

© Г.Флюге, Ф.Эйтнер, 2009
УДК 616.61-002.17-08.37

Г. Флюге¹, Ф. Эйтнер¹

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ IgA-НЕФРОПАТИИ – ОБОСНОВАНИЕ И ФАКТЫ

J. Floege, F. Eitner

IMMUNOMODULATING THERAPY IN IgA-NEPHROPATHY – DEFINITION AND FACTS

¹ Отделение нефрологии и иммунологии университета Аахен, Германия

РЕФЕРАТ

Современные представления об инициальных патогенетических механизмах IgA-нефропатии (IgAN) предоставляют относительно ограниченное рациональное обоснование для назначения иммуносупрессивной терапии. Однако теоретически иммуносупрессивные препараты могли бы воздействовать на вторичную воспалительную реакцию, вызванную отложением иммунных депозитов в клубочках или протеинурией *per se*. Некоторые, но не все, рандомизированные клинические исследования в отношении кортикостероидной монотерапии, монотерапии микофенолат мофетилем или же комбинированной иммуносупрессивной терапии продемонстрировали эффективность как по суррогатным параметрам, таким как протеинурия, так и по жестким конечным точкам, таким как почечная недостаточность. Основная проблема таких исследований в том, что большая часть из них проектировалась в 1980-х и 90-х годах, когда рекомендации по поддерживающей терапии существенно отличались от современных. Прискорбно также то, что хотя за этот же период времени было опубликовано сравнимое количество рандомизированных исследований, показавших благоприятный эффект от назначения только поддерживающей терапии у пациентов с IgA-нефропатией, на данный момент нет ни одного исследования, напрямую сравнивающего два этих подхода. Ряд проводимых сейчас испытаний могут помочь в решении этой дилеммы. До момента их завершения целесообразным с практической точки зрения представляется подход, при котором на первых этапах оптимизируется поддерживающая терапия с дальнейшим назначением иммуносупрессивной терапии тем пациентам, которые не отвечают на стандартную терапию и имеют высокий риск прогрессивного ухудшения функции почек.

Ключевые слова: IgA-нефропатия, иммуносупрессия, кортикостероиды, циклофосфамид, микофенолат мофетил.

ABSTRACT

Our current understanding of initial pathogenetic steps in IgA nephropathy (IgAN) provides relatively limited rationale for immunosuppressive therapy. However, it is conceivable that immunosuppressive drugs might affect secondary inflammatory events triggered by glomerular immune deposits or even proteinuria *per se*. Some but not all randomized clinical trials on either corticosteroid monotherapy, mycophenolate mofetil monotherapy or immunosuppressive combination therapy have provided evidence for a benefit on either surrogate parameters such as proteinuria or hard end points such as renal failure. The central problem of these studies is that most were designed in the 1980s or 90s, when recommendations for supportive therapy were strikingly different from those of today. In the meantime an equal number of randomized clinical studies reporting a benefit of supportive therapy only has been published in patients with IgAN and, unfortunately, no head-to-head comparison of these two approaches is currently available. Several ongoing clinical trials may help to resolve this dilemma. Until the data of such studies become available, a pragmatic approach is to first optimize supportive therapy and reserve immunosuppressive medication for those patients failing a supportive approach and remaining at risk for progressive loss of renal function.

Key words: IgA-nephropathy, immunosuppression, corticosteroid, cyclophosphamide, mycophenolate mofetil.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на то, что IgA-нефропатия является наиболее часто встречающимся типом гломерулонефрита в западном мире, существует ощутимый недостаток больших рандомизированных кон-

тролируемых исследований этой патологии. Мета-анализ, проведенный в 2004 г., показал, что на тот момент было опубликовано не более 13 рандомизированных контролируемых исследований среди 623 больных, причем все исследования были довольно низкого качества [1]. Как бы то ни было, тот же метаанализ показал, что иммуносупрессивные препараты являются многообещающей стратегией, и что этот подход требует дальнейшего

Jurgen Floege. Klinikum der RWTH Aachen, Medizinische Klinik II (Nephrology and Immunology), Pauwelsstr 30, 52057, Aachen, Germany; phone: +49-241-8089 530; fax: +49-241-8082 446; E-mail: juergen.floege@post.rwth-aachen.de

изучения. В 2007 г. ситуация не изменилась, и мы до сих пор не достигли определенности в оценке роли иммуносупрессии при IgАН. В этой статье мы утверждаем, что основные причины этого заключаются в неуточненности роли иммуноопосредованных механизмов в патогенезе IgАН и недостатке адекватных исследований, сравнивающих современные неиммунные терапевтические подходы с иммуносупрессией. В дополнение, исследования при IgАН затруднены медленно прогрессирующей природой заболевания с 10-летней почечной выживаемостью превышающей 85%, неоднородностью пациентов, отсутствием интереса к данной категории больных со стороны фармацевтических компаний и, по крайней мере, в некоторых странах, зависимостью терапии от индивидуальных предпочтений конкретного специалиста.

Есть ли основания для иммуномодулирующей терапии при IgАН?

Модели на животных, даже те, для которых характерно формирование депозитов полимерного IgA (pIgA) в мезангии по типу заболевания человека, малоинформативны для изучения механизмов, лежащих в основе этого процесса у людей, хотя они и позволили пролить свет на некоторые его последствия. Одна из ключевых проблем здесь в том, что IgA-системы грызунов и человека имеют существенные различия [2]. Так, если у человека имеется два изотипа IgA: IgA1 и IgA2, то у грызунов – только один, по свойствам напоминающий IgA2. При этом, именно IgA1 откладывается при IgАН у людей. Также, в структуре шарнирного участка IgA практически всех млекопитающих отсутствует сайт аномального гликозилирования – процесса, характерного для IgАН человека. Исходя из вышесказанного, подтвердить эффективность и целесообразность назначения иммуномодулирующей терапии на животных нельзя. К слову, изолированная мутация бета-1,4-галактозилтрансферазы-I, фермента, участвующего в гликозилировании белков у мышей, приводит к развитию IgАН-подобного заболевания без вовлечения иммунных механизмов [3].

Какие данные подтверждают роль иммуномодулирующей терапии в терапии IgАН?

– У трети пациентов с IgАН повышена сывороточная концентрация IgA, pIgA. *In vitro* было показано, что мононуклеарные клетки при IgАН продуцируют повышенное количество IgA. Продукция pIgA1, изоформы, играющей наиболее важную роль в патогенезе заболевания, снижена в слизистых и повышена в костном мозге. Подавление IgA-от-

вета слизистых и увеличение антигенной нагрузки на костный мозг может быть первичной аномалией при IgАН. С другой стороны, часть IgA-продуцирующих плазмочитов может транслоцироваться в костный мозг со слизистых оболочек. Предположительно, иммуномодулирующая терапия может воздействовать на эти процессы, однако доказательств этому нет.

– Патологическое гликозилирование IgA1 при IgАН может способствовать образованию циркулирующих IgA-иммунных комплексов или нарушать взаимодействие IgA1 с мезангиальными клетками и/или Fc-рецепторами на поверхности моноцитов.

– При IgАН был описан циркулирующий анти-мезангиальный пул IgG [4]. Однако эта информация требует подтверждения.

– Иммуносупрессия может воздействовать на гломерулярные IgG депозиты, которые зачастую сопутствуют отложениям IgA. Только недавно были установлены некоторые детали их роли в патогенезе заболевания [5].

– Наконец, иммуномодулирующая терапия может воздействовать на ряд вторичных процессов, происходящих после отложения IgA1 в клубочке. Например, IgA может способствовать миграции воспалительных клеток в кровотоки и в почки, что может приводить к развитию той или иной степени воспаления. Fc-рецепторы к IgA (Fcα-рецепторы) на поверхности миелоидных и мезангиальных клеток могут играть ключевую роль в этом процессе. В дополнение, иммуносупрессивные препараты, такие как микофенолат мофетил (ММФ), показали свою эффективность при прогрессирующей почечной патологии в ходе экспериментов на неиммунных моделях (грызуны), таких как модель 5/6 нефрэктомии. Возможные механизмы, лежащие в основе таких наблюдений, могут включать в себя прямое антипролиферативное действие ММФ на клетки почек, а также снижение тубулоинтерстициального воспаления при почечной патологии с протеинурией.

Какие доводы свидетельствуют против целесообразности иммуномодулирующей терапии при IgАН?

– Патологическое гликозилирование IgA1 при IgАН может нарушать элиминацию IgA1, ингибируя взаимодействие IgA1 с IgA рецепторами на гепатоцитах. Действительно, печеночное выведение IgA при IgАН снижено. Представляется маловероятным, что иммуносупрессия будет затрагивать этот процесс.

– Высокая концентрация IgA в плазме *per se*

не является достаточным условием для развития IgАН; повышенный уровень циркулирующего моноклонального IgA (при миеломе) или pIgA (при ВИЧ) только в редких случаях провоцирует формирование IgA депозитов в мезангии.

– IgАН часто рецидивирует на фоне иммуно-терапии после трансплантации почек, и до настоящего момента не было предложено ни одного иммуносупрессивного агента, способного эффективно противодействовать этому процессу.

Собранные вместе эти данные предоставляют мало доводов в пользу того, что иммуносупрессия может воздействовать на инициальные патогенетические процессы при IgАН. В то же время, вторичные механизмы, в частности воспалительная реакция в клубочке в ответ на отложение IgA и неспецифические воспалительные реакции, лежащие в основе тубулоинтерстициального повреждения при прогрессирующей протеинурии, могут служить подходящими мишенями для такой терапии.

Подтверждают ли клинические данные необходимость назначения иммуномодулирующих препаратов при IgАН?

Обзор, опубликованный в 1999 г., показал, что иммуносупрессивная терапия целесообразна лишь в сравнительно небольшой группе пациентов, в частности у тех, у кого протеинурия нефротического уровня сочетается с нормальной или практически нормальной функцией почек. В этой статье мы сфокусируемся на рандомизированных исследованиях по применению иммуносупрессивной терапии у больных IgАН, опубликованных с 1999 г. (табл. 1). Изучались различные подходы, в том числе кортикостероидная монотерапия, микофенолат мофетил, а также комбинации этих методов. Все исследования проводились на больных с первичной IgАН и, как правило, пациенты с нефротическим синдромом и быстро прогрессирующим течением заболевания (манифестация васкулита) исключались.

Монотерапия кортикостероидами

– В 1999 г. С. Pozzi и соавт. [9] опубликовали рандомизированное контролируемое исследование пациентов с СКФ более 70 мл /мин. Пациентам случайным образом назначалась поддерживающая терапия и та же терапия в комбинации с кортикостероидами. В ходе 10-летнего наблюдения [10] отмечено удвоение креатинина сыворотки у 1 из 43 пациентов в группе стероидной терапии против 13 из 43 больных в контрольной группе.

– В 2000 г. Т. Shoji и соавт. [11] опубликовали результаты рандомизированного исследования, в

котором 8 пациентов, отобранных случайным образом, получали только антиагреганты, в то время как у 11 пациентов такая терапия дополнялась пероральным приемом преднизолона в течение 1 года. Через год в последней группе отмечалась положительная динамика в плане снижения уровня протеинурии и улучшения гистологических показателей. Это исследование затрагивало преимущественно пациентов низкого риска (нормальный уровень артериального давления, усредненное СКФ в норме, средняя протеинурия 0,75 г/сут).

– В 2003 г. R. Katafuchi и соавт. [12] подвели итоги рандомизированному контролируемому исследованию, в котором 43 пациента получали преднизолон перорально против 47 пациентов в контрольной группе. Хотя почечная выживаемость не улучшалась при стероидной терапии, снижение протеинурии наблюдалось только в группе пациентов, получавших глюкокортикостероиды (ГКС).

– В 2006 г. R. Hogg и соавт. [13] опубликовали рандомизированное контролируемое исследование, в котором 33 пациента получали преднизолон, 31 – плацебо. Число пациентов, достигших первичной конечной точки, т.е. снижения СКФ более чем на 40%, было одинаковым в обеих группах.

– В 2007 г. Y. Horita и соавт. [14] сообщили о результатах рандомизированного контролируемого исследования, в котором 18 пациентов в течение 24 месяцев получали только преднизолон, а 22 пациента – преднизолон и лозартан в дозе 50 мг. При этом протективный эффект в плане предотвращения снижения клиренса креатинина наблюдался лишь при назначении комбинации препаратов, в то время, как снижение протеинурии отмечалось в обеих группах.

Таким образом, в настоящий момент наилучшим доказательством эффективности кортикостероидов у пациентов с IgАН является работа С. Pozzi и соавт. [9,10]. Необходимо подчеркнуть, что все пациенты в этих исследованиях имели нормальную или приближенную к норме СКФ, в то время как данные, полученные ранее в Японии, указывают на возможную неэффективность монотерапии кортикостероидами у больных с начальной СКФ менее 70 мл/мин. [15] Также, исследования, использовавшие другие режимы назначения ГКС, не смогли продемонстрировать сходный благоприятный эффект. [13,14]

Микофенолат мофетил

– В 2004 г. B.D. Maes и соавт. [16] описали проспективное исследование среди 34 бельгийских больных со сниженной функцией почек, которые были рандомизированы в группы ММФ в дозе 2 г

Таблица 1

Перечень рандомизированных контролируемых исследований первичной IgA-нефропатии, опубликованных с 1999 г.

Исследование	Критерии включения	Исследуемая группа	Параметры анализа + продолжительность анализа (годы)	Основные результаты, полученные в группе иммуносупрессивной терапии по сравнению с контрольной	Уровень доказательности
Моноterapia ГКС Pozzi et al. 1999 [9, 10]	СПБ 1-3,5 г/сут; СКФ > 1,5 мл/дл	n=43: поддерживающая терапия n=43: метилпреднизолон в 1 г/сут в течение 3х дней в 1,3,5 месяцев + пероральный преднизолон 0,5 мг/кг; альтернирующий прием в течение 6 месяцев n=8: антиагрегантная терапия n=11: пероральный преднизолон 0,8 мг/кг/сут с титрованием до 10 мг и переходом на альтернирующий прием в течение года n=47: только дитиридазол n=43: преворальный преднизолон 20 мг/сут с титрованием до 5 мг/сут в течение 18 месяцев	50% или 100% возрастание СКФ по сравнению с исходным уровнем; продолжительность анализа - 1-10 лет	Значительное снижение количества пациентов с повышением Sсг на 50% или 100%	A
Shoji et al. 2000 [11]	«диффузно-пролиферативная» IgA-нефропатия Sсг < 1,5 мг/дл СПБ < 1,5 г	n=8: антиагрегантная терапия n=11: пероральный преднизолон 0,8 мг/кг/сут с титрованием до 10 мг и переходом на альтернирующий прием в течение года n=47: только дитиридазол n=43: преворальный преднизолон 20 мг/сут с титрованием до 5 мг/сут в течение 18 месяцев	СПБ, Гистологическая картина; Средняя продолжительность анализа - 1,1 г.	Снижение СПБ Улучшение гистологической картины через год** замечание: в группе антиагрегантной терапии в ходе исследования повышенное АД (см. табл.2)	B
Katafuchi et al. 2003 [12]	СКФ < 1,5 мл/дл Гломерулярный индекс -4-7 (исходя из 12)	n=33: пероральный преднизолон 60 мг/м ² /48ч в течение 12 месяцев; n=31: плацебо	СПБ и терминальная ХПН (ХПБ5) Средняя продолжительность анализа - 5,4 г.	Значительное снижение СПБ**, но не частоты ХБП5** замечание: значительно более высокая исходная протеинурия в группе стероидной терапии могла привести к более существенной регрессии СПБ	A
Hogg et al. 2007 [13]	Возраст < 40 лет, расчетная СКФ > 50 мл/мин Соотношение белок (г)/креатинин (г) мочи > 1 г***	n=33: пероральный преднизолон 60 мг/м ² /48ч в течение 12 месяцев; n=31: плацебо	Снижение СКФ > 40%; продолжительность анализа - 2 г.	Нет значимых различий между группами	B
Horita et al. 2007 [14]	Клиренс Sсг > 50 мл/мин СПБ > 1 г	n=18: пероральный преднизолон в дозе 30 мг/сут с титрованием до 10 мг/сут в течение 24 месяцев n=22: пероральный преднизолон + лозартан 50 мг/сут	СПБ, Клиренс Sсг; продолжительность анализа - 2 г.	Значительной снижение СПБ в обеих группах; клиренс Sсг стабилен только в группе комбинированной терапии	B
Мофетил Микофенолат Maes et al. 2004 [16]	СКФ 50-70 мл/мин и/или СПБ > 1 г	n=13: плацебо n=21: ММФ 2 г/сут в течение 3х лет	Клиренс инулина, СПБ; продолжительность анализа - 2 г.	ММФ не влияет ни на один из оцениваемых параметров	B
Tang et al. 2005 [17]	СПБ > 1 г; несмотря на применение иАПФ или БРА Sсг < 3,4 мг/дл	n=20: без лечения n=17: ММФ 1,5-2 г/сут, в зависимости от массы тела пациента, в течение 6 месяцев n=15: плацебо n=17: ММФ 2 г/сут в течение 1 года	СПБ, Sсг; продолжительность - 1,4 г.	Значимое снижение СПБ при отсутствии эффекта на СКФ	
Frish et al. 2005 [18]	СПБ > 1 г + 1 фактор риска прогрессирования	n=15: плацебо n=17: ММФ 2 г/сут в течение 1 года	50% повышение Sсг или 50% снижение СПБ; средняя продолжительность анализа в среднем 1,2 г.	Отсутствие эффекта ММФ на оба оцениваемых параметра	B
Комбинированная иммуносупрессивная терапия Yoshikawa et al. 1999 [20]	«тяжелая IgA-нефропатия», т.е. около 20-25% клубочков с полунуллиями	n=38: поддерживающая терапия (антикоагулянты: гепарин, далее варфарин и дитиридазол) n=40: пероральный преднизолон (максимально 80 мг/сут в течение 4 недель со снижением и переходом на альтернирующую схему 1 мг/кг до конца второго года) + фазтиоприн (2 мг/кг) в течение 2 лет + антикоагулянты n=40: пероральный преднизолон (2 мг/кг/сут с постепенным снижением и переходом на альтернирующий прием в дозе 1 мг/кг/сут до конца 2 года) n=40: пероральный преднизолон + азатиоприн (2 мг/кг/сут в течение 2 лет) + варфарин + дитиридазол n=19: поддерживающая терапия n=19: пероральный преднизолон (40 мг/сут со снижением до 10 к 2 годам) + циклофосфамид 1,5 мг/кг/сут в течение 3 месяцев, в последующем азатиоприн 1,5 мг/кг/сут в течение как минимум 2 лет	СПБ, Гистологическая картина; продолжительность анализа - 2 г.	Значимое снижение СПБ и темпа склерозирования клубочков при долгосрочном наблюдении	B
Yoshikawa et al. 2006 [21]	Диффузная мезангиальная пролиферация Возраст < 15 лет	n=40: пероральный преднизолон (2 мг/кг/сут с постепенным снижением и переходом на альтернирующий прием в дозе 1 мг/кг/сут до конца 2 года) n=40: пероральный преднизолон + азатиоприн (2 мг/кг/сут в течение 2 лет) + варфарин + дитиридазол	СПБ < 0,1 г/м ² ; продолжительность анализа - 2 г.	92% первичных конечных точек при комбинированной терапии по сравнению с 74% - при монотерапии	A
Ballardie et al. 2002 [22]	Прогрессирующая потеря почечной функции Sсг = 1,48-2,84 мг/дл	n=19: поддерживающая терапия n=19: пероральный преднизолон (40 мг/сут со снижением до 10 к 2 годам) + циклофосфамид 1,5 мг/кг/сут в течение 3 месяцев, в последующем азатиоприн 1,5 мг/кг/сут в течение как минимум 2 лет	Сохранность почечной функции, Отклонение 1/Sсг; СПБ; продолжительность анализа - 2 г.	Значимое снижение потери почечной функции спустя 3 года	A

Сокращения: и-АПФ – ингибиторы АПФ, БАР – блокаторы рецепторов ангиотензина, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ХПН, ХБП, Sсг – креатинин сыворотки, Sсг – клиренс креатинина

*** замечание: а также соотношение белок (г)/креатинин (г) мочи > 0,5 + риск прогрессирования по результатам биопсии

Разделение уровней доказательности было основано на: [43]. А – RCT, которое продемонстрировало статистически значимые различия по крайней мере одного из оцениваемых параметров, или, если различия не были статистически значимы, RCT, которое позволяло исключить 25 % различия относительного риска с 80 % точностью по наблюдаемым результатам. В – лучший уровень доказательности, который не удовлетворяет А критерию.

(n=21) или плацебо (n=13) после назначения иАПФ в обеих группах. После 3-летнего наблюдения не было зафиксировано различий по клиренсу инулина и уровню протеинурии.

– В 2005 г. S. Tang и соавт. [17] описали проспективное исследование среди 40 китайских больных с IgАН и сниженной функцией почек, получавших ингибиторы РААС, которые были рандомизированы на 1,5-2,0 г ММФ (n=20) или стандартной для того времени терапии (n=20). С помощью ММФ удавалось получить стойкую ремиссию протеинурии. Клиренс креатинина оставался на стабильном уровне, т.е. около 70 мл/мин, в течение всего времени наблюдения (72 недели).

– В 2005 г. G. Frisch и соавт. [18] опубликовал рандомизированное контролируемое исследование, в котором наблюдались 32 пациента с тяжелой IgАН (средний креатинин сыворотки 2,5 мг/дл), рандомизированные по ММФ против плацебо. Исследование было приостановлено досрочно в связи с тенденцией к худшему исходу заболевания в группе пациентов, получавших ММФ.

– Данные еще одного исследования, проводимого сейчас в США, а также итальянского трайла (<http://www.iganworld.org>) пока не доступны.

Исходя из этих данных, сложно сделать однозначный вывод о перспективах использования ММФ у больных IgАН. В одном из исследований препарат улучшал показатели протеинурии [17], в двух других же положительный эффект зафиксирован не был. [16,18] В случае исследования G Frisch и соавт. [18] тяжесть состояния пациентов, возможно, не позволяла ожидать положительной динамики от назначения ММФ. Однако, в наблюдениях S. Tang и соавт. [17] и B.D. Maes и соавт. [16] исходные уровни СКФ в группах ММФ и контроля были практически идентичны, показатели протеинурии также сильно не отличались. Это поднимает важный вопрос о том, является ли IgАН в азиатской и белой популяциях одной и той же нозологической единицей. Фактически, только 30% пациентов в китайском исследовании были мужского пола [17], по сравнению с 76% в Бельгии [16]. Это указывает на то, что заболеваемость IgАН равномерно распределена по половому признаку в Азии, тогда как среди белокожего населения отмечается преобладание лиц мужского пола, которые к тому же имеют худший прогноз [19].

Комбинированная иммуносупрессивная терапия

– В 2006 г. N. Yoshikawa и соавт. [20] опубликовали результаты рандомизированного контролируемого исследования проведенного среди японс-

ких детей с нормальным уровнем СКФ, которые получали лечение поддерживающей или иммуносупрессивной (кортикостероиды и азатиоприн) терапией. В течение 2-х лет наблюдения уровень протеинурии снизился с 1,0 до 0,9 г/сут г в контрольной группе и с 1,4 до 0,2 г/сутки в группе иммуносупрессии. СКФ оставалась нормальной у всех наблюдавшихся больных, кроме одного ребенка.

– В 2006 г. те же авторы [21] опубликовали другое рандомизированное контролируемое исследование японских детей, которые были рандомизированы либо на группу монотерапии преднизолоном или группу преднизолон в сочетании с азатиоприном, варфарином, и дипиридамолом. В группе комбинированной терапии конечной точки «ремиссии» (протеинурия менее 0,1 г/сут) достигло примерно на 20% больше детей.

– В 2002 F.W. Ballardie и соавт. [22] опубликовали рандомизированное контролируемое одноцентровое исследование у пациентов с прогрессирующим снижением функции почек. Пациенты были рандомизированы либо на лечение преднизолоном и цитостатиками или только на поддерживающую терапию. Почечная выживаемость в группе леченых больных продемонстрировала значительно лучшую сохранность функции в течение 5 лет (72% vs 6% в контроле).

– Результаты исследования, сравнивающего терапию кортикостероидами и терапию кортикостероидами в сочетании с азатиоприном (<http://www.igan-world.org>) в настоящее время не опубликованы, однако предварительные данные [доложено на конгрессе ERA-EDTA 2007] продемонстрировали отсутствие значимых различий в исходах между группами.

Возможно, наиболее важным из представленных, является исследование F.W. Ballardie и соавт. [22], продемонстрировавших впечатляющий эффект у пациентов с IgA нефропатией с крайне высоким риском потери почечной функции, в частности, с прогрессирующим снижением СКФ до рандомизации. Это исследование, таким образом, дает еще одно дополнительное подтверждение результатам C. Pozzi и соавт. [9], полученным у пациентов с относительно сохранной функцией почек на момент включения в исследование.

Другие подходы к иммуносупрессивной терапии, осуществленные в недавних исследованиях у пациентов с IgA нефропатией, включают лефлюномид [23], мизорибин [24], внутривенный иммуноглобулин [25], и чередующуюся, последовательную терапию циклофосфамид-ММФ [26]. Дизайн исследования, его нерандомизированный характер, отсутствие группы контроля и/или малочислен-

Таблица 2

Обобщенные данные о поддерживающей терапии и побочных эффектах по результатам исследований, перечисленных в таблице 1

Исследование	Достигнутое АД на протяжении исследования	Блокада ренин-ангиотензиновой системы	Основные побочные эффекты
Монотерапия глюкокортикостероидами			
Pozzi и соавт., 1999 год [9,10]	Среднее АД 134/84 мм.рт.ст	иАПФ использовались у 54% пациентов на протяжении всего или части исследования	Сахарного диабета тип 2 - 1 пациент
Shoji и соавт., 2000 год [11]	Систолическое АД 109 мм.рт.ст (группа ГК) vs. среднего систолического АД 116 мм.рт.ст (контрольная группа)	иАПФ не разрешены в протоколе исследования	Нет
Katafuchi и соавт., 2003 год [12]	120-130 мм.рт.ст систолическое и 70-80 мм.рт.ст диастолическое АД в обеих группах	7 из 90 пациентов	Нет
Hogg и соавт., 2007 год [13]	Информация недоступна	иАПФ только у пациентов с артериальной гипертензией	Нет
Horita и соавт., 2007 год [14]	101/65 мм.рт.ст (группа БАР) против среднего АД 125/75 мм.рт.ст	БАР только в одной группе	Информация недоступна
Микофенолатамофетил			
Maes и соавт., 2004 год [16]	125/74 мм.рт.ст (ММФ) против (vs.) 124/71 мм.рт.ст в конце исследования	Все пациенты получали иАПФ*	обострение туберкулеза легких – 1 пациент, жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта – 2 пациента.
Tang и соавт., 2005 год [17]	122/71 (ММФ) против среднего АД 127/72 мм.рт.ст	иАПФ и/или БАР у всех пациентов с начала исследования	преходящая анемия – 3 пациента, диарея – 1 пациент, инфекция мочевыводящих путей – 2 пациента, шейный лимфаденит – 1 пациент
Frisch и соавт., 2005 год [18]	Среднее АД 129/82 мм.рт.ст	иАПФ и/или БАР у всех пациентов с начала исследования	нет
Комбинированная иммуносупрессивная терапия			
Yoshikawa и соавт., 1999 год [20]	Информация недоступна	Информация недоступна	По одному ребенку с глаукомой, катарактой, депрессией, петической язвой, алопецией и анемией. Существенная задержка роста и прибавка массы тела у иммуносупрессированных детей
Yoshikawa и соавт., 2006 год [21]	Информация недоступна	иАПФ или БАР не разрешены в протоколе исследования	У двоих детей развитие асептического некроза головки бедренной кости, четверо - с глаукомой, четверо – с лейкопенией (общее число пациентов n=80). Существенное увеличение индекса массы тела в обеих группах.
Ballardie и соавт., 2002 год [22]	Среднее АД около 110 мм.рт.ст	Информация недоступна	азатиоприн-индуцированное подавление костного мозга – 1 пациент, сахарный диабет – 1 пациент, активация туберкулеза легких – 1 пациент (общее число пациентов n=80).

Сокращения: иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; БАР – блокаторы рецепторов ангиотензина. * - дозировка почти в 2 раза выше в группе ММФ.

ность групп не позволяют делать уверенного заключения на основании этих работ.

В чем проблемы исследований иммуномодулирующей терапии при IgA-нефропатии?

В исследованиях с назначением иммуносупрессивной монотерапии, описаны побочные эффекты в основном легкой степени. Серьезные побочные эффекты, однако, были зарегистрированы в исследованиях с комбинированной иммуносупрессивной терапией. (табл. 2).

Помимо побочных эффектов, центральной проблемой исследований, доступных в настоящее время, является тот факт, что они были спроектированы в 1980-х или 90-х гг., когда рекомендации по поддерживающей терапии значительно отличались от существующих в настоящее время. В частности, ни в одном из опубликованных исследований не назначалась адекватная поддерживающая терапия на начальном этапе включения в исследование [27,28].

Относительно одного из самых важных факторов прогрессирования гломерулярных болезней – гипертензии [19] – некоторые из исследований, представленных в табл. 1, либо не содержат данных об антигипертензивной терапии и/или об уровне артериального давления в период исследования, либо эти данные неполные (см. табл. 2). Детальная информация об артериальном давлении на протяжении исследования была опубликована в двух основных работах, в частности С. Pozzi и соавт. и F.W. Ballardie и соавт. [10, 22]. В работе С. Pozzi и соавт. среднее систолическое и диастолическое артериальное давление на протяжении наблюдения были в пределах 135 и 85 мм рт. ст. соответственно. В исследовании F.W. Ballardie и соавт. представлено только среднее артериальное давление в течение основного времени периода наблюдения, колеблющееся около 105 мм рт. ст. (соответствующее, к примеру, 135/90 мм рт. ст.). Эти данные значительно отличаются от рекомендуемого сегодня целевого уровня артериального давления 125/

75 мм рт. ст. у пациентов с заболеваниями почек и протеинурией более 1 г/сут.

Прочие исследования трудно интерпретировать, т.к. протеинурия – другой главный фактор риска прогрессирования [19] – был значительно выше при включении в исследование у пациентов с иммуносупрессивной терапией, по сравнению с пациентами только на поддерживающей терапии [12]. Это также в большой степени касается большого числа других неконтролируемых ретроспективных анализов иммуносупрессии при IgA нефропатии, не обсуждаемых в этом обзоре, но проанализированных нами недавно [29]. Кроме того, практически ни в одном из исследований не назначались антагонисты РАС всем пациентам с протеинурией, т.е. независимо от артериального давления, несмотря на то, что во всех исследованиях критерием включения была значительная протеинурия (см. табл. 2). Ни в одном из исследований не упоминается о титровании дозы и АПФ или блокаторов ангиотензиновых рецепторов до максимально переносимого уровня или о комбинации этих препаратов для достижения максимального антипротеинурического эффекта (см. ниже).

В заключении, практически во всех исследованиях, представленных в табл. 1, отсутствует информация о других факторах прогрессирования, таких как курение, потребление соли и белка или о регулярном использовании анальгетиков.

Существуют ли обоснованные неиммунные подходы к терапии IgA нефропатии?

У пациентов с прогрессирующим течением IgA нефропатии, так же как и с другими прогрессирующими гломерулярными болезнями, снижение артериального давления улучшает прогноз. Это было убедительно показано в крупных исследованиях, в которых от 20% [30] до 50% [31] пациентов имели IgA нефропатию, а также в исследованиях, посвященных исключительно пациентам с IgA нефропатией [32]. В последнем исследовании снижение артериального давления до 129/70 мм рт. ст. по сравнению с 136/76 мм рт. ст. в контрольной группе, определяло у пациентов с IgA нефропатией и с (почти) нормальной функцией почек и средней протеинурией 1,0 г/сут, либо отсутствие потери почечной функции либо 15% снижение функции почек, соответственно, в течение 3-х лет. Даже так называемые «нормотензивные» пациенты с артериальным давлением до 140/90 мм рт. ст. и не получающие лечения, могут не иметь «нормального» артериального давления. У пациентов с IgA нефропатией и офисным АД ниже 140/90 мм рт. ст., не получающих антигипертензивную терапию,

было продемонстрировано, по сравнению со здоровыми, соответствующими по возрасту и индексу массы тела, повышение АД в течение суток, а также сердечно-сосудистые изменения, предполагающие гипертензивное повреждение [33].

Антипротеинурическая терапия посредством блокады ренин-ангиотензиновой системы также убедительно продемонстрирована у пациентов с IgA нефропатией (обзор в [34]). Так, M. Praga и соавт. [35] отметили значительно лучшую почечную выживаемость у пациентов, получающих эналаприл в сравнении с пациентами, получающими другие классы антигипертензивных препаратов, при том же уровне артериального давления в течение периода наблюдения. К тому же выводу пришли в недавнем исследовании R. Corro и соавт. [36]. В исследовании из Гонконга [37] подобные результаты были показаны для валсартана. Сочетанное назначение иАПФ и блокаторов ангиотензиновых рецепторов (БАР) приводило к добавочному антипротеинурическому эффекту у пациентов с IgA нефропатией [38] и при долговременном наблюдении значительно замедляло потерю почечной функции [31]. Имеются также первые данные, что иАПФ или БАР могут сдерживать течение возвратной IgA нефропатии после трансплантации почки – состояние, до настоящего времени считавшееся неизлечимым. Так, A. Courtney [39] изучали 75 пациентов с терминальной почечной недостаточностью вследствие IgA нефропатии, из которых 39 были назначены иАПФ или БАР. В группе без назначения АПФ/БАР, 4/4 с рецидивирующей IgA нефропатией достигли терминальной почечной недостаточности, в сравнении с 3/9 из группы, леченных иАПФ/БАР.

Менее обоснованы попытки не иммуносупрессивной терапии у пациентов с IgA нефропатией с использованием рыбьего жира, антиагрегантов и антикоагулянтов. В метаанализе, посвященном терапии рыбьим жиром пациентов с IgA нефропатией, не было отмечено статистически значимого преимущества, хотя вероятность, по крайней мере, незначительного эффекта составила 75% [40]. Антиагреганты и антикоагулянты для лечения IgA нефропатии в основном используются в Азиатском регионе. Небольшое исследование, предполагает эффект терапии дипиридамолом (75 мг трижды в день) и варфарином (МНО 1,3-1,5) в сравнении с отсутствием лечения, но иАПФ не назначались этим пациентам [41].

Какую терапию выбирать какому пациенту?

Лечение пациентов с медленно прогрессирующим течением IgA нефропатии или пациентов с

Таблица 3

Предложения по практическому подходу к терапии пациентов с IgA-нефропатией до получения результатов дальнейших исследований

Клинический вариант	Предлагаемая терапия
Бессимптомная изолированная микрогематурия	Не требует лечения. Необходимо ежегодное медицинское наблюдение
Протеинурия < 0,5 г/сут с/без микрогематурии; СКФ нормальная	Не требует лечения. Необходимо ежегодное медицинское наблюдение
Протеинурия > 1,0 г/сут с/без микрогематурии; СКФ нормальная или медленно снижающаяся, но > 30 мл/мин	Оптимизировать поддерживающую терапию. Если протеинурия > 1,0 г/сут в течении 6 мес, решить вопрос об иммуносупрессии, например монотерапия кортикостероидами, следуя протоколу Pozzi у пациентов с СКФ > 70 мл/мин или следовать протоколу Ballardie при СКФ от 30 до 70 мл/мин
Нефротический синдром	Следовать изложенным выше рекомендациям, но определиться гистологически нет ли сочетания IgA-нефропатии и болезни минимальных изменений (БМИ) (В последнем случае следовать рекомендациям по лечению БМИ)
СКФ < 30 мл/мин	Оптимизация поддерживающей терапии. Иммуносупрессивная терапия более не рассматривается, кроме пациентов с быстро прогрессирующим и активным гломерулярным некрозом/образованием полулуний (см. ниже)
Быстро прогрессирующая почечная дисфункция с >50% полулуний и/или некрозом клубочков при биопсии	Обсуждение терапии как АНЦА-ассоциированных васкулитов

риском прогрессирования в настоящее время представляет дилемму. С одной стороны, существует несколько исследований, убедительно описывающих преимущества иммуносупрессии. С другой стороны, существует такое же число данных, сообщающих о положительном эффекте поддерживающей терапии. К сожалению, нет доступных прямых сравнений этих двух подходов к терапии, кроме небольшого корейского исследования. В этом исследовании сравниваются циклофосфамид в сочетании с преднизолоном и иАПФ и только иАПФ. Лучший эффект был достигнут при поддерживающей терапии в сравнении с иммуносупрессивной терапией [42]. Интересно также, что, по крайней мере в одном исследовании добавление иАПФ к монотерапии кортикостероидами приводило к значительному улучшению, тогда как кортикостероиды без ренин-ангиотензиновой блокады не замедляли прогрессирование почечной дисфункции [14].

Два продолжающихся исследования могут помочь разрешить эту неудовлетворительную ситуацию:

– STOP-IgAN: это исследование, начатое нами, поможет понять, имеет ли дополнительное преимущество дополнительное назначение иммуносупрессии к оптимальной поддерживающей терапии у пациентов с IgA-нефропатией и персистирующей протеинурией более 0,75 г/сутки, несмотря на поддерживающую терапию (<http://www.igan-world.org>)

– Исследование, сравнивающее 6-недельный прием преднизолона per os в сочетании с рамиприлом в сравнении с монотерапией рамиприлом у пациентов с IgA-нефропатией с протеинурией выше 1 г/сут и СКФ более 50 мл/мин (<http://www.igan-world.org>).

С новыми данными по продолжающимся ис-

следованиям можно ознакомиться на вебсайте International IgA Nephropathy Network (<http://www.igan-world.org>). До тех пор, пока эти данные не стали доступными, мы рекомендуем прагматический подход к различным пациентам с IgA-нефропатией (табл. 3).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Samuels JA, Stnppoh GF, Craig JC et al. Immunosuppressive treatments for immunoglobulin A nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nephrology (Carlton)* 2004; 9: 177-185
- Emancipator SN. IgA nephropathy: morphologic expression and pathogenesis. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 451-462
- Nishie T, Miyaishi O, Azuma H et al. Development of immunoglobulin A nephropathy-like disease in beta-1, 4-galactosyltransferase-I-deficient mice. *Am J Pathol* 2007; 170: 447-456
- O'Donoghue DJ, Darvill A, Ballardie FW. Mesangial cell autoantigens in immunoglobulin A nephropathy and Henoch-Schönlein purpura. *J Clin Invest* 1991; 88: 1522-1530
- Rifai A. IgA nephropathy immune mechanisms beyond IgA mesangial deposition. *Kidney Int* 2007; 72: 239-241
- Tapia E, Franco M, Sanchez-Lozada LG et al. Mycophenolate mofetil prevents arteriosclerosis and renal injury in subtotal ablation despite persistent hypertension. *Kidney Int* 2003; 63: 994-1002
- Floege J. Recurrent IgA nephropathy after renal transplantation. *Semin Nephrol* 2004; 24: 287-291
- Nolm L, Courteau M. Management of IgA nephropathy: evidence-based recommendations. *Kidney Int Suppl* 1999; 70: S56-62
- Pozzi C, Bolasco PG, Fogazzi GB et al. Corticosteroids in IgA nephropathy: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 883-887
- Pozzi C, Andrulli S, Del Vecchio L et al. Corticosteroid effectiveness in IgA nephropathy: long-term results of a randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 157-163
- Shoji T, Nakanishi I, Suzuki A et al. Early treatment with corticosteroids ameliorates proteinuria, proliferative lesions, and mesangial phenotypic modulation in adult diffuse proliferative IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 194-201
- Katafuchi R, Ikeda K, Mizumasa T et al. Controlled, prospective trial of steroid treatment in IgA nephropathy: a

limitation of low-dose prednisolone therapy. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 972-983

13. Hogg R, Lee J, Nardelli N et al. Clinical trial to evaluate omega-3 fatty acids and alternate day prednisone in patients with IgA nephropathy Report from the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 457-474

14. Horita Y, Tadokoro M, Taura K et al. Prednisolone co-administered with losartan confers renoprotection in patients with IgA nephropathy. *Ren Fail* 2007; 29: 441-446

15. Kobayashi Y, Hiki Y, Kokubo T et al. Steroid therapy during the early stage of progressive IgA nephropathy A 10-year follow-up study. *Nephron* 1996; 72: 237-242

16. Maes BD, Oyen R, Claes K et al. Mycophenolate mofetil in IgA nephropathy results of a 3-year prospective placebo-controlled randomized study. *Kidney Int* 2004; 65: 1842-1849

17. Tang S, Leung JC, Chan LY et al. Mycophenolate mofetil alleviates persistent proteinuria in IgA nephropathy. *Kidney Int* 2005; 68: 802-812

18. Fnsch G, Lin J, Rosenstock J et al. Mycophenolate mofetil (MMF) vs. placebo in patients with moderately advanced IgA nephropathy: a double-blind randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 2139-2145

19. D'Amico G. Natural history of idiopathic IgA nephropathy and factors predictive of disease outcome. *Semin Nephrol* 2004; 24: 179-196

20. Yoshikawa N, Ito H, Sakai T et al. A controlled trial of combined therapy for newly diagnosed severe childhood IgA nephropathy The Japanese Pediatric IgA Nephropathy Treatment Study Group. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 101-109

21. Yoshikawa N, Honda M, Iijima K et al. Steroid treatment for severe childhood IgA nephropathy: a randomized, controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 511-517

22. Ballardie FW, Roberts IS. Controlled prospective trial of prednisolone and cytotoxics in progressive IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 142-148

23. Lou T, Wang C, Chen Z et al. Randomized controlled trial of leflunomide in the treatment of immunoglobulin A nephropathy. *Nephrology (Carlton)* 2006; 11: 113-116

24. Kawasaki Y, Hosoya M, Suzuki J et al. Efficacy of multidrug therapy combined with mizoribine in children with diffuse IgA nephropathy in comparison with multidrug therapy without mizoribine and with methylprednisolone pulse therapy. *Am J Nephrol* 2004; 24: 576-581

25. Rasche FM, Keller F, Lepper PM et al. High-dose intravenous immunoglobulin pulse therapy in patients with progressive immunoglobulin A nephropathy: a long-term follow-up. *Clin Exp Immunol* 2006; 146: 47-53

26. Rasche FM, Keller F, von Muller L et al. Mycophenolic acid therapy after cyclophosphamide pulses in progressive IgA nephropathy. *J Nephrol* 2006; 19: 465-472

27. Hebert LA, Wilmer WA, Falkenham ME et al. Renoprotection one or many therapies? *Kidney Int* 2001; 59: 1211-1226

28. Wilmer WA, Rovm BH, Hebert CJ et al. Management of glomerular proteinuria a commentary. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 3217-3232

29. Floege J, Eitner F. Present and future therapy options in IgA-nephropathy. *J Nephrol* 2005; 18: 354-361

30. Ruggenti P, Perna A, Gherardi G et al. Renal function and requirement for dialysis in chronic nephropathy patients

on long-term ramipril: REIN follow-up trial. Gruppo Itahano di Studi Epidemiologici in Nefrologia (GISEN). Ramipril Efficacy in Nephropathy. *Lancet* 1998; 352: 1252-1256

31. Nakao N, Yoshimura A, Morita H et al. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 117-124

32. Kanno Y, Okada H, Saruta T et al. Blood pressure reduction associated with preservation of renal function in hypertensive patients with IgA nephropathy: a 3-year follow-up. *Clin Nephrol* 2000; 54: 360-365

33. Stefanski A, Schmidt KG, Waldherr R et al. Early increase in blood pressure and diastolic left ventricular malfunction in patients with glomerulonephritis. *Kidney Int* 1996; 50: 1321-1326

34. Dillon JJ. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers for IgA nephropathy. *Semin Nephrol* 2004; 24: 218-224

35. Praga M, Gutierrez E, Gonzalez E et al. Treatment of IgA nephropathy with ACE inhibitors A randomized and controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1578-1583

36. Coppo R, Peruzzi L, Amore A et al. IgACE A Placebo-Controlled, Randomized Trial of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Children and Young People with IgA Nephropathy and Moderate Proteinuria. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1880-1888

37. Li PK, Leung CB, Chow KM et al. Hong Kong study using valsartan in IgA nephropathy (HKVIN): a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 751-760

38. Russo D, Minutolo R, Pisani A et al. Coadministration of losartan and enalapril exerts additive antiproteinuric effect in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 18-25

39. Courtney A, McNamee PT, Nelson WE et al. Does angiotensin blockade influence graft outcome in renal transplant recipients with IgA nephropathy? *Nephrol Dial Transplant* 2007; in press

40. Dillon JJ. Fish oil therapy for IgA nephropathy: efficacy and interstudy variability. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 1739-1744

41. Lee GSL, Choong HL, Chiang GSC et al. Three year randomized controlled trial of dipyndamole and low-dose warfarin in patients with IgA nephropathy and renal impairment. *Nephrology* 1997; 3: 117-121

42. Hwang YC, Lee TW, Kim MJ et al. Clinical course of patients with IgA nephropathy between combined treatment of immunosuppressive agents and ACE inhibitor and ACE inhibitor alone. *Korean J Intern Med* 2001; 16: 105-109

43. Carruthers SG, Larochelle P, Haynes RB et al. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 1. Introduction. *Cmaj* 1993; 149: 289-293

44. Roccatello D, Ferro M, Coppo R et al. Report on intensive treatment of extracapillary glomerulonephritis with focus on crescentic IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 2054-2059

45. Harper L, Ferreira MA, Howie AJ et al. Treatment of vasculitic IgA nephropathy. *J Nephrol* 2000; 13: 360-366

Поступила в редакцию 21.10.2008 г.

Принята в печать 10.02.2009 г.