 на 100000.

Распространенность, клинико-морфологические проявления и прогноз IgAN имеют значительные географические и расовые различия [14-18]. IgAN выявляют в 41,% среди первичных иммунных гломерулопатий с ожидаемой распространенностью 100-200 случаев на 100000.

Несмотря на относительно низкую распространенность, иммунные гломерулопатии— наиболее частая причина развития терминальной почечной недостаточности (ТПН) и необходимости проведения дорогостоящей заместительной почечной терапии (ЗПТ) методами диализа и трансплантации почки [23], потребляющей существенную долю бюджета здравоохранения. Недостаточный контроль аутоиммунного воспалительного процесса в почке является основным фактором прогрессирующих фибропластических изменений и утраты функций органа.

#### **2.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем**

С учетом разнообразия клинических и морфологических проявлений IgAN, для ее кодирования по Международной классификации болезней (ОЛСБ-10) следует применять сочетания соответствующих кодов, отражающих клинические синдромы и гистологию. Трехзначные рубрики N00-N06 основаны на клинических синдромах. С рубриками N00-N06 следует использовать четвертые знаки, классифицирующие морфологические изменения (подрубрики . 1, .3, .4, .7, .8). Последние указываются через точку после кода клинического синдрома (например, N02.3). Подрубрики не следует использовать, если для идентификации поражений не были проведены специальные исследования (например, биопсия или аутопсия почек) (табл. 1).

Случаи IgAN при пурпуре Геноха-Шенлейна (D69.O) следует кодировать как N08.2 (Гломерулярные поражения при болезнях крови и иммунных нарушениях).

IgAN, по определению, является хроническим повреждением почки, поэтому все случаи этого заболевания должны быть классифицированы в соответствии с рекомендациями по хронической болезни почек (ХБП) [24].

#### **2.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

Классификация IgAN основана на оценке выраженности гистологических изменений клубочков [27,28]:

- **мезангиальной пролиферации** (МО — не более чем в 50<sup>0</sup> о клубочков, М] и более; более трех клеток в мезангиальной области),
- **эндокapиллярной пролиферации** (ЕО отсутствует, Е 1 указывает на наличие), сегментарного склероза или адгезии петель капилляров к капсуле клубочка (SO — нет, S 1 \_указывает на наличие),
- **тубулярной атрофии/интерстициального фиброза** (ТО — менее чем 25% кортикальной зоны, Т 1 — 26-50% кортикальной зоны, Т2 более 50% кортикальной зоны;
- **клеточных или фиброзно-клеточных полулуний** (СО нет, С 1 — менее 25% клубочков, С2 — 25% и более клубочков).

4) требования к специалисту, проводящему процедуру или вмешательство –

1. Врачи-нефрологи
2. Врачи-ревматологи
3. Врачи-терапевты

5) перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий в подготовке к процедуре или вмешательству (отдельно перечислить: основные (обязательные) и дополнительные обследования, интерпретация результатов обследований);

Врач должен выяснить историю заболевания, провести осмотр и назначить обследования:

**Основные:**

- Анализ мочи, чтобы определить наличие белка и эритроцитов, Определить суточная протеинурия;
- Анализы крови, ВСК;
- Клинический анализ крови, чтобы определить уровень гемоглобина и количество эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов в крови
- Биохимический анализ крови, чтобы определить уровень белка, креатинина, холестерина, мочевины, АЛТ, АСТ, об билурубин, мочеваая кислота, Цистацин С, NGAL, альбумин, глюкоза кравы, Д-димер и других веществ;
- Комплимент С3, Комплимент С4, АНЦА тест (Антинейтрофильные Цитоплазматические Антитела), цАНЦА (цитоплазматические - АНЦА, сANCA), пАНЦА (перинуклеарные АНЦА, рANCA), Anti-dsDNA Ab в крови, Anti-La/SSB Ab в крови, Anti-Ro/SSA Ab в крови, Anti GBM-Ab, Антитела к рецептору фосфолипазы А2 (Anti-PLA2R), IgG, Иммунограмма в крови (клеточный), АНА (Антинуклеарные антитела), Антитела к кардиолипину (aCL), IgG и IgM,, Волчаночный антикоагулянт (ВА),, Антитела к бета-2-гликопротеину-I (aβ2-GP-I);
- Коагулограмма;

- Расчет скорости клубочковой фильтрации (pСКФ), чтобы определить, нарушена ли основная функция почек – способность фильтровать кровь и выводить воду и продукты обмена веществ
- Анализы на антиядерные антитела и другие специальные иммунологические показатели
- Биопсия почки, чтобы исследовать под микроскопом крошечный кусочек почечной ткани, определить тяжесть повреждения и подобрать необходимое лечение;

**Дополнительные:**

- Рентгенография кисти
- Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное)
- Ультразвуковое исследование лимфатических узлов (одна анатомическая зона)
- Ультразвуковая доплерография сосудов (артерий и вен) нижних конечностей
- Компьютерная томография органов грудной полости
- Компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства
- Компьютерно-томографическая ангиография лёгочных сосудов
- Магнитно-резонансная томография сердца с контрастированием
- Магнитно-резонансная томография головного мозга

6) **требования к проведению процедуры или вмешательства:** лечение тяжелых форм IgAN, представляющих угрозу для состояния отдельных органов и систем (в первую очередь – почек), или для жизни пациента, включает в себя инициальный период высокоинтенсивной иммуносупрессивной терапии (ИСТ) для контроля активности заболевания, и длительный период последующей менее интенсивной терапии для консолидации достигнутого ответа, и предотвращения рецидивов;

7) **требования к подготовке пациента** – амбулаторное или стационарное условие;

8) **индикаторы эффективности процедуры или вмешательства** - полная ремиссия IgAN - отсутствие клинической активности без использования ГК и иммуносупрессантов (ИС) достигается редко.

**Критерии ответа на терапию/ремиссии ФСГС:**

- Полный ответ/ремиссия: протеинурия <500 мг/сутки и креатинин сыворотки в пределах нормы или не более 10% от исходного. Для достижения полного ответа может потребоваться от 12 до 24 месяцев
- Частичный ответ/ремиссия:  $\geq 50\%$  снижение протеинурии, при протеинурии нефротического уровня об улучшении свидетельствует снижение протеинурии ниже нефротического уровня; снижение креатинина до уровня не более 10% от исходного к 6-12 месяцу лечения.

- Ухудшение - нет определения ухудшения при IgAN, которое бы позволило констатировать отсутствие ответа на терапию и было бы оценено в проспективных исследованиях в качестве показания к изменению схемы инициальной терапии. Широко используется сохраняющееся 25%-е повышение креатинина, но этот показатель не был валидирован.

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ПО  
МЕДИЦИНСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ИЛИ РЕАБИЛИТАЦИИ  
“IgA ГЛОМЕРУЛОПАТИИ”**

## 2. ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ.

### Введение

#### 2.1 Термины и определения

**Иммуноглобулин А-нефрпатия (IgAN)** — хроническая гломерулярная болезнь, связанная с воспалительным поражением почечных клубочков, опосредованном депозицией иммунных комплексов, содержащих aberrantный секреторный иммуноглобулин А (IgA) и приводящая к развитию необратимых фибропластических изменений органа [1,2].

#### 2.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

IgAN является наиболее распространенной иммунной гломерулопатией в мире [3], которая патогенетически представляет собой повреждение почки в результате изменений иммунного ответа слизистых оболочек. Ключевым моментом в развитии болезни является минорная молекулярная перестройка в шарнирном участке секреторного иммуноглобулина А 1 (IgA1), проявляющаяся в виде нарушения галактозилирования в структуре О-гликана [4,5], что приводит к изменению конформации молекулы и приобретению свойств аутоантигена [6]. Необходимым условием для гиперпродукции галактозодефицитного IgA1 (Gd-IgA1) является активация иммунных реакций слизистых и нарушение процессов секреции [7,8]. Увеличение пула Gd-IgA1 в циркуляции приводит к образованию иммунных комплексов (ИК), основу которых составляют аутоантитела классов IgG, IgA (иммуноглобулин G, A соответственно) или IgM (иммуноглобулин M) к Gd-IgA1, CD89 (FcγRI) и комплемента [9, 10]. Gd-IgA1-содержащие ИК вследствие большого молекулярного радиуса не могут быть подвергнуты естественному клиренсу в гепатоцитах [11]. В результате накопления Gd-IgA1 в циркуляции, происходит депозиция Gd-IgA1-содержащих ИК в мезангии и их взаимодействие с CD71 (рецептором к трансферрину), что вызывает пролиферацию мезангиоцитов с последующей активацией системы комплемента, иммунных клеток и других резидентных клеточных популяций, приводя к повреждению органа и формированию типичной морфологической картины болезни [12, 13]. Распространенность, клинико-морфологические проявления и прогноз IgAN имеют значительные географические и расовые различия [14-18]. Многолетние клинические наблюдения течения случаев IgAN позволяют считать, что болезнь в российской популяции может иметь существенные особенности распространенности, клинических и морфологических проявлений, а также прогноза [19].

#### 2.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Отдельных данных официальной статистики и популяционных исследований о распространенности, заболеваемости, смертности по гломерулярным заболеваниям, включая

IgAN, не представлено. Предполагается, что доля иммунных гломерулопатий, к которым относится IgAN, среди всех гломерулярных и интерстициальных болезней почек составляет 20-30% с распространенностью 300-450 на 100000.

Распространенность, клинико-морфологические проявления и прогноз IgAN имеют значительные географические и расовые различия [14-18]. IgAN выявляют в 41,% среди первичных иммунных гломерулопатий с ожидаемой распространенностью 100-200 случаев на 100000.

Несмотря на относительно низкую распространенность, иммунные гломерулопатии— наиболее частая причина развития терминальной почечной недостаточности (ТПН) и необходимости проведения дорогостоящей заместительной почечной терапии (ЗПТ) методами диализа и трансплантации почки [23], потребляющей существенную долю бюджета здравоохранения. Недостаточный контроль аутоиммунного воспалительного процесса в почке является основным фактором прогрессирующих фибропластических изменений и утраты функций органа.

#### 2.4 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Классификация IgAN основана на оценке выраженности гистологических изменений клубочков [27,28]:

- **мезангиальной пролиферации** (МО — не более чем в 50<sup>0</sup> о клубочков, М] и более; более трех клеток в мезангиальной области),
- **эндокapиллярной пролиферации** (ЕО отсутствует, Е 1 указывает на наличие), сегментарного склероза или адгезии петель капилляров к капсуле клубочка (SO — нет, S 1 \_указывает на наличие),
- **тубулярной атрофии/интерстициального фиброза** (ТО — менее чем 25% кортикальной зоны, Т 1 — 26-50% кортикальной зоны, Т2 более 50% кортикальной зоны;
- **клеточных или фиброзно-клеточных полулуний** (СО нет, С 1 — менее 25% клубочков, С2 — 25% и более клубочков).

Авторы полностью поддерживает мнение международных экспертов и считают, что следует подчеркнуть, клинические рекомендации представляющие собой наиболее точную информацию, доступную экспертам на момент публикации. Они смогут заменить клинический опыт при определении тактики лечения пациента, а, скорее, помогут сделать выбор с учетом особенностей и предпочтений пациента.

2) **Реабилитация на латыне *rehabilitatio*** — означает восстановление, в медицине оно состоит из комплекса медицинских, педагогических и социальных мероприятий, направленных на восстановление нарушенной функции организма и трудоспособности

больных и инвалидов. Медицинская реабилитация направлена на частичное или полное восстановление функции органа, утратившего свою функцию вследствие заболевания, или максимальное предотвращение обострения процесса в больной области. [1]

Профилактика на греческом πρόφύλακτικός – включающий, предупреждающий - защитные, профилактические, экономические, социальные, гигиенические и медицинские меры, направленные на продление жизни людей, сохранение их трудоспособности, улучшение физического развития населения, предупреждение возникновения и распространения заболеваний, охрану здоровья - состоит из комплекс мероприятий. [1]

### 3) **Медицинская профилактика делится на первичную, вторичную и третичную.**

Первичная профилактика – социальные, медицинские, гигиенические и просветительские мероприятия, направленные на причины и развитие заболеваний, поддержание здорового состояния организма, предупреждение факторов, оказывающих на него патологическое воздействие;

Вторичная профилактика – раннее выявление заболеваний, меры, направленные на предупреждение развития патологического процесса, его осложнений и рецидивов.

Третичная профилактика – лечение имеющихся заболеваний, реабилитация пациента с целью улучшения исходов и улучшения качества жизни, снижения инвалидности и смертности.

#### **3.1. Методы профилактики:**

1) Цель профилактики (указаны профилактические цели):

2) **1-профилактика** — Первичная профилактика IgAN заключается в предупреждении факторов, влияющих на развитие заболевания. Первичную профилактику проводит участковый врач. Больным разъясняются меры профилактики причин заболевания.

3) **Скрининг** – ВОП и местный нефролог участвуют в скрининге IgAN. При отсутствии рецидива заболевания считают необходимым проведение ОАМ, мочевины, креатинина, мочи по Нечипоренко 1 раз в 4 мес. При обнаружении изменений лечение следует проводить под наблюдением врача нефролога по месту жительства.

4) **2-профилактика** — Во вторичной профилактике острого нефритического синдрома важна роль ВОП и врача нефролога по месту жительства. Больным с данным нозологическим заболеванием необходимы анализы ОАМ, исследование мочи по Нечипоренко, мочевины плазмы крови, анализ на креатинина 1 раз каждый месяц при длительности 6 мес.

5) **3-профилактика** – Третичная профилактика острого нефритического синдрома оценивается правильным лечением заболевания, устранением причин заболевания,

изменением образа жизни больного, влияющего на развитие заболевания, и хорошей реабилитацией заболевания.

### **3.2. Методы реабилитации и процедуры:**

- Профилактика воспалительных процессов верхних дыхательных путей и ЛОР-органах;
- Уменьшение контакта с солями тяжелых металлов и различными химическими веществами;
- Своевременное лечение больных вирусным гепатитом;

### **4.1. Критерии определения видов профилактики (в соответствии с международными стандартами, на основе доказательной медицины);**

### **5.2. Критерии определения этапа и объема реабилитационных процедур (ограничение жизнедеятельности и здоровья должно соответствовать международным шкалам на основе Международной классификации видов деятельности).**

Конфликт интересов:

Ни у кого из членов рабочей группы при разработке настоящих клинических рекомендаций не возникло конфликта интересов, а именно персональной заинтересованности в получении лично либо через представителя компании материальной 35 выгоды или иного преимущества, которое повлияло бы или могло повлиять на надлежащее исполнение ими профессиональных обязанностей.

### **Организационные аспекты протокола:**

1) Все члены рабочей группы сообщили об отсутствии конфликта интересов;

2) *Эксперты:*

**Гайпов Абдужаппар Эркинович** - к.м.н. Доцент Медицинской школы Nazarbayev University,

**Атаходжаева Гулчехра Абдунабиевна** – д.м.н., доцент кафедры Внутренние болезни, нефрология и гемодиализ Ташкентского педиатрического медицинского института

3) После разработки и утверждения протокола этот протокол может быть пересмотрен и дополнен в случае разработки новых методов лечения и диагностики с уровнем доказательности.

## Список литературы

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work
2. Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl* 2012;2:139-274. <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO-2012-GNGuideline-English.pdf>
3. Schena FP, Nistor I. Epidemiology of IgA Nephropathy: A Global Perspective. *Semin Nephrol* 2018;38:435-442. doi: 10.1016/j.semnephrol.2018.05.013
4. Reily C, Ueda H, Huang ZQ et al. Cellular Signaling and Production of Galactose-Deficient IgA1 in IgA Nephropathy, an Autoimmune Disease. *Journal of Immunology Research* 2014(2): 197548. doi: 10.1155/2014/197548
5. Hiki Y, Odani H, Takahashi M et al. Mass spectrometry proves under-O-glycosylation of glomerular IgA1 in IgA nephropathy. *Kidney Int* 2001;59(3):1077-1085. doi: 10.1046/j.1523-1755.2001.0590031077.x
6. Tomana M, Novak J, Julian B et al. Circulating immune complexes in IgA nephropathy consist of IgA1 with galactose-deficient hinge region and antiglycan antibodies. *J Clin Invest* 1999; 04(1):73-81. doi: 10.1172/JC15535
7. Boyaka PN. Inducing Mucosal IgA: A Challenge for Vaccine Adjuvants and Delivery Systems. *J Immunol* 2017; 199:9-16. doi: 10.1093/jimmunol.1601775
8. Muto M, Manfroi B, Suzuki H et al. Toll-Like Receptor 9 Stimulation Induces Aberrant Expression of a Proliferation-Inducing Ligand by Tonsillar Germinal Center B Cells in IgA Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2017;28(4):1227-1238. doi: 10.1681/ASN.2016050496
9. Robert T, Berthelot L, Cambier A et al. Molecular Insights into the Pathogenesis of IgA Nephropathy. *Trend Mol Med* 2015;12:762-775. doi: 10.1016/j.molmed.2015.10.003
10. Ben Mkaddem S, Benhamou M, Monteiro RC. Understanding FC Receptor Involvement in Inflammatory Diseases: From Mechanisms to New Therapeutic Tools. *Front Immunol* 2019; 10:1-12. doi: 10.3389/fimmu.2019.00811
11. Novak J, Julian BA, Tomana M et al. IgA Glycosylation and IgA Immune Complexes in the Pathogenesis of IgA Nephropathy. *Semin Nephrol* 2008;28(1):78-87. doi: 10.1016/j.semnephrol.2007.10.009
12. Wyatt RJ, Julian BA. IgA Nephropathy. *N Engl J Med* 2013;368:2402-2414. doi: 10.1056/NEJMra1206793
13. Novak J, Tomana M, Matousovich K et al. IgA1-containing immune complexes in IgA nephropathy differentially affect proliferation of mesangial cells. *Kidney Int* 2005;67:504-513. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.67107.x
14. Kiryluk K, Li Y, Sanna-Cherchi S et al. Geographic Differences in Genetic Susceptibility to IgA Nephropathy: GWAS Replication Study and Geospatial Risk Analysis. *PLoS One* 2012;8(6):e1002765. doi: 10.1371/journal.pgen.1002765
15. Moriyama T, Tanaka K, Iwasaki C et al. Prognosis in IgA Nephropathy: 30-Year Analysis of 1,012 Patients at a Single Center in Japan. *PLOS ONE* 2014;9(3):e91756. doi: 10.1371/journal.pone.0091756

18. Lee H, Kim DK, Oh KH et al. Mortality of IgA Nephropathy Patients: A Single Center in Korea. Experience over 30 Years. *PLoS ONE* 2012;7(12):e51225. doi : 10.1371/journal.pone.0051225
19. 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. doi: 10.1093/ndt/gfr527
20. 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. doi: 10.1038/ki.2014.63
21. Yeo SC, Goh SM, Barratt J. Is immunoglobulin A nephropathy different in different ethnic populations? *Nephrology (Carlton)* 2019;24(9):885-895. doi: 10.1111/nep.13592
22. Chang JH, Kim DK, Kim HW et al. Changing prevalence of glomerular diseases in Korean adults: a review of 20 years of experience. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(8):2406-2410. doi: 10.1093/ndt/gfp091
23. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150(9):604-12. doi: 10.7326/0003-4819-150-9200905050-00006
24. Levey AS, Stevens LA. Estimating GFR using the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) creatinine equation: more accurate GFR estimates, lower CKD prevalence estimates, and better risk predictions. *Am J Kidney Dis* 2010;55(4):622-7. doi:10.1053/j.ajkd.2010.02.337
25. Cattran DC, Coppo R, Cook HT et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification. A Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society. *Kidney Int* 9:76(5):534-545. doi: 10.1038/ki.2014.63
26. Trimarchi H, Barratt J, Cattran DC et al. IgAN Classification Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society; Conference Participants. Oxford Classification of IgA nephropathy 2016: an update from the IgA Nephropathy Classification Working Group. *Kidney Int* 2017;91(5):1014-1021. doi• 10.1016/j.kint.2017 02.003
27. Barbour SJ, Coppo R, Zhang H et al. Evaluating a New International Risk Prediction Tool in IgA Nephropathy. *JAMA Intern Med* 2019;179(7)•942-952. doi: 10.1001/jamainternmed.2019.0600
28. Wang M, Lv J, Zhang X et al. Secondary IgA Nephropathy Shares the Same Immune Features With Primary IgA Nephropathy. *Kidney Int Rep* 2019;5(2): 165-172. doi: 10.1016/j.ekir.2019.10.012
29. Saha MK, Julian BA, Novak J, Rizk DV. Secondary IgA nephropathy. *Kidney Int* . 2018;94(4):674-681. doi: 10.1016/j.kint.2018.02.030
30. Liu LL, Wang LN, Jiang Y et al. Tonsillectomy for IgA nephropathy: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2015;65(1):80-7. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.06.036
31. Duan J, Liu D, Duan G, Liu Z. Long-term efficacy of tonsillectomy as a treatment in patients with IgA nephropathy: a meta-analysis. *Int Urol Nephrol* 2017;49(1): 103-112. doi: 10.1007/s11255-016-1432-7

34. 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* doi: 10.1053/j.ajkd.2016.02.042
35. Thompson A, Carroll K, A Inker L et al. Proteinuria Reduction as a Surrogate End Point in Trials of IgA Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019; doi: 10.2215/CJN.08600718
36. Offringa M, Benbassat J. The value of urinary red cell shape in the diagnosis of glomerular and post-glomerular haematuria. A meta-analysis. *Postgrad Med J* 1992;68(802):648-54. doi: 10.1136/pgmj .68.802.648
37. Bi TD, Zheng JN, Zhang JX et al. Serum complement C4 is an important prognostic factor for IgA nephropathy: a retrospective study. *BMC Nephrol* 2019;20(1):244. doi: 10.1186/s12882-019-1420-o
38. Pan M, Zhou Q, Zheng S et al. Serum C3/C4 ratio is a novel predictor of renal prognosis in patients with IgA nephropathy: a retrospective study. *Immunol Res* 2018;66(3):381391. doi: 10.1007/s12026-018-8995-6
39. Pan M, Zhang J, Li Z et al. Increased C4 and decreased C3 levels are associated with a poor prognosis in patients with immunoglobulin A nephropathy: a retrospective study. *BMC Nephrol* 2017; doi: 10.1186/s12882-017-0658-7
40. Zhang Y, Duan SW, Chen P et al. Relationship between serum C3/C4 ratio and prognosis of immunoglobulin A nephropathy based on propensity score matching. *Chin Med J (Engl)* 2020;133(6):631-637. doi: 10.1097/CM9.0000000000000674
41. Zhang J, Wang C, Tang Y et al. Serum immunoglobulin A/C3 ratio predicts progression of immunoglobulin A nephropathy. *Nephrology (Car/lon)* 2013;18(2): 125-31. doi: 10.1111/nep.12010
42. Lv J, Shi S, Xu D et al. Evaluation of the Oxford Classification of IgA nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2013;62(5):891-9. doi: 10.1053/j.ajkd.2013 04.021
43. Shao X, Li B, Cao L et al. Evaluation of crescent formation as a predictive marker in immunoglobulin A nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* . 2017;8(28):46436-46448. doi: 10.18632/oncotarget.17502
44. Nakamoto Y, Asano Y, Dohi K et al. Primary IgA glomerulonephritis and Schönlein-Henoch purpura nephritis: Clinicopathological and immunohistological characteristics. *Q J Med* 1978;47(188):495-516
45. Yang P, Zou H, Xiao B, Xu G. Comparative Efficacy and Safety of Therapies in IgA Nephropathy: A Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Kidney Int Rep* 2018;3(4):794-803. doi: 10.1016/j .ekir.2018.03.006
46. Zhao Y, Fan H, Bao BY. Efficacy and Safety of Renin-Angiotensin Aldosterone System Inhibitor in Patients with IgA Nephropathy: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Iran J Public Health* 2019;48(9):1577-1588
47. Ji Y, Yang K, Xiao B, Lin J et al. Efficacy and safety of angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blocker therapy for IgA nephropathy: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cell Biochem* 2019; 120(3):3689-3695. doi: 10.1002/jcb.27648

48. Han S, Yao T, Lu Y et al. Efficacy and Safety of Immunosuppressive Monotherapy Agents for IgA Nephropathy: A Network Meta-Analysis. *Front Pharmacol* 2021; 11:539545. doi: 10.3389/fphar.2020.539545
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(1):15-22. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.01.026
50. Eljaaly K, Alireza KH, Alshehri S, Al-Tawflq JA. Hydroxychloroquine safety: A metaanalysis of randomized controlled trials. *Travel Med Infect Dis* 2020; 36: 101812. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101812
51. Rollino C, Vischini G, Coppo R. IgA nephropathy and infections. *J Nephrol* 2016;29(4):463-8. doi: 10.1007/s40620-016-0265-x
52. Rehnberg J, Symreng A, Ludvigsson JF, Emilsson L. Inflammatory Bowel Disease Is More Common in Patients with IgA Nephropathy and Predicts Progression of ESKD: A Swedish Population-Based Cohort Study. *J Am Soc Nephrol* 2021;32(2):411-423. doi: 10.1681/ASN.2020060848
53. Liu XZ, Zhang YM, Jia NY, Zhang H. Helicobacter pylori infection is associated with elevated galactose-deficient IgA1 in IgA nephropathy. *Ren Fail* 2020;42(1):539-546. doi: 10.1080/0886022X.2020.1772295
54. Pipili C, Michopoulos S, Sotiropoulou M et al. Is there any association between IgA nephropathy, Crohn's disease and Helicobacter pylori infection? *Ren Fail* 2012;34(4):506-9. doi: 10.3109/0886022X.2011.653774
55. Jiang J, Wang XX, Shen PC et al. Clinical investigation of mucosal immune system in IgA nephropathy patients. *J Dalian Med Univ* 2016;38:
56. Chairatana P, Nolan EM. Defensins, lectins, mucins, and secretory immunoglobulin a: microbe-binding biomolecules that contribute to mucosal immunity in the human gut. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 2017;52:45-56. doi: 10.1080/10409238.2016.1243654
57. Russell MW, Mestecky J, Julian BA, Galla JH. IgA-associated renal diseases: antibodies to environmental antigens in sera and deposition of immunoglobulins and antigens in glomeruli. *J Clin Immunol* 1986;6:74-86. doi: 10.1007/BF00915367
58. Chang S, Li XK. The Role of Immune Modulation in Pathogenesis of IgA Nephropathy. *Front Med (Lausanne)* 2020;7:92. doi: 10.3389/fmed.2020.00092
59. Natale P, Palmer SC, Ruospo M et al. Immunosuppressive agents for treating IgA nephropathy. *Cochrane Database Sys/ Rev* 2020;3(3):CD003965. doi: 10.1002/14651858
60. Yang P, Wang Q, Xie C et al. Efficacy and Safety of Agents in IgA Nephropathy: An Update Network Meta-Analysis. *Kidney Blood Press Res* 2018;43(6): 1890-1897. doi: 10.1159/000496000
61. Tan J, Dong L, Ye D et al. The efficacy and safety of immunosuppressive therapies in the treatment of IgA nephropathy: A network meta-analysis. *Sci Rep* 2020; 10(1):6062. doi: 10.1038/s41598-020-63170-w
62. Zhang Z, Yang Y, Jiang SM, Li WG. Efficacy and safety of immunosuppressive treatment in IgA nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Nephrol* 2019;20(1):333. doi: 10.1186/s12882-019-1519-3

63. Tian L, Shao X, Xie Y et al. The long-term efficacy and safety of immunosuppressive therapy on the progression of IgA nephropathy: a meta-analysis of controlled clinical trials with more than 5-year follow-up. *Exper Opin Pharmacolher* 2015; 16(8): 1137-47 .doi: 10.1517/14656566.2015.1038238
64. Avino LJ, Naylor SM, Roecker AM. Pneumocystis jirovecii Pneumonia in the Non-HIV Infected Population. *Ann Pharmacolher* 2016;50(8):673-9. doi :
65. 10.1177/1060028016650107
66. Adachi M, Sato M, Miyazaki M et al. Steroid pulse therapy transiently destroys the discriminative histological structure of tonsils in IgA nephropathy: Tonsillectomy should be performed before or just after steroid pulse therapy. *Auris Nasus Larynx*
67. 18;45(6):1206-1213. doi: 10.1016/j .anl.2018.04.009
68. Zheng JN, Bi TD, Zhu LB, Liu LL. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil for IgA nephropathy: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Exp Ther Med*
  - a. 2018; 1882-1890. doi: 10.3892/etm.2018.6418
69. Liu Y, Xiao J, Shi X et al. Immunosuppressive agents versus steroids in the treatment of IgA nephropathy-induced proteinuria: A meta-analysis. *Furp Iber Med* 2016; 11(1):49-56. doi: 10.3892/etm.2015.2860. Erratum in: *Exp Ther Med* 2019;17(4):28
70. Zheng J, Gong X, Wu Z. Immunosuppressive agents in the treatment of IgA nephropathy: A meta-analysis of clinical randomized controlled literature. *Niger J Clin Pracl* 2020;23(4):437-449 .doi: 10.4103/njcp.njcp\_112 18
71. Ma F, Yang X, Zhou M et al. Treatment for IgA nephropathy with stage 3 or 4 chronic kidney disease: low-dose corticosteroids combined with oral cyclophosphamide. *J Nephrol* 2020;33(6): 1241-1250. doi: 10.1007/s40620-020-00752-x
72. Du B, Jia Y, Zhou W, Min X, Miao L, Cui W. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil in patients with IgA nephropathy: an update meta-analysis. *BMC Nephrol* 2017; doi: 10.1186/s12882-017-0647-x
73. Chen Y, Li Y, Yang S, Li Y, Liang M. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil treatment in IgA nephropathy: a systematic review. *BMC Nephrol* 2014; 15:193. doi: 10.1186/1471-2369-15-193
74. Schena FP, Montenegro M, Scivittaro V. Meta-analysis of randomised controlled trials in patients with primary IgA nephropathy (Berger's disease). *Nephrol Dial Transp* 1990;5 suppl 1:47-52. doi: 10.1093/ndt/5.suppl 1.47
75. 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; 1(6):973-81. doi: 10.2215/CJN.02300215
76. Liu T, Wang Y, Mao H et al. Efficacy and safety of immunosuppressive therapies in the treatment of high-risk IgA nephropathy: A network meta-analysis. *Medicine (Baimore)* 2021; 00(8):e24541. doi: 10.1097/MD.00000000000024541
77. Ballardie FW, Roberts IS. Controlled prospective trial of prednisolone and cytotoxics in progressive IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13(1):142-8

78. 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):193-8
79. 2001;56(3):193-8
80. Tumlin JA, Lohavichan V, Hennigar R. Crescentic, proliferative IgA nephropathy: clinical and histological response to methylprednisolone and intravenous cyclophosphamide. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18(7): 1321-1329
81. Ramachandran R, Doddi P, Nandakrishna B et al. Combination of pulse cyclophosphamide and steroids in crescentic IgA nephropathy. *Inl Urol Nephrol* 5:47(11): 1917-1918. doi: 10.1007/s11255-015-1076-z
82. Liu X, Dewei D, Sun S et al. Treatment of severe IgA nephropathy: mycophenolate mofetil/prednisone compared to cyclophosphamide/prednisone. *Inl J Clin Pharmacol Ther* 2014;52(2):95-102. doi: 10.5414/CP201887
83. Hernández-Rodríguez J, Carbonell C, Mirón-Canelo JA et al. Rituximab treatment for IgA vasculitis: A systematic review. *Autoimmun Rev* 2020; 19(4): 102490. doi : 10.1016/j.autrev.2020.102490
84. Obriscă B, Stefan G, Gherghiceanu M et al. "Associated" or "Secondary" IgA nephropathy? An outcome analysis. *PLoS One* 2019;14(8):e0221014. doi:10.1371/journal.pone.0221014

