

На правах рукописи

МАНЦАЕВА МАРИЯ ЕВГЕНЬЕВНА

**КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ АНТИТЕЛ КЛАССА
IGA К ДЕАМИДИРОВАННЫМ ПЕПТИДАМ ГЛИАДИНА У
ПАЦИЕНТОВ С IGA-НЕФРОПАТИЕЙ**

3.1.18 – Внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2025

Работа выполнена в автономной некоммерческой организации дополнительного профессионального образования «Московский медико-социальный институт имени Ф.П. Гааза».

Научный руководитель: кандидат медицинских наук, доцент, почетный работник сферы образования Российской Федерации **Корабельников Даниил Иванович**

Официальные оппоненты:

Потехин Николай Павлович — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач Российской Федерации, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры экономики и права в здравоохранении.

Бобкова Ирина Николаевна — доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), профессор кафедры внутренних профессиональных болезней и ревматологии.

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий — центральный военный клинический госпиталь имени А.А. Вишневского» Министерства обороны Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «__» 2026 г. в _____ на заседании объединенного диссертационного совета 99.1.012.02, созданного на базе ГБУЗ МО «Московский научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимиরского» и ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, по адресу: 105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института усовершенствования врачей ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70.) и на официальном сайте <https://www.pirogov-center.ru>.

Автореферат разослан «__» 2025 г.

Ученый секретарь объединенного
диссертационного совета 99.1.012.02,
доктор медицинских наук, профессор

Матвеев
Сергей Анатольевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Иммуноглобулин А-нефропатия (IgA-Н) – хроническое гломеруллярное заболевание, связанное с воспалительным поражением почечных клубочков путем отложения иммунных комплексов (ИК), содержащих аномальный секреторный IgA и вызывающее необратимые фибропластические изменения органа (Бобкова И. Н. и соавт., 2021; Шилов Е. М. и соавт., 2015).

Согласно эпидемиологическим данным, IgA-Н занимает лидирующую позицию среди морфологических вариантов хронического гломерулонефрита (ХГН) и относится к числу основных причин терминальной почечной недостаточности (ТПН), что обуславливает необходимость применения высокозатратных методов заместительной почечной терапии (Шилов Е. М. и соавт., 2015).

В российской популяции IgA-Н характеризуется более тяжелым течением, что проявляется выраженной протеинурией (ПУ), стойкой артериальной гипертензией (АГ), быстрым прогрессированием почечной недостаточности и активными пролиферативными процессами в почечной ткани по данным гистологического исследования (Добронравов В. А. и соавт., 2019).

Патогенез IgA-Н остается недостаточно изученным. На сегодняшний день не существует единой концепции, объясняющей механизмы развития гломеруллярного заболевания. Гетерогенность клинических проявлений, вариабельность течения и гистологической картины (включая отсутствие прямой корреляции между интенсивностью отложения IgA в мезангии и степенью поражения почек) позволяют предположить, что в основе болезни лежит комбинация различных патогенетических факторов. Эти механизмы, вероятно, приводят к общему конечному звену – мезангциальному отложению IgA и последующему повреждению клубочков (Комиссаров К. С. и соавт., 2014).

Существование потенциальной патогенетической энтероренальной оси предполагает, что опосредующими развитие IgA-Н являются состояния, сопровождающиеся клинически очевидным или латентным воспалением кишечника, которые запускают каскад патологических реакций, включающих нарушение целостности кишечного эпителиального барьера, дисрегуляцию иммунного ответа в системе мукозо-ассоциированной лимфоидной ткани (MALT) и избыточное образование галактозодефицитного IgA1 (Gd-IgA1) (Гуляев С. В. и соавт., 2021; Coppo R., 2018; He J. W. et al., 2020; Evenepoel P. et al., 2017).

Современные исследования этиопатогенеза IgA-Н сосредоточены на изучении изменений MALT-системы кишечника, индуцированных пищевыми антигенами, в частности глютеном (Coppo R., 2015; Abbad L. et al., 2020).

Помимо случаев морфологически верифицированной целиакии (ЦК) (Costa S. et al., 2018; Habura I. et al., 2019), у пациентов с IgA-Н наблюдается высокая частота бессимптомного носительства антител (АТ) IgA к деамидированным пептидам глиадина (АТ ДПГ IgA), АТ IgA к тканевой

трансглутаминаze (АТ тТГ IgA), АТ IgA к эндомизиу (АЭМ IgA)) (Laurent J. et al., 1987; Ots M. et al., 1999; Pierucci A. et al., 2002; Nagy J. et al., 1988).

Согласно данным других исследований, соблюдение аглютеновой диеты ассоциировано со снижением активности IgA-H, что подтверждается результатами клинических и экспериментальных работ (Papista C. et. al., 2015; Coppo R. et al., 1990; Slavin S. F., 2021; Costa S. et al., 2018; Fornasieri A. et al., 1988).

Изучение диагностической и прогностической роли изолированного носительства АТ ДПГ IgA, АТ тТГ IgA, АЭМ IgA у пациентов с IgA-H представляет собой одно из перспективных направлений внутренней медицины. Результаты проведенной работы могут создать предпосылки для разработки новых диагностических подходов и персонализированных схем лечения, нацеленных на модуляцию активности мукозального иммунитета кишечника и контроль над высокоактивным течением IgA-H в российской популяции.

Степень разработанности темы

Современный взгляд на патогенез IgA-H базируется на ее ассоциации с инфекционно-воспалительными процессами слизистых оболочек. Согласно этой концепции, запуск гломеруллярного повреждения связан с активацией MALT-системы, включая ее кишечный компонент (Гуляев С. В. и соавт., 2021; Gesualdo L. et al. 2021).

В соответствии с этой концепцией плазматические клетки слизистой оболочки тонкого кишечника (СОТК) служат источником Gd-IgA1, который впоследствии можно обнаружить в составе циркулирующих ИК и мезангимальных депозитах (Novak J. et al., 2008; Gesualdo L. et al. 2021).

Исследование Coppo R. et al. демонстрирует, что потеря иммунологической толерантности на фоне нарушения целостности кишечного барьера и усиленной абсорбции пищевых антигенов инициирует гипериммунный ответ. Возникающее субклиническое воспаление стимулирует синтез Gd-IgA1, который, депонируясь в клубочках в составе ИК, обуславливает их повреждение (Coppo R. et al., 1989).

Роль изменений кишечного мукозального иммунитета под влиянием эндогенных и экзогенных факторов (включая пищевые антигены) в этиопатогенезе IgA-H в отечественной литературе освещена не столь значимо.

В настоящее время в обзорной литературе имеется ряд работ, свидетельствующих о негативном влиянии глютена на клиническое течение IgA-H (Fornasieri A. et al., 1987; Coppo R. et al., 1989; Woodrow G. et al., 1993).

Несмотря на то, что элиминация данного белка из рациона уменьшает выраженность мочевого синдрома, влияние на степень нарушения функции почек и отдаленный прогноз остается неустановленным (Coppo R. et al., 1990; Habura I. et al., 2019; Koivuviiita N. et al., 2009).

На сегодняшний день в российской популяции отсутствуют эпидемиологические данные о распространённости АТ ДПГ IgA, АТ тТГ IgA, АЭМ IgA среди пациентов с IgA-H. Проведение исследований в данной области

является актуальной задачей, направленной на определение клинико-диагностической значимости указанных серологических маркеров. В частности, комплексное изучение патогенетического влияния пищевых антигенов при IgA-H представляет значительный научный интерес. Успешная реализация этой задачи позволит заложить фундамент для разработки персонализированных методов лечения и улучшению долгосрочных клинических исходов.

Цель исследования: определить клиническую и диагностическую значимость АТ ДПГ IgA, АТ тТГ IgA, АЭМ IgA у пациентов с IgA-H для совершенствования персонализированных клинических подходов к диагностике и лечению IgA-H.

Задачи исследования

1. Установить частоту встречаемости и доминирующий тип выявляемых специфических АТ (АТ ДПГ IgA, АТ тТГ IgA, АЭМ IgA) в сыворотке крови у пациентов с IgA-H;
2. Исследовать активность IgA-H у пациентов с доминирующим типом выявляемых специфических АТ (АТ ДПГ IgA, АТ тТГ IgA, АЭМ IgA) в сыворотке крови с применением стандартных клинико-лабораторных и инструментальных методов диагностики;
3. Оценить риск прогрессирования IgA-H у пациентов с доминирующим типом выявляемых специфических АТ (АТ ДПГ IgA, АТ тТГ IgA, АЭМ IgA) в сыворотке крови с помощью международной валидированной шкалы International IgA-H Prediction Tool at biopsy – Adults;
4. Изучить гистологические особенности почечной ткани у пациентов с IgA-H и с доминирующим типом выявляемых специфических АТ (АТ ДПГ IgA, АТ тТГ IgA, АЭМ IgA) в сыворотке крови;
5. Разработать способ определения вероятности выявления доминирующего типа специфических АТ (АТ ДПГ IgA, АТ тТГ IgA, АЭМ IgA) в сыворотке крови у пациентов с IgA-H.

Научная новизна

Впервые в российской популяции изучена частота выявления АТ ДПГ IgA, АТ тТГ IgA, АЭМ IgA в сыворотке крови у пациентов с IgA-H.

Впервые установлено, что наличие АТ ДПГ IgA в сыворотке крови сопряжено с высокой клинико-лабораторной активностью IgA-H и повышенным риском прогрессирования до ТПН в течение 5 лет после выполненной нефробиопсии.

Впервые выявлена тенденция к преобладанию необратимых фиброзно-склеротических изменений в образцах почечной ткани, полученных при нефробиопсии, у пациентов с IgA-H и наличием в сыворотке крови АТ ДПГ IgA.

На основании наиболее значимых предикторов (уровень систолического артериального давления, концентрация сывороточного IgA и протеинурии) впервые разработан и внедрен в клиническую практику инструмент для

определения вероятности обнаружения АТ ДПГ IgA в сыворотке крови у пациентов с IgA-Н.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Полученные в результате исследования данные расширяют представления о влиянии пищевых антигенов на течение IgA-Н, подчеркивая значимость энтероренальной оси в развитии гломерулярного повреждения, что открывает новые перспективы в изучении патогенеза заболевания.

Применение АТ ДПГ IgA в качестве потенциального прогностического маркера способно улучшить раннюю стратификацию риска прогрессирования IgA-Н.

Разработанная прогностическая модель, отличающаяся высокой чувствительностью и специфичностью, открывает перспективы для персонализированного ведения больных и оптимизации терапии. В результате внедрения в клиническую практику этого инструмента можно ожидать улучшения долгосрочных почечных исходов у пациентов с IgA-Н.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Среди пациентов с IgA-Н частота выявления АТ ДПГ IgA в сыворотке крови, включая случай двойной серопозитивности с АТ тТГ IgA, составляет 19%.

2. Серопозитивность к АТ ДПГ IgA в сыворотке крови ассоциирована с высокой клинико-лабораторной активностью IgA-Н, что подтверждается значимым повышением уровня артериального давления, выраженной протеинурии и эритроцитурии.

3. Наличие АТ ДПГ IgA в сыворотке крови сопряжено с повышенным риском прогрессирования IgA-Н (снижение рСКФ $\geq 50\%$ или развитие ТПН в течение пяти лет после выполненной нефробиопсии).

4. Наличие АТ ДПГ IgA в сыворотке крови ассоциируется с увеличением выраженности необратимых фиброзно-склеротических изменений по данным морфологического исследования почечной ткани.

5. Разработанная прогностическая модель определения вероятности обнаружения АТ ДПГ IgA у пациентов с IgA-Н способствует оптимизации диагностики, обеспечивает раннюю стратификацию риска и персонализацию терапевтических стратегий, позволяя улучшить долгосрочные почечные исходы.

Степень достоверности результатов

Настоящее исследование обладает высокой степенью достоверности, что подтверждается следующими методологически обоснованными критериями. Основу работы составил системный анализ проблемы, включающий критический обзор современных научных концепций и анализ значительного объема научной литературы. Методологическая точность исследования обеспечивается строгим соответствием дизайна работы поставленным целям, а также адекватным подбором методов, полностью соответствующих

сформулированным задачам. Важным аспектом, повышающим валидность полученных результатов, является репрезентативный объем клинического материала, подвергнутого всестороннему анализу с применением современных методов статистической обработки данных. Результаты исследования согласуются с актуальными научными данными, опубликованными в рецензируемых источниках. Совокупность указанных факторов – методологической обоснованности, репрезентативности выборки, корректности статистического анализа и согласованности с современными научными данными – обеспечивает достоверность результатов и их научную ценность.

Апробация результатов исследования

Апробация результатов диссертационного исследования проведена автором лично через представление тезисов и устных докладов на российских и международных научно-практических конференциях: XXVIII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» Москва, 5-8 апреля 2021г.; «Актуальные вопросы военно-медицинской науки» Москва, 29 октября 2021г.; XVI Общероссийская научно-практическая конференция РДО, Москва 19-20 ноября 2021г.; XIII Конференция молодых учёных с международным участием «Трансляционная медицина: возможное и реальное» Москва, 1 июня 2022г.; 59-й международный конгресс Европейского общества нефрологов и Европейской ассоциации диализа и трансплантации (59th ERA-EDTA Congress), Париж 19-22 мая 2022г.

Основные положения и результаты работы представлены и обсуждены на межкафедральном совещании и на ученом совете АНО ДПО «Московский медико-социальный институт имени Ф. П. Гааза» и рекомендованы к публичной защите по специальности 3.1.18 Внутренние болезни.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Содержание и результаты диссертационного исследования соответствуют положениям паспорта научной специальности 3.1.18 Внутренние болезни, в частности пунктам 2, 3, 4 и 5.

Личный вклад автора в исследовании

Автор лично определил тему исследования, осуществил подбор пациентов и их динамическое наблюдение. Ведущая роль автора также заключается в проведении статистической обработки, обобщении полученных данных и донесении результатов работы до медицинского сообщества через публикации в научных изданиях и выступления на конференциях.

Заключение этической комиссии

Проведение диссертационного исследования одобрено независимыми этическими комитетами при автономной некоммерческой организации

дополнительного профессионального образования «Московский медико-социальный институт имени Ф. П. Гааза» и федерального государственного бюджетного учреждения «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н. Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты, полученные в ходе диссертационного исследования, нашли практическое применение в лечебно-диагностической деятельности «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н. Н. Бурденко» Минобороны России. Кроме того, материалы работы внедрены в образовательные программы АНО ДПО «Московский медико-социальный институт имени Ф. П. Гааза».

Публикации по теме диссертации

По результатам диссертационного исследования опубликовано 14 печатных работ. 8 из них размещены в журналах, рецензируемых Высшей аттестационной комиссией при Минобрнауки России и рекомендованных для публикации основных положений кандидатских диссертаций. Также зарегистрировано 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ, разработанной в рамках исследования.

Структура и объём диссертации

Диссертация представлена в виде рукописи объемом 115 страниц, структурированной по стандартным разделам: введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты и их обсуждение, заключение, выводы и практические рекомендации. Список цитируемой литературы состоит из 166 источников (18 отечественных и 148 зарубежных). Наглядное представление данных обеспечивают 15 рисунков, 16 таблиц и 2 формулы, а практическая часть подкреплена клиническим наблюдением.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Характеристика больных и методы исследования

Диссертационная работа выполнена в автономной некоммерческой организации дополнительного профессионального образования «Московский медико-социальный институт имени Ф.П. Гааза».

В соответствии с дизайном исследования была сформирована выборка из 105 пациентов с диагнозом IgA-Н, находившихся на обследовании и лечении в нефрологическом отделении ФГБУ «ГВКГ имени академика Н. Н. Бурденко» Минобороны России. Выборка включала лиц обоего пола в возрасте от 18 до 64 лет (средний возраст $35,48 \pm 9,68$ лет). Большинство участников (87,6%) были

мужчинами (n=92, средний возраст $34,88 \pm 9,28$ года), на долю женщин (n=13) приходилось 12,4% (средний возраст $39,73 \pm 11,75$ лет).

Для установления диагноза IgA-N выполнялось морфологическое исследование образцов почечной ткани с использованием методов световой микроскопии и иммунофлюоресцентного исследования.

Медиана длительности заболевания от первых клинических проявлений до морфологической верификации IgA-N в основной группе составила 12 [5–48] месяцев, в группе контроля – 17,5 [6–50,25] месяцев. Средний возраст на момент нефробиопсии в основной группе составил $33,53 \pm 7,96$ года, в группе контроля $33,11 \pm 8,62$ года.

На момент включения в исследование для каждого пациента регистрировали демографические показатели (пол, возраст), возраст дебюта заболевания и на момент проведения нефробиопсии, длительность заболевания от первых симптомов до морфологического подтверждения диагноза. Сбор анамнеза включал регистрацию хронических инфекционно-воспалительных заболеваний различной локализации: респираторного, желудочно-кишечного и урогенитального трактов; факторов, провоцирующих дебют или обострения IgA-N; характеристику ведущего клинического синдрома в дебюте заболевания, эпизодов макрогематурии, а также информацию о текущей и ранее проводимой лекарственной терапии.

В рамках лабораторного обследования были выполнены клинические и биохимические анализы крови и мочи, иммунологические исследования крови. В сыворотке крови определяли АТ ДПГ IgA, АТ тТГ IgA, АЭМ IgA.

Инструментальные методы включали измерение артериального давления (АД) и ультразвуковое исследование почек. Пациентам без установленного диагноза IgA-N ранее, выполняли функциональную биопсию почки с морфологическим исследованием нефробиоптата. Пациентам основной группы было выполнено эндоскопическое исследование с забором биоптатов слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки (ДПК) и последующим гистологическим исследованием.

Для оценки 5-летнего риска снижения рСКФ $\geq 50\%$ или развития ТПН у пациентов с IgA-N использовалась международная валидированная шкала International IgA-N Prediction Tool at biopsy – Adults.

Дизайн исследования

Дизайн исследования представлен как одноцентровое проспективное сравнительное контролируемое когортное исследование, проведенное в период с сентября 2020 г. по май 2025 г.

Критерии включения больного в исследование: пациенты обоего пола ≥ 18 лет; морфологически подтвержденная IgA-N; подписанное информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии невключения: СКФ по CKD-EPI < 15 мл/мин/1,73m 2 ; атипичные формы IgA-N; пациенты на заместительной почечной терапии (программный гемодиализ, перitoneальный диализ, трансплантированная почка); наличие у

пациента тяжелых соматических заболеваний в стадии декомпенсации или обострения, онкологических и психических заболеваний; отсутствие подписанного больным информированного согласия.

Критерии исключения: положительный тест на беременность и период лактации; индивидуальное решение пациента о прекращении участия в исследовании на любом его этапе. Дизайн исследования представлен на Рисунке 1.



Рисунок 1 - Дизайн исследования

Методы статистического анализа

Для статистического анализа данных использовалось программное обеспечение StafTech v. 4.8.0 (ООО «Статтех», Россия). Нормальность распределения количественных переменных оценивалась с помощью критерия Шапиро-Уилка (при $n < 50$) или критерия Колмогорова-Смирнова (при $n > 50$). Данные с нормальным распределением представлены в виде среднего арифметического (M) и стандартного отклонения (SD), с указанием 95% доверительного интервала (95% ДИ) в качестве меры репрезентативности. Количественные показатели с распределением, отличным от нормального, описаны с использованием медианы (Me) и межквартильного размаха ($Q1-Q3$). Для сравнения двух независимых групп по количественному признаку, имеющему нормальное распределение, применялся параметрический t -критерий Стьюдента (при равенстве дисперсий). В случае отклонения от нормального распределения использовался непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Категориальные переменные описаны с указанием абсолютных значений (n) и соответствующих процентных долей (%) от общего объема выборки. Сравнение процентных долей в четырехпольных таблицах сопряженности проведен с

помощью точного критерия Фишера. Для сравнительного анализа частоты наступления целевого исхода между исследуемыми группами были рассчитаны показатели клинической значимости. Относительный риск (Relative Risk, RR) рассчитывался по формуле: $RR = [a / (a + b)] / [c / (c + d)]$. Отношение шансов (Odds Ratio, OR) рассчитывалось по формуле: $OR = (a / b) / (c / d) = (a \times d) / (b \times c)$. Разность рисков (Risk Difference, RD) рассчитывалась по формуле: $RD = [a / (a + b)] - [c / (c + d)]$. Для всех вышеуказанных формул: a – число пациентов с наступившим исходом в группе 1; b – число пациентов без исхода в группе 1; c – число пациентов с наступившим исходом в группе 2; d – число пациентов без исхода в группе 2. Число, необходимое для нанесения вреда/пользы (Number Needed to Harm/Treat, NNH/NNT) рассчитывалось по формуле: NNH (или NNT) = $1 / |RD|$. В зависимости от характера исхода, показатель интерпретировался как NNH (при нежелательном исходе) или NNT (при желательном исходе)

Для оценки корреляционных взаимосвязей между двумя количественными показателями вычислялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена, позволяющий определить не только направление, но и тесноту выявленной статистической зависимости. Для построения прогностической модели применялся метод бинарной логистической регрессии для оценки вероятности наступления определенного исхода. Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил коэффициент R^2 Найджелкерка. Диагностическая значимость количественных признаков в прогнозировании исхода оценивалась методом ROC-анализа, при этом оптимальная точка разделения (cut-off) определялась по максимальному значению индекса Юдена. Нулевая статистическая гипотеза об отсутствии различий или связей отвергалась при $p < 0,05$. Расчёт необходимого объема выборки для проверки двусторонней альтернативной гипотезы проводился исходя из статистической мощности 80%, уровня значимости $\alpha=0,05$ (вероятность ошибки первого I рода) и допущения о том, что стандартизованный эффект (d Коэна) равен 0,6; что определило необходимый объем выборки $n=88$. Объем выборки для построения эффективной модели методом бинарной логистической регрессии рассчитан эмпирически по формуле $50+8*N$, где N – количество предикторов в модели. Необходимый объем выборки составил $n=74$ наблюдения.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Частота встречаемости сывороточных маркёров целиакии у пациентов с IgA-H

На первом этапе исследования в соответствии с поставленными задачами была проанализирована частота встречаемости серологических маркёров ЦК в сыворотке крови у пациентов с IgA-H. Серологический скрининг осуществлялся с использованием трех высокоспецифичных маркеров в сыворотке крови. Поскольку у всех больных был исключён селективный дефицит сывороточного

IgA, тестирование проводилось с использованием АТ ДПГ IgA, АТ тТГ IgA и АЭМ IgA. От применения АТ к глиадину класса IgA было принято решение воздержаться в связи с их низкой чувствительностью и специфичностью – 65–100% и 71–97% соответственно.

Среди 105 пациентов с морфологически подтвержденной IgA-H 20 человек (19%) оказались серопозитивными по целиакийным АТ.

Структура целиакийных антител

Характерным серологическим маркёром во всех случаях (100%) были АТ ДПГ IgA. Их уровни, превышающие референсные значения, варьировались в диапазоне от 25,22 отн. ед/мл до 107,3 отн. ед/мл. У 1 пациента (0,95%) была отмечена двойная серопозитивность по АТ ДПГ IgA и АТ тТГ IgA. АЭМ IgA во всех случаях показали отрицательные результаты.

Особенности клинико-лабораторного течения IgA-H

Анализ структуры клинических проявлений IgA-H выявил определенные особенности. Хотя в исследованной когорте преобладал бессимптомный вариант течения (проявляющийся персистирующей микрогематурией в сочетании с ПУ и/или АГ) над классической формой с эпизодами макрогематурии, статистически значимых различий между группами установить не удалось ($p=0,377$), что отражено на Рисунке 2.

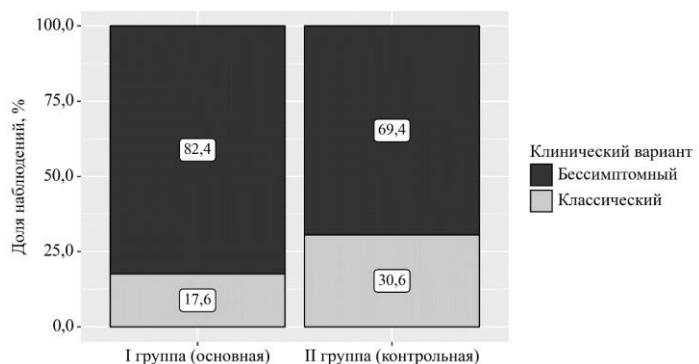


Рисунок 2 – Распределение вариантов клинического течения IgA-H в исследуемых группах

Нефритический синдром был наиболее частым клиническим проявлением в дебюте IgA-H в обеих исследуемых группах, однако статистически значимых межгрупповых различий выявлено не было ($p=0,418$) (Рисунок 3).

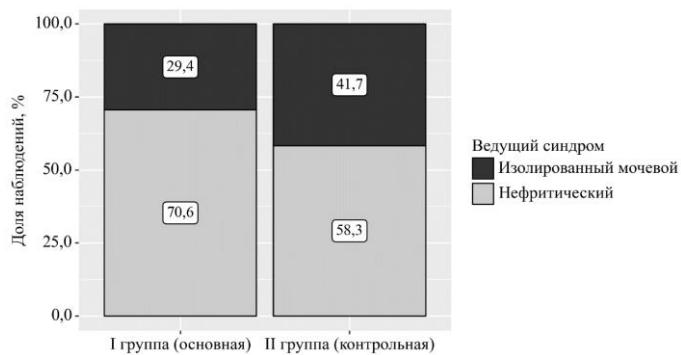


Рисунок 3 – Ведущие клинические синдромы в дебюте IgA-Н в исследуемых группах

Лабораторно-инструментальные параметры

На следующем этапе был проведен сравнительный анализ ключевых лабораторных и инструментальных показателей. Характер распределения количественных данных оценивали с помощью критерия Колмогорова-Смирнова, что обосновано объемом выборки ($n > 50$). В зависимости от его результатов, показатели представлены либо как $M \pm SD$ с (95% ДИ) (для нормального распределения), либо как медиана (Me) и межквартильный размах [Q1–Q3] (для распределений, отличных от нормального), что отражено в Таблицах 1 и 2.

Таблица 1 – Сравнительный анализ гематологического профиля в исследуемых группах

Показатель	I группа (основная)	II группа (контрольная)	p
Параметры клинического анализа крови			
Гемоглобин, г/л	$147,06 \pm 15,64$ (139,02–155,10)	$145,10 \pm 14,83$ (141,61–148,58)	0,628
Лейкоциты, $\times 10^9$	$6,41 \pm 1,65$ (5,56 – 7,26)	$6,60 \pm 1,78$ (6,19 – 7,02)	0,681
Эритроциты, $\times 10^6$	$4,91 \pm 0,48$ (4,67 – 5,16)	$4,90 \pm 0,47$ (4,79 – 5,01)	0,904
Тромбоциты, $\times 10^3$	$250,12 \pm 50,01$ (224,40 – 275,83)	$248,82 \pm 62,41$ (234,15 – 263,49)	0,937
Параметры биохимического анализа крови			
Общий белок, г/л	$69,75 \pm 5,02$ 67,17 – 72,34	$68,56 \pm 6,39$ (67,06–70,06)	0,475
Альбумин, г/л	$43,51 \pm 3,88$ (41,51–45,50)	$42,99 \pm 3,82$ (42,08–43,89)	0,616
Холестерин, ммоль/л	$4,62 \pm 0,86$ (4,18–5,06)	$4,82 \pm 1,12$ (4,56–5,09)	0,490

Креатинин, мкмоль/л	102,00 [87,00 – 132,00]	97,50 [82,50 – 131,00]	0,514
Мочевина, ммоль/л	5,60 [5,20 – 7,30]	5,60 [4,60 – 6,95]	0,271
Мочевая кислота, мг/дл	6,23 ± 1,08 (5,67 – 6,79)	6,18 ± 1,49 (5,83 – 6,52)	0,887
АЛТ, МЕ/л	22,75 [16,88 – 32,00]	17,75 [13,40 – 27,75]	0,073
АСТ, МЕ/л	19,15 [17,70 – 21,25]	18,00 [14,90 – 20,90]	0,091
Калий, ммоль/л	4,25 [4,10 – 4,40]	4,27 [4,09 – 4,50]	0,874
Натрий, ммоль/л	140,00 ± 2,55 (138,69 – 141,31)	140,00 ± 3,28 (139,22 – 140,78)	1,000
Параметры иммунологического анализа крови			
IgA, г/л	4,35 ± 1,06 (3,80 – 4,90)	3,37 ± 1,01 (3,13 – 3,61)	<0,001*
IgG, г/л	10,79 ± 2,61 (9,40 – 12,19)	10,62 ± 3,02 (9,84 – 11,40)	0,833
IgM, г/л	1,04 [0,89 – 1,56]	1,06 [0,60 – 1,55]	0,666
C3, г/л	1,20 [1,17 – 1,30]	1,12 [1,03 – 1,27]	0,138
C4, г/л	0,21 [0,19 – 0,30]	0,26 [0,20 – 0,30]	0,300

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Лабораторная оценка показала достоверно более высокие ($p < 0,001$) значения сывороточного IgA у пациентов I группы $4,35 \pm 1,06$ (3,80–4,90) г/л по сравнению с пациентами II группы: $3,37 \pm 1,01$ (3,13–3,61) г/л.

Таблица 2 – Сравнение рСКФ в исследуемых группах

СКФ по CKD-EPI, мл/мин/1,73 м ²	I группа (основная)	II группа (контрольная)	p
На момент включения в исследование	$75,47 \pm 27,50$ (61,33 – 89,61)	$79,93 \pm 24,57$ (74,15 – 85,70)	0,513
В дебюте заболевания	$82,62 \pm 17,07$ (73,53 – 91,72)	$85,69 \pm 21,06$ (80,74 – 90,64)	0,589
На момент нефробиопсии	$75,47 \pm 23,12$ (63,58 – 87,36)	$82,07 \pm 22,97$ (76,67 – 87,46)	0,291

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Сравнительный анализ параметров мочи в обеих группах отражен в Таблице 3.

Таблица 3 – Сравнительный анализ показателей мочи в группах

Показатель	I группа (основная)	II группа (контрольная)	p
СПУ, г/сут	1,50 [0,70–2,50]	0,70 [0,45–1,15]	0,014*
ПУ, г/л	0,96 [0,70–1,60]	0,50 [0,30–0,92]	0,005*
Эритроциты, в п/зр	20,00 [15,00–25,00]	10,00 [7,00–20,00]	0,015*

*Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)*

Сравнительная оценка показателей суточной протеинурии (СПУ) продемонстрировала статистически значимые межгрупповые различия. Так, медиана СПУ в I группе (1,50 [0,70–2,50] г/сут) была значимо выше, чем во II группе (0,70 [0,45–1,15] г/сут; $p=0,014$).

Кроме того, уровень ПУ у пациентов I группы (0,96 [0,70–1,60] г/л) также достоверно превосходил значения, зарегистрированные в группе сравнения (0,50 [0,30–0,92] г/л; $p=0,005$).

При сравнительном анализе микрогематурии были получены следующие результаты: в основной группе количество эритроцитов составило 20,00 [15,00–25,00] в п/зр., что достоверно выше ($p < 0,015$) аналогичного показателя во II группе – 10,00 [7,00–20,00] эритроцитов в п/зр.

Статистический анализ выявил достоверные межгрупповые различия уровней АД. У пациентов I группы зарегистрированы статистически значимо более высокие показатели по сравнению со II группой. Сравнительный анализ цифр АД представлен в Таблице 4.

Таблица 4 – Сравнительная характеристика САД и ДАД в группах

Показатель	I группа (основная)	II группа (контрольная)	p
САД, мм рт. ст.	$147,65 \pm 12,06$ (141,45–153,85)	$134,96 \pm 16,65$ (131,05–138,87)	0,001*
ДАД, мм рт. ст.	$94,35 \pm 12,78$ (87,78 – 100,92)	$85,79 \pm 10,86$ (83,24 – 88,34)	0,006*

*Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)*

Для САД: среднее значение в I группе составило $147,65 \pm 12,06$ (141,45–153,85) мм рт. ст. против $134,96 \pm 16,65$ (131,05–138,87) мм рт. ст. во II группе ($p=0,001$).

Для ДАД: среднее значение в I группе составило $94,35 \pm 12,78$ (87,78–100,92) мм рт. ст. против $85,79 \pm 10,86$ (83,24–88,34) мм рт. ст. во II группе ($p=0,006$).

Корреляционный анализ между АТ ДПГ IgA и сывороточным IgA

Проведенный корреляционный анализ выявил статистически значимую взаимосвязь между уровнем АТ ДПГ IgA и концентрацией сывороточного IgA. Между исследуемыми параметрами наблюдалась статистически значимая прямая корреляция слабой тесноты ($\rho=0,247$; $p=0,020$) по шкале Чеддока. Полученная зависимость была описана уравнением парной линейной регрессии (1).

$$Y_{AT\text{ ДПГ IgA}} = 4,663 \times X_{IgA} - 4,77 \quad (1)$$

Согласно полученной модели, при увеличении концентрации сывороточного IgA на 1 г/л следует ожидать увеличения АТ ДПГ IgA на 4,663 отн. ед/мл. Модель объясняет 8,1% наблюдаемой дисперсии АТ ДПГ IgA (Рисунок 4).

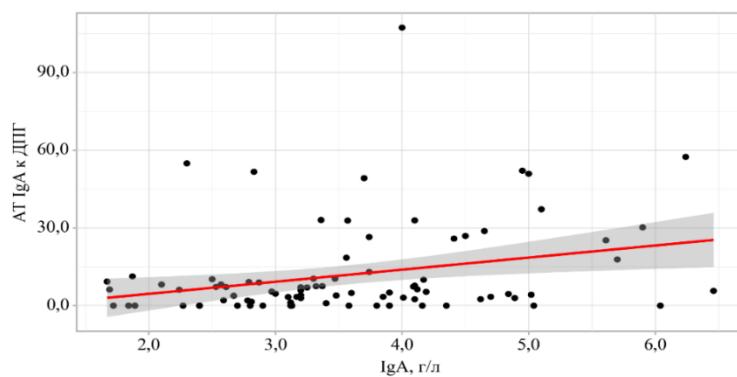


Рисунок 4 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость АТ ДПГ IgA от сывороточного IgA

Несмотря на видимые различия в клинической картине, оба варианта течения заболевания оказались статистически сопоставимыми по изучаемым параметрам. Эти наблюдения свидетельствуют о том, что выраженность симптоматики не всегда коррелирует с тяжестью патологического процесса при IgA-Н.

Полученные данные демонстрируют взаимосвязь между клиническими проявлениями и лабораторными показателями у пациентов с IgA-Н. Особого внимания заслуживают выявленные у больных основной группы выраженная ПУ и микрогематурия, которые в сочетании со стойким повышением АД свидетельствуют о высокой активности патологического процесса в почках.

Параллельно обнаружены значимые изменения иммунного статуса, в частности повышенный уровень сывороточного IgA, демонстрирующий прямую корреляционную зависимость с АТ ДПГ IgA.

Результаты исследования дают основание предполагать наличие общего патогенетического механизма, лежащего в основе как гиперреактивности слизистой оболочки кишечника, так и поражения почечной ткани.

Морфологическая характеристика IgA-нефропатии

Для морфологической верификации диагноза IgA-Н использовались образцы почечной ткани, полученные методом пункционной биопсии. В рамках исследования был применен комплексный подход, основанный на данных световой микроскопии и иммунофлюоресценции. Для стандартизированной оценки выраженности изменений в нефробиоптатах при светооптическом исследовании была применена Оксфордская классификация MEST-C.

При оценке основных светооптических изменений в пределах площади нефробиоптата в основной группе наблюдались как активные пролиферативные процессы, так и выраженные фиброзно-склеротические изменения, носящие необратимый характер. При этом статистически значимых межгрупповых различий выявлено не было.

Для проведения дополнительного сравнительного анализа в основной группе I и контрольной группе II были сформированы четыре подгруппы: А – наличие активных пролиферативных изменений (M1 и/или E1), независимо от наличия фиброзно-склеротических изменений (S1 и/или T1-2); Б – отсутствие активных пролиферативных изменений (M1 и/или E1), независимо от наличия фиброзно-склеротических изменений (S1 и/или T1-2); В – наличие необратимых фиброзно-склеротических изменений (S1 и/или T1-2), независимо от наличия активных пролиферативных изменений (M1 и/или E1); Г – отсутствие необратимых фиброзно-склеротических изменений (S1 и/или T1-2), независимо от наличия активных пролиферативных изменений (M1 и/или E1). Такой подход позволил оценить влияние АТ ДПГ IgA на каждый тип изменений нефробиоптата отдельно.

При сравнении подгрупп А и Б основной и контрольной групп статистически значимых различий получено не было ($p=0,503$) (Рисунок 5).

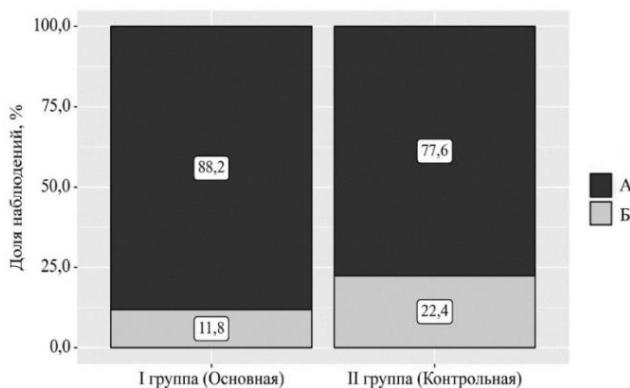


Рисунок 5 – Распределение активных пролиферативных изменений в исследуемых группах

При проведении сравнительного анализа подгрупп В и Г была обнаружена чёткая тенденция к более высокой распространённости необратимых светооптических изменений среди пациентов основной группы (82,4%)

относительно контрольной (56,9%). Наблюдаемое различие было близко к уровню статистической значимости ($p=0,059$), что отображено на Рисунке 6.

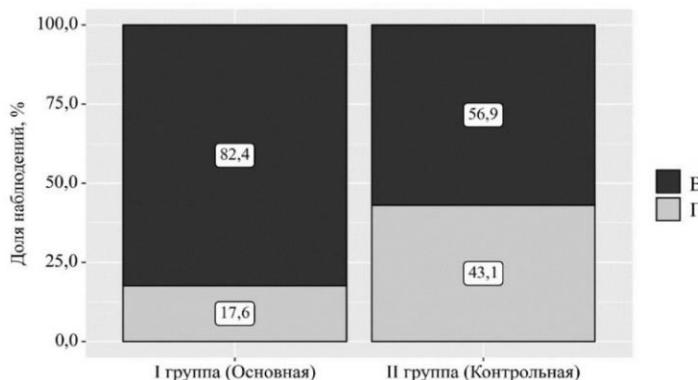


Рисунок 6 – Распределение необратимых фиброзно-склеротических изменений в исследуемых группах

На основании полученных результатов в подгруппах (основные подгруппы IВ и IГ; контрольные подгруппы IIВ и IIIГ) были рассчитаны следующие показатели клинической значимости.

Относительный риск (RR), величина которого составила 1,46 (0,8235 / 0,5647), показывает, что у пациентов основной подгруппы IВ риск развития необратимых изменений в 1,46 раза выше, чем у пациентов в контрольной подгруппе IIВ.

Отношение шансов (OR), рассчитанное как 3,60 ((14/3) / (48/37)), свидетельствует о том, что шансы возникновения необратимых изменений в основной подгруппе IВ превышают таковые в контрольной подгруппе IIВ в 3,60 раза.

Разность рисков (RD), равная 0,2588 (0,8235 - 0,5647), указывает на абсолютную разницу в риске между группами. Это означает, что абсолютный риск необратимых изменений в основной подгруппе IВ на 25,88 % выше, чем в контрольной подгруппе IIВ.

На основе разности рисков было определено количество пациентов, необходимое для нанесения вреда (NNH), которое составило примерно 4 (1 / 0,2588 ≈ 3,86). Данный показатель интерпретируется следующим образом: для того чтобы наблюдать один дополнительный случай необратимых изменений, необходимо, чтобы в основной подгруппе IВ находилось около 4 пациентов по сравнению с контрольной подгруппой IIВ.

Полученные результаты свидетельствуют о прямой связи между наличием АТ ДПГ IgA в сыворотке крови и увеличением частоты необратимых фиброзно-склеротических изменений в нефробиоптатах у пациентов с IgA-N. Таким образом, АТ ДПГ IgA могут рассматриваться в качестве потенциального биомаркера для прогнозирования прогрессирования и неблагоприятного прогноза IgA-N.

Оценка риска прогрессирования IgA-нефропатии

В ходе исследования для каждой группы был определен риск прогрессирования IgA-Н в течение 5 лет после биопсии (критерий: снижение рСКФ >50% или развитие ТПН). Расчет выполнялся с помощью шкалы International IgA-H Prediction Tool at biopsy – Adults и калькулятора Calculate by QxMD. Сравнение полученных прогностических показателей между группами приведено в Таблице 5.

Таблица 5 - Сравнение 5-летнего риска прогрессирования IgA-H

Показатель	I группа (основная)	II группа (контрольная)	p
Риск (%)	15,05 [9,32 – 20,91]	7,99 [4,97 – 11,73]	0,015*

*Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)*

Сравнение прогностических рисков выявило, что у пациентов основной группы вероятность снижения рСКФ >50% или прогрессирования до ТПН в течение 5 лет после биопсии (15,05% [9,32–20,91]) была статистически значимо выше, чем в группе контроля (7,99% [4,97–11,73]); ($p=0,015$).

Наличие АТ ДПГ IgA в сыворотке достоверно связано с увеличением пятилетнего риска прогрессирования IgA-Н, что указывает на его роль как значимого прогностического маркера. Таким образом, использование данного серологического показателя является клинически перспективным для более точной стратификации пациентов.

Морфологическая характеристика слизистой оболочки тонкого кишечника у пациентов с IgA-нефропатией

Положительные результаты серологического скрининга послужили основанием для проведения эзофагогастродуоденоскопии с биопсией слизистой оболочки ДПК у 12 пациентов основной группы.

Ни в одном случае эндоскопическая картина не соответствовала критериям глютеновой энтеропатии. Отсутствовали характерные макроскопические признаки, такие как сглаживание складок, их поперечная исчерченность, ячеистый или микронодулярный рисунок СОТК.

При морфологическом исследовании в 66,7% ($n=8$) случаев биоптаты слизистой кишечника имели нормальное строение, что по классификации Marsh-Oberhuber соответствовало стадии Marsh 0. У 33,3% ($n=4$) больных был выявлен межэпителиальный лимфоцитоз (Marsh 1), отражающий наличие незначительных и/или неспецифических структурных изменений СОТК.

Таким образом, несмотря на положительные результаты серологического скрининга, в отсутствие специфических морфологических изменений СОТК, диагноз ЦК пациентам I группы не был установлен.

Прогностическая модель определения вероятности обнаружения антител класса IgA к деамидированным пептидам глиадина у больных IgA-нефропатией

Для оценки вероятности выявления АТ ДПГ IgA у пациентов с IgA-Н методом бинарной логистической регрессии была построена прогностическая модель. В качестве предикторов в модели использовались уровень ПУ (г/л), САД (мм рт.ст.) и концентрация сывороточного IgA (г/л) на объеме выборки в 105 наблюдений. Полученная зависимость представлена уравнением (2):

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$$z = -13,396 + 1,020X_{\text{ПУ}} + 0,813X_{\text{IgA}} + 0,055X_{\text{САД}} \quad (2)$$

где Р – вероятность обнаружения АТ ДПГ IgA (%); z – значение логистической функции; $X_{\text{ПУ}}$ – протеинурия (г/л); X_{IgA} – сывороточный IgA (г/л); $X_{\text{САД}}$ – системическое артериальное давление (мм рт. ст.)

Полученная регрессионная модель с точки зрения соответствия прогнозируемых значений наблюдаемых при включении предикторов по сравнению с моделью без предикторов является статистически значимой ($p < 0,001$). Величина Псевдо- R^2 Найджелкерка составила 40,3%.

Анализ коэффициентов регрессии показал прямую корреляцию всех исследуемых предикторов (ПУ, САД и IgA) с вероятностью обнаружения АТ ДПГ IgA. Согласно модели, рост ПУ на 1 г/л ассоциирован с увеличением шансов выявления АТ ДПГ IgA в 2,774 раза. Повышение уровня сывороточного IgA на 1 г/л увеличивало вероятность положительного результата в 2,255 раза, а повышение САД на 1 мм рт. ст. – в 1,057 раза.

Связь исследуемых предикторов с вероятностью обнаружения АТ ДПГ IgA отражена в Таблице 6.

Таблица 6 – Связь прогностических факторов с выявлением АТ ДПГ IgA

Предиктор	Unadjusted		Adjusted	
	COR; 95% ДИ	p	AOR; 95% ДИ	p
ПУ, г/л	3,618; 1,562 – 8,373	0,003*	2,774; 1,111 – 6,931	0,029*
IgA, г/л	2,344; 1,366 – 4,023	0,002*	2,255; 1,271 – 3,999	0,005*
САД, мм рт.ст.	1,058; 1,016 – 1,102	0,007*	1,057; 1,005 – 1,112	0,030*

Примечание: * – влияние предиктора статистически значимо ($p < 0,05$)

На Рисунке 7 сопоставлены значения скорректированного отношения шансов с 95% ДИ для изучаемых факторов, вошедших в модель (2).

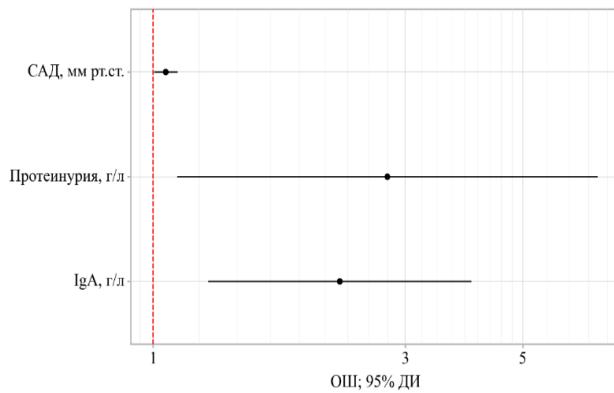


Рисунок 7 – Отношения шансов (ОШ) с 95% ДИ для исследуемых предикторов

ROC-анализ продемонстрировал дискриминационную способность регрессионной модели, результаты визуализированы на Рисунке 8.

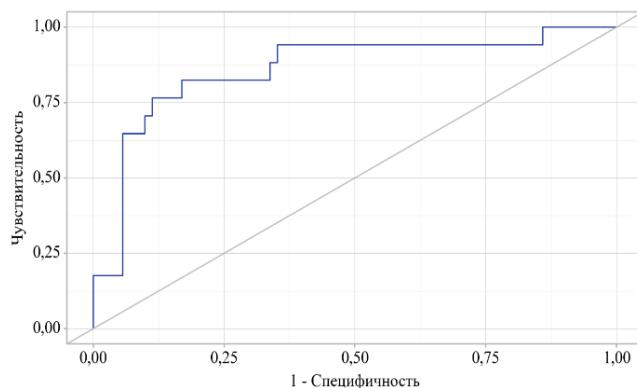


Рисунок 8 – ROC-кривая для модели прогнозирования вероятности обнаружения АТ IgA к ДПГ

Результаты ROC-анализа показали высокую дискриминационную способность модели, о чем свидетельствует площадь под кривой (AUC) 0,860 (95% ДИ: 0,744–0,976; $p < 0,001$).

Для определения клинически значимого порога прогнозирования использовался индекс Юдена. Согласно анализу, оптимальной точкой разделения (cut-off) является вероятность 19,5%. Значения, равные или превышающие данный порог, свидетельствуют о прогнозируемом наличии АТ ДПГ IgA. При этом чувствительность модели достигла 82,4%, а специфичность – 83,1%. Положительная прогностическая ценность составила 83; отрицательная прогностическая ценность 82,5.

Для демонстрации практической значимости prognosticной функции (2) в оценке вероятности обнаружения АТ IgA ДПГ у пациентов с IgA-Н ниже приведены два клинических случая.

Клинический случай 1

Пациент М., 18 лет, был госпитализирован в нефрологическое отделение для проведения биопсии почки и уточнения морфологической формы хронического гломерулонефрита. По результатам морфологического исследования был подтвержден диагноз IgA-нефропатии. Результаты морфологического исследования нефробиоптата позволили установить диагноз IgA-Н. При поступлении АД 110/70 мм рт. ст. При проведении лабораторного обследования показатели общего и биохимического анализов крови находились в пределах референсных значений. Данные, характеризующие азотовыделительную функцию почек, также соответствовали норме. Уровень сывороточного IgA – 3,6 г/л. В анализе мочи: эритроциты – 30 в поле зрения, ПУ – 0,2 г/л, СПУ – 0,3 г/сут. Ранее терапия иАПФ и иммуносупрессантами не проводилась. Расчет пятилетнего риска снижения рСКФ>50% или развития ТПН по шкале International IgA-H Prediction Tool at biopsy – Adults показал значение 3,04%. Для расчета вероятности обнаружения АТ ДПГ IgA по модели (2) были использованы следующие предикторы: протеинурия – 0,2 г/л. ($X_{\text{ПУ}} = 0,2$); уровень САД – 110 мм рт.ст. ($X_{\text{САД}} = 110$); сывороточный IgA – 3,6 г/л. ($X_{\text{IgA}} = 3,6$)

В результате подстановки данных в уравнение была получена вероятность 1,48%. Поскольку результат оказался ниже диагностического порога в 19,5%, был сделан вывод об отсутствии серопозитивности. Данное заключение впоследствии было подтверждено серологическим исследованием.

Клинический случай 2

Пациент Л., 46 лет. Госпитализирован в нефрологическое отделение в связи с персистенцией симптомов IgA-Н, диагноз которой ранее верифицирован морфологически. При поступлении АД 154/102 мм рт. ст. Биохимический анализ крови: креатинин 108 мкмоль/л, рСКФ по CKD-EPI 71,0 мл/мин/1,73м². Сывороточный IgA – 4,0 г/л. В клиническом анализе мочи: эритроциты 10 в п/зр, белок 1,32 г/л. СПУ 2,25 г/сут. На протяжении более 6 месяцев получал нефропротективную терапию иАПФ в максимально переносимых дозах. Пятилетний риск снижения рСКФ >50% или развития ТПН, рассчитанный с помощью международной валидированной шкалы International IgA-H Prediction Tool at biopsy – Adults, составил 19,29%. Для расчета вероятности обнаружения АТ ДПГ IgA по модели (2) были использованы следующие предикторы: протеинурия – 1,32 г/л. ($X_{\text{ПУ}} = 1,32$); уровень САД – 154 мм рт.ст. ($X_{\text{САД}} = 154$); сывороточный IgA – 4,0 г/л. ($X_{\text{IgA}} = 4,0$)

Подстановка значений в уравнение (2) показала вероятность выявления АТ ДПГ IgA 42,1%. Последующий серологический скрининг подтвердил данный прогноз, выявив повышенный уровень АТ ДПГ IgA (107,3 Ед/мл).

Разработанная прогностическая модель оценки вероятности обнаружения АТ ДПГ IgA в сыворотке крови у пациентов с IgA-Н, обладающая высокой чувствительностью и специфичностью, позволяет оптимизировать расходы на диагностику за счет целенаправленного отбора пациентов для серологического тестирования, усовершенствовать стратификацию риска прогрессирования IgA-Н, обеспечить персонализированный подход к ведению пациентов. Реализация

данной модели в клинической практике может повысить эффективность терапии и улучшить долгосрочные исходы у пациентов с IgA-Н.

Выводы

1. Среди пациентов с IgA-Н частота выявления АТ ДПГ IgA в сыворотке крови, включая случай двойной серопозитивности с АТ тТГ IgA, составляет 19% и представляет почти каждый 5 случай заболевания. Доминирующий тип АТ - АТ IgA к ДПГ (100%), тогда как АЭМ IgA во всей выборке оказались отрицательными.

2. Наличие выраженной ПУ и эритроцитурии в сочетании со стойкой АГ свидетельствует о высокой степени активности иммунновоспалительного процесса в почечной ткани у пациентов с IgA-Н, серопозитивных по АТ ДПГ IgA.

3. Наличие АТ ДПГ IgA в сыворотке крови ассоциировано с повышенным риском прогressирования IgA-Н в течение 5 лет после выполненной нефробиопсии, согласно расчетам с использованием международной шкалы International IgAN Prediction Tool at biopsy – Adults.

4. Морфологическая картина почечной ткани у серопозитивных по АТ ДПГ IgA больных IgA-Н отличается повышенной частотой встречаемости необратимых фиброзно-склеротических изменений.

5. Разработанная высокочувствительная и высокоспецифичная прогностическая модель определения вероятности выявления АТ ДПГ IgA у пациентов с IgA-Н способна реализовать персонифицированный клинический подход к диагностике и лечению IgA-Н.

Практические рекомендации

1. Включить тестирование на АТ ДПГ IgA в сыворотке крови в качестве стандартного компонента серологического обследования пациентов с IgA-Н.

2. Внедрить высокочувствительную и специфическую прогностическую модель для оценки индивидуального риска серопозитивности по АТ ДПГ IgA в сыворотке крови у пациентов с IgA-Н.

3. Использовать разработанную прогностическую модель для целенаправленного отбора пациентов с IgA-Н на тестирование с определением АТ ДПГ IgA в сыворотке крови с целью экономической эффективности диагностического процесса.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

Статьи в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ

1. Манцаева, М.Е. Клинико-диагностическое значение изолированного выявления антител класса IgA к деамидирированным пептидам глиадина у

- пациентов с IgA-нефропатией / **М.Е. Манцаева, Д.И. Корабельников, А.Г. Борисов** // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2025. - Т. 18, № 1. – С. 62-70
2. Манцаева, М.Е. Прогностическая модель определения серологических маркёров целиакии у пациентов с IgA-нефропатией / **М.Е. Манцаева, Д.И. Корабельников, А.Г. Борисов** // Клиническая медицина. – 2025. – Т. 103, № 6. – С. 457-462
 3. Корабельников, Д.И. IgA-нефропатия: прогнозирование рисков прогрессирования / Д.И. Корабельников, **М.Е. Манцаева** // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2025. – Т. 18, № 2. – С. 294-303
 4. Манцаева, М.Е. Способ обнаружения антител класса IgA к деамидирированным пептидам глиадина у пациентов с IgA-нефропатией / **М.Е. Манцаева, Д.И. Корабельников, А.Г. Борисов** // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2025. – Т. 20, № 3. – С. 96-100
 5. Корабельников, Д. И. Особенности структурных изменений почек при IgA-нефропатии с изолированным выявлением антител класса IgA к деамидирированным пептидам глиадина в сыворотке крови / Д.И. Корабельников, **М.Е. Манцаева, А.Г. Борисов** // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2025. – Т. 18, № 4. – С. 463-472
 6. Манцаева, М.Е. Распространенность и диагностическая значимость серологических маркеров целиакии у пациентов с IgA-нефропатией / **М.Е. Манцаева, А.Г. Борисов, С.В. Чернавский** // Фарматека. – 2022. – Т. 29, № 3. – С. 32-38.
 7. Манцаева, М.Е. IgA-нефропатия и целиакия: патогенетическая взаимосвязь заболеваний и возможности безглютеновой диеты / **М.Е. Манцаева, А.Г. Борисов, М.А. Смирнова, А.А. Стремоухов** // Лечащий врач. – 2021. - № 8. – С. 18-24.
 8. Манцаева, М. Е. Клиническое наблюдение: в фокусе IgA-нефропатия, ассоциированная с нарушением обмена глютена / **М. Е. Манцаева, А. Г. Борисов, А. А. Стремоухов** // Лечащий Врач. – 2021. – Т. 24, № 5. – С. 57–61.
 9. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2024685299 Российская Федерация. Программа для определения вероятности выявления серологических маркёров целиакии при IgA-нефропатии (базовая) (IgAN GlutenAB Check Light): 2024684782: Заявлено: 27.10.2024: опубликовано 27.10.2024 Бюл. № 11/ Ламоткин А.И., **Манцаева М.Е.**, Корабельников Д.И., Борисов А.Г.; правообладатель АНО ДПО «Московский медико-социальный институт им. Ф.П. Гааза». – Зарегистрировано в Реестре программ для ЭВМ.

Материалы конференций, конгрессов

10. Манцаева, М.Е. Нарушение обмена глютена и IgA-нефропатия у взрослых / **М.Е. Манцаева, А.Г. Борисов, А.А. Стремоухов** // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2021. – Т. 20, № S1 – С. 54–55.

11. Манцаева, М.Е. Клинико-лабораторное сравнение больных IgA-нефропатией в зависимости от маркёров целиакии / **М.Е. Манцаева**, А.Г. Борисов, А.А. Стремоухов // Сборник материалов научно-практической конференции, посвященной 100-летию ФГБУ «12 консультативно-диагностический центр» МО РФ. – М., 2021. – С. 63.
12. Манцаева, М.Е. Серологические маркёры целиакии у пациентов с IgA-нефропатией / **М.Е. Манцаева**, А.Г. Борисов, А.А. Стремоухов // Нефрология и дialis. – 2021. – Т. 23, № 4. – С. 562-563.
13. Манцаева, М.Е. Прогностическая модель выявления целиакийных антител у больных с IgA-нефропатией / **М.Е. Манцаева**, А.Г. Борисов, А.А. Стремоухов // Сборник материалов XIII Конференция молодых ученых с международным участием «Трансляционная медицина: возможное и реальное». – М., 2022. – 162–163.
14. Mantsaeva, M.E. Serological markers of celiac disease in patients with IgA-nephropathy: prevalence and diagnostic significance / **M.E. Mantsaeva**, A.G. Borisov, A.A. Stremoukhov // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2022. – Vol. 37 (suppl 3). – i161.

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АТ – антитела

АТ ДПГ IgA – антитела к деамидированным пептидам глиадина IgA

АТ тТГ IgA – антитела к тканевой трасглутаминазе IgA

АЭМ IgA – антитела к энтомозиу IgA

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДИ – доверительный интервал

ДПК – двенадцатiperстная кишка

ИК – иммунные комплексы

ПУ – протеинурия

рСКФ – расчётная скорость клубочковой фильтрации

САД – систолическое артериальное давление

СОТК – слизистая оболочка тонкого кишечника

СПУ – суточная протеинурия

ТПН – терминалная почечная недостаточность

ЦК – целиакия

Gd-IgA1 – галактозодефицитный иммуноглобулин А

IgA-Н – иммуноглобулин А нефропатия

MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) – лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми оболочками