

Автономная некоммерческая организация
дополнительного профессионального образования
«Московский медико-социальный институт имени Ф. П. Гааза»

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

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
кандидат медицинских наук, доцент
Корабельников Даниил Иванович

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
1.1 Актуальные представления об IgA-нефропатии	14
1.2 Эпидемиология IgA-нефропатии	18
1.3 Этиология и роль MALT-системы кишечника в патогенезе IgA-нефропатии	22
1.5 Сывороточные маркеры целиакии у пациентов с IgA-нефропатией	29
1.6 Предикторы прогрессирования IgA-нефропатии	38
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	45
2.1 Дизайн исследования	45
2.2 Общая характеристика больных	48
2.3 Методы исследования	52
2.3.1 Лабораторные методы исследования	52
2.3.2 Инструментальные методы исследования	54
2.3.3 Морфологические методы исследования	56
2.3.4 Прогнозирование риска прогрессирования IgA-нефропатии	60
2.4 Обработка статистических данных	60
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	63
3.1 Частота встречаемости сывороточных маркеров целиакии у пациентов с IgA-нефропатией	63
3.2 Особенности клинико-лабораторного течения IgA-нефропатии	64
3.3 Морфологическая характеристика IgA-нефропатии	72

3.4 Оценка риска прогрессирования IgA-нефропатии	75
3.5 Морфологическая характеристика слизистой оболочки тонкого кишечника у пациентов с IgA-нефропатией.....	76
3.6 Клиническое наблюдение	77
ГЛАВА 4. ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВЕРОЯТНОСТИ ОБНАРУЖЕНИЯ АНТИТЕЛ КЛАССА IGA К ДЕАМИДИРОВАННЫМ ПЕПТИДАМ ГЛИАДИНА У БОЛЬНЫХ IGA-НЕФРОПАТИЕЙ.....	83
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	88
ВЫВОДЫ	93
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	94
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	95
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	97

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Иммуноглобулин А-нефропатия (IgA-Н) – хроническое гломерулярное 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 высокочувствительных методов заместительной почечной терапии (ЗПТ) (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 гломерулярного 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 – мезангиальному 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 глютенom (Coppo R., 2015; Abbad L. et al., 2020).

Помимо случаев морфологически верифицированной целиакии (ЦК) (Costa S. et al., 2018; Nabura I. et al., 2019), у пациентов с IgA-Н наблюдается высокая частота бессимптомного носительства антител (АТ) IgA к деамидированным пептидам глиаина (АТ ДПГ IgA), АТ IgA к тканевой трансглутаминазе (АТ тТГ IgA), АТ IgA к эндомизию (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 (АГД) ассоциировано со снижением активности IgA-Н, 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-Н 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-Н в российской популяции.

Степень разработанности темы

Современный взгляд на патогенез IgA-Н базируется на ее ассоциации с инфекционно-воспалительными процессами слизистых оболочек. Согласно этой концепции, запуск гломерулярного 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 (ЦИК) и мезангиальных депозитах (Novak J. et al., 2008; Gesualdo L. et al. 2021).

Исследование Coppo R. et al. демонстрирует, что утрата 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-Н в отечественной литературе освещена не столь значимо.

В настоящее время в обозримой литературе имеется ряд работ, свидетельствующих о негативном влиянии глютена на клиническое течение IgA-Н (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 (Corpo 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 ДПП IgA, АТ тТГ IgA, АЭМ IgA среди пациентов с IgA-Н.

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

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

Задачи исследования

1. Установить частоту встречаемости и доминирующий тип выявляемых специфических АТ (АТ ДПП IgA, АТ тТГ IgA, АЭМ IgA) в сыворотке крови у пациентов с IgA-Н;

2. Исследовать активность IgA-Н у пациентов с доминирующим типом выявляемых специфических АТ (АТ ДПП IgA, АТ тТГ IgA, АЭМ IgA) в сыворотке крови с применением стандартных клинко-лабораторных и инструментальных методов диагностики;

3. Оценить риск прогрессирования IgA-Н у пациентов с доминирующим типом выявляемых специфических АТ (АТ ДПП IgA, АТ тТГ IgA, АЭМ IgA) в сыворотке крови с помощью международной валидированной шкалы International IgA-Н Prediction Tool at biopsy – Adults;

4. Изучить гистологические особенности почечной ткани у пациентов с IgA-Н и с доминирующим типом выявляемых специфических АТ (АТ ДПП IgA, АТ тТГ IgA, АЭМ IgA) в сыворотке крови;

5. Разработать способ определения вероятности выявления доминирующего типа специфических АТ (АТ ДПП IgA, АТ тТГ IgA, АЭМ IgA) в сыворотке крови у пациентов с IgA-Н.

Научная новизна

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

Впервые установлено, что обнаружение АТ ДПП IgA в сыворотке крови сопряжено с высокой клинико-лабораторной активностью IgA-Н 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-Н и наличием в сыворотке крови АТ ДПП 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 ДПП IgA в сыворотке крови у пациентов с IgA-Н.

Теоретическая и практическая значимость работы

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 пациентов и оптимизации терапии. В результате внедрения в клиническую практику этого инструмента можно ожидать улучшения долгосрочных почечных исходов у пациентов с IgA-Н.

Методология и методы диссертационного исследования

В рамках настоящей работы проведено одноцентровое проспективное сравнительное когортное контролируемое исследование. Исследуемая когорта состояла из пациентов с морфологически подтвержденной IgA-Н (n=105), разделенных на группы в зависимости от наличия АТ ДПГ IgA, АТ тТГ IgA, АЭМ IgA в сыворотке крови. Работа проводилась в период с сентября 2020 по май 2025 гг.

В ходе исследования применялся комплекс клинических, лабораторных и инструментальных методов. При сборе и анализе данных использовались качественные и количественные методы, включая статистическую обработку результатов с применением критериев достоверности для независимых выборок.

Основными методологическими подходами диссертационного исследования стали современные естественнонаучные принципы: проблемный, интегративный и системный. Научная база исследования сформирована на основе положений и достижений ведущих специалистов нефрологического и гастроэнтерологического профиля.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Среди пациентов с IgA-Н частота выявления АТ ДПП IgA в сыворотке крови, включая случай двойной серопозитивности с АТ тТГ IgA, составляет 19%.
2. Серопозитивность к АТ ДПП IgA в сыворотке крови ассоциирована с высокой клинико-лабораторной активностью IgA-Н, что подтверждается значимым повышением уровня артериального давления, выраженностью протеинурии и эритроцитурии.
3. Наличие АТ ДПП 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 ДПП 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 ДПП IgA у пациентов с IgA-Н способствует оптимизации диагностики, обеспечивает раннюю стратификацию риска и персонализацию терапевтических стратегий, позволяя улучшить долгосрочные почечные исходы.

Достоверность и обоснованность результатов исследования

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 объёма 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 АНО ДПО «Московский медико-социальный институт имени Ф. П. Гааза» и ФГБУ «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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Актуальные представления об IgA-нефропатии

Иммуноглобулин А-нефропатия (IgA-Н) – хроническая гломерулярная болезнь, связанная с воспалительным поражением почечных клубочков, опосредованным депозицией ИК, содержащих аберрантный секреторный иммуноглобулин А (IgA) и приводящая к развитию необратимых фибропластических изменений органа [2, 17, 18].

Впервые IgA-Н была описана врачом-морфологом Berger J. в 1968 году на основании 55 случаев нефропатии с идиопатическим отложением IgA в мезангии [27]. Для данного типа гломерулярного поражения автор предложил использовать термины «межкапиллярные депозиты IgA-IgG» или «нефропатия с мезангиальными депозитами IgA-IgG [26, 27]. Позже эти данные получили поддержку в нефрологическом сообществе, а работы Levy M. et al. и de Werra P. et al. подтвердили самостоятельность описанного морфологического варианта, который в настоящее время обозначается как мезангиальный IgA-гломерулонефрит или IgA-нефропатия [91, 156].

Термин «болезнь Берже» традиционно использовался для описания классической клинической картины IgA-Н, которая характеризовалась гематурией (включая макрогематурию), умеренной ПУ и относительно благоприятным прогнозом [6, 27].

В большинстве случаев дебют IgA-Н или её прогрессирование были связаны с инфекционными процессами верхних дыхательных путей. Эта закономерность привела к появлению широко используемого синонима болезни Берже – «синфарингитная гематурия». Данный термин подчеркивает характерную связь между инфекцией дыхательных путей и возникновением гематурии – одну из отличительных особенностей клинической картины IgA-Н [17].

Клинические проявления IgA-Н характеризуются значительной гетерогенностью, что затрудняет интерпретацию, впервые выявленного гломерулярного заболевания [2, 17].

По данным мировой литературы, клинические проявления IgA-Н варьируют от бессимптомной микрогематурии до быстро прогрессирующего гломерулонефрита (ГН). Как правило, дебют болезни проявляется изменениями в анализе мочи: микрогематурией и ПУ, а также хроническим нефритическим синдромом и/или эпизодом макрогематурии [2, 17, 18].

Ещё одним характерным лабораторным признаком IgA-Н является повышенный уровень сывороточного IgA (преимущественно полимерного IgA1), который наблюдается у 35–60% пациентов. Однако степень его повышения не коррелирует с тяжестью заболевания и его прогнозом [17].

Классификация Научного общества нефрологов России (НОНР) определяет три варианта клинического течения IgA-Н. Наиболее распространены классическая форма, сопровождающаяся повторной макрогематурией (30–50% случаев), и бессимптомная (30–40% случаев). К атипичному варианту относят случаи, сходные по проявлениям с другими гломерулопатиями, в частности, с болезнью минимальных изменений и IgA-депозитами в мезангии, острым повреждением почек на фоне макрогематурии или быстро прогрессирующим гломерулонефритом с полулуниями, при наличии мезангиальных депозитов IgA [17].

У пациентов молодого возраста макрогематурия нередко манифестирует одновременно с инфекционным процессом или вскоре после него (в первые 2–3 дня). Данный клинический фенотип отличается транзиторным характером АГ и, как правило, полностью обратимым нарушением почечной функции [17].

У пациентов старшей возрастной группы клиническая картина IgA-Н чаще характеризуется микрогематурией в сочетании с ПУ различной степени выраженности и/или АГ [17].

АГ наблюдается при высокоактивном течении IgA-Н, чаще в дебюте заболевания или в период обострения нефрита. Обычно она сочетается с ПУ или соответствует критериям нефритического синдрома. Кроме того, АГ ассоциирована с развитием нефроангиосклероза и атрофии канальцев, что подчеркивает её роль в прогрессировании структурных изменений в почках [17, 160].

Согласно данным Woo K. et al., неконтролируемая АГ приводит к развитию ТПН через 3 года, в то время как при контролируемой АГ этот процесс занимает около 8 лет [160].

В сравнении с европейскими и азиатскими когортами, IgA-Н в российской популяции отличается более выраженными морфологическими изменениями, которые отражают активный пролиферативный процесс. Это свидетельствует о более агрессивном течении заболевания у пациентов в России [5].

В современной нефрологии IgA-Н рассматривается не только в качестве идиопатической патологии, но и как ренальное проявление системных заболеваний. К их числу относятся пурпура Шенлейн-Геноха и системная красная волчанка [3, 136], а также персистирующие инфекции (HCV-инфекция, туберкулёз) [58, 78]. Кроме того, IgA-Н может ассоциироваться с тяжёлыми дерматологическими заболеваниями (псориаз, герпетиформный дерматит, ювенильный дерматомиозит) [118, 69, 99], патологией гепатобилиарной системы, включая цирроз печени различной этиологии [148], и воспалительными заболеваниями кишечника (целиакия, болезнь Крона, язвенный колит) [43, 23, 119].

«Камнем преткновения» является отсутствие патогмоничных клинических и морфологических признаков, позволяющих дифференцировать первичную IgA-Н от вторичной формы [2, 17]. В то же время ряд авторов утверждают, что к моменту нефробиопсии пациенты обычно имеют клинико-лабораторные признаки основного заболевания, что подчеркивает значимость тщательного сбора анамнеза, адекватной

интерпретации результатов проведенного обследования и возможности ранней дифференциальной диагностики [17, 18].

Выводы, сделанные Berger J. о доброкачественности клинического течения IgA-Н, в настоящее время пересматриваются [5, 132, 158]. Современные исследования указывают на гетерогенность группы IgA-Н и возможность атипичного и быстро прогрессирующего течения болезни [17, 18].

Неэффективная супрессия аутоиммунного воспаления в почечной ткани служит ключевым механизмом, запускающим необратимые фибропластические процессы и ведущим к прогрессирующей утрате функции почек [5, 17].

По данным различных исследований, IgA-Н является наиболее частой причиной ТПН, которая требует значительных экономических затрат на проведение ЗПТ методами диализа и трансплантации почки [44, 130].

В группе пациентов с IgA-Н частота ТПН достоверно выше, чем при мембранозной нефропатии: 19,2% против 4,3% ($p < 0,001$) [41]. При этом прогноз при IgA-Н зависит от тяжести состояния: у больных с массивной ПУ и/или гиперкреатининемией в 15–25% случаев ТПН регистрируется в первые 10 лет, а к 20-летнему рубежу ее кумулятивная частота возрастает до 20–30% [151].

Данные, представленные Soares M., свидетельствуют о том, что у 30–40% пациентов с IgA-Н наблюдается медленно прогрессирующее течение заболевания, которое в течение 20–30 лет завершается развитием ТПН [139].

Кроме того, возможность развития рецидива IgA-Н в почечном трансплантате, на что впервые указал Berger J., подтверждена результатами более поздних исследований [28]. Рецидивы в трансплантате наблюдаются в 20–60% случаев, при этом утрата функции трансплантата происходит в 1,3–16% случаев [42, 108].

IgA-Н представляет собой актуальную проблему современной медицины, требующую разработки методов ранней диагностики и

высокоэффективных лечебно-профилактических мероприятий. Основной целью таких мер является усиление контроля над аутоиммунным воспалением, лежащим в основе гломерулярного повреждения.

1.2 Эпидемиология IgA-нефропатии

IgA-Н является наиболее распространенной морфологической формой первичных гломерулопатий и диагностируется в 35,2–54,3% случаев поражения клубочкового аппарата почек [131, 166]. Заболеваемость IgA-Н в мире варьирует от 8–10 до 45 случаев на 1 млн населения в год [5, 140].

Результаты эпидемиологических исследований демонстрируют четкую зависимость распространенности IgA-Н от географического региона и расовой принадлежности [80, 87, 90, 107].

Наибольшая доля случаев IgA-Н отмечается в странах Восточной Азии, таких как Япония и Китай, где этот показатель достигает 47,4–54,3% среди всех гломерулопатий [166, 84]. В европейских популяциях заболевание имеет умеренную распространенность: в Великобритании – 39,0% [101], Чехии – 37,4% [97], Италии – 35,2% [131]. В то же время в регионах Центральной Африки, Южной Америки и Индии IgA-Н диагностируется значительно реже – с частотой от 0,7% до 6,3% согласно исследованиям [134, 75, 56].

Данные о распространенности IgA-Н в мире получены из региональных регистров биопсий почек и многоцентровых исследований (Таблица 1).

Таблица 1 – Распространенность IgA-Н в мире

IgA-Н (%)	Страна	Авторы
54,3	Китай	Zhou F. et al., 2009 [166]
45,2		Li L. et al., 2004 [92]
36,6		Pan X. et al., 2013 [121]
52,7	Франция	Moranne O. et al., 2008 [106]

IgA-H (%)	Страна	Авторы
50,7	Германия	Braun N. et al., 2011 [36]
47,4	Япония	Koyama, A. et al., 1999 [84]
43,2	Сингапур	Woo K. et al., 2010 [159]
39,0	Великобритания	McQuarrie E. et al., 2014 [101]
37,4	Чехия	Maixnerova D. et al., 2015 [97]
35,2	Италия	Schena F. et al., 1997 [131]

Согласно систематическому обзору Schena F. и соавт. [132], уровень заболеваемости IgA-H в азиатских странах существенно превышает аналогичные показатели в европейских популяциях. Так, в Японии регистрируется около 45 новых случаев на 1 млн населения в год [140], тогда как во Франции этот показатель составляет 31 случай на 1 млн населения в год [106].

Согласно эпидемиологическим исследованиям, ежегодная заболеваемость IgA-H среди американцев европейского происхождения достигает 21 случая на 1 млн населения [143].

Структура заболеваемости IgA-H в различных странах мира отражена в Таблице 2.

Таблица 2 - Заболеваемость IgA-H в мире

Заболеваемость (случай на 1 млн/год)	Страна	Авторы
39–45	Япония	Sugiyama H. et al., 2013 [140]
25–31	Франция	Moranne O. et al., 2008 [106]
21	США	Swaminathan S. et al., 2006 [143]
18	Сингапур	Woo K. et al., 2010 [159]
17,2	Германия	Braun N. et al., 2011 [36]

Заболеваемость (случай на 1 млн/год)	Страна	Авторы
11,6	Чехия	Maixnerova D. et al., 2015 [97]
8–10	Россия	Добронравов В. А. и соавт., 2019 [5]

По данным эпидемиологического исследования Willey C. et al., ежегодная заболеваемость IgA-Н в европейских странах составляет 0,76 на 100 000 пациентов всех возрастов, а распространенность – 2,53 на 10 000, варьируя от 1,14 в Испании до 5,98 в Литве. Распространенность IgA-Н в Европе, применительно к численности населения в 2021 году, составляет 47 027 случаев [158].

Схожие эпидемиологические данные были получены и в отечественных исследованиях. Так, проведенное крупное когортное исследование Добронравовым В. А. и соавт. показало, что в Российской Федерации распространенность IgA-Н среди всех морфологически подтвержденных первичных иммунных гломерулопатий составляет 31,7 %. Вместе с тем доля вновь выявленных случаев IgA-Н (2014–2019гг.) составляет 41,5% [5].

По данным Кузнецовой Т. С. и соавт., встречаемость IgA-Н среди взрослого населения в России достигает 4,76 случая на 100 000 населения. Наиболее часто заболеванию подвержены мужчины; распространенность IgA-Н в возрастных группах 21–40 лет и 41–60 лет составляет 40,0% и 44,4%, соответственно [8].

Эпидемиологические данные указывают, что IgA-Н способна манифестировать в широком возрастном диапазоне, однако наибольшая частота ее выявления приходится на молодой возраст (20–30 лет) [17, 54, 72].

К группе повышенного риска относятся мужчины азиатской и европеоидной расы. Так, среди лиц негроидной расы частота IgA-Н

составляет всего 0,7% [134]. В Японии соотношение среди больных мужчин и женщин составляет 2:1, в Северной Европе и США – 6:1, в России – 1:1 [1, 5].

По мнению ряда исследователей, истинная распространенность IgA-Н гораздо выше официальных данных. Вероятно, это обусловлено латентным течением заболевания и/или неадекватной интерпретацией результатов лабораторно-инструментального обследования, вследствие недостаточной осведомленности врачей. Немаловажно и то, что во многих развивающихся странах иммунофлюоресцентный метод стал применяться позже при проведении морфологического исследования нефробиоптата [132].

Кроме того, нефробиопсия выполняется не всем пациентам с подозрением на IgA-Н даже при наличии типичной клинικο-лабораторной картины. Во-первых, во многих регионах отсутствует техническая возможность и необходимые кадровые ресурсы. Во-вторых, отсутствие стандартизированных показаний к нефробиопсии и потенциальный риск осложнений откладывают морфологическое исследования.

По данным Добронравова В. А. и соавт. длительность симптомов до установления диагноза IgA-Н в среднем составляет 41 месяц [5].

Таким образом, указанные причины приводят к запоздалой диагностике, а при выполнении нефробиопсии – выявлению необратимых морфологических изменений почечной ткани, когда точки приложения для проведения активной терапии отсутствуют.

Так, в Сингапуре частота IgA-Н увеличилась с 42% до 45%, а в Корее – с 25,6% до 34,5% в связи с расширением показаний для пункционной нефробиопсии (персистирующая микрогематурия и/или ПУ менее 1,0 г/сут) [159, 39].

Значительные различия в распространенности и заболеваемости IgA-Н среди различных популяций, вероятно, связаны с отсутствием единого стандартизированного протокола обследования, четких критериев для

проведения нефробиопсии и неоднозначной интерпретации клинических проявлений гломерулярной болезни.

Таким образом, для снижения глобального бремени ТПН, развивающейся вследствие IgA-Н, необходим унифицированный подход к диагностике на ранних стадиях заболевания.

1.3 Этиология и роль MALT-системы кишечника в патогенезе

IgA-нефропатии

Несмотря на значительный прогресс в изучении IgA-Н, единая патогенетическая концепция, полностью раскрывающая механизмы развития гломерулярного повреждения, остается не установленной.

Так, обнаружение депозитов IgA в почечной ткани свидетельствует об иммунокомплексной природе заболевания. Однако существенное несоответствие между клиническими проявлениями, уровнем сывороточного IgA и интенсивностью его отложения в мезангии указывает на сложный мультифакториальный патогенез с участием различных факторов индивидуальной восприимчивости организма. Следовательно, одновременно может существовать несколько различных патогенетических механизмов, способных приводить к отложению депозитов IgA в мезангии и повреждению почечных клубочков [7].

Ключевым звеном патогенеза IgA-Н служит продукция дефектного («патогенного») IgA. Образующиеся в результате ИК обладают повышенной аффинностью к мезангию почечных клубочков, что и определяет их нефритогенный потенциал [7, 66, 129, 142].

К основным провоцирующим факторам развития IgA-Н относятся воспалительные заболевания верхних и нижних дыхательных путей, острые гастроэнтериты инфекционной и вирусной этиологии, инфекционно-воспалительные заболевания мочевыделительной системы, а также вакцинация и ультрафиолетовое излучение [2, 17, 129].

Кроме того, не исключается значительный вклад генетических факторов, детерминирующих развитие IgA-Н [17, 93, 145]. Как отмечают некоторые исследователи, предрасположенность к IgA-Н обусловлена носительством определенных локусов в системе HLA. В частности, локусы DQB1 и DRB1 принимают участие в процессе презентации антигена и ассоциированы с прогрессированием заболевания до ТПН [37, 73, 76].

Для семейных форм IgA-Н идентифицированы локусы на хромосомах 6q22–23 (IGAN1), 4q26–31 (IGAN2), 17q12–22 (IGAN3), 2q36 и 3p24–23, которые индуцируют развитие или восприимчивость к данной форме ГН [31, 67, 123].

Выделяют два подкласса IgA: IgA1 и IgA2. Установлено, что развитие IgA-Н обусловлено отложением в мезангии полимерного IgA1 [7]. Данная молекула содержит определенное количество О-связанных гликанов боковых цепей в шарнирной области, которые содержат N-ацетилгалактозамин, галактозу и сиаловую кислоту [61].

В патогенезе IgA-Н ключевую роль играет дефект галактозилирования в структуре О-гликана, вызванный молекулярной перестройкой шарнирного участка секреторного IgA (sIgA). Патологический процесс приводит к накоплению в молекуле IgA углеводных фрагментов, представленных исключительно N-ацетилгалактозамином без терминальных остатков галактозы и сиаловой кислоты [1, 35, 61, 68].

Следовательно, дефицит галактозы обуславливает экспозицию N-ацетилгалактозамина в качестве антигена, что стимулирует продукцию IgG-АТ к данному углеводному фрагменту. Образующиеся в результате ИК (IgG–IgA–sCD89) обладают нефритогенными свойствами. Благодаря высокой аффинности к рецепторам мезангиальных клеток данные комплексы депонируются в мезангии, запуская каскад воспалительных реакций и формирование характерного повреждения почечных клубочков [4, 25, 127].

Результаты ряда исследований демонстрируют, что повреждение почечной ткани может происходить как за счёт прямого взаимодействия IgA1

со специфическими рецепторами мезангиальных клеток – CD71 и sCD89, запускающих локальную воспалительную реакцию, так и за счёт активации классического, альтернативного или лектинового пути системы комплемента, что в совокупности формирует типичный морфологический профиль заболевания [85, 98, 162].

Так, Moura I. et al. утверждают, что у пациентов с IgA-Н уровень экспрессии рецептора CD71 имеет прямую корреляционную связь с тяжестью течения заболевания [110].

Прямое действие ИК на мезангиальную ткань в сочетании с повышенной активностью медиаторов воспаления и фиброза приводит не только к развитию мезангиальной пролиферации, но и к повреждению подоцитов и эпителия проксимальных канальцев с морфологическими проявлениями сегментарного склероза и тубулоинтерстициального фиброза, что клинически выражается нарастанием ПУ, снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и повышением АД [7, 96].

Установленная связь между IgA-Н и инфекционно-воспалительными процессами слизистых оболочек легла в основу современной патогенетической концепции, предполагающей ключевую роль активации мукозо-ассоциированной лимфоидной ткани (MALT) кишечника в развитии гломерулярного повреждения [4, 66].

MALT-система (mucosa-associated lymphoid tissue – лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми оболочками) – иммунная система, состоящая из диффузных не капсулированных лимфоидных образований, на которую влияют воспалительные процессы в органах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) или воздействие экзогенных факторов (инфекционные агенты, пищевые антигены) [16].

Развитие иммунопатологического процесса происходит в лимфоидной ткани, состоящей из Т- и В-лимфоцитов и плазматических клеток, расположенных в подслизистом слое стенки ЖКТ [16].

Синтез полимерного IgA в организме человека в основном осуществляется В-лимфоцитами, ассоциированными со слизистыми оболочками, с последующим образованием sIgA. Ключевая физиологическая функция sIgA заключается в реализации механизма иммунного исключения, которое обеспечивает нейтрализацию чужеродных агентов (патогенов и пищевых антигенов) и блокирует их проникновение в системный кровоток. Концентрация sIgA закономерно повышается в ответ на антигенную стимуляцию бактериального или пищевого происхождения [71].

О вовлеченности MALT-системы в патогенез IgA-Н свидетельствуют выявляемые нарушения в иммунном статусе. К их числу относятся повышение сывороточного уровня полимерного IgA1 ЦИК, содержащих IgA, что отражает количественные и функциональные изменения гуморального иммунитета [103].

Smith A. et al. считают снижение галактозилирования молекулы IgA1 маркером повышенной антигенной нагрузки на лимфоидную ткань слизистых оболочек. Это повышает адгезивные свойства Gd-IgA1 и способствует более лёгкой элиминации патогенов без формирования деструктивного воспаления. Таким образом, повышенное образование «патогенного» IgA1 при IgA-Н указывает на увеличение инфекционной нагрузки на MALT-систему слизистых оболочек [138].

По данным исследований, предпосылкой для избыточной продукции Gd-IgA1 является активация иммунного ответа слизистых оболочек, включая ЖКТ, и нарушение процессов секреции [4, 34, 63].

Согласно данной концепции, плазматические клетки СОТК являются одним из основных источников Gd-IgA1, который обнаруживают в составе ЦИК и мезангиальных депозитах почечных клубочков [114].

Некоторые авторы предполагают, что Т-клеточно-независимая активация В-лимфоцитов MALT-системы кишечника и выработка Gd-IgA1 опосредованы гиперстимуляцией Толл-подобного рецептора 9, причем хроническое воспаление кишечника имеет ключевую роль [112].

По мнению ряда других исследователей, для созревания IgA-секретирующих плазматических клеток MALT-системы необходимо участие факторов: активирующего фактора В-клеток (BAFF – (B-cell activating factor) или лиганда, индуцирующего пролиферацию (APRIL – (a proliferation-inducing ligand) [32].

Экспериментальные данные, полученные Zhai Y. et al., подтверждают клиническую значимость этих механизмов при IgA-Н. Исследователи установили чёткую корреляцию между повышенной концентрацией APRIL в сыворотке крови пациентов и рядом других лабораторных изменений: увеличением уровня Gd-IgA1, выраженной ПУ и снижением СКФ, что в совокупности является индикатором прогностически неблагоприятного течения IgA-Н [164].

Помимо структурных изменений, у пациентов с IgA-Н наблюдается нарушение связывания и выведения IgA1 [7]. В норме sIgA секретируется плазматическими клетками слизистых оболочек и экскретируется через них, не проникая в системный кровоток; катаболизируется в печени, связываясь с рецепторами гепатоцитов. Крупный размер ИК, содержащих Gd-IgA1, препятствует их захвату и клиренсу гепатоцитами. В результате эти комплексы персистируют в системном кровотоке с последующим отложением в мезангиальном матриксе [141].

Таким образом, помимо общепринятых концепций патогенеза IgA-Н, важную роль играет гиперпродукция Gd-IgA1, связанная с повышенной иммунной активностью на слизистых оболочках, включая MALT-систему кишечника. Это обуславливает научный интерес к IgA-Н с точки зрения энтероренальной оси.

1.4 Связь IgA-нефропатии с хроническими заболеваниями кишечника

В настоящее время установлено, что заболевания кишечника оказывают прямое влияние на развитие IgA-Н. Патогенетическая энтероренальная ось,

которая была выделена в результате ряда исследований, подчеркивает взаимосвязь между иммунным ответом кишечника и развитием гломерулярного заболевания [40, 48, 49, 50, 60, 66].

По мнению Monteiro R., нарушение взаимодействия кишечного иммунитета, микробиоты и рациона питания может приводить к выработке Gd-IgA1 [104].

Исследование Wang J. et al. установило, что Т-клеточно-опосредованная реакция слизистых оболочек провоцирует развитие выраженного кишечного воспаления и дисрегуляцию sIgA, что в конечном итоге инициирует развитие IgA-Н с ее характерным клиническим признаком – устойчивой микрогематурией [152].

Согласно результатам исследования Joher N. et al., выявлено 24 случая IgA-Н, ассоциированной с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) – болезнью Крона и язвенным колитом. У одного пациента дебют ВЗК отмечен через 9 месяцев после морфологической верификации IgA-Н, в остальных случаях развитие ВЗК предшествовало клиническим проявлениям IgA-Н (медиана периода наблюдения составила $9,0 \pm 6,0$ лет). Авторы отметили преобладание признаков мезангиальной пролиферации над фибропластическими изменениями по данным морфологического исследования почечной ткани у этих пациентов [77].

В ретроспективном исследовании Ambruzis J. et al., проанализированы протоколы нефробиопсий. IgA-Н была наиболее частой морфологической формой ХГН у 83 пациентов с ВЗК (45 случаев – болезнь Крона и 38 случаев – язвенный колит) [23].

Распространенность IgA-Н среди всех нефробиопсий, выполненных за один и тот же период, была достоверно выше у пациентов с ВЗК в анамнезе, чем в группе контроля (24% [20/83] vs. 8% [2734/33630]; $p < 0,001$) [23].

Схожие результаты были получены в исследовании Zhao L. et. al. Установлено, что у 66% больных с ВЗК при морфологическом исследовании нефробиоптата выявлены типичные гистологические признаки IgA-Н [165].

Исследование Rehnberg J. et al. показало повышенную частоту ВЗК до (2,53%) и после (4,95%) морфологической верификации IgA-Н. Авторы установили, что ВЗК повышает риск прогрессирования IgA-Н до ТПН – относительный риск (ОР) 1,84 (95% ДИ 1,33–2,55) [125].

Помимо хронического воспаления у пациентов с IgA-Н характерно повышение проницаемости кишечной стенки [83].

Davin J. et. al. выявили прямую корреляцию между повышенной проницаемостью кишечника для ^{51}Cr -этилендиаминтетрауксусной кислоты и уровнем IgA-содержащих ИК в крови у пациентов с IgA-Н [57].

Seikrit C. et al. подтвердили данные: у 54% пациентов с IgA-Н обнаружены признаки повышенной проницаемости тонкого кишечника [135].

Corro R. et al. впервые описали роль MALT-системы кишечника в патогенезе IgA-Н. Повреждение кишечного барьера и повышенное всасывание пищевых антигенов нарушают иммунологическую толерантность, что, в свою очередь, запускает каскад реакций: усиленный иммунный ответ, развитие субклинического воспаления в кишечнике и активацию синтеза Gd-IgA1, который депонируется в мезангии в составе ИК [50].

Особое значение в этой концепции имеет целиакия (ЦК), где глютен (основной этиологический фактор) повреждает СОТК, активируя иммунную систему кишечника [13, 22].

ЦК – аутоиммунное заболевание тонкого кишечника, характеризующееся гиперрегенераторной атрофией СОТК и специфическим серологическим ответом на употребление глютена у генетически предрасположенных лиц [22].

Нарушение всасывания питательных веществ возникает вследствие атрофии СОТК, а вовлечение других органов и систем обусловлено аутоиммунными процессами. Главным провоцирующим фактором является глютен (растительный белок злаковых), который не подвергается полному

гидролизу и обладает токсическим и иммуногенным действием [9, 13, 14, 15, 38].

По данным Collin P. et al. у пациентов с IgA-Н ЦК была диагностирована в 3,6% случаев (ранее или впервые), что значительно превышает предполагаемую распространенность последней в общей популяции (0,5–1%) [43].

По мнению исследователей, прямая корреляция между высокими титрами антиглиадиновых антител (АГА) и IgA в сыворотке крови объясняется гиперреактивностью IgA-продуцирующих В-лимфоцитов, подтверждая роль пищевых антигенов (включая глютен) в развитии гломерулярного заболевания [64, 65, 86].

Таким образом, хроническое воспаление, повышенная проницаемость кишечной стенки и воздействие пищевых антигенов, таких как глютен, способствуют активации иммунного ответа слизистых оболочек кишечника. Это приводит к синтезу Gd-IgA1, который депонируется в мезангии почек, формируя характерную морфологическую картину IgA-Н.

1.5 Сывороточные маркеры целиакии у пациентов с IgA-нефропатией

Связь IgA-Н с заболеваниями кишечника создала предпосылки для проведения экспериментальных и клинических исследований, направленных на разработку новых диагностических и терапевтических стратегий для лечения и профилактики IgA-Н [63].

Экспериментальное доказательство роли пищевых антигенов в развитии IgA-Н было получено в работе Emansipator S. et al. Ученые установили, что на мышинной модели введение в рацион экзогенных белков (яичного альбумина, ферритина и бычьего γ -глобулина) индуцирует образование в почках характерных мезангиальных депозитов IgA [59].

Согласно данным прошлых лет, у пациентов с IgA-Н без клинических и морфологических признаков глютеновой энтеропатии, в сыворотке крови часто выявляются АТ, специфичные для ЦК. Это свидетельствует о возможной роли пищевых антигенов в патогенезе гломерулярного заболевания [11, 21, 65, 86, 113, 120, 124].

Ассоциация IgA-Н с гистологически подтвержденной ЦК описана в литературе в формате клинических наблюдений [10, 52, 70, 137, 149, 150]. Влияние АГД на активность IgA-Н изучена в отдельных наблюдениях и в небольших неконтролируемых исследованиях [12, 47, 81, 161].

Так, Cheung C. et al., основываясь на собственных наблюдениях, предложили теорию, согласно которой повышенный иммунный ответ на глютен увеличивает проницаемость кишечника и способствует формированию нефритогенных ИК, которые способны депонироваться в мезангии почечных клубочков и повреждать их [40].

По мнению авторов, нарушение плотных контактов эпителиоцитов повышает абсорбцию пищевых антигенов (глутена). При этом транцитоз глиадиновых пептидов через кишечный барьер может быть опосредован sIgA. Пептиды глиадина интактно проникают в подслизистый слой, где фермент тканевая трансглутаминаза 2 (тТГ-2) их дезамидирует [40].

Дезамидированный глиадин поглощается антиген-презентирующими клетками (АПК) (дендритные клетки, макрофаги), взаимодействуя с CD4⁺ Т-лимфоцитами. Активированный клеточный иммунный ответ приводит к продукции провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли α (ФНО- α), интерферон гамма (ИФН- γ) и др.), вызывая атрофию СОТК, апоптоз эпителиальных клеток и дальнейшее повышение кишечной проницаемости. Параллельно стимулированный гуморальный иммунитет индуцирует продукцию АГА IgA и IgG и АТ тТГ-2 В-лимфоцитами MALT-системы [40].

Попадая в системный кровоток, АГА IgA формируют ЦИК с sCD89, которые впоследствии депонируются в мезангии. Повреждающее действие на клубочки реализуется через несколько механизмов: повышенную экспрессию

рецепторов CD71 и тТГ 2, активацию мезангиальных клеток и секрецию провоспалительных цитокинов [19, 40] (Рисунок 1).

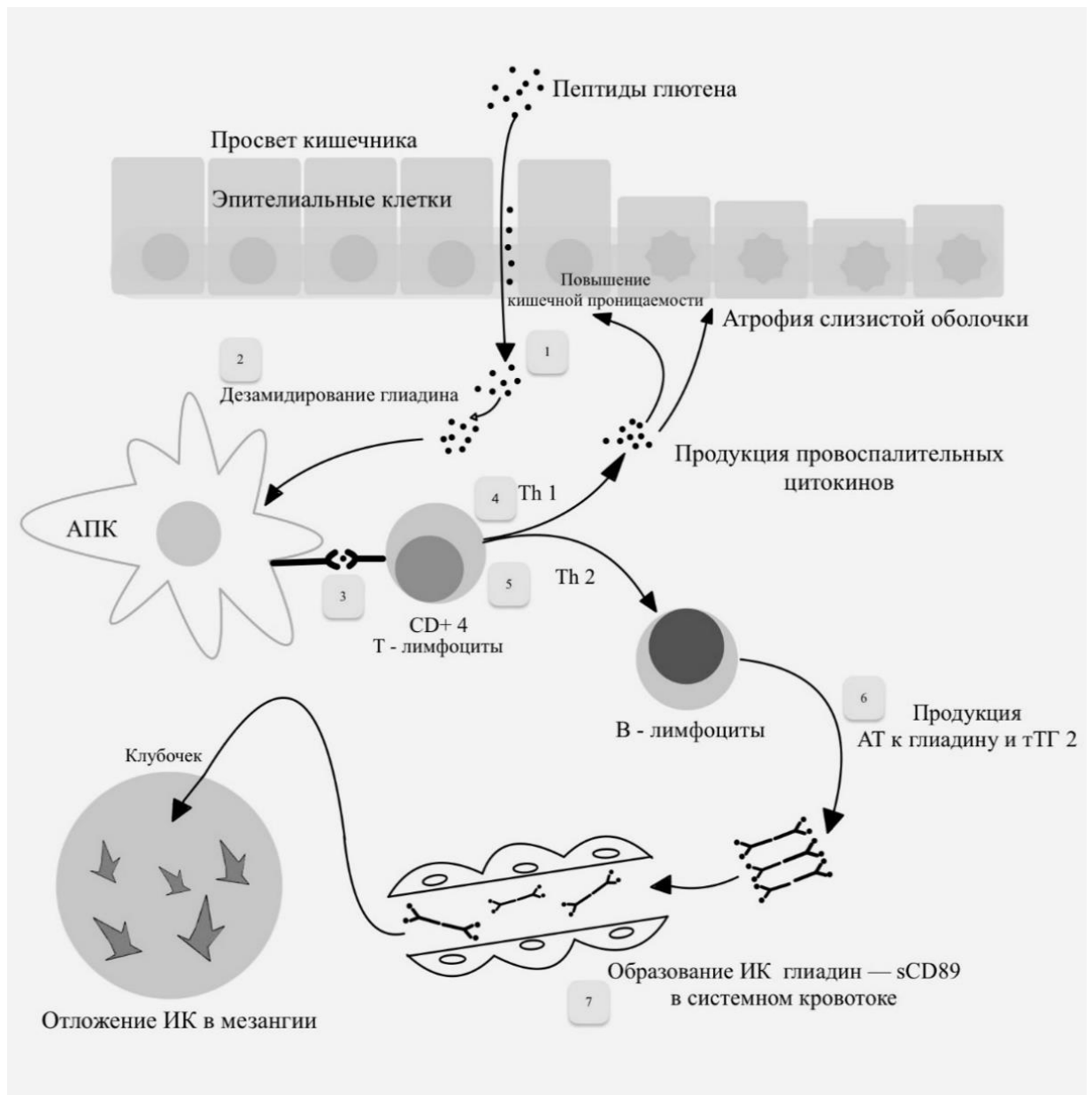


Рисунок 1 – Модель патогенетической связи IgA-N и ЦК

Примечание: АТ тТГ – антитела к тканевой трансглутаминазе 2; ИК – иммунные комплексы; АПК – антиген-презентирующие клетки (макрофаги; дендритные клетки); Th1 – Т-хелперы 1-го типа (ответственные за клеточный иммунитет); Th2 – Т-хелперы 2-го типа (обеспечивающие гуморальный иммунный ответ)

Подтверждением данной теории патогенеза IgA-Н является ряд исследований, указывающих на прямую корреляционную связь высокой концентрации АГА и сывороточного IgA. Авторы считают, что чрезмерное потребление глютена может инициировать IgA-Н или усугублять течение гломерулярного заболевания через гиперстимуляцию IgA-продуцирующих В-лимфоцитов [64, 65, 86].

Сорро R. et al. в экспериментальных условиях изучили роль глютена в индукции мезангиальных отложений IgA у мышей BALB/c. По сравнению с контрольной группой, уровень АГА IgA в сыворотке крови и мезангии почечных клубочков был значительно выше у особей, получавших глютен в составе корма [48].

В условиях *in vitro* те же авторы выявили лектиновые взаимодействия, посредством которых глютен связывается с мезангиальными клетками, вызывая их пролиферацию и активируя выработку цитокинов – ФНО-α и простагландина E2 [46].

По мнению ряда авторов, в патогенезе как IgA-Н, так и ЦК принимают участие IgA, тТГ 2 и рецептор трансферрина (CD71) [19]. При ЦК сверхэкспрессия CD71 и тТГ 2 на энтероцитах усиливает транцитоз ИК sIgA-глиадин [89]. Параллельно повышенная экспрессия CD71 и тТГ 2 в мезангии клубочков почек усиливает мезангиальные отложения IgA, формируя морфологическую картину IgA-Н [109, 111].

Berthelot C. et al. показали, что в условиях *in vivo* при отсутствии тТГ 2 депозиция IgA1 в мезангии почек снижается [29].

Экспериментальное исследование Papista K. et al. указало на участие глютена в патогенезе IgA-Н. Было установлено, что у животных на АГД подавлялась экспрессия рецепторов CD71 и тТГ 2, уменьшались мезангиальные депозиты IgA1 и степень гематурии, а в сыворотке крови и почечной ткани не обнаруживались ЦИК IgA1-sCD89 [122].

Ученые выявили, что степень тяжести и манифестация IgA-Н напрямую коррелировали с аффинностью связывания глиадина с sCD89. Параллельно

глютен стимулировал кишечную секрецию IgA1, инициируя воспалительный процесс и атрофические изменения в слизистой тонкой кишки. Наблюдалось прямое соответствие между уровнем АГА в крови и интенсивностью ПУ. Полное исключение глютена из рациона эффективно препятствовало формированию мезангиальных депозитов IgA1 и значительно снижало выраженность ПУ и гематурии [122].

Ludvigsson J. et al. показали, что у пациентов с ЦК риск развития ГН повышен вдвое, а потребность в ЗПТ (диализ или трансплантация почки) – почти втрое [94].

Welander A. et al. выявили почти трехкратное увеличение риска развития ТПН среди больных с ЦК [153]. Риск развития IgA-Н у этих пациентов повышен в три раза: ОР 3,03 (95% ДИ 1,22–7,56). По данным исследования IgA-Н диагностирована у 0,026% пациентов с ЦК vs. 0,008% в группе контроля [154].

Схожие результаты были получены исследовательской группой Wijarnpreecha K. et al. Авторы отметили, что у пациентов с ЦК риск развития IgA-Н и ТПН выше, чем у лиц без таковой: ОР IgA-Н 2,62 (95 % ДИ 1,27–5,42); ОР ТПН – 2,57 (95% ДИ 2,03–3,24) [157].

В исследовании Nurmi R. et al. отмечено, что у пациентов с ЦК ОР развития заболеваний почек составляет 1,85 (95% ДИ 1,12–3,03), ОР развития любой морфологической формы ГН 3,37 (95% ДИ 1,64–6,95), ОР развития IgA-Н 18,98 (95% ДИ 2,29–157,63) [116].

Противоположные данные получены Moeller S. et al. Авторы не выявили статистически значимой связи между IgA-Н и ЦК. Участников исследования разделили на три группы: пациенты с морфологически подтверждённой IgA-Н (n=99), пациенты с морфологически подтвержденной ЦК (n=30) и контрольная группа (n=96). Всем пациентам была проведена серологическая диагностика: АГА IgA/IgG, АТ ДПГ IgA/IgG, АТ тТГ IgA/IgG [102].

Статистически значимых межгрупповых различий АТ тТГ IgA ($p=0,60$); АТ ДПГ IgG ($p=0,99$); АТ ДПГ IgA ($p=0,45$) не установлено. Уровни АГА IgA/IgG, АТ ДПТ IgA/IgG, АТ тТГ IgA в группе пациентов с ЦК были достоверно выше по сравнению с контрольной группой и группой IgA-Н ($p < 0,001$ для всех сравнений) [102].

Сорро R. et al. на небольшой группе пациентов с IgA-Н ($n=29$) отметили положительное влияние АГД на клиническое течение IgA-Н. Лабораторно у больных отмечались персистирующая гематурия, ПУ и высокий уровень ЦИК IgA1 в сыворотке крови. Через 6 месяцев наблюдения АГД у больных зафиксированы нормальные значения ЦИК IgA1, АГА, снижение ПУ и гематурии [47].

По данным исследования Fornasieri A. et al. у 3,3% пациентов с IgA-Н ЦК была диагностирована на основании морфологического исследования СОТК и положительных результатов серологического исследования сыворотки крови (АГА IgA). На фоне АГД у них отмечено значительное снижение ПУ и гематурии. Авторы отмечают, что одному пациенту была выполнена повторная нефробиопсия, по результатам которой обнаружено заметное снижение мезангиальных отложений IgA и С3 [65].

В работе Nabura I. et al. приводится клиническое наблюдение 24-летнего пациента с морфологически подтверждённой IgA-Н, протекающей с нефротическим синдромом. В ходе обследования у больного были выявлены повышенный уровень печёночных трансаминаз и признаки железодефицитной анемии, что послужило основанием для подозрения на ЦК. Серологическое исследование показало положительные результаты по АГА IgA/IgG и АЭМ. Гистологическое исследование СОТК выявило изменения, соответствующие 3В стадии по классификации Marsh, что окончательно подтвердило диагноз ЦК. Пациенту была назначена комплексная терапия, включающая АГД, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) и пероральные формы железа. На фоне проводимого лечения в течение шести месяцев наблюдалась положительная

динамика: достигнута ремиссия нефротического синдрома, отмечено снижение титров специфических антител, а также улучшение лабораторных показателей [70].

Исследовательская группа Costa R. et al. продемонстрировала связь между IgA-Н и ЦК. Эта связь рассматривается с точки зрения иммунноопосредованного глютен-индуцированного механизма, который протекал при отсутствии классических маркеров ЦК: атрофии ворсин СОТК и специфичных для ЦК АТ в сыворотке крови [52].

В центре описанного клинического случая находился 39-летний мужчина, который обратился за медицинской помощью в связи с обострением муковисцидоза, ассоциированного с сахарным диабетом. При обследовании обращали на себя внимание гематурия, умеренная ПУ до 1 г/сут и нарушение функции почек – креатинин крови составил 1,5 мг/дл. По показаниям пациенту выполнена пункционная биопсия почки. Результат морфологического исследования позволил диагностировать IgA-Н. Гистологическая картина включала признаки мезангиальной и эндокapиллярной пролиферации (согласно Оксфордской классификации - M1 E1 S0 T0) [52].

Параллельно из-за жалоб на диспепсические явления (боль и дискомфорт в эпигастральной области, тошнота) было выполнено эндоскопическое исследование верхних отделов ЖКТ с биопсией СОТК (одна биопсия взята из луковицы двенадцатиперстной кишки (ДПК) и три биопсии из нисходящего отдела ДПК). При стандартном гистологическом исследовании с окрашиванием гематоксилином и эозином структура СОТК оказалась в пределах нормы, без признаков атрофии ворсин или повышения межэпителиальных лимфоцитов, характерных для классической ЦК. Серологическое исследование, направленное на выявление АЭМ и АТ тТГ IgA/IgG, также показало отрицательный результат. Таким образом, стандартные критерии диагностики ЦК отсутствовали [52].

Ключевым открытием авторов стало выявление методом двойной иммунофлюоресценции отложений тТГ-2 как в СОТК, так и мезангии почек. Этот метод, первоначально описанный Karponay-Szabo et al. [82], позволяет одновременно визуализировать различные белки и изучать их совместную локализацию. Важно отметить, что в нефробиоптатах отложения тТГ 2 топографически точно совпадали с мезангиальными отложениями IgA, что указывает на их возможную взаимосвязь в патогенезе IgA-Н [52].

Принимая во внимание высокую активность IgA-Н (гематурия, ПУ, пролиферативные изменения в нефробиоптате), пациенту была назначена иммуносупрессивная терапия глюкокортикостероидами (ГКС). В результате проводимой терапии отмечался положительный клинико-лабораторный ответ: ПУ снизилась до 0,1 г/сут, а мочевого осадок полностью нормализовался. В тот период диетические рекомендации не предполагали полное исключение глютена из рациона.

Однако, основываясь на обнаружении отложений тТГ 2 в кишечнике, авторы предположили, что эти отложения могут служить ранним иммунологическим предиктором потенциально развивающейся ЦК, даже при отсутствии серологических маркёров и видимой атрофии СОТК. Для проверки этой гипотезы через год пациенту была выполнена контрольная эндоскопия с биопсией СОТК, несмотря на отсутствие АТ тТГ IgA/IgG в сыворотке крови. Результаты повторного обследования оказались значимыми: выявлены морфологические изменения СОТК, соответствующие 2 стадии по классификации Marsh и характеризующиеся гиперплазией крипт при сохранной высоте ворсин. На основании этих данных пациенту впервые была назначена АГД [52].

Данный клинический случай подчеркивает наличие патогенетической связи между IgA-Н и ЦК, даже при отсутствии характерных признаков атрофии СОТК и отрицательных результатах тестов на сывороточные АТ, специфичные для ЦК. Проведение дальнейших исследований, направленных на выявление мезангиальных отложений тТГ-2 у значительной выборки

пациентов с IgA-Н, позволит определить, как часто IgA-Н развивается вследствие данного аутоиммунного механизма. Кроме того, такие исследования помогут установить, способна ли АГД положительно повлиять на течение и исход заболевания почек у этой категории пациентов [52, 115].

В исследовании Ots M. et al. впервые была предложена оценка уровня АГА в качестве дополнительного прогностического инструмента при IgA-Н. Полученные данные продемонстрировали четкие клинико-лабораторные взаимосвязи, где высокая концентрация АГА имела прямую зависимость от продолжительности заболевания, возраста пациентов и уровня АД [120].

В группе пациентов с высоким титром АГА наблюдалась выраженная почечная дисфункция: достоверно более низкая СКФ. При этом морфологическая картина в нефробиоптатах (оцененная по стандартным гистологическим показателям) статистически значимо не различалась между группами с высоким и низким уровнем АГА. Несмотря на отсутствие различий в основных морфологических параметрах, у пациентов с высоким титром АГА чаще выявлялась более выраженная степень интерстициального фиброза, которая коррелировала с двумя значимыми факторами прогрессирования: уровнем АД и величиной СПУ [120].

Признание роли мукозального иммунного ответа на экзогенные антигены в образовании дефектного IgA расширяет традиционные взгляды на патогенез IgA-Н. Данная концепция определяет две ключевые исследовательские задачи: во-первых, обнаружение патогномоничных признаков активации этого механизма, и во-вторых, поиск дополнительных критериев для прогнозирования исхода заболевания. Одним из таких потенциальных предикторов выступают АТ в сыворотке крови, специфичные для ЦК.

1.6 Предикторы прогрессирования IgA-нефропатии

Согласно рекомендациям KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes), критерием высокого риска прогрессирования IgA-Н служит стойкая ПУ свыше 1 г/сут после трёх месяцев терапии блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в адекватной, максимально переносимой дозировке [2].

Многочисленные исследования идентифицируют ПУ в качестве независимого предиктора ухудшения почечной функции и развития ТПН при IgA-Н [53, 126, 147]. Несмотря на важность разовых измерений, современные авторы акцентируют свое внимание на прогностическую ценность усредненного показателя ПУ (срПУ). Рассчитанный за период от 6 до 12 месяцев, данный параметр демонстрирует максимальную статистическую значимость в отношении долгосрочных почечных исходов [62, 87, 146].

Ключевым отличием IgA-Н от других форм хронического ГН является наличие прямой корреляции между уровнем ПУ свыше 1 г/сут и прогрессирующим снижением функции почек, оцениваемой по СКФ [105].

В рамках исследования VALIGA было отмечено, что срПУ менее 0,5 г/сут служит надежным индикатором благоприятного почечного прогноза по сравнению с срПУ в диапазоне 0,5–0,9 г/сут. [51].

Снижение экскреции белка в моче до уровня <1 г/сут является суррогатным маркером, указывающим на улучшение долгосрочного почечного прогноза у пациентов с IgA-Н. Однако стойкая ПУ в пределах 0,5–1 г/сут ассоциируется с повышенным риском прогрессирования заболевания [2].

Согласно данным Reich H. et al., темпы прогрессирования почечной дисфункции находятся в прямой корреляционной зависимости от степени ПУ. Наблюдения демонстрируют, что у пациентов с сохраняющейся ПУ свыше 3 г/сут скорость снижения СКФ в 25 раз превышает аналогичный

показатель у больных с уровнем ПУ менее 1 г/сут. При этом расчетная ежегодная потеря функции почек в этой группе достигает 8,6 мл/мин [126].

В исследовании Barbour S. J. et al. установлено, что такие клинические параметры, как выраженность ПУ, уровень контроля АД и исходное состояние почечной функции, обладают не только статистической значимостью, но и независимой прогностической ценностью в оценке риска неблагоприятного почечного исхода [24].

В результате анализа когорты пациентов с IgA-Н, характеризующейся неблагоприятным прогнозом и низкой 10-летней почечной выживаемостью, Сорро R. et al. идентифицировали три ключевых предиктора быстрого прогрессирования заболевания: повышенную концентрацию сывороточного креатинина при постановке диагноза, АГ в анамнезе и ПУ нефротического уровня (свыше 3,5 г/сут) [45].

Исследование Berthoux F. et al. дало количественную оценку влияния АГ на долгосрочный прогноз IgA-Н. Так, наличие АГ в дебюте IgA-Н, ассоциировалось с 15% риском достижения комбинированной конечной точки (смерть или потребность в диализе) в течение 10 лет. Отсутствие АГ в дебюте IgA-Н снижало этот риск до 3% ($<0,0001$), что подчеркивает важность исходного состояния сердечно-сосудистой системы. У пациентов с контролируемой АГ 10-летний риск неблагоприятного исхода был минимальный – всего 1%, тогда как у пациентов с неконтролируемой АГ этот риск составил 19% ($<0,0001$) [30].

В исследовании Bobart S. et al. была проанализирована прогностическая роль микрогематурии при IgA-Н. Анализ данных с поправкой на длительность наблюдения, уровень ПУ и степень интерстициального фиброза/атрофии канальцев (Т) выявил, что тяжесть микрогематурии является независимым предиктором прогрессирования IgA-Н. Так, каждое увеличение выраженности микрогематурии было ассоциировано с достоверным ежегодным снижением СКФ на 0,81 мл/мин/1,73 м² (95% ДИ: 1,44–0,19; $p=0,01$). При этом в группе с выраженной микрогематурией (≥ 21

эритроцит в поле зрения) скорость снижения СКФ достигала 3,99 мл/мин/1,73 м² в год (95% ДИ: 6,94–1,05; $p=0,008$) [33].

Многофакторный регрессионный анализ, выполненный Weng M. et al. идентифицировал независимые предикторы достижения комбинированных конечных точек (50% снижение рСКФ или развитие ТПН): персистенция микрогематурии в течение наблюдения (ОР: 0,004 [95% ДИ: 0,001–0,008]; $p=0,010$); гипоальбуминемия (ОР: 0,845 [95% ДИ: 0,716–0,998]; $p=0,047$); исходно низкая рСКФ (ОР: 0,959 [95% ДИ: 0,927–0,992]; $p=0,017$) и необратимые морфологические изменения в ткани почки (T1-T2) (ОР: 12,038 [95% ДИ: 3,074–47,136]; $p<0,001$) [155].

Исследование Добронравова В. А. и соавт. выделило комплекс клинико-морфологических предикторов неблагоприятного течения IgA-Н у российских пациентов. Стратификация риска при IgA-Н включает не только гистологические критерии (такие как выраженный интерстициальный фиброз (T2) или наличие полулуний), но и ряд неморфологических факторов. К числу значимых демографических характеристик относился мужской пол и молодой возраст пациентов, а среди клинических параметров – АГ (оцениваемая по среднему АД) и снижение рСКФ, выявленные на момент верификации диагноза [5].

Для точной стратификации индивидуального риска развития ТПН Tanaka S. et al. разработали и валидировали прогностическую балльную модель. Она включает клинические показатели на момент нефробиопсии: уровень СПУ и рСКФ, а также гистологические переменные: мезангиальная пролиферация (M), сегментарный склероз (S) и T. Каждому фактору присваивается определенный балл. Расчет суммарного балла риска позволяет оценить вероятность ТПН. Так, исследование авторской группы показало, что увеличение суммарного балла на 1 пункт повышает риск ТПН в 1,33 раза [95% ДИ: 1,18–1,50] [144].

Исследование Schimpf J. et al. выявило значимые связи между гистопатологическими признаками по Оксфордской классификации (MEST-

С) и клиническим течением IgA-Н. Анализ показал, что M1 коррелировала с ускоренным ежегодным снижением СКФ ($5,06 \pm 5,17$ мл/мин/1,73 м² против $0,79 \pm 4,50$ мл/мин/1,73 м² в группе M0; $p = 0,002$). T1/2 ассоциировались с исходно более низкими показателями функции почек ($45,2 \pm 15,7$ мл/мин/1,73 м² против $74,6 \pm 28,2$ мл/мин/1,73 м² при T0; $p < 0,0001$). При этом S и эндочапиллярная пролиферация (E) не продемонстрировали статистически значимого влияния на клинические исходы [133].

В работе Sorro R. et al. гистологические параметры M, S и T определены как независимые предикторы прогрессирующего снижения почечной функции. Особый клинический интерес представляет связь E с уровнем ПУ на момент проведения биопсии. Важно, что данный морфологический маркер идентифицирован как самостоятельный фактор риска прогрессирования заболевания у пациентов с минимальной ПУ ($< 0,5$ г/сут), что свидетельствует о его высокой прогностической ценности на ранних стадиях IgA-Н при отсутствии выраженного мочевого синдрома [51].

При снижении рСКФ ниже 30 мл/мин/1,73 м² M и T остаются независимыми предикторами негативного прогноза IgA-Н. Кроме того, M и E ассоциированы с нарастанием ПУ до 1–2 г/сут, что отражает их связь с активностью иммунного процесса и повреждения клубочкового аппарата почек [51].

Yau T. et al. установили, что гистологические изменения, выявленные при нефробиопсии, а именно T0, T1 и T2 – являются значимыми факторами, ассоциированными с достижением комбинированной конечной точки (50% снижение СКФ или развитие ТПН). Анализ показал выраженную градацию риска в зависимости от тяжести гистологических изменений: первичной конечной точки достигали только 6% пациентов с T0, 29% пациентов с T1 и 50% пациентов с T2 ($p = 0,002$). Эта зависимость отразилась и на долгосрочной почечной выживаемости: 10-летняя почечная выживаемость составила 100% для пациентов с T0, 50% для пациентов с T1 и 17% для пациентов с T2 ($p < 0,001$). Результаты демонстрируют, что степень

тубулоинтерстициального повреждения напрямую определяет долгосрочный прогноз IgA-Н [163].

В рамках мета-анализа Lv J. et al. оценивалась прогностическая значимость гистопатологических параметров при IgA-Н в отношении неблагоприятных почечных исходов. Исследование установило достоверную связь между гистологическими параметрами M1, S1 и T1/2 и вероятностью развития ТПН. Количественная оценка продемонстрировала, что наличие M1 ассоциировалось с повышением риска ТПН в 0,6 раз (95% ДИ: 0,5–0,8; $p < 0,001$), S1 увеличивал риск в 1,8 раз (95% ДИ: 1,4–2,4; $p < 0,001$), тогда как наличие T1/2 сопровождалось наиболее значительным ростом риска – в 3,2 раза (95% ДИ: 1,8–5,6; $p < 0,001$) [95].

Данные Alamartine E. et al. также подчеркивают важность гистологической оценки для прогноза почечной выживаемости. Авторы подтвердили, что такие переменные как T0/T1/T2 ($p < 0,001$), S0/S1 ($p = 0,003$) и E0/E1 ($p = 0,007$), являются независимыми предикторами неблагоприятного почечного исхода (низкой почечной выживаемости). Корреляционный анализ клинико-морфологических данных показал, что большинство значимых гистологических параметров, за исключением M, ассоциировались с существенным снижением рСКФ и высоким уровнем ПУ [20].

Так, для E1 уровень ПУ составлял $1,85 \pm 1,91$ г/сут. ($p = 0,003$), а рСКФ – 56 ± 35 мл/мин/1,73 м² ($p = 0,007$); для S1 - ПУ $1,89 \pm 1,65$ г/сут. ($p = 0,001$), рСКФ – 62 ± 32 мл/мин/1,73 м² ($p = 0,001$). Наиболее тяжелые изменения (T2) ассоциировались с выраженной ПУ $3,55 \pm 1,96$ г/сут. ($p = 0,001$) и значительным снижением функции почек – рСКФ 26 ± 23 мл/мин/1,73 м² ($p = 0,001$). Кроме того, наличие АГ у пациентов статистически значимо чаще отмечалось при гистологических признаках S1 и T2 [20].

В настоящее время возможности точного прогнозирования риска прогрессирования IgA-Н на индивидуальном уровне остаются весьма ограниченными. Существующие клинические и лабораторные параметры

часто недостаточны для надежного прогнозирования течения заболевания у конкретного пациента.

Дальнейшие исследования, сфокусированные на оценке применения дополнительных биомаркеров (сывороточных, мочевых, генетических) и других инструментов стратификации риска (усовершенствованные математические модели, алгоритмы анализа больших данных), могут существенно улучшить точность прогнозирования, результаты лечения и долгосрочные исходы пациентов с IgA-Н. Создание унифицированной валидированной системы стратификации риска прогрессирования IgA-Н может значительно улучшить прогнозирование исходов гломерулярного заболевания. Такой инструмент позволит не только более точно информировать пациентов об их долгосрочном прогнозе и потенциальных исходах, но и определит индивидуально адаптированную, оптимальную стратегию лечения на ранних стадиях болезни. Внедрение подобного инструмента позволит реализовать персонализированное ведение пациентов, которое учитывает индивидуальные особенности, профиль рисков и клинические характеристики заболевания у каждого конкретного больного.

На основании анализа данных, полученных в ходе ранее проведённых экспериментальных и клинических исследований, можно сделать вывод о существовании патогенетической энтероренальной оси. Эта ось опосредует развитие IgA-Н, причем заболеваниям или состояниям, сопровождающимся клинически явным или субклиническим воспалением кишечника, отводится ключевая роль в инициации и поддержании патологического процесса.

Особый интерес для научного сообщества представляет ассоциация IgA-Н не только с морфологически подтверждённой ЦК, но и с бессимптомным носительством АТ, специфичных для нее. В исследованиях, посвящённых изучению влияния пищевых факторов на иммунный ответ слизистых оболочек у пациентов с IgA-Н, глютен рассматривается как

триггерный фактор. Он способен инициировать развитие ГН либо усугублять течение существующего гломерулярного заболевания, вероятно, через механизмы молекулярной мимикрии и усиления кишечной проницаемости.

Согласно данным литературы, наличие в крови АТ, ассоциированных с ЦК, коррелирует с более тяжёлым клиническим течением IgA-Н, что проявляется выраженной ПУ и гематурией. Эти показатели отражают активность основного заболевания и интенсивность иммунного воспаления в клубочках, что потенциально ускоряет прогрессирование почечной дисфункции. Примечательно, что назначение АГД даже при отсутствии морфологически подтверждённой ЦК, но при наличии соответствующих маркеров, демонстрирует положительный эффект. Этот эффект выражается в снижении активности мочевого синдрома.

В контексте поиска путей улучшения клинического течения IgA-Н научный интерес сосредоточен на разработке дополнительных методов ранней диагностики (включая серологический скрининг на ЦК), профилактики и новых терапевтических подходов. Эти подходы направлены на модуляцию активности MALT-системы кишечника, являющейся ключевым звеном энтероренальной оси. Изучение способов влияния на кишечный иммунитет открывает новые перспективы для создания стратегий, способных замедлить прогрессирование IgA-Н, улучшить контроль над иммунным воспалением, и в конечном итоге улучшить исход и повысить качество жизни пациентов с IgA-Н.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

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

Протокол диссертационного исследования был одобрен локальным этическим комитетом АНО ДПО «Московский медико-социальный институт имени Ф. П. Гааза» и независимым этическим комитетом ФГБУ «ГВКГ имени академика Н. Н. Бурденко» Минобороны России.

От каждого пациента было получено письменное информированное согласие на использование персональных данных.

Дизайн исследования представлен как одноцентровое проспективное сравнительное контролируемое когортное исследование. В него включались пациенты от 18 до 64 лет с морфологически подтвержденной IgA-Н, находившиеся на лечении в нефрологическом отделении ФГБУ «ГВКГ имени академика Н. Н. Бурденко» Минобороны России с сентября 2020 г. по май 2025 г.

Критерии включения больного в исследование:

1. Пациенты обоего пола ≥ 18 лет;
2. Морфологически подтвержденная IgA-Н;
3. Подписанное информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии невключения:

1. СКФ по СКД-ЕPI < 15 мл/мин/1,73м²;
2. Атипичные формы IgA-Н;

3. Пациенты на заместительной почечной терапии (программный гемодиализ, перитонеальный диализ, трансплантированная почка);
4. Наличие у пациента тяжелых соматических заболеваний в стадии декомпенсации или обострения, онкологических и психических заболеваний;
5. Отсутствие подписанного больным информированного согласия.

Критерии исключения:

1. Положительный тест на беременность и период лактации.
2. Индивидуальное решение пациента о прекращении участия в исследовании на любом его этапе.

Дизайн исследования представлен на Рисунке 2.



Рисунок 2 – Дизайн исследования

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

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-Н; характеристику ведущего клинического синдрома в дебюте заболевания, эпизодов макрогематурии, а также информацию о текущей и ранее проводимой лекарственной терапии.

Всем участникам исследования проводили комплексное лабораторное обследование, включавшее: клинический анализ крови, исследование утренней порции мочи с количественной оценкой ПУ и эритроцитурии, биохимический анализ суточной мочи для определения уровня ПУ, стандартный биохимический анализ крови с расчетом СКФ по формуле СКД-ЕРІ, иммунохимическое исследование сыворотки крови с определением концентраций иммуноглобулинов (А, М, G) и компонентов системы комплемента (С3, С4). Всем участникам исследования проводилось серологическое тестирование с определением следующих иммунологических показателей в сыворотке крови: АТ ДПГ IgA, АТ тТГ IgA, АЭМ IgA.

Инструментальные методы включали измерение артериального давления и ультразвуковое исследование почек. Пациентам без установленного диагноза IgA-Н ранее, выполняли пункционную биопсию почки с морфологическим исследованием нефробиоптата. Пациентам основной группы было выполнено эндоскопическое исследование с забором

биоптатов слизистой оболочки ДПК и последующим гистологическим исследованием.

2.2 Общая характеристика больных

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).

Демографические характеристики (возраст и пол) были подвергнуты сравнительному анализу в исследуемых группах, а их распределение демонстрируют данные Таблицы 3.

Таблица 3 – Распределение по возрасту и полу в группах

Показатель	I группа (основная)	II группа (контрольная)
Возраст, лет ($M \pm SD$)	$35,59 \pm 10,20$	$35,46 \pm 9,62$
Количество (n); (м/ж, %)	(20/0); 100/0	(72/13); 84,7/15,3

Обе группы исследования преимущественно состояли из пациентов мужского пола, что согласуется с типичным для IgA-Н гендерным распределением в общей популяции.

Возрастная структура когорты на момент включения в исследование отображена на Рисунке 3.

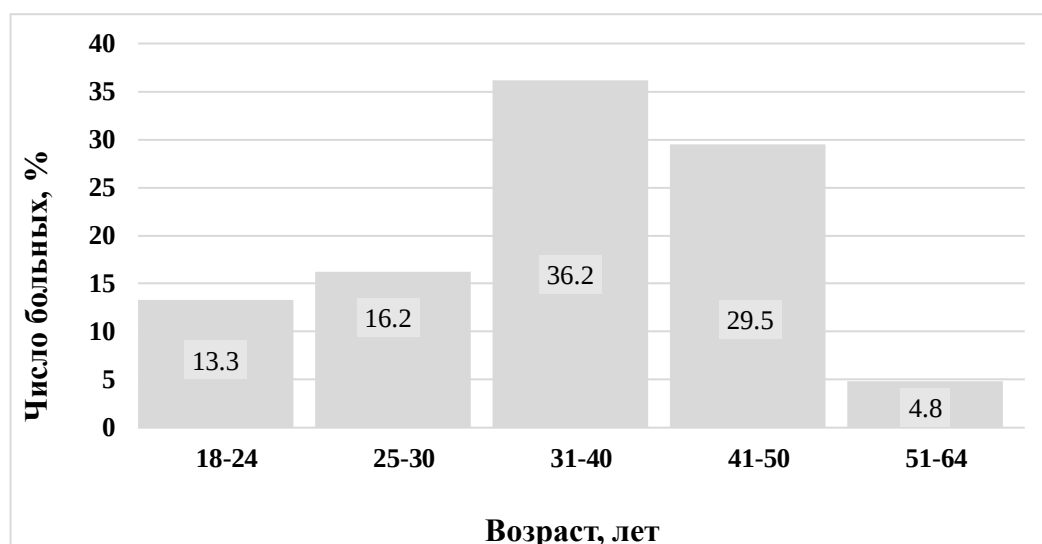


Рисунок 3 – Возрастная структура когорты пациентов с IgA-N

Согласно полученным данным, наибольшая часть пациентов в исследовании относилась к возрастной группе 31–40 лет.

Медиана возраста дебюта IgA-N в обеих группа отражена в Таблице 4 и приходится преимущественно на второе и третье десятилетие жизни, что соответствует типичному возрастному признаку для данного заболевания.

Таблица 4 – Возраст дебюта IgA-N

Показатель	I группа (основная)	II группа (контрольная)
Возраст дебюта, лет;	30 [27 – 38]	30 [23 – 36]

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.

Из общего числа пациентов 47 человек (44,7%) были госпитализированы в стационарное лечебное учреждение в связи с персистенцией клинических симптомов IgA-N, а 58 человек (55,3%) – для

проведения пункционной нефробиопсии с целью морфологической верификации формы ХГН.

Диагноз ХГН (морфологически не верифицированный) в 42,9% случаев был установлен на основании данных клинико-лабораторных и инструментальных исследований, проведенных в ходе углубленного медицинского обследования. Подозрение на ХГН у врачей возникало во время госпитализаций, связанных с респираторными инфекциями (17,1% случаев), дебютом АГ (11,4% случаев) и другими заболеваниями (28,6% случаев). Все эти случаи потребовали дополнительного обследования в специализированном нефрологическом отделении многопрофильного стационара.

Среди обследованных пациентов наиболее распространенными неспецифическими симптомами являлись дискомфорт в поясничной области (42,7%); головная боль, ассоциированная с повышением АД (31,5%); периферические отеки различной локализации (27%); изменение окраски мочи по типу «синфарингитной» гематурии (25,8%); общая слабость (18%) (Рисунок 4).

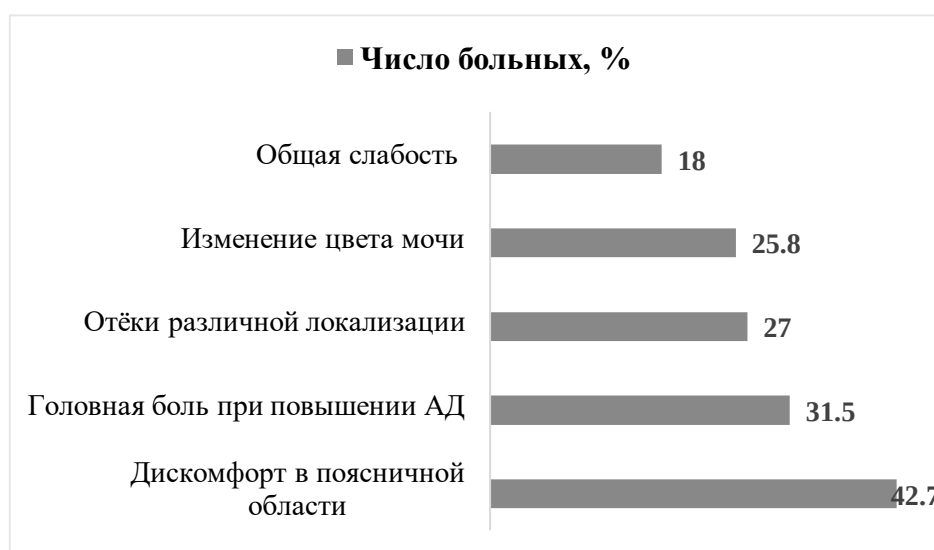


Рисунок 4 – Неспецифические симптомы у обследованных больных IgA-Н

Анализ потенциальных провоцирующих факторов выявил спектр заболеваний, ассоциированных с манифестацией или обострением IgA-Н. Согласно полученным данным, наиболее значимыми провоцирующими агентами выступали: инфекции респираторного тракта (31,4% – ОРВИ, 4,8% – пневмония), острый тонзиллит (14,3%), вакцинация (3,8%) и герпесвирусная инфекция (0,9%).

Графическое представление частоты встречаемости различных провоцирующих факторов продемонстрировано на Рисунке 5.

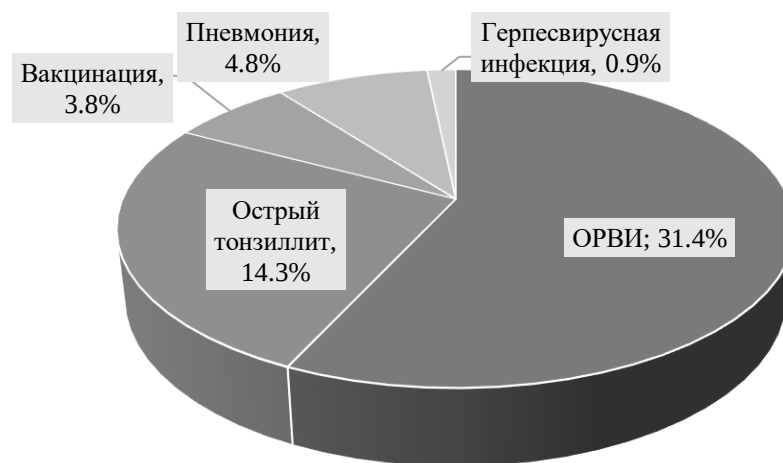


Рисунок 5 – Структура заболеваний, провоцирующих дебют или обострение IgA-Н

Особый интерес в спектре сопутствующей патологии представляли хронические воспалительные заболевания инфекционного генеза различной локализации. На первом месте оказался хронический тонзиллит – 17,1%, заболевания придаточных пазух носа и аллергический ринит – 9,5%, реже – заболевания бронхолегочной системы (бронхит, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь лёгких) – 3,8%. Заболевания ЖКТ (гастрит, язвенная болезнь желудка/ДПК) и урогенитального тракта (цистит, пиелонефрит, простатит) регистрировались у 8,6% и 6,7% соответственно, среди всех пациентов с IgA-Н.

Подавляющее большинство пациентов (89,5%; n=94) получали нефропротективную терапию блокаторами РААС в соответствии с положениями клинических рекомендаций [2]. Из этой группы у 76,2% (n=80) продолжительность лечения превышала 3 месяца. У 26,5% пациентов (n=25) назначение блокаторов РААС в виде моно- или комбинированной терапии было инициировано до проведения нефробиопсии в связи с манифестацией АГ. Терапию глюкокортикостероидами (ГКС) получали 12,4% (n=13) в связи с высоким риском прогрессирования IgA-Н.

2.3 Методы исследования

2.3.1 Лабораторные методы исследования

Всем участникам исследования выполнялся стандартный комплекс лабораторной диагностики, включавший общеклинические анализы крови и мочи. В сыворотке крови, взятой натошак из кубитальной вены обследуемых, были определены по стандартной автоматизированной методике концентрации основных показателей белкового обмена (общий белок, альбумин), липидного спектра (общий холестерин), маркеров почечной функции (креатинин, мочевины, мочевая кислота), электролитов (калий, натрий), печеночных ферментов (АЛТ, АСТ). Выполнено иммунохимическое исследование сыворотки крови с определением концентраций иммуноглобулинов (А, М, G) и компонентов системы комплемента (C3, C4). Количественная оценка ПУ проводилась методом биохимического анализа мочи, собранной в течение 24 часов.

Исследование функционального состояния почек оценивалось по СКФ (мл/мин/1,73м²), рассчитанной по формуле СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration): Для мужчин: $СКФ = 141 \times \min(\text{креатинин сыворотки крови (мг/дл)}/0,9 \text{ или } \min = 1)^{-0,411} \times \max(\text{креатинин сыворотки крови (мг/дл)}/0,9 \text{ или } \max = 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Возраст}}$. Для женщин: $СКФ = 141 \times \min$

(креатинин сыворотки крови (мг/дл)/0,7 или $\min = 1$)^{-0,329} × $\max$ (креатинин сыворотки крови (мг/дл)/0,7 или $\max=1$)^{-1,209} × 0,993^{Возраст} × 1,018 [79].

Лабораторные исследования проводились на сертифицированном оборудовании в Центре клинической лабораторной диагностики ФГБУ «ГВКГ имени академика Н.Н. Бурденко» Минобороны России.

Клинический анализ крови выполнен на автоматическом гематологическом анализаторе Sysmex XN 1000 (Sysmex, Япония), клинический анализ мочи – на анализаторе Sysmex US 3500 (Sysmex, Япония), биохимический анализ мочи – на анализаторе Белур 600 (Техномедика, Россия), биохимический анализ крови – на анализаторе Cobas 6000 (Roche, Швейцария), иммунологический анализ крови – на анализаторе Cobas Integra 400 plus (Roche, Швейцария).

АТ тТГ IgA определены в сыворотке крови пациентов методом иммуноферментного анализа с использованием набора реагентов «EUROIMMUN» (Германия). Пороговым значением для положительного результата считался уровень >20 отн. ед/мл. Чувствительность и специфичность теста – 95,7% и 98% соответственно.

АТ ДПГ IgA определены в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с применением набора реагентов «EUROIMMUN» (Германия). Пороговым значением для положительного результата считался уровень >25 отн. ед/мл. Диагностические характеристики метода составили: чувствительность – 87,3%, специфичность – 93,1%. С февраля 2024г. изменились наборы реагентов на «ORGENTEC Diagnostika» (Германия). Положительным считался результат при значении > 10 отн. ед/мл. Чувствительность и специфичность теста – 70% и 100% соответственно.

АЭМ IgA определены в сыворотке крови пациентов методом непрямой иммунофлюоресценции с использованием набора реагентов «EUROIMMUN» (Германия). Положительным считался результат при значении титра более

1:5. Чувствительность и специфичность теста – 90–95% и 95–100% соответственно.

Исследования проводились в лаборатории «Инвитро».

2.3.2 Инструментальные методы исследования

Измерение артериального давления

Измерение АД проводилось стандартным методом с помощью сертифицированного полуавтоматического аппарата Omron S1 (Omron, Япония). Перед началом измерения АД пациенту было обеспечено спокойное положение (сидя на стуле с опорой на спину) в течение не менее 5 минут. В целях исключения влияния внешних факторов на уровень АД, за 30 минут до измерения были ограничены приём пищи, курение, употребление кофеинсодержащих напитков и физические нагрузки. Измерение проводилось на обеих руках с использованием манжеты, подобранной по размеру. Для повышения достоверности результатов выполнялось не менее двух последовательных измерений с интервалом 1–2 минуты. Окончательное значение АД рассчитывалось как среднее арифметическое всех измерений.

Ультразвуковое исследование почек

Ультразвуковое исследование почек проводилось на аппарате Siemens Acuson S2000 (Siemens, Германия) с использованием мультисекторного датчика. Исследование проводилось с целью комплексной оценки анатомо-функционального состояния почек, включая определение линейных размеров почек, анализ структурного состояния почечной паренхимы, выявление возможных врожденных аномалий развития и исключения конкрементов в чашечно-лоханочной системе. Исследование выполнялось с соблюдением всех стандартных протоколов ультразвуковой

диагностики. Для достижения наилучшей визуализации использовались различные положения пациента (лежа на спине, животе и боку, стоя) и дыхательные техники, что позволило получить наиболее полную информацию о состоянии исследуемых органов.

Пункционная биопсия почки

Пункционную нефробиопсию проводили в стерильных условиях малой операционной с соблюдением всех правил асептики и антисептики. Положение больного – лежа на боку. Операционное поле дважды обрабатывалось антисептическим раствором. Выполнялась местная анестезия (инфильтративная анестезия паранефральной клетчатки) 20 мл 0,5% раствором новокаина под ультразвуковым контролем, далее осуществлялась пункция почечной ткани с помощью режущей иглы 16–18G. Забор ткани осуществлялся с помощью автоматического многоразового биопсийного пистолета (Magnum, США). Извлекалось 2 столбика почечной ткани длиной 1–2 см и толщиной 2–3 мм, в каждом из которых содержалось не менее 6–8 клубочков. Полученные образцы помещались в контейнеры с 10% раствором формалина для фиксации и передавались для гистологического исследования. После извлечения иглы на место пункции накладывалась асептическая повязка.

Эндоскопическое исследование

Эзофагогастродуоденоскопия проводилась с использованием видеоэндоскопа Fujinon ED-250XT5 (Fujinon, Япония). Исследование проводилось в специально оборудованном эндоскопическом кабинете с соблюдением всех требований асептики и антисептики. Перед исследованием выполнялась местная анестезия глотки 10% лидокаиновым спреем. С помощью щипцовой биопсии проводился забор биопсийного материала из

нисходящего отдела ДПК или начального отдела тощей кишки и из луковицы ДПК (не менее 4–5 фрагментов). Полученные образцы помещались в контейнеры с 10% раствором формалина для фиксации и передавались для гистологического исследования.

2.3.3 Морфологические методы исследования

Световая микроскопия нефробиоптата

Морфологическая оценка образцов почечной ткани, полученной при биопсии, проводилась в патологоанатомическом отделении Московского клинического научно-исследовательского центра больницы № 52.

В почечной ткани оценивали: частоту и характер поражения клубочков, изменений канальцев, интерстиция и сосудов, наличие и особенности иммунных отложений. Кусочки почечной ткани фиксировались в 10% нейтральном забуферном формалине не более 24 часов, затем проводили через гистологическую проводку: обезвоживание в батарее спиртов восходящей концентрации, просветление в ксилоле (2 смены по 15–20 минут) и пропитку в парафине (2–3 смены по 15–20 минут). После проводки кусочки почечной ткани заключались в парафиновые блоки. Толщина срезов составляла 3–4 мкм. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином, трихромом по Массону и PAS-реакцией (ШИК-реакцией) по стандартным общеприменимым методикам (Таблица 5).

Таблица 5 – Возможности окраски нефробиоптата

Окраска	Возможности
Гематоксилин и эозин	Обзорная оценка качества материала и общей структуры нефробиоптата

Окраска	Возможности
PAS-реакция (ШИК-реакция)	Оценка состояния канальцевого эпителия и степени атрофии; анализ мезангиального матрикса и сосудистых стенок
Трихром по Массону	Выявление белковых отложений; оценка выраженности фиброза, состояния мезангия и объема матрикса

При световой микроскопии выявлялось очаговое расширение мезангия за счет выраженной пролиферации мезангиальных клеток и накопления мезангиального матрикса, преобладание в мезангии фагоцитирующих клеток. В некоторых клубочках встречалась сегментарная пролиферация (по типу фокального пролиферативного гломерулонефрита), в других – диффузная пролиферация мезангиальных клеток или (редко) формирование полулуний. На поздних стадиях болезни отмечались интерстициальный фиброз, ангиосклероз, атрофия канальцев. Стадирование выраженности изменений нефробиоптата, выявленных при световой микроскопии, проводилось с использованием Оксфордской классификации MEST-C [128] (Таблица 6).

Таблица 6 – Оксфордская шкала MEST-C

Изменение	Характеристика
Мезангиальная гиперклеточность (M)	M0 – $\leq 50\%$ клубочков M1 – $> 50\%$ клубочков
Эндокапиллярная гиперклеточность (E)	E0 – отсутствует E1 – присутствует
Сегментарный гломерулосклероз (S)	S0 – отсутствует S1 – присутствует

Изменение	Характеристика
Тубулярная атрофия/интерстициальный фиброз (Т)	Т0 – <25% кортикальной зоны Т1 – 26–50% кортикальной зоны Т2 – >50% кортикальной зоны
Клеточные/фиброзно-клеточные полулуния (С)	С0 – отсутствуют С1 – менее 25% клубочков С2 – 25% и более клубочков

Иммунофлюоресцентное исследование нефробиоптата

Иммунофлюоресцентное исследование нативных образцов почечной ткани проводилось на замороженных срезах. Для выявления ИК использовалась стандартная панель высокоспецифичных моноклональных АТ, конъюгированных с флуоресцеинизотиоцианатом (FITC) и поликлональных АТ (кроличьи, DAKO) против иммуноглобулинов класса А, М, G, компонентов системы комплемента C3 и C1q, а также против лёгких цепей каппа (κ) и лямбда (λ).

При IgA-Н выявлялись характерные мезангиальные отложения IgA, преимущественно сочетавшиеся с C3-компонентом комплемента, при незначительном количестве IgG и IgM.

Световая микроскопия биоптата слизистой оболочки тонкого кишечника

Морфологическое исследование биоптатов СОТК проводилось в патологоанатомическом отделении ФГБУ «ГВКГ имени академика Н. Н. Бурденко» Минобороны России.

Фрагменты слизистой оболочки подвергались фиксации в 10% нейтральном забуферном формалине в течение 24 часов. В дальнейшем

образцы проходили стандартную гистологическую проводку, которая включала промывку водой, обезвоживание в спиртах возрастающей концентрации, просветление в ксилоле и последующее заключение в парафиновые блоки. С помощью микротомы из блоков нарезали серии срезов толщиной 5 мкм, получая до 20 препаратов из каждого образца. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином, а для идентификации бокаловидных клеток применяли ШИК-реакцию (PAS-реакцию) с контролем диастазной обработки. На завершающем этапе готовые препараты обезвоживали и монтировали в синтетическую среду (Канадский бальзам).

Стадирование патологических изменений СОТК проводилось согласно классификации Marsh-Oberhuber на основании выявленных характерных гистологических признаков [100, 117] (Рисунок 6).

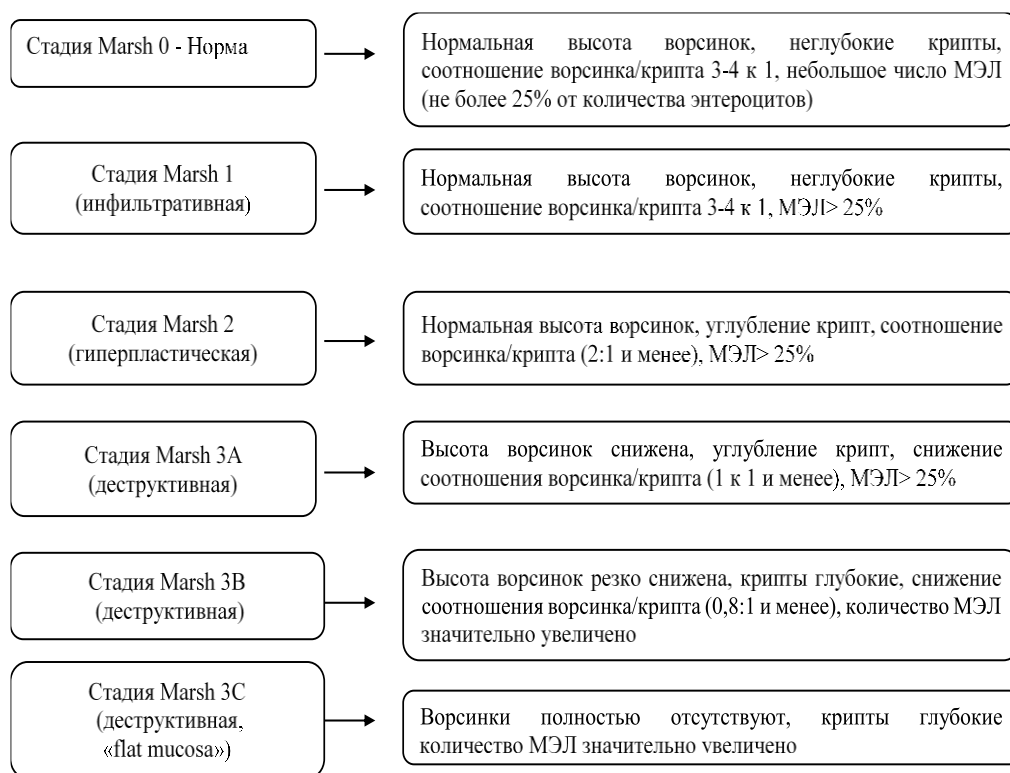


Рисунок 6 – Классификация гистологических изменений СОТК по Marsh- Oberhuber

2.3.4 Прогнозирование риска прогрессирования IgA-нефропатии

Для оценки 5-летнего риска снижения $\text{pСКФ} \geq 50\%$ или развития ТПН у пациентов с IgA-Н использовалась международная валидированная шкала International IgA-N Prediction Tool at biopsy – Adults. Расчёт вероятности прогрессирования проводился с использованием онлайн-калькулятора на платформе Calculate by QxMD [74].

Модель учитывала следующие клинико-лабораторные параметры на момент нефробиопсии: pСКФ (мл/мин/1,73м^2); уровни систолического и диастолического АД (мм рт. ст.); ПУ (г/сут); возраст (лет); этническую принадлежность; особенности проводимой терапии: прием блокаторов РААС, прием иммуносупрессивной терапии; результаты морфологического исследования нефробиоптата согласно Оксфордской классификации MEST-C: M 0–1; E 0–1; S 0–1; T 0–1–2.

Риск прогрессирования указывался в процентах (%).

2.4 Обработка статистических данных

Для статистического анализа данных использовалось программное обеспечение StatTech v. 4.8.0 (ООО «Статтех», Россия). Нормальность распределения количественных переменных оценивалось 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) – показатель, отражающий, во сколько раз риск наступления изучаемого исхода в одной группе выше или ниже по сравнению с другой группой. Рассчитывался по формуле: $RR = [a / (a + b)] / [c / (c + d)]$;

Отношение шансов (Odds Ratio, OR) – показатель, оценивающий силу и направление связи между изучаемым фактором и исходом. Рассчитывалось по формуле: $OR = (a / b) / (c / d) = (a \times d) / (b \times c)$;

Разность рисков (Risk Difference, RD) – показатель абсолютной разницы в вероятности наступления исхода между двумя группами, имеющий важное значение для клинической интерпретации. Выражается в долях единицы или в процентах. 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/NTT) – показатель, отражающий количество пациентов,

которых необходимо подвергнуть воздействию фактора риска или терапии, чтобы наблюдать один дополнительный неблагоприятный (NNH) или благоприятный (NNT) исход соответственно. Рассчитывалась по формуле: $NNH \text{ (или } NNT) = 1 / |RD|$. В зависимости от характера исхода, показатель интерпретируется 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 [55], что определило необходимый объем выборки $n = 88$.

Объём выборки для построения эффективной модели методом бинарной логистической регрессии рассчитан эмпирически по формуле $50 + 8 * N$, где N количество предикторов в модели. Необходимый объём выборки составил $n = 74$ наблюдения.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 Частота встречаемости сывороточных маркеров целиакии у пациентов с IgA-нефропатией

На первом этапе исследования в соответствии с поставленными задачами была проанализирована частота встречаемости серологических маркёров ЦК в сыворотке крови у пациентов с IgA-Н.

В ходе настоящего исследования 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 ДПП 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-Н 20 человек (19%) оказались серопозитивными по целиакийным АТ.

Структура целиакийных антител

Критериями положительного результата служили следующие пороговые значения: АТ ДПП IgA: > 25 отн. ед/мл (для исследований, проведенных до февраля 2024 г.); > 10 отн. ед/мл (после февраля 2024 г. в связи со сменой тест-систем); АТ тТГ IgA: > 20 отн. ед/мл; АЭМ IgA: титр > 1:5.

Характерным серологическим маркером 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 (Таблица 7).

Таблица 7 – Структура целиакийных антител у пациентов с IgA-Н

Антитела	Абс.	%
ДПГ IgA	20	100
тТГ IgA	0	0
АЭМ IgA	0	0

Таким образом, среди пациентов с IgA-Н частота встречаемости АТ, специфичных для ЦК, составляет 19%, что соответствует примерно каждому пятому случаю заболевания.

3.2 Особенности клинико-лабораторного течения IgA-нефропатии

Анализ структуры клинических проявлений IgA-Н 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 7.

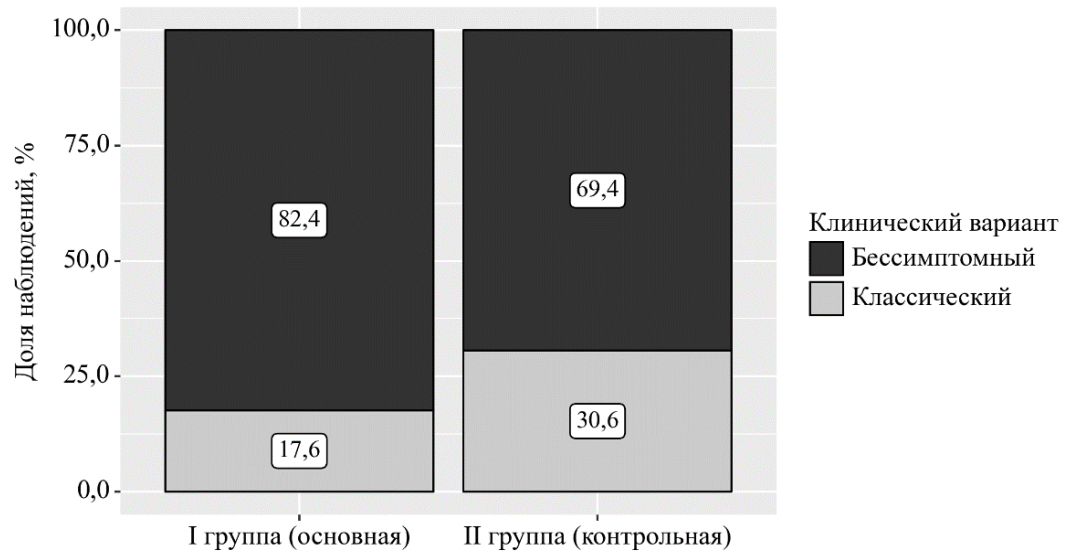


Рисунок 7 – Распределение вариантов клинического течения IgA-Н в исследуемых группах

Нефритический синдром был наиболее частым клиническим проявлением в дебюте IgA-Н в обеих исследуемых группах, однако статистически значимых межгрупповых различий выявлено не было ($p=0,418$) (Рисунок 8).

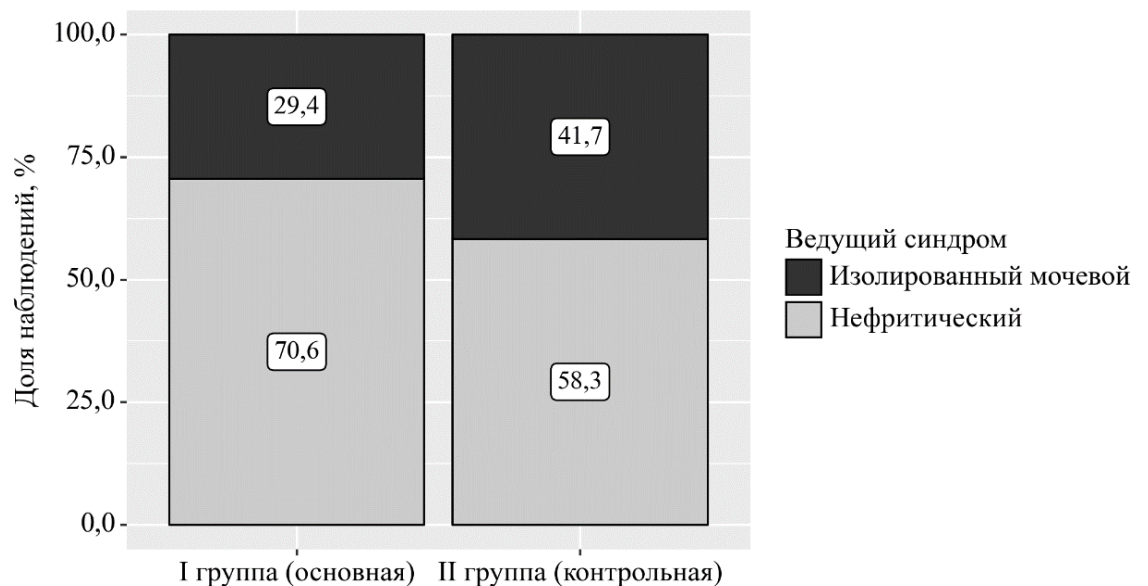


Рисунок 8 – Ведущие клинические синдромы в дебюте IgA-Н в исследуемых группах

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 8 и 9.

Таблица 8 – Сравнительный анализ гематологического профиля в исследуемых группах

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

Показатель	I группа (основная)	II группа (контрольная)	p
Холестерин, ммоль/л	4,62±0,86 (4,18–5,06)	4,82±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
С3, г/л	1,20 [1,17–1,30]	1,12 [1,03–1,27]	0,138
С4, 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 9 – Сравнение pСКФ в исследуемых группах

СКФ по СКД-ЕPI, мл/мин/1,73м 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 10.

Таблица 10 – 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.

Сравнительный анализ цифр АД представлен в Таблице 11.

Таблица 11 – Сравнительная характеристика САД и ДАД в группах

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

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

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

Для САД: среднее значение в I группе составило 147,65±12,06 (141,45–153,85) мм рт. ст. против 134,96±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 ± 12,78 (87,78–100,92) мм рт. ст. против 85,79 ± 10,86 (83,24–88,34) мм рт.ст. во II группе ($p=0,006$).

Корреляционный анализ между АТ ДПП IgA и сывороточным IgA

Проведенный корреляционный анализ выявил статистически значимую взаимосвязь между уровнем АТ ДПП IgA и концентрацией сывороточного IgA (Таблица 12).

Таблица 12 – Оценка корреляции между уровнями АТ ДПП IgA и IgA

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
IgA – АТ IgA к ДПП	0,247	Слабая	0,020*

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

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).

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

Согласно полученной модели, при увеличении концентрации сывороточного IgA на 1 г/л следует ожидать увеличения АТ ДПП IgA на 4,663 отн. ед/мл. Модель объясняет 8,1% наблюдаемой дисперсии АТ ДПП IgA (Рисунок 9).

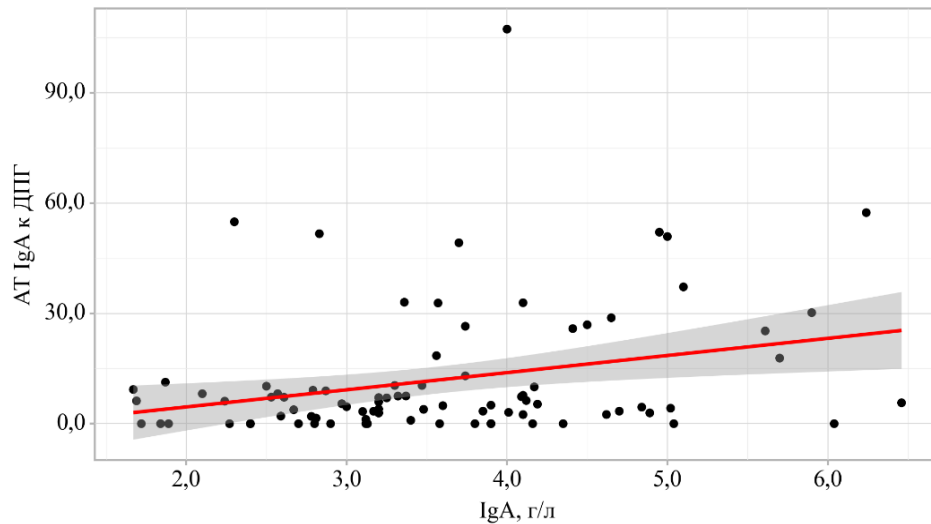


Рисунок 9 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость АТ ДПП IgA от сывороточного IgA

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 ДПП IgA.

Эти данные позволяют предположить существование патогенетического механизма, связывающего гиперреактивность слизистой кишечника с поражением почек. Особый научный интерес представляет потенциальная роль глютен-опосредованных иммунных реакций в развитии и прогрессировании IgA-Н.

3.3 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 (Таблица 13).

Таблица 13 – Сравнение светооптических изменений в нефробиоптатах в основной и контрольной группах

Светооптические изменения	I группа (основная)	II группа (контрольная)	p
Мезангиальная гиперклеточность (M1), %	82,4	72,2	0,543
Эндокапиллярная гиперклеточность (E1), %	35,3	19,4	0,198
Сегментарный гломерулосклероз (S1), %	70,6	52,8	0,277
Тубулярная атрофия/интерстициальный фиброз (T1-T2), %	23,5	13,9	0,457
Полулуния клеточные/фиброзно-клеточные (C1-C2), %	5,9	11,1	1,000

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 ДПП 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 10).

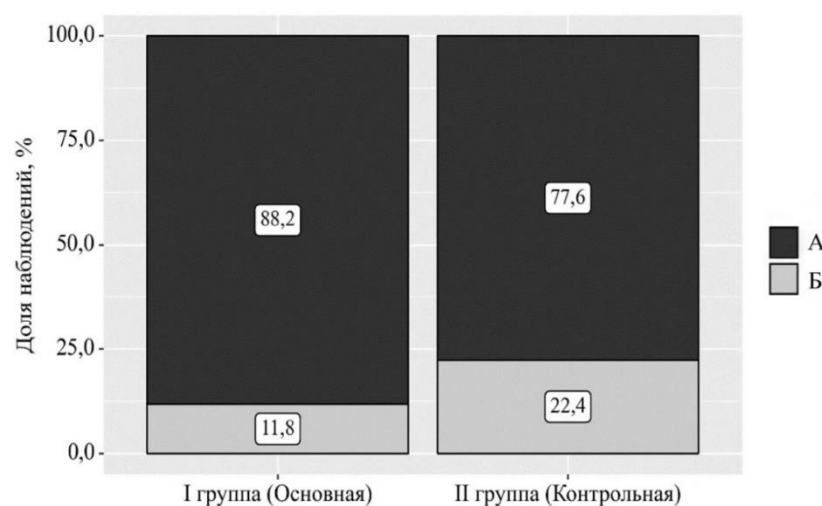


Рисунок 10 – Распределение активных пролиферативных изменений в исследуемых группах

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 11.

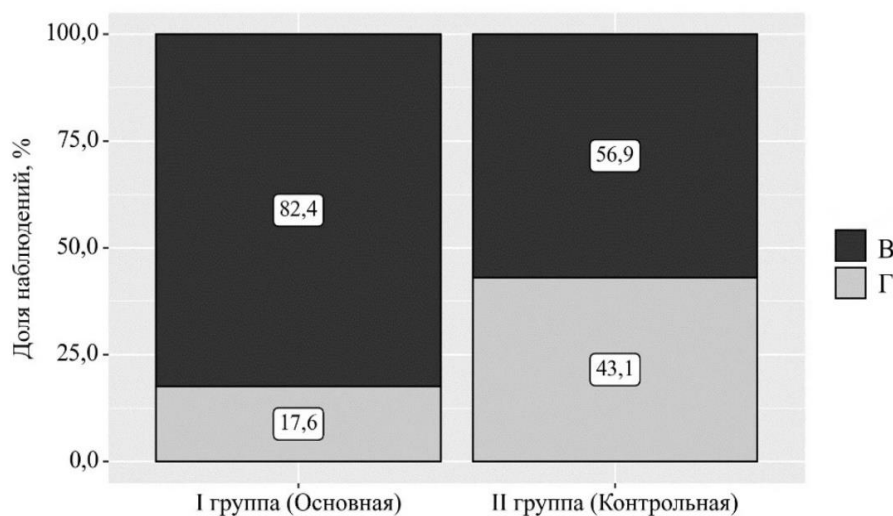


Рисунок 11 – Распространенность необратимых фиброзно-склеротических изменений в исследуемых группах

На основании полученных результатов в подгруппах (основные подгруппы IB и IG; контрольные подгруппы IIB и IIG) были рассчитаны следующие показатели клинической значимости.

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

Отношение шансов (OR), рассчитанное как 3,60 ((14/3) / (48/37)), свидетельствует о том, что шансы возникновения необратимых изменений в основной подгруппе IB превышают таковые в контрольной подгруппе IIB 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 IB на 25,88 % выше, чем в контрольной подгруппе IIB.

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

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-Н. Таким образом, АТ ДПГ IgA могут рассматриваться в качестве потенциального биомаркера для прогнозирования прогрессирования и неблагоприятного прогноза IgA-Н.

3.4 Оценка риска прогрессирования IgA-нефропатии

В ходе исследования для каждой группы был определен риск прогрессирования IgA-Н в течение 5 лет после биопсии (критерии: снижение рСКФ $\geq 50\%$ или развитие ТПН). Расчет выполнялся с помощью шкалы International IgA-N Prediction Tool at biopsy – Adults и калькулятора Calculate by QxMD.

Сравнение полученных прогностических показателей между группами приведено в Таблице 14.

Таблица 14 – Сравнение 5-летнего риска прогрессирования IgA-Н

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 $\geq 50\%$ 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 ДППГ 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.

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

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

Ни в одном случае эндоскопическая картина не соответствовала критериям глютенной 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.

3.6 Клиническое наблюдение

Пациент М., 46 лет. По данным анамнеза, до 2019 года патология почек и мочевыводящих путей отсутствовала. Из имеющихся хронических заболеваний ЖКТ отмечались гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь с рефлюкс-эзофагитом и хронический гастродуоденит.

В июле 2019 года при амбулаторном обследовании в общем анализе мочи впервые были зарегистрированы ПУ (до 3,0 г/л) и эритроцитурия. Биохимический анализ крови выявил повышенный уровень мочевой кислоты до 9,2 мг/дл при сохранной азотовыделительной функции почек (креатинин 88,9 мкмоль/л, мочевины 7,4 ммоль/л). При измерении АД впервые диагностирована АГ 1 степени. По данным ультразвукового исследования почек – микролитиаз и диффузные изменения почечных синусов с обеих сторон. На основании этих данных была заподозрена уратная нефропатия, в связи с чем назначена терапия ингибиторами АПФ и ксантиноксидазы. На фоне лечения отмечена положительная динамика: снижение уровня мочевой кислоты до 5,8 мг/дл и ПУ до 1,3 г/л, однако достичь целевых значений АД не удалось. На данном диагностическом этапе возникло предположение о наличии ХГН.

В январе 2020 года для верификации диагноза пациент был госпитализирован в нефрологическое отделение ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н. Н. Бурденко» Минобороны России. При поступлении состояние расценено как удовлетворительное. Пациент предъявлял жалобы на эпизоды подъёма АД, сопровождающиеся цефалгией, а также на периодический дискомфорт в поясничной области. При объективном осмотре: рост 176 см, масса тела 84 кг (ИМТ 27,1 кг/м²). Нормостенический тип телосложения с признаками избыточного питания. Аускультативно: дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются, ЧДД 16 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные, пульс 65 уд/мин. АД 140/90 мм рт. ст. Периферических отёков нет. Живот при пальпации мягкий,

безболезненный. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Диурез сохранён.

По данным лабораторно-инструментального обследования в стационаре выявлены значимые изменения: СПУ 4,3 г/сут., эритроцитурия до 25 в поле зрения. В биохимическом анализе крови общий белок 66 г/л, альбумин 45 г/л. Функция почек оставалась сохранной. Сохранялась АГ 1 степени. Для уточнения генеза нефропатии была проведена пункционная биопсия почки. Морфологическое исследование биоптата позволило установить окончательный диагноз: IgA-нефропатия с картиной фокального пролиферативного гломерулонефрита и фокального сегментарного гломерулосклероза (M1 E1 S1 T0 C0).

При светооптическом исследовании в биоптате обнаружено 8 клубочков, имеющих увеличенные размеры. Во всех клубочках наблюдалось диффузное расширение мезангия, сопровождающееся умеренной мезангиальной (4–7 клеток в зоне) и сегментарной эндокапиллярной пролиферацией. В двух клубочках визуализировались очаги склероза капиллярных петель с формированием сращений с капсулой Боумена. Отмечалось выраженное утолщение стенок капилляров. В паренхиме выявлены диффузно-очаговый фиброз интерстиция и атрофия канальцев, занимающие менее 10% площади. В зонах склероза присутствовала неспецифическая инфильтрация. Со стороны сосудов: в артериях – гипертрофия меди и артериосклероз с гиперэластозом, артериолы без патологии (Рисунок 12).

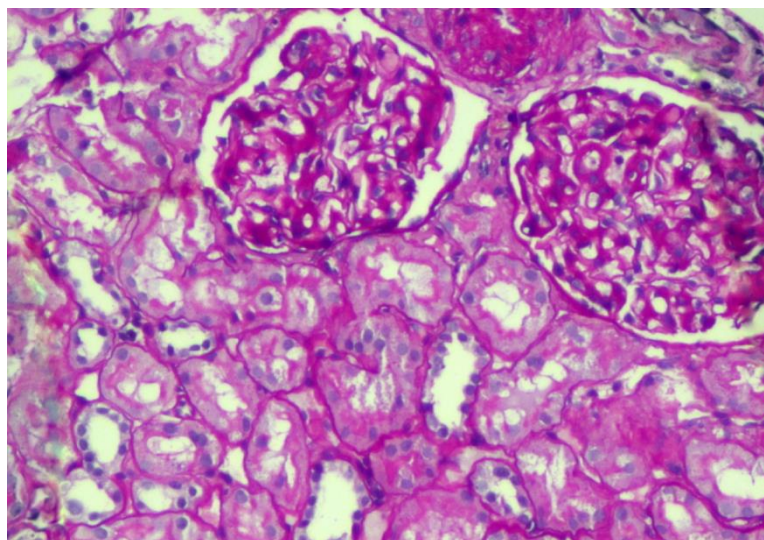


Рисунок 12 - Световая микроскопия почечной ткани (ШИК-реакция). Визуализация умеренного расширения мезангиального матрикса на фоне мезангиальной и эндокапиллярной пролиферации.

Результаты иммунофлюоресцентного исследования биоптата почки показали следующее: отложения IgA (+++) и C3 (++) выявлены в мезангии и по периферии капиллярных петель. Аналогичное, но менее интенсивное свечение отмечено для Lambda (+++) и Карра (++) легких цепей. IgM определялся слабо (+) только по ходу капиллярных петель. Реакции на IgG, C1q и фибриноген были негативными.

На основании данных морфологического анализа и клинко-лабораторной картины было принято решение воздержаться от назначения активной иммуносупрессивной терапии. Основной акцент был сделан на интенсификацию нефропротекции: доза иАПФ была увеличена до максимально переносимой с планированием контрольного обследования через 3 месяца.

В марте 2020 года на фоне усиленной терапии СПУ снизилась до 2,5 г/сут. Для исключения вторичного генеза IgA-Н пациенту проведен серологический скрининг на ЦК. При отсутствии селективного дефицита IgA в качестве скрининговых маркеров использовались антитела: АТ ДПГ IgA (107 отн. ед/мл), АТ тТГ IgA (113 отн. ед/мл) и АЭМ IgA (титр <1:5).

С целью морфологической верификации диагноза была выполнена ЭГДС с биопсией из нисходящего отдела и луковицы ДПК. Гистологическое заключение: картина хронического умеренно выраженного активного дуоденита с лимфоплазмочитарной инфильтрацией, примесью эозинофилов и нейтрофилов, а также формированием лимфоидных фолликулов. Достоверных морфологических признаков, характерных для ЦК, не обнаружено (Рисунок 13).

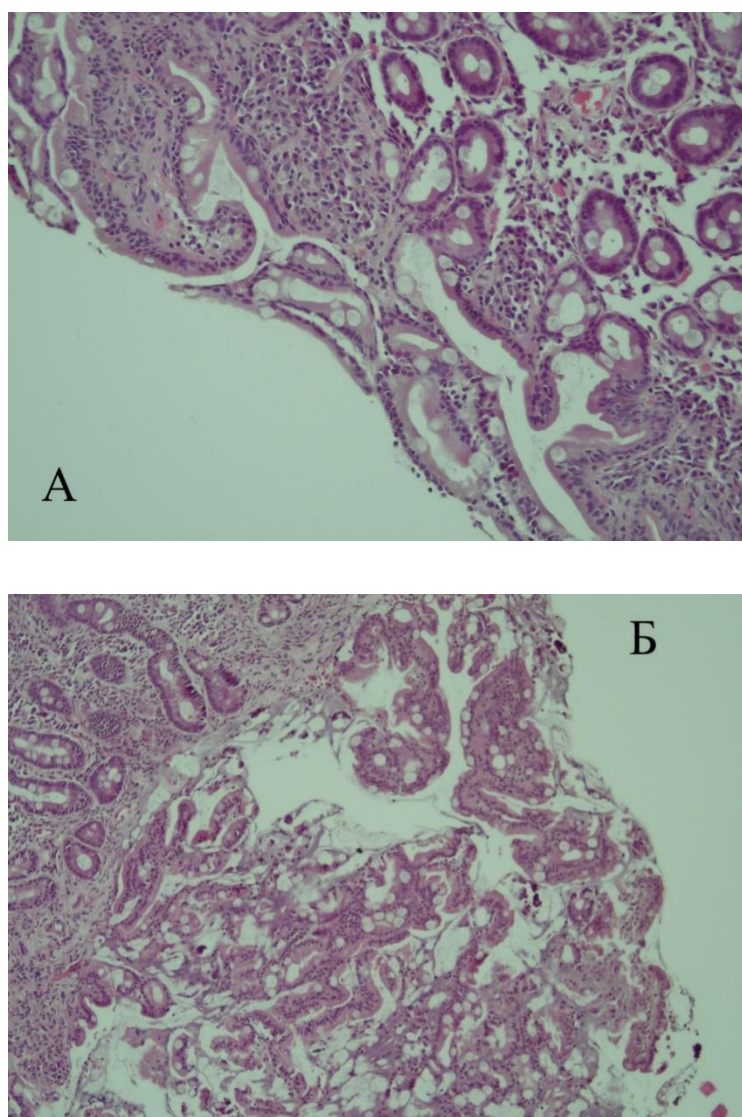


Рисунок 13 – Гистологическая картина СОТК. Окраска гематоксилином и эозином (ув x200). А) фрагменты слизистой оболочки ДПК с участками атрофии ворсин. Б) Участок слизистой оболочки с очаговой гиперплазией крипт (ув. x200).

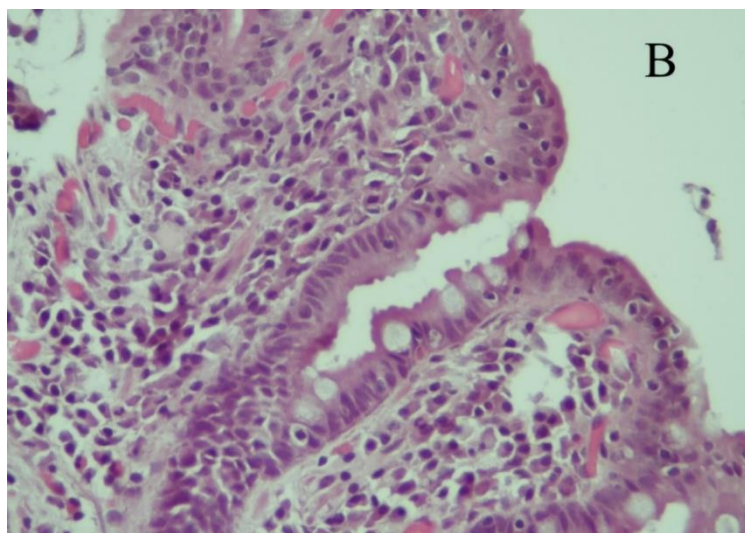


Рисунок 13 (Продолжение) – В) Покровный цилиндрический эпителий с признаками регенераторных изменений; плотность межэпителиальных лимфоцитов 11 на 100 эпителиоцитов (ув. x400).

Учитывая выявление серологических маркеров ЦК (специфических АТ в сыворотке крови – АТ тТГ IgA и АТ ДПГ IgA), пациенту в дополнении к комплексной нефропротективной терапии была назначена АГД сроком на 6 месяцев. Динамика ключевых лабораторных показателей представлена в Таблице 15.

Таблица 15 – Динамика основных лабораторных показателей у пациента М.

Параметр	Март 2020г.	Сентябрь 2020г.
Гемоглобин, г/л	148	147
Общий белок, г/л	67	64
Креатинин, мкмоль/л	98	87
Мочевина, ммоль/л	7,4	8,5
Мочевая кислота, мг/дл	8,0	6,4
IgA, г/л	3,09	3,4
СПУ, г/сут	2,5	1,5

Параметр	Март 2020г.	Сентябрь 2020г.
Эритроциты, в п/зр	5-7-10	1-2-3
СКФ по СКД-ЕРІ, мл/мин/1,73 м ²	79	90
АТ тТГ IgA, отн. ед/мл	113,0	91,6
АТ ДПГ IgA, отн. ед/мл	107,0	72,7

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует, что у пациентов с IgA-Н иммунологический скрининг может выявлять высокоспецифичные для ЦК АТ (АТ тТГ IgA и АТ ДПГ IgA). Примечательно, что при отсутствии гистологически верифицированной ЦК, включение АГД в комплекс нефропротективной терапии ассоциировалось со снижением активности IgA-Н, что подтверждается положительной динамикой ключевых лабораторных показателей.

ГЛАВА 4. ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВЕРОЯТНОСТИ ОБНАРУЖЕНИЯ АНТИТЕЛ КЛАССА IgA К ДЕАМИДИРОВАННЫМ ПЕПТИДАМ ГЛИАДИНА У БОЛЬНЫХ IgA- НЕФРОПАТИЕЙ

Для оценки вероятности выявления АТ ДПП 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 P – вероятность обнаружения АТ ДПП IgA (%); z – значение логистической функции; $X_{\text{ПУ}}$ – протеинурия (г/л); X_{IgA} – сывороточный IgA (г/л); $X_{\text{САД}}$ – систолическое 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 ДПП IgA.

Согласно модели, рост ПУ на 1 г/л ассоциирован с увеличением шансов выявления АТ ДПП 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 ДПП IgA отражена в Таблице 16.

Таблица 16 – Связь прогностических факторов с выявлением АТ ДПП 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 14 представлены скорректированные отношения шансов с 95% ДИ для предикторов, включенных в модель (2).

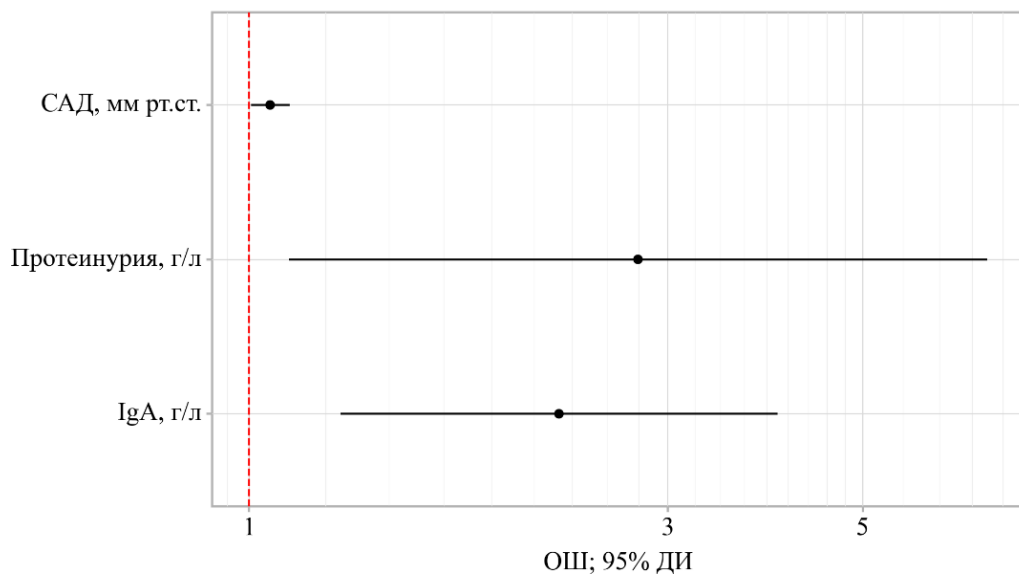


Рисунок 14 – Отношения шансов (ОШ) с 95% ДИ для исследуемых предикторов

ROC-анализ продемонстрировал дискриминационную способность регрессионной модели, результаты визуализированы на Рисунке 15.

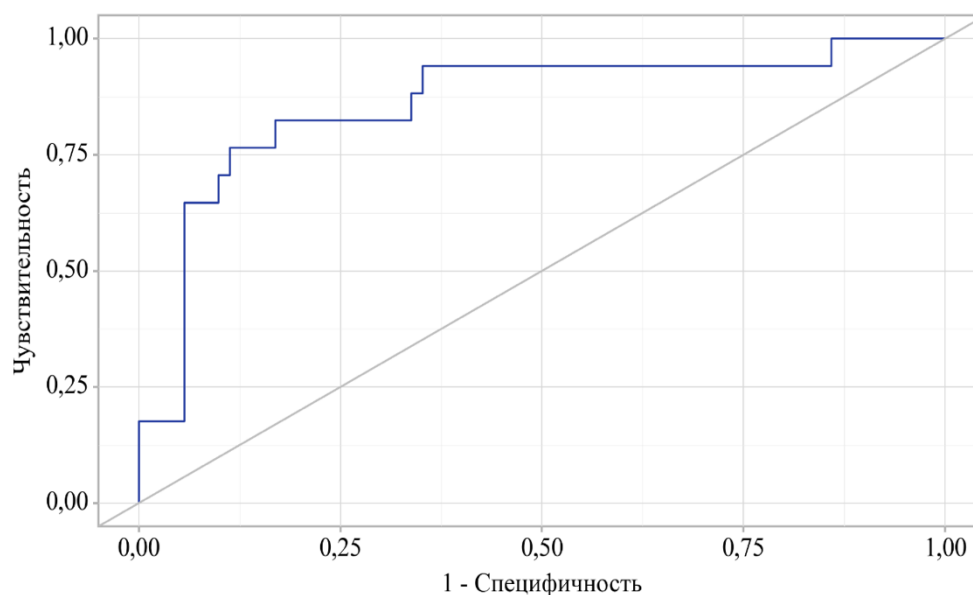


Рисунок 15 – ROC-кривая для модели прогнозирования вероятности обнаружения АТ IgA к ДПГ

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 прогностической 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 $\geq 50\%$ или развития ТПН по шкале International IgA-N Prediction Tool at biopsy – Adults показал значение 3,04%.

Для расчета вероятности обнаружения АТ ДПП 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 СКD-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 $\geq 50\%$ или развития ТПН, рассчитанный с помощью международной валидированной шкалы International IgA-N Prediction Tool at biopsy – Adults, составил 19,29%.

Для расчета вероятности обнаружения АТ ДПП 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 ДПП IgA 42,1%. Последующий серологический скрининг подтвердил данный прогноз, выявив повышенный уровень АТ ДПП IgA (107,3 Ед/мл).

Разработанная прогностическая модель оценки вероятности обнаружения АТ ДПП 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.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на значительный прогресс в изучении IgA-Н, единая патогенетическая концепция, полностью раскрывающая механизмы развития гломерулярного повреждения, остается не установленной. Так, обнаружение депозитов IgA в почечной ткани свидетельствует об иммунокомплексной природе заболевания. Однако существенное несоответствие между клиническими проявлениями, уровнем сывороточного IgA и интенсивностью его отложения в мезангии указывает на сложный мультифакториальный патогенез с участием различных факторов индивидуальной восприимчивости организма, генетической предрасположенности и влияния внешней среды.

Важное место в патогенезе IgA-Н занимает концепция энтероренальной оси, связывающей гломерулярное заболевание с кишечным воспалением – как клинически очевидным, так и субклиническим. Это открывает новые перспективы в диагностике и лечении гломерулярного заболевания, включая методы, направленные на модуляцию активности MALT-системы кишечника.

Особый интерес представляют данные о влиянии пищевых антигенов, в частности глютена, который может выступать в роли провоцирующего фактора, инициирующего развитие нефропатии или усугубляющего уже имеющееся поражение почек. Дальнейшие исследования в этом направлении могут способствовать разработке персонализированных стратегий терапии, в том числе коррекции питания.

Особый интерес для научного сообщества представляет ассоциация IgA-Н не только с морфологически подтвержденной ЦК, но и с бессимптомным носительством антител, высокоспецифичных для нее.

На первом этапе исследования, согласно поставленным задачам, была определена частота встречаемости специфичных для ЦК АТ (АТ ДПП IgA, АТ ТТГ IgA, АЭМ IgA), которая составила 19%.

Среди исследуемых серологических маркёров (АТ ДПГ IgA, АТ ТТГ IgA, АЭМ IgA) АТ ДПГ IgA обнаруживались с наибольшей частотой (100%) по сравнению с другими высокоспецифичными АТ.

Так, ни в одном случае не были обнаружены АЭМ IgA. Менее чем в 1% случаев была зафиксирована двойная серопозитивность по АТ ДПГ IgA и АТ ТТГ IgA.

Несмотря на различия в клинической картине, оба варианта течения заболевания (бессимптомный и классический) оказались статистически сопоставимыми по изучаемым параметрам ($p=0,377$). Такие наблюдения могут свидетельствовать о том, что выраженность симптоматики не всегда коррелирует с тяжестью патологического процесса при IgA-Н.

Особого внимания заслуживают результаты сравнительного анализа основных лабораторно-инструментальных параметров. Так, у пациентов основной группы были выявлены признаки высокой активности патологического процесса в почках: выраженная СПУ (1,50 [0,70–2,50] г/сут против 0,70 [0,45–1,15] г/сут; $p=0,014$), ПУ (0,96 [0,70–1,60] г/л против 0,50 [0,30–0,92] г/л; $p=0,005$), микрогематурия (20,00 [15,00–25,00] в п/зр против 10,00 [7,00–20,00] в п/зр; $p=0,015$) в сочетании со стойким повышением АД (САД $147,65 \pm 12,06$ (141,45–153,85) мм рт. ст. против $134,96 \pm 16,65$ (131,05–138,87) мм рт. ст.; $p=0,001$), ДАД ($94,35 \pm 12,78$ (87,78–100,92) мм рт.ст против $85,79 \pm 10,86$ (83,24–88,34) мм рт. ст.; $p=0,006$).

Также были обнаружены статистически значимые изменения иммунного статуса у обследованных больных. В частности, у пациентов в основной группе зафиксировано статистически значимое повышение уровня IgA в сыворотке крови: $4,35 \pm 1,06$ (3,80–4,90) г/л против $3,37 \pm 1,01$ (3,13–3,61) г/л в группе контроля ($p < 0,001$).

Между уровнем АТ ДПГ IgA и концентрацией IgA в сыворотке крови наблюдалась статистически значимая прямая корреляционная связь слабой тесноты по шкале Чеддока ($\rho=0,247$; $p=0,020$). Согласно полученной модели

при увеличении концентрации сывороточного IgA на 1 г/л следует ожидать увеличения АТ ДПГ IgA на 4,663 отн. ед/мл.

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

При оценке основных светооптических изменений в нефробиоптатах у пациентов основной группы выявлены как активные пролиферативные процессы, так и выраженные необратимые фиброзно-склеротические изменения. При этом статистически значимых межгрупповых различий установлено не было.

На основании сравнительного анализа подгрупп установлено, что наличие АТ ДПГ IgA не оказывает существенного влияния на частоту выявления активных пролиферативных изменений в почечной ткани ($p=0,503$). В то же время отмечено, что у пациентов с IgA-Н частота необратимых фиброзно-склеротических изменений в нефробиоптатах возрастает при изолированном обнаружении АТ ДПГ IgA в сыворотке крови: 82,4% в основной группе против 56,9% в группе контроля ($p=0,059$). Это позволяет рассматривать АТ ДПГ IgA в качестве перспективного биомаркера для прогнозирования прогрессирования и неблагоприятного течения IgA-Н.

В рамках проведенного исследования для прогностической оценки риска снижения СКФ $\geq 50\%$ или развития ТПН в течение 5-летнего периода после выполненной нефробиопсии была применена международная шкала International IgA-N Prediction Tool at biopsy – Adults.

Сравнительный анализ выявил статистически значимые различия между группами: у пациентов I группы средний прогнозируемый риск составил 15,05% [9,32–20,91], что достоверно превышало соответствующий показатель во II группе – 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.

Проведенное эндоскопическое исследование во всех случаях исключило наличие характерных макроскопических признаков глютенной энтеропатии. Морфологическое исследование биоптатов тонкой кишки показало, что в большинстве случаев (66,7%, $n=8$) сохранялось нормальное гистологическое строение слизистой оболочки, что соответствует 0 стадии по классификации Marsh-Oberhuber. У трети обследованных пациентов основной группы (33,3%, $n=4$) были обнаружены минимальные изменения в виде межэпителиального лимфоцитоза (Marsh 1), которые могут расцениваться как неспецифическая реакция слизистой оболочки и не являются достаточным основанием для диагностики ЦК.

Для оценки вероятности обнаружения АТ ДПП IgA в сыворотке крови у пациентов с IgA-Н была разработана прогностическая модель методом бинарной логистической регрессии с использованием наиболее значимых предикторов: ПУ, г/л; САД, мм рт. ст.; сывороточный IgA, г/л. Пороговое значение логистической функции Р определялось с помощью анализа ROC-кривых. Площадь под ROC-кривой составила 0,860; ДИ: 0,744–0,976 ($p < 0,001$).

Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$). 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 ДПП IgA. При этом чувствительность модели достигла 82,4%, а специфичность – 83,1%.

Таким образом, разработанная прогностическая модель оценки вероятности обнаружения АТ ДПП 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-H, обеспечить персонализированный подход к ведению пациентов. Реализация данной модели в клинической практике может повысить эффективность терапии и улучшить долгосрочные исходы у пациентов с IgA-H.

ВЫВОДЫ

1. Среди пациентов с IgA-Н частота выявления АТ ДПП 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 ДПП (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 иммуновоспалительного процесса в почечной ткани у пациентов с IgA-Н, серопозитивных по АТ ДПП IgA.

3. Наличие АТ ДПП IgA в сыворотке крови ассоциировано с повышенным риском прогрессирования 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 ДПП IgA больных IgA-Н отличается повышенной частотой встречаемости необратимых фиброзно-склеротических изменений.

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

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Включить тестирование на АТ ДПП 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 ДПП 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 ДПП IgA в сыворотке крови с целью экономической эффективности диагностического процесса.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АГА – антитела к глиадину

АГД – аглютеновая диета

АД – артериальное давление

АТ – антитела

АТ ДПГ IgA – антитела к деамидированным пептидам глиадина IgA

АТ тТГ IgA – антитела к тканевой трансклутаминазе IgA

АЭМ IgA – антитела к эндомизию IgA

ВЗК – воспалительные заболевания кишечника

ГКС – глюкокортикостероиды

ГН – гломерулонефрит

ДИ – доверительный интервал

ДПК – двенадцатиперстная кишка

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЗПТ – заместительная почечная терапия

иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента

ИК – иммунные комплексы

ИФН- γ – интерферон гамма

ОР – относительный риск

ПУ – протеинурия

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

рСКФ – расчётная скорость клубочковой фильтрации

СОТК – слизистая оболочка тонкого кишечника

СПУ – суточная протеинурия

срПУ – средний уровень протеинурии, рассчитанный за определённый период наблюдения

ТПН – терминальная почечная недостаточность

тТГ-2 – тканевая трансклутаминаза 2

ФНО α – фактор некроза опухоли альфа

ХГН – хронический гломерулонефрит

ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы

ЦК – целиакия

ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия

CD71 – рецептор трансферрина

Е – эндокапиллярная гиперклеточность

Gd-IgA1 – галактозодефицитный иммуноглобулин А

IgA – иммуноглобулин А

IgA-Н – иммуноглобулин А нефропатия

IgA1 – полимерный иммуноглобулин А

М – мезангиальная гиперклеточность

(М) – среднее арифметическое

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

Me – медиана

MEST-C – Оксфордская классификация IgA-нефропатии

S – сегментарный гломерулосклероз

sCD89 – растворимая форма рецептора IgA

SD – стандартное отклонение

sIgA – секреторный иммуноглобулин А

Т – тубулярная атрофия/интерстициальный фиброз

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Беспалова, В. М. Иммунологические аспекты IgA-нефропатии / В. М. Беспалова, Ю. А. Сапожникова, М. М. Зафранская // Нефрология и диализ. – 2005. – Т. 7, № 1. – С. 32–36.
2. Бобкова, И.Н. Клинические практические рекомендации KDIGO 2021 по лечению гломерулярных болезней / И. Н. Бобкова, Н. М. Буланов, Е. В. Захарова [и др.]. // Нефрология и диализ. – 2022. – Т. 24, № 4. – С. 577–874.
3. Гуляев, С. В. От пурпуры Шенлейна-Геноха до IgA-васкулита: патогенетические аспекты болезни / С. В. Гуляев, Л. А. Стрижаков, С. В. Моисеев [и др.] // Терапевтический архив. - 2018. – Т. 90, №10. – С. 109–114.
4. Гуляев, С. В. Роль MALT-системы кишечника в патогенезе IgA-нефропатии / С. В. Гуляев, Л. А. Стрижаков, Н. В. Чеботарева [и др.] // Терапевтический архив. – 2021. – Т. 93, № 6. – С. 724–728.
5. Добронравов, В. А. Иммуноглобулин А-нефропатия в российской популяции: клинико-морфологическая презентация и отдаленный прогноз / В. А. Добронравов, Т. О. Мужецкая, Д. И. Лин [и др.] // Нефрология. – 2019. – Т.23, №6. – С. 45–60.
6. Колина, И. Б. Болезнь Берже / И. Б. Колина // Лечащий врач. – 2011. – № 8. – С. 24.
7. Комиссаров, К. С. Современные представления о патогенезе иммуноглобулин А-нефропатии / К. С. Комиссаров, М. Ю. Юркевич, М. М. Зафранская [и др.] // Нефрология. – 2014. – Т.18, №2. – С. 47–54. [16]
8. Кузнецова, Т. С. Иммуноглобулин А-нефропатия / Т. С. Кузнецова, И. Г. Пашенко // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2017. – №3. – С. 8–18.
9. Лазебник, Л. Б. Рекомендации по диагностике и лечению целиакии взрослых / Л. Б. Лазебник, Е. И. Ткаченко, Л. С. Орешко [и др.] // Клиническая гастроэнтерология. – 2015. – Т. 117, № 5. – С. 3–12.

10. 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. – №5. – С. 57–61.

11. Манцаева, М.Е. Клинико-диагностическое значение изолированного выявления антител класса IgA к деамидированным 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

12. Манцаева, М. Е. Эффективность безглютеновой диеты у пациентов с IgA-нефропатией / М. Е. Манцаева, А. Г. Борисов, М. А. Смирнова [и др.] // Лечащий врач. – 2023. – №3. – С.43-47.

13. Орешко, Л. С. Современное представление о целиакии взрослых / Л. С. Орешко, И. Г. Бакулин, Е. Б. Авалуева [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2021. – Т.188, № 4. – С. 84–95.

14. Парфенов, А. И. Всероссийский консенсус по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых / А. И. Парфенов, С. В. Быкова, Е. А. Сабельникова [и др.] // Терапевтический архив. – 2017. – Т.89, №3. – С. 94–107.

15. Сабельникова, Е. А. Глютенчувствительная целиакия (обзор литературы) / Е. А. Сабельникова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2008. – №4. – С. 39–49.

16. Трубицына, И. Е. MALT - система слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта / И. Е. Трубицына, И. Н. Ручкина, С. Ф. Михайлова, Л. И. Ефремов [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология – 2018. – Т. 159, № 11. – С. 83–87.

17. Шилов, Е. М. Клинические рекомендации по диагностике и лечению IgA-нефропатии / Е. М. Шилов, И. Н. Бобкова, И. Б. Колина [и др.] // Нефрология – 2015. – Т. 19, № 6. – С. 83–92.

18. Юрген Флёге. Принципы ведения гломерулярных болезней: итоги согласительной конференции kidney disease: improving global outcomes (KDIGO). Часть 1. / Юрген Флёге, Шон Дж. Барбоур, Дэниел К. Каттран [и др.] // Нефрология. – 2020. – Т.24, № 2. – С. 22–41.

19. Abbad, L. Food antigens and Transglutaminase 2 in IgA nephropathy: Molecular links between gut and kidney / L. Abbad, R.C. Monteiro, L. Berthelot // Molecular Immunology. – 2020. – № February (121). – P. 1–6.

20. Alamartine, E. The use of the Oxford classification of IgA nephropathy to predict renal survival / E. Alamartine, C. Sauron, B. Laurent [et al.] // Clinical Journal of the American Society of Nephrology. – 2011. – Vol. 6, № 10. – P. 2384–2388.

21. Almroth, G. Increased prevalence of anti-gliadin IgA-antibodies with aberrant duodenal histopathological findings in patients with IgA-nephropathy and related disorders / G. Almroth, T. Axelsson, E. Müssener // Upsala journal of medical sciences. – 2006. – Vol. 111, № 3. – P. 339–352.

22. Al-Toma, A. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders / A. Al-Toma, U. Volta, R. Auricchio [et al.] // United European Gastroenterology Journal. – 2019. – Vol. 7, № 5. – P. 583–613.

23. Ambruzs, J. M. The histopathologic spectrum of kidney biopsies in patients with inflammatory bowel disease / J. M. Ambruzs, P. D. Walker, C. P. Larsen // Clinical journal of the American Society of Nephrology. – 2014. – Vol. 2, № 9. – P. 265–270.

24. Barbour, S.J. Risk stratification of patients with IgA nephropathy / S.J. Barbour, H.N. Reich // American Journal of Kidney Diseases. – 2012. – Vol. 59, № 6. – P. 865–873.

25. Ben Mkaddem, S. Understanding Fc Receptor Involvement in Inflammatory Diseases: From Mechanisms to New Therapeutic Tools / S. Ben Mkaddem, M. Benhamou, R. C. Monteiro // Frontiers in immunology. – 2019. – Vol. 10, № 811.

26. Berger, J. IgA glomerular deposits in renal disease / J. Berger // *Transplantation Proceedings*. – 1969. – Vol. 4, № 1. – P. 939-944.
27. Berger, J. Intercapillary deposits of IgA-IgG / J. Berger, N. Hinglais // *Journal of Urology & Nephrology*. – 1968. – Vol. 9, № 74. – P. 694–695.
28. Berger, J. Recurrence of mesangial deposition of IgA after renal transplantation / J. Berger, H. Yaneva, B. Nabarra [et al.] // *Kidney International*. – 1975. – Vol. 4, № 7. – P. 232–241.
29. Berthelot, L. Transglutaminase is essential for IgA nephropathy development acting through IgA receptors / L. Berthelot, C. Papista, T. T. Maciel [et al.] // *Journal of Experimental Medicine*. - 2012. – Vol. 209, № 4. – P. 793–806.
30. Berthoux, F. Predicting the risk for dialysis or death in IgA nephropathy / F. Berthoux, H. Mohey, B. Laurent [et al.] // *American Journal of Kidney Diseases*. – 2011. – Vol. 22, № 4. – P. 752-761.
31. Bisceglia, L. Genetic heterogeneity in Italian families with IgA nephropathy: suggestive linkage for two novel IgA nephropathy loci / L. Bisceglia, G. Cerullo, P. Forabosco [et al.] // *American journal of human genetics*. – 2006. – Vol. 79, № 6. – P. 1130–1134.
32. Blaas, S. H. CpG-oligodeoxynucleotides stimulate immunoglobulin a secretion in intestinal mucosal B cells / S. H Blaas, M. Stieber-Gunckel, W. Falk [et al.] // *Clinical and Experimental Immunology*. – 2009. – Vol. 155, № 3. – P. 534–540.
33. Bobart, S. A. The association of microhematuria with mesangial hypercellularity, endocapillary hypercellularity, crescent score and renal outcomes in immunoglobulin A nephropathy / S. A. Bobart, M. P. Alexander, K. Shawwa [et al.] // *Nephrology, dialysis, transplantation*. – 2021. – Vol. 36, № 5 – P. 840-847.
34. Boyaka, P. N. Inducing Mucosal IgA: A Challenge for Vaccine Adjuvants and Delivery Systems / P. N. Boyaka // *Journal of immunology*. – 2017. – Vol. 199, № 1. – P. 9–16.

35. Boyd, J.K. An update on the pathogenesis and treatment of IgA nephropathy / J.K. Boyd, C.K. Cheung, K. Molyneux [et al.] // *Kidney international*. – 2012. – Vol. 81, № 9. – P. 833-843.

36. Braun, N. Epidemiology of glomerulonephritis in Northern Germany / N. Braun, A. Schweisfurth, C. Lohöfener [et al.] // *International Urology and Nephrology*. – 2011. – Vol. 43, № 4. – P. 1117–1126

37. Cao, Hui-Xia. Human leukocyte antigen DRB1 alleles predict risk and disease progression of immunoglobulin A nephropathy in Han Chinese / Hui-Xia Cao, Ming Li, Jing Nie // *American journal of nephrology*. – 2008. – Vol. 28, № 4. – P. 684–691.

38. Cardoso-Silva, D. Intestinal Barrier Function in Gluten-Related Disorders / D. Cardoso-Silva, D. Delbue, A. Itzlinger [et al.] // *Nutrients*. – 2019. – Vol. 11, № 10. – P. 2325.

39. Chang, J. H. Changing prevalence of glomerular diseases in Korean adults: a review of 20 years of experience / J. H. Chang, D. K. Kim, H. W. Kim [et al.] // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2009. – Vol. 24, № 8. – P. 2406–2410.

40. Cheung, C. K. Gluten and IgA nephropathy: You are what you eat? / C. K. Cheung, J. Barratt // *Kidney International*. – 2015. – Vol. 88, № 2. – P. 215–218.

41. Chou, Y. H. Clinical outcomes and predictors for ESRD and mortality in primary GN / Y. H. Chou, Y. C. Lien, F. C. Hu [et al.] // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. – 2012. – Vol. 7, № 9. – P. 1401–1408.

42. Choy, B. Y. Recurrent glomerulonephritis after kidney transplantation / B. Y. Choy, T. M. Chan, K. N. Lai // *American journal of transplantation*. – 2006. – Vol. 6, № 11. – P. 2535-2542.

43. Collin, P. Celiac disease and HLA DQ in patients with IgA nephropathy / P. Collin, J. Syrjänen, J. Partanen [et al.] // *American Journal of Gastroenterology*. – 2002. – Vol. 97, № 10. – P. 2572–2576.

44. Collins, A. J. US Renal Data System 2013 Annual Data Report / A. J. Collins, R. N. Foley, B. Chavers [et al.] // American Journal of Kidney Diseases. – 2014. – Vol. 63, № 1. – P. 23–40.
45. Coppo, R. Factors predicting progression of IgA nephropathies / R. Coppo, G. D'Amico // Journal of Nephrology. – 2005. – Vol. 18, № 5. – P. 503–512
46. Coppo, R. Dietary antigens and primary immunoglobulin A nephropathy / R. Coppo, A. Amore, D. Roccatello // Journal of the American Society of Nephrology. – 1992. – Vol. 2, № 10. – P. 173-180.
47. Coppo, R. Effects of a gluten-free diet in primary IgA nephropathy / R. Coppo, D. Roccatello, A. Amore [et al.] // Clinical nephrology. – 1990. – Vol. 33, № 2. – P. 72–86.
48. Coppo, R. Gluten-induced experimental IgA glomerulopathy / R. Coppo, G. Mazzucco, G. Martina [et al.] // Laboratory investigation. – 1989. – Vol. 60, № 4. – P. 499–506.
49. Coppo, R. The Gut-Renal Connection in IgA Nephropathy / R. Coppo // Seminars in Nephrology. – 2018. – Vol. 38, № 5. – P. 504–512.
50. Coppo, R. The intestine-renal connection in IgA nephropathy / R. Coppo // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2015. – Vol. 30, № 3. – P. 360–366.
51. Coppo, R. VALIGA study of the ERA-EDTA Immunonephrology Working Group: Validation of the Oxford classification of IgA nephropathy in cohorts with different presentations and treatments / R. Coppo, S. Troyanov, S. Bellur [et al.] // Kidney International. – 2014. – Vol. 86, №4. – P. 828–836.
52. Costa, S. Case report on pathogenetic link between gluten and IgA nephropathy / S. Costa, G. Currò, S. Pellegrino [et al.] // BMC Gastroenterology. – 2018. – Vol.18, № 1. – P. 4–8.
53. Cravedi, P. Pathophysiology of proteinuria and its value as an outcome measure in chronic kidney disease / P. Cravedi, G. Remuzzi // British Journal of Clinical Pharmacology – 2013. – Vol. 76. – P. 516–523.

54. D'Amico, G. Long-term follow-up of IgA mesangial nephropathy: clinico-histological study in 374 patients / G. D'Amico, G. Colasanti, G. Barbiano di Belgioioso // *Seminars in nephrology*. – 1987. – Vol. 7, № 4. – P. 355–358.
55. Das, S. Sample size calculation: Basic principles / S. Das, K. Mitra, M. Mandal // *Indian Journal of Anaesthesia*. – 2016. – Vol. 60, № 9. – P. 652–656.
56. Das, U. Pattern of biopsy-proven renal disease in a single center of south India: 19 years' experience / U. Das, K. V. Dakshinamurthy, A. Prayaga // *Indian Journal of Nephrology*. – 2011. – Vol. 4, № 21. – P. 250–257.
57. Davin, J. C. Increased intestinal permeability to (51 Cr) EDTA is correlated with IgA immune complex-plasma levels in children with IgA-associated nephropathies / J. C. Davin, P. Forget, P. R. Mahieu // *Acta paediatrica Scandinavica*. – 1988. – Vol. 77, № 1. – P. 118–124.
58. Dey, A. K. Hepatitis C as a potential cause of IgA nephropathy / A. K. Dey, A. Bhattacharya, A. Majumdar // *Indian Journal of Nephrology*. – 2013. – Vol. 2, № 23. – P. 143–145.
59. Emancipator, S. N. Experimental IgA nephropathy induced by oral immunization / S. N. Emancipator, G. R. Gallo, M. E. Lamm // *The Journal of experimental medicine*. – 1983. – Vol. 157, № 2. – P. 572–582.
60. Evenepoel, P. The gut–kidney axis / P. Evenepoel, R. Poesen, B. Meijers // *Pediatric nephrology*. – 2017. – Vol. 32, № 11. – P. 2005–2014.
61. Feehally, J. Structural features of IgA molecules which contribute to IgA nephropathy / J. Feehally, A. Allen // *Journal Nephrology*. – 1999. – Vol. 12. – P. 59–65.
62. Floege, J. Treatment of patients with IgA nephropathy: a call for a new paradigm / J. Floege, A. Bernier-Jean, J. Barratt [et al.] // *Kidney International*. – 2025. – Vol. 107, № 4. – P. 640–651.
63. Floege, J. The mucosa-kidney axis in IgA nephropathy / J. Floege, J. Feehally // *Nature reviews. Nephrology*. – 2016. – Vol. 12, № 3. – P. 147–156.

64. Fornasieri, A. Food antigens, IgA-immune complexes and IgA mesangial nephropathy / A. Fornasieri, R. A. Sinico, P. Maldifassi [et al.] // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 1988 – Vol. 3, № 6. – P. 738–743.
65. Fornasieri, A. IgA-Antigliadin antibodies in IgA mesangial nephropathy (Berger's disease) / A. Fornasieri, R. A. Sinico, P. Maldifassi [et al.] // *British Medical Journal (Clinical research ed.)*. – 1987. – Vol. 295, № 6590. - P. 78–80.
66. Gesualdo, L. The mucosal immune system and IgA nephropathy / L. Gesualdo, V. Di Leo, R. Coppo // *Seminars in immunopathology* – 2021. – Vol. 43, № 5. – P. 657–668.
67. Gharavi, A. G. IgA nephropathy, the most common cause of glomerulonephritis, is linked to 6q22-23 / A. G. Gharavi, Y. Yan, F. Scolari [et al.] // *Nature genetics*. – 2000. – Vol. 26, № 3. – P. 354–357.
68. Giannakakis, K. Aberrantly glycosylated IgA1 in glomerular immune deposits of IgA nephropathy / K. Giannakakis, S. Feriozzi, M. Perez // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 2007. – Vol. 18, № 12. – P. 3139–3146.
69. Gupta, A. IgA Nephropathy, Celiac Disease and Dermatitis Herpetiformis: A Rare Triad / A. Gupta, U. Narain // *Journal of Nephrology & Therapeutics*. – 2016. – Vol. 7, № 289.
70. Habura, I. IgA nephropathy associated with coeliac disease / I. Habura, K. Fiedorowicz, A. Woźniak [et al.] // *Central European Journal of Immunology*. – 2019. – Vol. 44, № 1. – P. 106–108.
71. He, J. W. Perspectives on how mucosal immune responses, infections and gut microbiome shape IgA nephropathy and future therapies / J. W. He, X. J. Zhou, J. C. Lv [et al.] // *Theranostics* – 2020. – Vol. 25, № 10. – P. 11462–11478.
72. Ibels, L.S. IgA nephropathy: analysis of the natural history, important factors in the progression of renal disease, and a review of the literature / L.S. Ibels, A. Z. Gyory // *Medicine (Baltimore)*. – 1994. – Vol. 73. – P. 79–102.
73. In, J.W. Association of HLA-DRB1 and -DQB1 Alleles with Susceptibility to IgA Nephropathy in Korean Patients / J.W. In, K. Jung, S. Shin // *Annals of laboratory medicine*. – 2022. – Vol. 42, № 1. – P. 54–62.

74. International IgAN Prediction Tool at biopsy – Adults
https://qxmd.com/calculate/calculator_499/international-igan-prediction-tooladults

75. Jennette, J. C. Low incidence of IgA nephropathy in blacks / J. C. Jennette, S. D. Wall, A. S. Wilkman // *Kidney international*. – 1985. – Vol. 6, № 28. – P. 944–950.

76. Jiyun, Y. The genetic variants at the HLA-DRB1 gene are associated with primary IgA nephropathy in Han Chinese / Y. Jiyun, L. Guisen, Z. Li // *BMC medical genetics*. – 2012. – Vol. 13, № 3.

77. Joher, N. Immunoglobulin A nephropathy in association with inflammatory bowel diseases: results from a national study and systematic literature review / N. Joher, G. Clément, G. Dominique [et al.] // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2022. – Vol. 2, № 37. – P. 531–539.

78. Keven, K. A case of pulmonary tuberculosis associated with IgA nephropathy / K. Keven, F. A. Ulger, E. Oztas [et al.] // *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. – 2004. – Vol. 10, № 8. – P. 1274–1275.

79. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease // *Kidney International*. – Suppl. 2013 – № 3. – P. 1–150.

80. Kiryluk, K. Geographic differences in genetic susceptibility to IgA nephropathy: GWAS replication study and geospatial risk analysis / K. Kiryluk, Y. Li, S. Sanna-Cherchi [et al.] // *PLoS Genetics*. – 2012. – Vol. 8, № 6. – e1002765.

81. Koivuviita, N. A case report: A patient with IgA nephropathy and coeliac disease. Complete clinical remission following gluten-free diet / N. Koivuviita, R. Tertti, M. Heiro [et al.] // *NDT Plus*. – 2009. – Vol. 2, № 2. – P. 161–163.

82. Korponay-Szabó, I. R. In vivo targeting of intestinal and extraintestinal transglutaminase 2 by coeliac autoantibodies / I. R. Korponay-Szabó, T. Halttunen, Z. Szalai [et al.] // *Gut*. – 2004. – № 5 (53). – P. 641–648.

83. Kovács, T. Relationship between intestinal permeability and antibodies against food antigens in IgA nephropathy / T. Kovács, H. Mette, B. Per // *Orvosi hetilap*. – 1996. – Vol. 137, №2. – P. 65–69.

84. Koyama, A. Nationwide and long-term survey of primary glomerulonephritis in Japan as observed in 1850 biopsied cases / A. Koyama, K. Yamagata, H. Makino [et al.] // *Nephron*. – 1999. – Vol. 82, № 3. – P. 205–213.

85. Launay, P. Fc α receptor (CD89) mediates the development of immunoglobulin a (IgA) nephropathy (Berger's disease): Evidence for pathogenic soluble receptor-IgA complexes in patients and CD89 transgenic mice / P. Launay, B. Grossetête, M. Arcos-Fajardo [et al.] // *Journal of Experimental Medicine*. – 2000. – Vol. 191, № 11. – P. 1999–2009.

86. Laurent, J. An increase in circulating iga antibodies to gliadin in iga mesangial glomerulonephritis / J. Laurent, A. Branellec, J. M. Heslan [et al.] // *American Journal of Nephrology*. – 1987. – Vol. 7, № 3. – P. 178–183.

87. Le, W. B. Long-term renal survival and related risk factors in patients with IgA nephropathy: Results from a cohort of 1155 cases in a Chinese adult population / W. Le, S. Liang, Y. Hu [et al.] // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2012. – Vol. 27, № 4. – P. 1479–1485.

88. Le, W. Long-term outcome of IgA nephropathy patients with recurrent macroscopic hematuria / W. Le, S. Liang, H. Chen [et al.] // *American Journal of Nephrology*. – 2014. – Vol. 40, № 1. – P. 43–50

89. Lebreton, C. Interactions among secretory immunoglobulin A, CD71, and transglutaminase-2 affect permeability of intestinal epithelial cells to gliadin peptides / C. Lebreton, S. Ménard J. Abed // *Gastroenterology*. – 2012. – Vol. 143, № 3. – P.698–707.

90. Lee, H. Mortality of IgA Nephropathy Patients: A Single Center Experience over 30 Years / H. Lee, D. K. Kim, K. H. Oh [et al.] // PLoS ONE. – 2012. – Vol. 7, № 12. – e51225.
91. Levy, M. Idiopathic recurrent macroscopic hematuria and mesangial IgA-IgG deposits in children (Berger's disease) / M. Levy, H. Beaufils, M. C. Gubler [et al.] // Clinical nephrology. – 1974. – Vol. 2, № 1. – P. 63–69.
92. Li, L. S. Epidemiologic data of renal diseases from a single unit in China: Analysis based on 13,519 renal biopsies / L. S. Li, Z. H. Liu // Kidney International. – 2004. – Vol. 66, № 3. – P. 920–923.
93. Li, M. Genetic study of immunoglobulin A nephropathy: From research to clinical application / M. Li, X. Yu // Nephrology (Carlton, Vic.) – 2018. – Vol. 23, №4. – P. 26–31.
94. Ludvigsson, J. F. Coeliac disease and risk of renal disease - A general population cohort study / J. F. Ludvigsson, S. M. Montgomery, O. Olén [et al.] // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2006. – Vol. 21, № 7. – P. 1809–1815.
95. Lv, J. Evaluation of the oxford classification of IgA nephropathy: A systematic review and meta-analysis / J. Lv, S. Shi, D. Xu [et al.] // American Journal of Kidney Diseases. – 2013. – Vol. 62, № 5. – P. 891–899.
96. Maixnerova, D. Markers for the progression of IgA nephropathy / D. Maixnerova, C. Reily, Q. Bian [et al.] // Journal of Nephrology. – 2016. – Vol. 29, № 4. – P. 535–541.
97. Maixnerova, D. Nationwide biopsy survey of renal diseases in the Czech Republic during the years 1994–2011 / D. Maixnerova, E. Jancova, J. Skibova [et al.] // Journal of Nephrology. – 2015. – Vol. 28, № 1. – P. 39–49
98. Makita, Y. Glomerular deposition of galactose-deficient IgA1-containing immune complexes via glomerular endothelial cell injuries / Y. Makita, H. Suzuki, D. Nakano [et al.] // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2022. – Vol. 37, № 9. – P. 1629–1636.

99. Mantoo, M. R. Juvenile dermatomyositis with IgA nephropathy: case-based review / M. R. Mantoo, S. K. Tripathy, R. H. Phulware [et al.] // *Rheumatology international*. – 2019. – Vol. 39, № 3. – P. 577–581.
100. Marsh, M. N. Mucosal pathology in gluten sensitivity / M. N. Marsh // *Coeliac disease* / ed. M. N. Marsh. – Oxford: Blackwell Scientific. – 1992. – P. 136–191.
101. McQuarrie, E. P. The incidence of biopsy-proven IgA nephropathy is associated with multiple socioeconomic deprivation / E. P. McQuarrie, B. Mackinnon, V. McNeice [et al.] // *Kidney International*. – 2014. – Vol. 85, № 1. – P. 198–203.
102. Moeller, S. Lack of serologic evidence to link IgA nephropathy with celiac disease or immune reactivity to gluten / S. Moeller, P. A. Canetta, A. K. Taylor [et al.] // *PLoS ONE*. – 2014. – Vol. 9, № 4. – P. 1–6.
103. Monteiro, R. C. New insights in the pathogenesis of IgA nephropathy / R. C. Monteiro // *Nefrologia*. – 2005. – Vol. 25, № 2. – P. 82–86.
104. Monteiro, R. C. Recent advances in the physiopathology of IgA nephropathy / R. C. Monteiro // *Nephrologie and therapeutique*. – 2018. – Vol. 14, № 1. – S1–S8.
105. Moran, S. M. Immunoglobulin A nephropathy: prognosis and management / S. M. Moran, D. C. Cattran // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2019. – Vol. 34, № 7. – P. 1099–1101.
106. Moranne, O. Primary glomerulonephritis: An update on renal survival and determinants of progression / O. Moranne, L. Watier, J. Rossert [et al.] // *Qjm*. – 2008. – Vol. 101, № 3. – P. 215–224.
107. Moriyama, T. Prognosis in IgA nephropathy: 30-Year analysis of 1,012 patients at a single center in Japan / T. Moriyama, K. Tanaka, C. Iwasaki [et al.] // *PLoS ONE*. – 2014. – Vol. 9, № 3. – e91756.
108. Moroni, G. The long-term outcome of renal transplantation of IgA nephropathy and the impact of recurrence on graft survival / G. Moroni, S. Longhi,

S. Quaglini [et al.] // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2013. – Vol. 5, № 28. – P. 1305–1314.

109. Moura, I. C. Engagement of transferrin receptor by polymeric IgA1: evidence for a positive feedback loop involving increased receptor expression and mesangial cell proliferation in IgA nephropathy / I. C. Moura, M. Arcos-Fajardo, A. Gdoura // Journal of the American Society of Nephrology. – 2005. – Vol. 16, № 9. – P. 2667–2676.

110. Moura, I. C. The glomerular response to IgA deposition in IgA nephropathy / I. C. Moura, M. Benhamou, P. Launay [et al.] // Seminars in Nephrology. – 2008. – Vol. 28, № 1. – P. 88–95.

111. Moura, I.C. Glycosylation and size of IgA1 are essential for interaction with mesangial transferrin receptor in IgA nephropathy / I. C. Moura, M. Arcos-Fajardo, C. Sadaka // Journal of the American Society of Nephrology. – 2004. – Vol. 15, № 3 – P. 622 – 634.

112. Muto, M. Toll-Like Receptor 9 Stimulation Induces Aberrant Expression of a Proliferation-Inducing Ligand by Tonsillar Germinal Center B Cells in IgA Nephropathy / M, Muto, B. Manfroi, H. Suzuki [et al.] // Clinical Journal of the American Society of Nephrology. – 2017. – Vol. 28, № 4. – P. 1227–1238.

113. Nagy, J. Antibodies to dietary antigens in IgA nephropathy / J. Nagy, H. Scott, P. Brandtzaeg // Clinical nephrology. – 1988. – Vol. 29, № 6. – P. 275–279.

114. Novak, J. IgA glycosylation and IgA immune complexes in the pathogenesis of IgA Nephropathy / J. Novak, B. A. Julian, M. Tomana [et al.] // Seminars in Nephrology. – 2008. – Vol. 1, № 28. – P. 78–87.

115. Nurmi, R. Celiac disease-type tissue transglutaminase autoantibody deposits in kidney biopsies of patients with IgA nephropathy / R. Nurmi, I. Korponay-Szabó K. Laurila [et al.] // Nutrients. – 2021. – Vol. 13, № 5. – P. 1594.

116. Nurmi, R. The risk of renal comorbidities in celiac disease patients depends on the phenotype of celiac disease / R. Nurmi, C. Pasternack, T. Salmi [et al.] // *Journal of Internal Medicine*. – 2022. – Vol. 292, № 5. – P. 779–787.
117. Oberhuber, G. The histopathology of coeliac disease: Time for a standardized report scheme for pathologists / G. Oberhuber, G. Granditsch H. Vogelsang // *European Journal of Gastroenterology and Hematology*. – 1999. – Vol. 11, № 10. – P. 1185–1194.
118. Ochi, M. A case of secondary IgA nephropathy accompanied by psoriasis treated with secukinumab / M. Ochi, T. Toyama, M. Ando // *CEN case reports*. – 2019. – Vol. 8, № 3. – P. 200–204.
119. Onime, A. Immunoglobulin A Nephropathy Complicating Ulcerative Colitis / A. Onime, E. I. Agaba, Y. Sun // *International urology and nephrology*. – 2006. – Vol. 38, № 2. – P. 349–353.
120. Ots, M. IgA-antigliadin antibodies in patients with IgA nephropathy: The secondary phenomenon? / M. Ots, O. Uiho, K. Metsküla [et al.] // *American Journal of Nephrology*. – 1999. – Vol. 19, № 4. – P. 453–458.
121. Pan, X. Changing spectrum of biopsy-proven primary glomerular diseases over the past 15 years: A single-center study in China / X. Pan, J. Xu, H. Ren [et al.] // *Contributions to Nephrology*. – 2013. – Vol. 181. – P. 22–30.
122. Papista, C. Gluten exacerbates IgA nephropathy in humanized mice through gliadin-CD89 interaction / C. Papista, S. Lechner, S. Ben Mkaddem [et al.] // *Kidney International*. – 2015. – Vol. 88, № 2. – P. 276–285.
123. Paterson, A. D. Genome-wide linkage scan of a large family with IgA nephropathy localizes a novel susceptibility locus to chromosome 2q36 / A. D. Paterson, X. Q. Liu, K. Wang [et al.] // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 2007. – Vol. 18, № 8. – P. 2408–2415.
124. Pierucci, A. Antiendomysial antibodies in Berger's disease / A. Pierucci, C. Fofi, B. Bartoli [et al.] // *American Journal of Kidney Diseases*. – 2002. – Vol. 39, № 6. – P. 1176–1182.

125. Rehnberg, J. Inflammatory bowel disease is more common in patients with IgA nephropathy and predicts progression of ESKD: A Swedish population-based cohort study / J. Rehnberg, A. Symreng, J. Ludvigsson [et al.] // *Clinical journal of the American Society of Nephrology*. – 2021. – Vol. 2, № 32. – P. 411–423.

126. Reich, H. N. Toronto Glomerulonephritis Registry: Remission of proteinuria improves prognosis in IgA nephropathy / H. N. Reich, S. Troyanov, J. W. Scholey // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 2007. – Vol. 18. – P. 3177–3183.

127. Robert, T. Molecular Insights into the Pathogenesis of IgA Nephropathy / T. Robert, L. Berthelot, A. Cambier [et al.] // *Trends in molecular medicine*. – 2015. – Vol. 21, № 12. – P. 762–775.

128. Roberts, I. S. The Oxford classification of IgA nephropathy: Pathology definitions, correlations, and reproducibility / I. S. Roberts, H. T. Cook, S. Troyanov [et al.] // *Kidney International*. – 2009. – Vol. 76, № 5. – P. 546–556.

129. Rodrigues, J. C. IgA Nephropathy / J. C. Rodrigues, M. Haas, H. N. Reich // *Clinical journal of the American Society of Nephrology* – 2017. – Vol. 12, № 4. – P. 677–686.

130. Rutkowski, B. Changing pattern of end-stage renal failure in Central and Eastern Europe / B. Rutkowski // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2000. – Vol. 2, № 15 – P. 156-160.

131. Schena, F. P. Survey of the Italian Registry of Renal Biopsies. Frequency of the renal diseases for 7 consecutive years. The Italian Group of Renal Immunopathology / F. P. Schena // *Nephrology, dialysis, transplantation*. – 1997. – Vol. 12, № 3. – P. 418–426.

132. Schena, F. P. Epidemiology of IgA Nephropathy: A Global Perspective / F. P. Schena, I. Nistor // *Seminars in Nephrology*. – 2018. – Vol. 38, № 5. – P. 435–442.

133. Schimpf, J. I. Renal outcomes of STOP-IgAN trial patients in relation to baseline histology (MEST-C scores) / J. I. Schimpf, T. Klein, C. Fitzner [et al.] // BMC Nephrology. – 2018. – Vol. 19, № 1. – P. 328.

134. Seedat, Y. K. IgA nephropathy in blacks and Indians of Natal / Y. K. Seedat, B. C. Nathoo, K. B. Parag [et al.] // Nephron. – 1988. – Vol. 2, № 50. – P. 137-141.

135. Seikrit, C. Intestinal permeability in patients with IgA nephropathy and other glomerular diseases: an observational study / C. Seikrit, J. I. Schimpf, S. Wied [et al.] // Journal of nephrology. – 2023. – Vol. 36, № 2. – P. 463–474.

136. Silva, L. S. IgA nephropathy in systemic lupus erythematosus patients: case report and literature review / L. S. de Silva, B. L. Almeida, A. K. de Melo [et al.] // Revista Brasileira De Reumatologia. – 2016. – Vol. 3, № 56. – P. 270–273.

137. Slavin, S.F. IgA Nephropathy as the Initial Presentation of Celiac Disease in an Adolescent / S.F. Slavin // Pediatrics. – 2021. – Vol. 148, № 4. – e2021051332.

138. Smith, A.C. O-glycosylation of serum IgA1 antibodies against mucosal and systemic antigens in IgA nephropathy / A. C. Smith, K. Molyneux, J. Feehally [et al.] // Journal of the American Society of Nephrology. – 2006. – Vol. 17, № 12. – P. 3520-3528.

139. Soares, M. F. An update on pathology of IgA nephropathy / M. F. Soares // Jornal brasileiro de nefrologia. – 2016. – Vol. 38, № 4. – P. 435–440.

140. Sugiyama, H. Japan Renal Biopsy Registry and Japan Kidney Disease Registry: Committee report for 2009 and 2010 / H. Sugiyama, H. Yokoyama, H. Sato [et al.] // Clinical and Experimental Nephrology. – 2013. – Vol. 17, № 2. – P. 155–173.

141. Suzuki, H. IgA glycosylation and immune complex formation in IgAN / H. Suzuki, J. Novak // Seminars in immunopathology. – 2021. – Vol. 43, № 5. – P. 669–678.

142. Suzuki, H. The pathophysiology of IgA nephropathy / H. Suzuki, K. Kiryluk, J. Novak [et al.] // Journal of the American Society of Nephrology – 2011. – Vol. 22, № 10. – P. 1795-1803.
143. Swaminathan, S. Changing incidence of glomerular disease in Olmsted County, Minnesota: a 30-year renal biopsy study / S. Swaminathan, N. Leung, D. J. Lager [et al.] // Clinical journal of the American Society of Nephrology. – 2006. – Vol.1, № 3. – P. 483–487.
144. Tanaka, S. Development and validation of a prediction rule using the Oxford classification in IgA nephropathy / S. Tanaka, T. Ninomiya, R. Katafuchi [et al.] // Clinical Journal of the American Society of Nephrology. – 2013. – Vol. 8, № 12. – P. 2082-2090.
145. Tanaka, R. Genetics of immunoglobulin A nephropathy / R. Tanaka, K. Iijima, H. Nakamura [et al.] // Annals of the Academy of Medicine, Singapore – 2000. – Vol. 29, № 3. – P. 364–369.
146. Tang, C. Time-Varying Proteinuria and Progression of IgA Nephropathy: A Cohort Study / C. Tang, P. Chen, F. L Si [et al.] // American Journal of Kidney Diseases. – 2024. – Vol. 84, № 2. – P. 170–178.
147. Thompson, A. Proteinuria Reduction as a Surrogate End Point in Trials of IgA Nephropathy / A. Thompson, K. A. Carroll, L. Inker [et al.] // Clinical journal of the American Society of Nephrology. – 2019. – Vol. 14, № 3. – P. 469–481.
148. Tissandié, E. Both IgA nephropathy and alcoholic cirrhosis feature abnormally glycosylated IgA1 and soluble CD89-IgA and IgG-IgA complexes: common mechanisms for distinct diseases / E. Tissandié, W. Morelle, L. Berthelot [et al.] // Kidney International. – 2011. – Vol. 12, № 80. – P. 1352–1363.
149. Usai, P. 2 cases of adult celiac disease simulating Berger's disease / P. Usai, M. V. Cherchi, M. F. Boy [et al.] // Recenti progressi in medicina. – 1989. – Vol. 80, № 3. – P. 137–139.

150. Vega, J. Nephrotic syndrome and acute kidney injury associated with celiac disease: report of one case / J. Vega, R. Díaz, G. R. Méndez [et al.] // *Revista medica de Chile*. – 2013. – Vol. 141, № 3. – P. 381–387.

151. Wakai, K. A scoring system to predict renal outcome in IgA nephropathy: from a nationwide perspective study / K. Wakai, T. Kawamura, M. Endoh [et al.] // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2006. – Vol. 10, № 21. – P. 2800–2808.

152. Wang, J. Dysregulated light expression on T cells mediates intestinal inflammation and contributes to IgA nephropathy / J. Wang, R. Anders, Q. Wu [et al.] // *Journal of Clinical Investigation*. – 2004. – Vol. 6, № 113. – P. 826–835.

153. Welander, A. Increased risk of end-stage renal disease in individuals with coeliac disease / A. Welander, K. G. Prütz, M. Foröd [et al.] // *Gut*. – 2012. – Vol. 61, № 1. – P. 64–68.

154. Welander, A. Increased risk of IgA nephropathy among individuals with celiac disease / A. Welander, B. Sundelin, M. Foröd [et al.] // *Journal of Clinical Gastroenterology*. – 2013. – Vol. 47, № 8 – C. 678–683.

155. Weng, M. Time-Averaged Hematuria as a Prognostic Indicator of Renal Outcome in Patients with IgA Nephropathy / M Weng, J. Lin, Y. Chen [et al.] *Journal of Clinical Medicine*. – 2022. – Vol. 11, № 22. – P. 6785.

156. Werra, P. Glomerulitis with diffuse IgA deposits in the mesangium / P. Werra, L. Morel-Maroger, C. Leroux-Robert [et al.] // *Schweizerische medizinische Wochenschrift*. – 1973. – Vol. 103, № 22. – P. 797–803.

157. Wijarnpreecha, K. Celiac disease and the risk of kidney diseases: A systematic review and meta-analysis / K. Wijarnpreecha, C. Thongprayoon, P. Panjawatanan [et al.] // *Digestive and Liver Disease*. – 2016. – Vol. 48, № 12. – P. 1418–1424.

158. Willey, C. The incidence and prevalence of IgA nephropathy in Europe / C. Willey, R. Coppo, F. Schaefer [et al.] // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2023. – Vol. 38, № 10. – P. 2340–2349.

159. Woo, K. T. Global evolutionary trend of the prevalence of primary glomerulonephritis over the past three decades / K. T. Woo, C. M. Chan, Y. M. Chin [et al.] // *Nephron Clinical Practice*. – 2010. – Vol. 116, № 4. – P. 337–346.
160. Woo, K. T. Hypertension in IgA nephropathy / K. T. Woo, K. S. Wong, Y. K. Lau [et al.] // *Annals of the Academy of Medicine*. – 1988. – Vol. 17, № 4. – P. 583–588.
161. Woodrow, G. A case of IgA nephropathy with coeliac disease responding to a gluten-free diet / G. Woodrow, A. Innes, S. M. Boyd [et al.] // *Nephrology, dialysis, transplantation*. – 1993. – Vol. 8, №12. – P. 1382–1383.
162. Wyatt, R. J. Complement activation in IgA nephropathy / R. J. Wyatt, Y. Kanayama, B. A. Julian [et al.] // *Kidney International*. – 1987. – Vol. 31, № 4. – P. 1019–1023.
163. Yau, T. The Oxford classification of IgA nephropathy: a retrospective analysis / T. Yau, S. M Korbet, M. M. Schwartz [et al.] // *American Journal of Nephrology*. – 2011. – Vol. 34, № 5. – P. 435–444.
164. Zhai Y. L. Increased APRIL Expression Induces IgA1 Aberrant Glycosylation in IgA Nephropathy / Y. L Zhai, L. Zhu, S. F. Shi [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2016. – Vol. 95, № 11. – e3099.
165. Zhao, L. Spectrum and prognosis of renal histopathological lesions in patients with inflammatory bowel disease: a cross-sectional study from a single center in China / L. Zhao, G. Ren, R. Fan [et al.] // *Clinical and experimental medicine*. – 2022. – № 22. – P. 629–635.
166. Zhou, F. D. The changing spectrum of primary glomerular diseases within 15 years: A survey of 3331 patients in a single Chinese centre / F. D. Zhou, M. H. Zhao, W. Z. Zou [et al.] // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2009. – Vol. 24, № 3. – P. 870–876.