



Научная статья
УДК[616.61 : 577.112.825]-08 :615.035.1
<https://doi.org/10.24884/1609-2201-2025-104-3-59-67>

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДАПАГЛИФЛОЗИНА ПРИ IGA- НЕФРОПАТИИ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

М. С. ХРАБРОВА, С. К. ПАНАЭТОВА

Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет имени академика
И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Поступила в редакцию 16.04.2025; одобрена после рецензирования 19.05.2025; принята к публикации 25.06.2025

Резюме

Введение. IgA-нефропатия (IgAN) – самая распространенная гломерулопатия, приводящая к хронической болезни почек (ХБП) и терминальной почечной недостаточности. Среди новых подходов к лечению ХБП в последнюю декаду прочно закрепились ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, в том числе дапаглифлозин. Однако анализ эффективности дапаглифлозина при IgAN выполняли лишь в двух исследованиях, имевших ряд ограничений. Целью нашего исследования был анализ эффектов дапаглифлозина у пациентов с IgAN в реальной нефрологической практике.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование были включены пациенты с IgAN (n=30), проходившие обследование в клинике НИИ нефрологии ПСПбГМУ имени академика И. П. Павлова в 2022 г. Критериями включения были: первичная IgAN; расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) ≥ 25 мл/мин/1,73 м² в начале наблюдения; период наблюдения ≥ 6 месяцев (мес); отсутствие сахарного диабета. Пациенты были разделены на группы: терапия дапаглифлозином 10 мг/сут (Дапа+, n=19) и без таковой (Дапа-, n=11). Оценивали стандартные клинико-демографические показатели, включая суточную протеинурию (СП) и рСКФ на момент нефробиопсии и 6, 12, 18 и 24 месяцев наблюдения. Морфологический анализ включал оценку по оксфордской классификации MEST-C, согласно которой тубулярную атрофию/интерстициальный фиброз (Т) оценивали полуколичественно: T0, T1 и T2 – вовлечение <25 %, 25–50 % и >50 % кортикальной зоны соответственно.

Результаты. Группы Дапа+ и Дапа- были сопоставимы по основным клинико-морфологическим характеристикам. Снижение СП в группе Дапа+ было достоверно выше, чем в группе Дапа- на 12 мес (M (IQR): -1,14 [-2,04;-0,31] vs -0,5 [-1,26;+0,34] г/сут, p=0,042), 18 мес (M (IQR): -1,09 [-1,98;-0,4] vs -0,84 [-2,4;+0,73] г/сут, p=0,042), и 24 мес (M (IQR): -1,34 [-1,68;-0,86] vs -0,78 [-1,02;+0,32] г/сут, p=0,021). Разницы в изменении рСКФ между исследуемыми группами выявлено не было. Снижение СП у пациентов с T<2 в группе Дапа+ было достоверно выше, чем в Дапа- на момент наблюдения 6 мес (M (IQR): -0,94 [-1,21;-0,58] vs -0,58 [-0,58;-1,13] г/сут, p=0,042), 12 мес (M (IQR): -0,77 [-1,14;-0,31] vs -0,5 [-0,5;+0,34] г/сут, p=0,042) и 24 мес (M (IQR): -0,86 [-1,34;-0,3] vs -0,32 [-1,02;+0,32], г/сут, p=0,042), а динамика рСКФ не отличалась.

Заключение. При IgAN дапаглифлозин обладает нефропротективным эффектом, в том числе у пациентов с умеренным тубулоинтерстициальным фиброзом. Это подчеркивает важность назначения этого препарата на ранних стадиях ХБП с целью замедления прогрессирования заболевания.

Ключевые слова: нефропротекция, ингибиторы SGLT2, хроническая болезнь почек, атрофия канальцев, интерстициальный фиброз

Для цитирования: Храброва М. С., Панаэтова С. К. Эффективность дапаглифлозина при IgA-нефропатии в реальной клинической практике. *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости.* 2025;104(3):59–67. <https://doi.org/10.24884/1609-2201-2025-104-3-59-67>.

* **Автор для переписки:** Мария Сергеевна Храброва, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. E-mail: hrabrovamc@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8141-4488>.

Research article

EFFECTS OF DAPAGLIFLOZIN IN IGA- NEPHROPATHY IN REAL CLINICAL PRACTICE

MARIA S. KHRABROVA, SOFIIA K. PANAETOVA

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

The article was submitted 16.04.2025; approved after reviewing 19.05.2025; accepted for publication 25.06.2025

Summary

Introduction. IgA-nephropathy (IgAN) is the most common glomerulopathy worldwide leading to chronic kidney disease (CKD) progression and end stage renal disease. In the last decade sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors (iSGLT2) including dapagliflozin are considered to be the excellent option for CKD treatment. However, the efficacy of dapagliflozin in patients with IgAN was analyzed only in few studies which had some serious limitations. We conducted the present study to reveal the effects of the drug in the real clinical practice.

Methods. In this retrospective study we enrolled patients with IgAN (n=30) who were diagnosed and treated in nephrology clinic of Pavlov University during 2022. Inclusion criteria were: primary variant of IgAN, eGFR ≥ 25 ml/min/1.73 m² at the time of the diagnosis, follow-up period ≥ 6 months (mo) from the time of diagnosis/ dapagliflozin initiation, absence of diabetes mellitus. Patients were divided on 2 groups: on dapagliflozin treatment 10 mg/day (Dapa+, n=19) and without iSGLT2 therapy (Dapa-, n=11). In all patients we evaluated basic clinical and demographic parameters including 24h proteinuria and eGFR at the time of kidney biopsy and at 6, 12, 18 and 24 mo of follow-up. All tissue samples were classified by MEST-C (Oxford classification). Tubular atrophy/ interstitial fibrosis was estimated semiquantitatively as T0, T1 and T2 corresponding to < 25%, 25-50% and >50% of cortex involved, respectively.

Results. Basic clinical and morphological parameters were compared between Dapa+ and Dapa-. Reduction of 24h-proteinuria in Dapa+ was greater than in Dapa- at 12 mo (M (IQR): -1.14 [-2.04;-0.31] vs -0.5 [-1.26;+0.34] g/day, $p=0,042$), 18 mo (M (IQR): -1.09 [-1.98;-0.4] vs -0.84 [-2.4;+0.73] g/day, $p=0,042$), and 24 mo (M (IQR): -1.34 [-1.68;-0.86] vs -0.78 [-1.02;+0.32] g/day, $p=0,021$). There was no difference in eGFR changes between two groups. In patients with $T<2$ decrease in 24h-proteinuria in Dapa+ was better than in Dapa- at 6 mo (M (IQR): -0.94 [-1.21;-0.58] vs -0.58 [-0.58;-1.13] g/day, $p=0,042$), 12 mo (M (IQR): -0.77 [-1.14;-0.31] vs -0.5 [-0.5;+0.34] g/day, $p=0,042$) and 24 mo (M (IQR): -0.86 [-1.34;-0.3] vs -0.32 [-1.02;+0.32], g/day, $p=0,042$).

Conclusion. Dapagliflozin showed the distinct nephroprotective effect in patients with IgAN including those who had mild-moderate tubulointerstitial fibrosis. This finding supports the idea to initiate the iSGLT2 treatment in early CKD stages aiming to achieve better proteinuria reduction and slow CKD progression.

Keywords: *nephroprotection, SGLT2 inhibitors, chronic kidney disease, tubular atrophy, interstitial fibrosis*

For citation: Khrabrova M. S., Panaetova S. K. Effects of dapagliflozin in IgA-nephropathy in real clinical practice. *New St. Petersburg Medical Records*. 2025;104(3):59–67. <https://doi.org/10.24884/1609-2201-2025-104-3-59-67>.

* **Corresponding author:** Maria S. Khrabrova, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: hrabrovamc@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8141-4488>.

Введение

IgA-нефропатия (IgAN) – наиболее распространенная форма гломерулопатии в мире, являющаяся частой причиной хронической болезни почек (ХБП) и терминальной почечной недостаточности [1, 2]. Несмотря на прогресс в понимании патогенеза заболевания, стандартные методы лечения (блокада ренин-ангиотензиновой системы (РАС), иммуносупрессивная терапия) не всегда достаточно эффективны, что диктует необходимость поиска новых терапевтических стратегий [1–3].

Так, среди новых подходов к лечению ХБП в последнюю декаду прочно закрепились ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (iSGLT2), или глифлозины. Многоцентровые рандомизированные клинические исследования (РКИ), такие как DAPA-CKD, EMPA-KIDNEY и CREDENCE, убедительно продемонстрировали способность этих препаратов замедлять прогрессирование ХБП не только у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, но и в общей популяции больных с хроническим поражением почек [3–5]. Нефропротективные эффекты iSGLT2 реализуются через комплекс взаимосвязанных механизмов, включая гемодинамические, метаболические, противовоспалительные, антифибротические и иммуномодулирующие эффекты [7]. Ключевое значение имеет их способность улучшать внутривисцеральную гемодинамику, модулировать системное и локальное воспаление, снижать окислительный стресс, а также влиять на процессы фиброгенеза [8]. В последние годы активно изучается воздействие глифлозинов, и дапаглифлозина в частности, на патогенетические звенья IgAN, включая кишечно-почечную ось и продукцию аномально гликозилированного IgA1 [2, 9].

Эффективность дапаглифлозина при IgAN анализировали лишь в ограниченном числе исследований, имевших ряд существенных недостатков [10, 11]. Так, в наиболее крупном анализе 270 случаев были исключены пациенты, получающие иммуносупрессивную терапию [10], что не отражает реальной клинической практики, а также не проводили детального гистологического анализа, как и во второй работе, выполненной в китайской популяции пациентов [11]. Целью нашего исследования был

анализ эффектов дапаглифлозина у пациентов с IgAN в реальной нефрологической практике.

Материалы и методы

Дизайн и критерии включения

В настоящее ретроспективное одноцентровое наблюдательное исследование были включены пациенты с морфологически верифицированным диагнозом IgAN, проходившие обследование в клинике НИИ нефрологии ПСПбГМУ имени академика И. П. Павлова в течение 2022 г. Критериями включения были: первичный вариант IgAN; рСКФ ≥ 25 мл/мин/1,73 м² на момент начала наблюдения; период наблюдения более 6 месяцев от момента установления диагноза/ начала терапии дапаглифлозином; отсутствие сахарного диабета.

Методы клинико-лабораторного обследования

У всех пациентов после подписания добровольного информированного согласия производили сбор жалоб, анамнеза заболевания и жизни, физикальное обследование, оценивали рост, вес, индекс массы тела, наличие/отсутствие эпизодов макрогематурии, артериальной гипертензии, отеков, концентрацию в сыворотке крови креатинина, уровень рСКФ, суточной протеинурии (СП), альбумина в крови, наличие/отсутствие нефротического синдрома. Оценку СП и рСКФ проводили на 6, 12, 18 и 24 месяц после начала терапии дапаглифлозином или установления диагноза IgAN.

Морфологическое исследование биоптатов почек проводили в период клинической активности заболевания в лаборатории клинической иммуноморфологии ПСПбГМУ имени академика И. П. Павлова (заведующий лабораторией к.м.н. В. Г. Сиповский) в соответствии со стандартными методиками, описанными ранее [12]. Оценку изменений в биоптатах проводили количественно (в процентах) или полуколичественно (в баллах, в зависимости от значимости выявленных изменений):

0 баллов — изменения не выявлены; 1 балл — изменения выявлены в 1–25% нефронов (незначительные изменения); 2 балла — изменения выявлены в 26–50% нефронов (умеренные изменения); 3 балла — изменения выявлены более чем в 50% нефронов (выраженные изменения). Также применяли оксфордскую морфологическую классификацию MEST-C для оценки [13]: мезангиальной пролиферации (более трех клеток в мезангиальной области – M0 <50 % клубочков, M1 > 50 клубочков); эндокапиллярной пролиферации (E0 – отсутствует, E1 – есть); сегментарного склероза (S0 – нет, S1 – есть), тубулярной атрофии/интерстициального фиброза (поражение кортикальной зоны T0 – <25 %, T1 – 25–50 %, T2 – >50 %); наличия клеточных или фиброзно-клеточных полудуний (C0 – нет, C1 – < 25 % клубочков, C2 – ≥ 25 % клубочков).

Лечение пациентов проводили согласно актуальным клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения РФ по лечению гломерулярных болезней [14]. Под стандартной терапией понимали блокаду РАС (ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента/ блокаторы рецептора ангиотензина), глюкокортикостероиды (ГКС), лечение инфекционного воспаления слизистых любой локализации (в том числе тонзиллэктомия).

Статистический анализ

Центральные тенденции описывали с помощью медианы (Me) и интерквартильного размаха. Категориальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. Для сравнения количественных показателей между группами применяли критерий Манна–Уитни. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполняли с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05. Статистический анализ проводился с использованием программ Statistica v.10.0 (Statsoft Inc., USA) и StatTech v. 4.1.4 (ООО "Статтех", Россия).

Результаты

Обследованы 30 пациентов, из них 16 мужчины и 14 женщин. Медиана возраста составила 41 год. Соотношение мужчин и женщин было эквивалентным. У всех пациентов ведущим клиническим синдромом был хронический нефритический. Основные клинко-демографические параметры на момент установления диагноза IgAN представлены в табл. 1.

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов на момент установления диагноза

Table 1

Clinical and demographic parameters in patients at the time of diagnosis

Показатель	M [IQR]/ n (%)
Возраст (лет), M [IQR]	41 [30–52]
Мужской пол, n (%)	17 (56,6)
Рост (м), M [IQR]	1,76 [1,62–1,80]
Вес (кг), M [IQR]	82 [60–96]
ИМТ (кг/м²), M [IQR]	24,5 [20,6–28,1]
СП (г/сут), M [IQR]	2,11 [1,58–3,26]
Креатинин (мкмоль/л), M [IQR]	109 [80–134]
рСКФ (мл/мин/1,73 м²), M [IQR]	72,32 [54,7–102]
Макрогематурия, n (%)	12 (40,0)
Нефротический синдром, n (%)	1 (3,3)

Примечание: М – медиана, IQR – интерквартильный размах, n – количество пациентов, % – процент от общей выборки, ИМТ – индекс массы тела, СП – суточная протеинурия, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации.

Пациенты были разделены на две группы: 1) группа вмешательства (Дапа+) – пациенты, получавшие дапаглифлозин в дозе 10 мг/сут в дополнение к стандартной терапии (n=19); 2) группа сравнения (Дапа-): пациенты без дапаглифлозина (n=11). Группы были сопоставимы по основным клинико-морфологическим характеристикам (табл. 2).

Таблица 2

Сравнительный анализ демографических, клинических и морфологических показателей между группами пациентов, получавших и не получавших Дапаглифлозин

Table 2

Comparative analysis of demographic, clinical and morphological parameters between Dapa+ and Dapa- patients at the time of diagnosis

Параметр	Дапа+ (n=19), М [IQR]/ n (%)	Дапа- (n=11), М [IQR]/ n (%)	p
Возраст (лет)	45,2 ± 15,3	42,8 ± 16,1	0,672
Мужской пол (%)	63,2	54,5	0,621
ИМТ (кг/м ²)	27,8 ± 5,2	26,4 ± 4,9	0,453
СП (г/сут)	2,64 ± 2,31	2,18 ± 1,87	0,578
рСКФ (мл/мин/1,73 м ²)	72,5 ± 28,4	68,3 ± 25,7	0,689
MEST-C: T>2 (%)	47,4	45,5	0,912
Макрогематурия (%)	36,8	45,5	0,632
Тонзиллэктомия (%)	42,1	27,3	0,401

Примечание: М – медиана, IQR – интерквартильный размах, n – количество пациентов, % – процент от общей выборки, ИМТ – индекс массы тела, СП – суточная протеинурия, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации, MEST-C – Оксфордская классификация морфологических изменений при IgA-нефропатии, T>2 – выраженный тубулоинтерстициальный фиброз, ТЭ – тонзиллэктомия.

ГКС получали 12 пациентов из Дапа+ и 7 пациентов из группы Дапа-. ТЭ была выполнена у 8 пациентов Дапа+ и в трех случаях Дапа-.

Анализ динамики СП и рСКФ

Снижение СП в группе Дапа+ было достоверно выше, чем в группе Дапа- на 12 мес (M (IQR): -1,14 [-2,04;-0,31] vs -0,5 [-1,26;+0,34] г/сут, p=0,042), 18 мес (M (IQR): -1,09 [-1,98;-0,4] vs -0,84 [-2,4;+0,73] г/сут, p=0,042), и 24 мес (M (IQR): -1,34 [-1,68;-0,86] vs -0,78

[-1,02;+0,32] г/сут, p=0,021) (рис. 1А). Разницы в изменении рСКФ между исследуемыми группами выявлено не было (рис. 1Б).

Достоверных отличий в динамике СП и рСКФ между подгруппами пациентов, получавших только ГКС и только дапаглифлозин, за 2-летний период наблюдения получено не было (табл. 3).

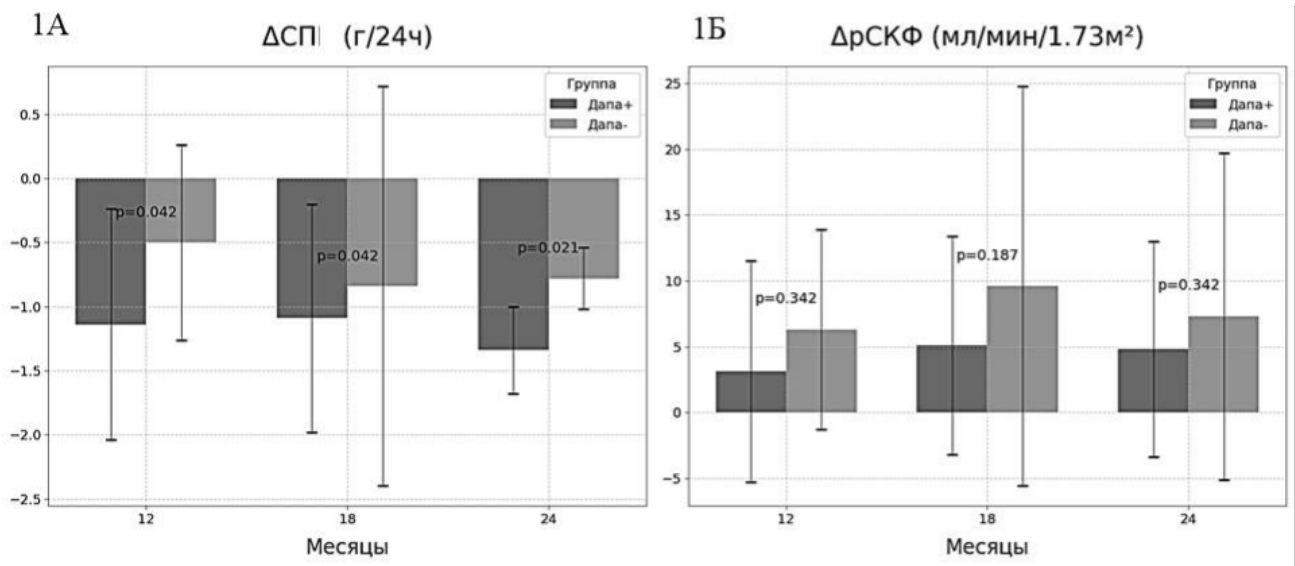


Рис. 1. Сравнение динамики СП (А) и рСКФ (Б) на 12, 18 и 24 месяца наблюдения между пациентами Дапа+ и Дапа-.

Примечание: СП – суточная протеинурия, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации.

Fig. 1. Changes in 24h proteinuria (A) and eGFR (Б) in Dapa+ and Dapa- at 12, 18 and 24 months of follow-up.

Note: СП – daily proteinuria, рСКФ – estimated glomerular filtration rate.

Таблица 3

Сравнение динамики СП и рСКФ на 6, 12, 18 и 24 месяц наблюдения между пациентами на терапии Дапаглифлозином без ГКС (Дапа+ГКС-) и на терапии ГКС без Дапаглифлозина (Дапа- ГКС+)

Table 3

Changes in 24h proteinuria and eGFR at 6, 12, 18 and 24 months of follow-up between Dapa+ without GS and Dapa- on GS treatment

Параметр	Группа	6 мес	12 мес	18 мес	24 мес
ΔСП г/24ч	Дапа+ ГКС- (n=7)	-0,94 [-1,21;-0,58]	-0,31 [-0,5;+0,31]	-0,4 [-0,84;+0,12]	-0,3 [-0,89;+0,17]
	Дапа- ГКС+ (n=7)	-0,76 [-1,36;-0,58]	-0,5 [-1,26;+0,26]	-0,73 [-1,56;+0,78]	-0,32 [-1,48;+0,78]
p		0,521	0,876	0,521	0,876
ΔрСКФ мл/мин/1,73 м²	Дапа+ ГКС- (n=7)	+3,1 [-1,3;+7,3]	+1,3 [-5,3;+5,1]	+3,2 [-3,2;+7,1]	+4,8 [-3,4;+7,3]
	Дапа- ГКС+ (n=7)	+5,7 [+3,5;+9,3]	+6,3 [-1,3;+15,6]	+9,6 [-5,6;+20,6]	+7,3 [-5,1;+19,4]
p		0,215	0,042	0,187	0,342

Примечание: Дапа+ ГКС- – группа с дапаглифлозином без глюкокортикостероидов, Дапа- ГКС+ – группа без дапаглифлозина с глюкокортикостероидами, СП – суточная протеинурия, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации.

Темпы снижения СП у пациентов с умеренными фибропластическими изменениями паренхимы почек (T<2) в группе Дапа+ были достоверно выше, чем в Дапа- на момент наблюдения 6 мес (M (IQR): -0,94 [-1,21;-0,58] vs -0,58 [-0,58;-1,13] г/сут, p=0,042), 12 мес (M (IQR): -0,77 [-1,14;-0,31] vs

-0,5 [-0,5;+0,34] г/сут, p=0,042) и 24 мес (M (IQR): -0,86 [-1,34;-0,3] vs -0,32 [-1,02;+0,32], г/сут, p=0,042) (рис. 2), а динамика рСКФ не отличалась (табл. 4). Схожие результаты были получены в случае выраженного тубулоинтерстициального фиброза (табл. 4).

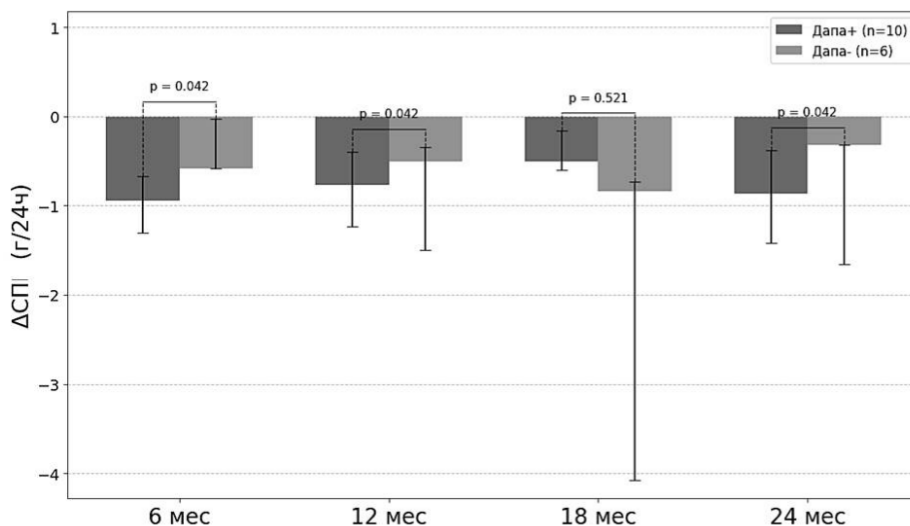


Рис. 2. Сравнение динамики СП на 6, 12, 18 и 24 месяца наблюдения у пациентов Дапа+ и Дапа- с умеренным тубулоинтерстициальным фиброзом (T<2)

Примечание: СП – суточная протеинурия.

Fig. 2. Changes in 24h proteinuria at 6, 12, 18 and 24 months of follow-up between Dapa+ and Dapa- patients with mild-moderate tubular atrophy (T<2): Dapa+ vs Dapa-

Note: СП – daily proteinuria.

Таблица 4

Сравнение динамики СП и рСКФ на 6, 12, 18 и 24 месяца наблюдения у пациентов при разной выраженности тубулоинтерстициального фиброза

Table 4

Changes in 24h proteinuria and eGFR at 6, 12, 18 and 24 months of follow-up between Dapa+ and Dapa- patients with different severity of tubulointerstitial fibrosis

Параметр	Группа	6 мес	12 мес	18 мес	24 мес
ΔрСКФ мл/мин/1,73 м ²	Дапа+ T<2 (n=10)	+7,3 [+1,3;+12,3]	+5,1 [+1,3;+10]	+7,1 [+3,2;+12]	+5,1 [+3,4;+12,1]
	Дапа- T<2 (n=6)	+5,7 [+3,5;+9,3]	+6,3 [-1,3;+15,6]	+9,6 [-5,6;+20,6]	+7,3 [-5,1;+19,4]
	p	0,521	0,876	0,342	0,521
ΔСП г/24ч	Дапа+ T=2 (n=9)	-1,62 [-2,28;-0,94]	-1,53 [-2,28;-1,14]	-1,59 [-1,98;-0,84]	-1,68 [-3,4;-0,86]
	Дапа- T=2 (n=5)	-0,76 [-1,5;+0,58]	-0,5 [-1,26;+0,34]	-0,73 [-6,46;+0,78]	-0,78 [-3,4;+0,32]
	p	0,042	0,021	0,156	0,156
ΔрСКФ мл/мин/1,73 м ²	Дапа+ T=2 (n=9)	+5,1 [-1,3;+12,3]	+3,1 [-5,3;+10]	+5,1 [-3,2;+12]	+4,8 [-5,1;+12,1]
	Дапа- T=2 (n=5)	+5,7 [+3,5;+9,3]	+6,3 [-1,3;+15,6]	+9,6 [-5,6;+20,6]	+7,3 [-5,1;+19,4]
	p	0,876	0,342	0,342	0,521

Примечание: Дапа+ – группа с дапаглифлозином, Дапа- – группа без дапаглифлозина, T<2 – умеренный тубулоинтерстициальный фиброз, T=2 – выраженный тубулоинтерстициальный фиброз, СП – суточная протеинурия, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации.

Обсуждение

Нами представлено первое выполненное в российской популяции пациентов ретроспективное исследование эффективности дапаглифлозина при IgAN в реальной клинической практике. Полученные данные (рис. 1А) в целом подтверждают показанный ранее эффект дапаглифлозина в отношении снижения СП [10, 11]. Однако нам удалось продемонстрировать подобный нефропротективный эффект в группах с различной степенью выраженности тубулоинтерстициального фиброза, чего не было выполнено в предыдущих исследованиях в этой области.

Так, многоцентровое рандомизированное исследование DAPA-CKD убедительно продемонстрировало уникальную эффективность дапаглифлозина, показав достоверное снижение риска прогрессирования ХБП на 39% (HR 0,61; 95% ДИ 0,51–0,72) как у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, так и без него, включая подгруппу больных с IgAN (n=270) [3]. Эти данные отличаются от результатов других представителей класса iSGLT2, где доля недиабетических гломерулопатий в исследованиях была значительно меньше. Нам не удалось продемонстрировать замедление темпов прогрессирования ХБП (рис. 1Б), что может быть связано с коротким сроком наблюдения в совокупности с известным эффектом дапаглифлозина в отношении снижения клубочковой фильтрации [4].

В то же время, подгрупповой анализ пациентов с IgAN в рамках исследования DAPA-CKD обладает рядом существенных ограничений, снижающих возможность их экстраполяции на общую популяцию пациентов с данным заболеванием [10]. Основные ограничения указанного исследования включают: 1) исключение пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию, что не отражает реальной клинической практики, где значительная часть больных требует назначения ГКС и/или цитостатиков; 2) узкие критерии отбора по скорости клубочковой фильтрации (25–75 мл/мин/1,73 м²), что ограничивает возможность оценки эффективности терапии на ранних стадиях заболевания; 3) отсутствие детальной гистологической характеристики по оксфордской классификации MEST-C, имеющей принципиальное прогностическое значение [13].

Другое проспективное одноцентровое исследование, выполненное в исключительно китайской популяции, включало 93 пациента с морфологически подтвержденной IgAN, получавших максимальную поддерживающую терапию ингибиторами РАС в течение как минимум 3 месяцев, но сохранявших протеинурию >0,5 г/сут [11]. Основную группу составили 90 пациентов, получавших дапаглифлозин в дозах 5–10 мг/сут, и 3 пациента, принимавших канаглифлозин 100 мг/сут. Исследование продемонстрировало статистически значимое снижение протеинурии на 22,9% через 3 месяца (p<0,001) и на

27,1% через 6 месяцев терапии (p<0,001), при этом антипротеинурический эффект не зависел от возраста, исходного уровня СКФ, наличия артериальной гипертензии или сахарного диабета. Параллельно отмечалось незначительное, но статистически достоверное снижение СКФ на 3,0 мл/мин/1,73 м² (p=0,012) и повышение уровня альбумина сыворотки на 0,8 г/л (p=0,017) к 6-му месяцу наблюдения. Эта работа отчасти учитывала недостатки подгруппового анализа DAPA-CKD [10] и включала пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию ГКС, назначение которых при IgAN нередко требует клиническая ситуация [11].

Тем не менее, существенным недостатком работы Y. Dong et al. (2023) является ориентация на китайскую популяцию, что значительно ограничивает возможность экстраполяции результатов на другие этнические группы [11]. Это особенно важно учитывать в свете известных различий в генетических факторах предрасположенности (полиморфизмы HLA-системы) и особенностях течения заболевания у различных расовых групп [15]. Методологические ограничения исследования Y. Dong et al. дополняются отсутствием гистологической оценки по классификации Oxford MEST-C, как и короткий срок наблюдения (12 месяцев) [13].

В нашем исследовании отчасти были преодолены указанные выше недостатки. Мы учитывали факт терапии ГКС, существенных преимуществ которой при сравнении с дапаглифлозином показать не удалось (табл. 3), хотя группы сравнения были небольшими. Другим важным результатом нашего исследования является оценка эффекта дапаглифлозина при различной степени выраженности морфологических изменений (рис. 2, табл. 4). Мы продемонстрировали, что у пациентов с умеренными фибропластическими изменениями (T<2) добавление дапаглифлозина к терапии сопровождалось достоверно большим снижением протеинурии. Разница между группами «Дапа+» и «Дапа-» достигала статистической значимости практически на всех временных точках. Это позволяет предположить, что, во-первых, дапаглифлозин может быть эффективным на ранних стадиях ХБП, и, во-вторых, его эффект реализуется в долгосрочной перспективе.

Нефропротективный эффект iSGLT2 связывают не только с прямым воздействием на фильтрационную функцию, незначительное снижение которой является закономерным эффектом глифлозинов [16], но и с уменьшением протеинурии. Помимо основного эффекта iSGLT2, связанного с купированием гиперфильтрации [16], в долгосрочной перспективе могут иметь значение и другие эффекты этих препаратов. Так, противовоспалительное действие iSGLT2 реализуется через подавление активности ядерного фактора каппа-В и снижение продукции провоспалительных цитокинов TGF-β, IL-6 и TNF-α [9]. Антифибротический эффект глифлозинов связан с их

способностью ингибировать активацию почечных фибробластов и снижать экспрессию ключевых компонентов внеклеточного матрикса, таких как коллаген I и III типов, фибронектин, а также фактора роста соединительной ткани [17]. Учитывая роль кишечно-почечной оси в патогенезе IgAN, особый интерес представляют данные о возможном влиянии iSGLT2 на кишечный барьер и микробиом. Уменьшая кишечную проницаемость, эти препараты могут ограничивать поступление микробных липополисахаридов, которые стимулируют синтез аномального IgA1 в пейеровых бляшках [9]. В настоящее время активно изучаются эпигеномные эффекты дапаглифлозина при IgAN в виде модуляции генов LCN2 и AGER и тем самым опосредованного влияния на ключевые иммунные и воспалительные пути [9].

Безусловно, представленное исследование имело ряд ограничений, а именно: ретроспективный дизайн, малый размер выборки, относительно короткий для оценки долгосрочных эффектов период наблюдения. Несмотря на существенные ограничения, полученные данные представляют ценность для понимания реальной клинической эффективности дапаглифлозина при IgAN и подчеркивают необходимость дальнейших исследований.

Заключение

При IgAN дапаглифлозин обладает существенным нефропротективным эффектом, в том числе у пациентов с умеренным тубулоинтерстициальным фиброзом (T<2). Это подчеркивает важность назначения iSGLT2 на ранних стадиях ХБП с целью снижения протеинурии и замедления прогрессирования заболевания.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансовая поддержка

Автор декларирует отсутствие финансовой поддержки.

Funding

The author declares that he has no financial support.

Вклад авторов

Храброва М. С. – научное руководство; концепция исследования; развитие методологии; коррекция текста; итоговые выводы; финальная ревизия.

Панаэтова С. К. – концепция исследования; сбор и первичный анализ данных; написание чернового текста; итоговые выводы.

Author's Contribution

Khrabrova M. S. – scientific management; research concept; methodology development; draft correction; final conclusions; final revision.

Panaetova S. K. – research concept; data collection and analysis; writing draft; final conclusions.

Список источников

1. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases // *Kidney International*. 2021. Vol. 100, № 4S. P. S1–S276. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.05.021>.
2. Cheung C. K., Alexander S., Reich H. N. et al. The pathogenesis of IgA nephropathy and implications for treatment // *Nat Rev Nephrol*. 2025. Vol. 21, № 1. P. 9–23. <https://doi.org/10.1038/s41581-024-00885-3>.
3. Canetta P. A. Transforming IgA Nephropathy Care: New Drugs Expand Treatment Options // *Medscape*. Jan 31, 2025. URL: <https://www.medscape.com/viewarticle/1002160?form=fpf> (accessed: 10.10.25).
4. Heerspink H. J. L., Stefánsson B. V., Correa-Rotter R. et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease // *New England Journal of Medicine*. 2020. Vol. 383, № 15. P. 1436–1446. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024816>.
5. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group, Herrington W. G., Staplin N. et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease // *New England Journal of Medicine*. 2023. Vol. 388, № 2. P. 117–127. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2204233>.
6. Perkovic V., Jardine M. J., Neal B. et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy (CREDENCE) // *N Engl J Med*. 2019. Vol. 380, № 24. P. 2295–2306.
7. Lee S. A., Riella L. V. Narrative Review of Immunomodulatory and Anti-inflammatory Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors: Unveiling Novel Therapeutic Frontiers // *Kidney Int Rep*. 2024. Vol. 9, № 6. P. 1601–1613. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2024.02.1435>.
8. Салухов В. В., Халимов Ю. Ш., Шустов С. Б., Попов С. И. Ингибиторы SGLT2 и почки: механизмы и основные эффекты у больных сахарным диабетом 2 типа // *Сахарный диабет*. 2020. Т. 23, №5. С. 475–491.
9. Afsar B., Afsar R. E., Lentine K. L. The impact of sodium-glucose cotransporter inhibitors on gut microbiota: a scoping review // *J Diabetes Metab Disord*. 2024. Vol. 23, № 1. P. 497–508. <https://doi.org/10.1007/s40200-024-01435-1>.
10. Wheeler D. C., Toto R. D., Stefánsson B. V. et al. A pre-specified analysis of the DAPA-CKD trial demonstrates the effects of dapagliflozin on major adverse kidney events in patients with IgA nephropathy // *Kidney Int*. 2021. Vol. 100, № 1. P. 215–224. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.03.033>.
11. Dong Y., Shi S., Liu L. et al. Effect of SGLT2 inhibitors on the proteinuria reduction in patients with IgA nephropathy // *Front Med (Lausanne)*. 2023. Vol. 10. P. 1242241. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1242241>.
12. Добронравов В. А., Мужецкая Т. О., Лин Д. И., Кочоян З. Ш. Иммуноглобулин А-нефропатия в российской популяции: клинко-морфологическая презентация и отдаленный прогноз // *Нефрология*. 2019. Т. 23, № 6. С. 45–60. <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2019-236-45-60>.
13. Cattran D. C., Coppo R., Cook H. T. 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*. 2009. Vol. 76, № 5. P. 534–545. <https://doi.org/10.1038/ki.2014.63>.
14. Клинические рекомендации «Иммуноглобулин А-нефропатия». М.: Министерство здравоохранения РФ, 2024. 45 с. Регистрационный номер: 12345678. URL: <https://minzdrav.gov.ru> (дата обращения: 01.06.2024).
15. Floege J., Johnson R. J., Feehally J. *Comprehensive Clinical Nephrology*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier, 2024. 1200 p. ISBN 978-0-323-91029-7.
16. Barratt J., Floege J. SGLT-2 inhibition in IgA nephropathy: the new standard of care? // *Kidney Int*. 2021. Vol. 100, № 1. P. 24–26. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.04.002>.
17. Chen X., Wang M. and Yan Z. Recent advances in understanding the mechanisms by which sodium-glucose co-transporter type 2 inhibitors protect podocytes in diabetic nephropathy // *Diabetol Metab Syndr*. 2025. Vol. 17, № 1. P. 84. <https://doi.org/10.1186/s13098-025-01655-2>.

References

1. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney International*. 2021;100(4S):S1–S276. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.05.021>.
2. Cheung C. K., Alexander S., Reich H. N. et al. The pathogenesis of IgA nephropathy and implications for treatment. *Nat Rev Nephrol*. 2025;21(1):9–23. <https://doi.org/10.1038/s41581-024-00885-3>.
3. Canetta P. A. Transforming IgA Nephropathy Care: New Drugs Expand Treatment Options. *Medscape*. Jan 31, 2025. URL: <https://www.medscape.com/viewarticle/1002160?form=fpf> (accessed: 10.10.25).
4. Heerspink H. J. L., Stefánsson B. V., Correa-Rotter R. et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(15):1436–1446. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024816>.
5. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group, Herrington W. G., Staplin N. et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *New England Journal of Medicine*. 2023;388(2):117–127. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2204233>.
6. Perkovic V., Jardine M. J., Neal B. et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy (CREDENCE). *N Engl J Med*. 2019;380(24):2295–2306.
7. Lee S. A., Riella L. V. Narrative Review of Immunomodulatory and Anti-inflammatory Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors: Unveiling Novel Therapeutic Frontiers. *Kidney Int Rep*. 2024;9(6):1601–1613. <https://doi.org/10.1016/j.kir.2024.02.1435>.
8. Salukhov V. V., Khalimov Yu. Sh., Shustov S. B., Popov S. I. SGLT2 inhibitors and kidneys: mechanisms and main effects in diabetes mellitus patients. *Diabetes mellitus*. 2020;23(5):475–491. (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/DM12123>.
9. Afsar B., Afsar R. E., Lentine K. L. The impact of sodium-glucose cotransporter inhibitors on gut microbiota: a scoping review. *J Diabetes Metab Disord*. 2024;23(1):497–508. <https://doi.org/10.1007/s40200-024-01435-1>.
10. Wheeler D. C., Toto R. D., Stefánsson B. V. et al. A pre-specified analysis of the DAPA-CKD trial demonstrates the effects of dapagliflozin on major adverse kidney events in patients with IgA nephropathy. *Kidney Int*. 2021;100(1):215–224. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.03.033>.
11. Dong Y., Shi S., Liu L. et al. Effect of SGLT2 inhibitors on the proteinuria reduction in patients with IgA nephropathy. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1242241. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1242241>.
12. Dobronravov V. A., Muzhetskaya T. O., Lin D. I., Kochoyan Z. Sh. Immunoglobulin A-nephropathy in Russian population: clinical and morphological presentation and long-term prognosis. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2019;23(6):45–60. (In Russ.). <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2019-236-45-60>.
13. Cattran D. C., Coppo R., Cook H. T. 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*. 2009;76(5):534–545. <https://doi.org/10.1038/ki.2014.63>.
14. Clinical guidelines on IgA-nephropathy by Ministry of health of Russian Federation, 2024. URL: <https://minzdrav.gov.ru> (accessed: 01.06.2024). (In Russ.).
15. Floege J., Johnson R. J., Feehally J. Comprehensive Clinical Nephrology. 7TH ED. PHILADELPHIA: ELSEVIER, 2024. 1200 p. ISBN 978-0-323-91029-7.
16. Barratt J., Floege J. SGLT-2 inhibition in IgA nephropathy: the new standard of care? *Kidney Int*. 2021;100(1): 24–26. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.04.002>.
17. Chen X., Wang M. and Yan Z. Recent advances in understanding the mechanisms by which sodium-glucose co-transporter type 2 inhibitors protect podocytes in diabetic nephropathy. *Diabetol Metab Syndr*. 2025;17(1):84. <https://doi.org/10.1186/s13098-025-01655-2>.

Информация об авторах

Храброва Мария Сергеевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней им. академика М. Д. Тушинского, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация, hrabrovamc@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8141-4488>; **Панаэтова Софья Константиновна**, клинический ординатор кафедры пропедевтики внутренних болезней им. академика М. Д. Тушинского, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация, kunova.sofa@yandex.ru.

Information about authors

Maria S. Khrabrova, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Internal Medicine Propaedeutics named after Academician M. D. Tushinsky, Pavlov University, Saint Petersburg, Russian Federation, hrabrovamc@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8141-4488>; **Sofia K. Panaetova**, Clinical Resident, Department of Internal Medicine Propaedeutics named after Academician M.D. Tushinsky, Pavlov University, Saint Petersburg, Russian Federation, novikoval06@mail.ru, kunova.sofa@yandex.ru.