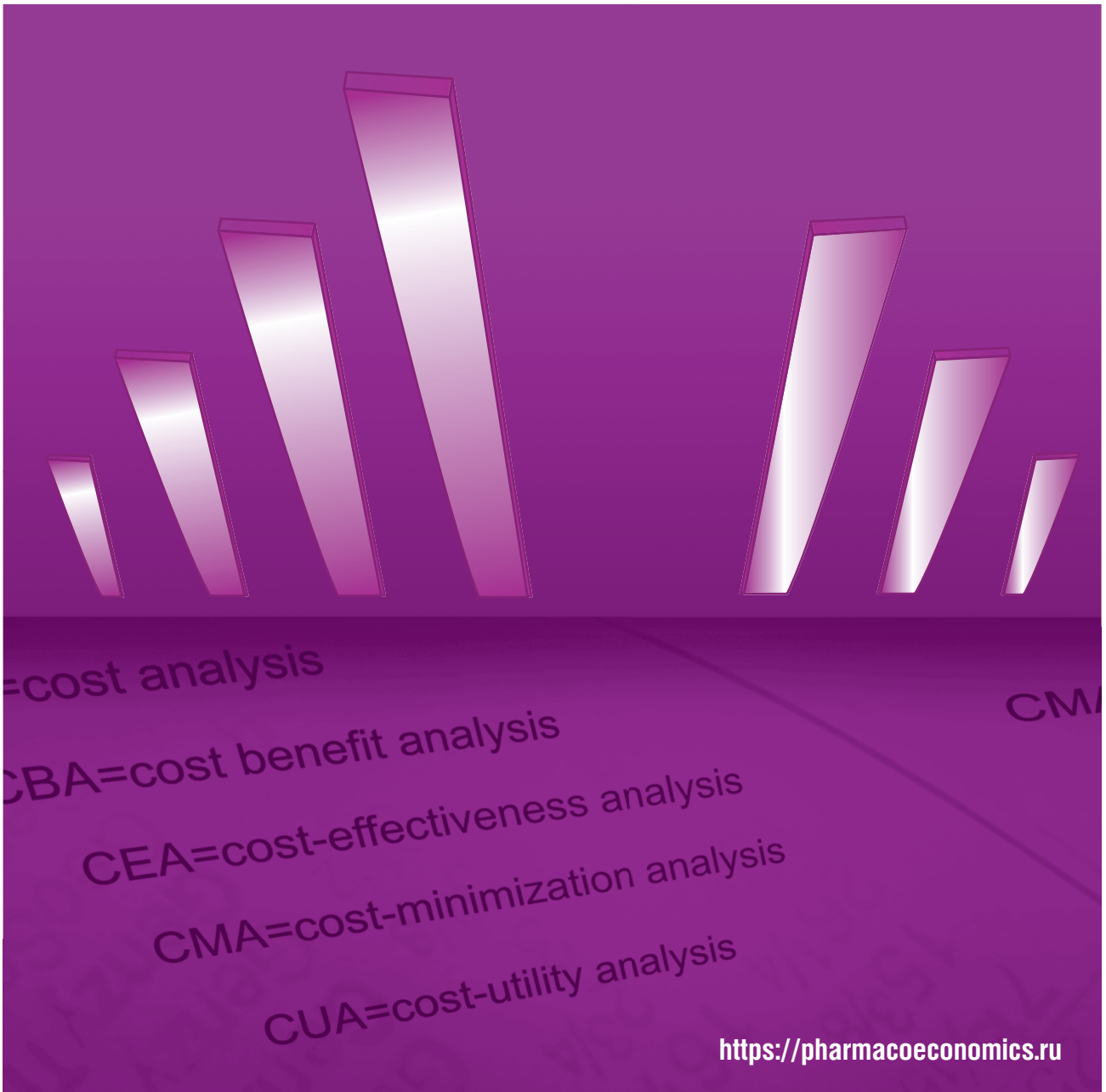


Фармакоэкономика

Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология



FARMAKOEkONOMIKA

Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology

2025 Vol. 18 No. 4

№4

Том 18

2025

<https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2025.341>

ISSN 2070-4909 (print)

ISSN 2070-4933 (online)

Особенности структурных изменений почек при IgA-нефропатии с изолированным выявлением антител класса IgA к деамидированным пептидам глиаина в сыворотке крови

Д.И. Корабельников¹, М.Е. Манцаева^{1,2,3}, А.Г. Борисов^{1,4}¹ Автономная некоммерческая организация дополнительного профессионального образования «Московский медико-социальный институт им. Ф.П. Газа» (2-я Брестская ул., д. 5, Москва 123056, Российская Федерация)² Медицинское частное учреждение «Отраслевой клинико-диагностический центр ПАО «Газпром» (ул. Намёткина, д. 16, корп. 4, Москва 117420, Российская Федерация)³ Федеральное казенное учреждение здравоохранения «Главный клинический госпиталь Министерства внутренних дел Российской Федерации» (ул. Народного ополчения, д. 35, Москва 123060, Российская Федерация)⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, Москва 125993, Российская Федерация)

Для контактов: Даниил Иванович Корабельников, e-mail: dkorabelnikov@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Иммуноглобулин А-нефропатия (IgA-N) – распространенная форма хронического гломерулонефрита, в основе которой лежит накопление в клубочках IgA-иммунных комплексов, связанное с нарушением гликозилирования молекулы IgA. Важную роль в развитии болезни играют экзогенные антигены, такие как глютен. Экспериментально подтверждено, что пероральная иммунизация глютенем индуцирует мезангиальные IgA-депозиты, а безглютеновая диета может улучшать течение нефропатии, что указывает на значение энтероренальной оси в патогенезе IgA-N.

Цель: изучить особенности структурных изменений почечной ткани у пациентов с IgA-N при изолированном выявлении антител (АТ) IgA к деамидированным пептидам глиаина (ДПГ) в сыворотке крови.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 105 пациентов в возрасте от 18 до 64 лет с подтвержденным диагнозом IgA-N на основании прижизненной нефробиопсии с морфологическим исследованием и оценкой в соответствии с Оксфордской классификацией. Пациенты разделены на две группы: в основную группу (n=20) вошли больные IgA-N с выявленными АТ IgA к ДПГ, в контрольную группу (n=85) – пациенты с IgA-N, серонегативные по АТ IgA к ДПГ, тканевой трансглутаминазе и эндомизию.

Результаты. Отмечен отчетливый тренд преобладания необратимых фиброзно-склеротических изменений в пределах площади нефробиоптата у пациентов основной группы по сравнению с контрольной – 82,4% и 56,9% соответственно (p=0,059).

Заключение. Полученные результаты отражают высокую частоту необратимых фиброзно-склеротических изменений в нефробиоптате у пациентов с IgA-N при изолированном выявлении АТ IgA к ДПГ в сыворотке крови. Своевременное выявление АТ IgA к ДПГ у больных IgA-N может улучшить возможности прогнозирования неблагоприятного течения заболевания и оптимизировать терапевтические стратегии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

иммуноглобулин А-нефропатия, биопсия почки, антитела IgA к деамидированным пептидам глиаина, прогноз

Для цитирования

Корабельников Д.И., Манцаева М.Е., Борисов А.Г. Особенности структурных изменений почек при IgA-нефропатии с изолированным выявлением антител класса IgA к деамидированным пептидам глиаина в сыворотке крови. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2025; 18 (4): 465–472. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2025.341>.

Features of kidney structural changes in IgA-nephropathy with isolated detection of IgA antibodies to deamidated gliadin peptides in serum

D.I. Korabelnikov¹, M.E. Mantsaeva^{1,2,3}, A.G. Borisov^{1,4}¹ Moscow Haass Medical and Social Institute (5 2nd Brestskaya Str., Moscow 123056, Russian Federation)² Branch Clinical and Diagnostic Center of PJSC Gazprom (16 Nametkina Str., Moscow 117420, Russian Federation)

³ Main Clinical Hospital of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation (35 Narodnogo Opolcheniya Str., Moscow 123060, Russian Federation)

⁴ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (2/1 bldg 1, Barrikadnaya Str., Moscow 125993, Russian Federation)

Corresponding author: Daniil I. Korabelnikov, e-mail: dkorabelnikov@mail.ru

ABSTRACT

Background. Immunoglobulin A nephropathy (IgAN) is a common type of chronic glomerulonephritis caused by accumulation of IgA immune complexes in the glomeruli; this condition is associated with impaired glycosylation of the IgA molecule. Exogenous antigens, such as gluten, play a significant role in the development of the disease. Peroral immunization with gluten has been experimentally confirmed to induce mesangial IgA deposits, while a gluten-free diet can improve the course of nephropathy, thus indicating the prominence of the enterorenal axis in the pathogenesis of IgAN.

Objective: To study structural changes in renal tissue in IgAN patients and to evaluate the clinical and diagnostic significance of IgA antibodies to deamidated gliadin peptides (anti-DGP IgA) in the blood serum.

Material and methods. The study involved 105 patients aged 18 to 64 years diagnosed with IgAN based on a lifetime nephrobiopsy with morphological examination according to the Oxford classification. Patients were divided into two groups: the main group (n=20) included IgAN patients with detected anti-DGP IgA, and the control group (n=85) comprised IgAN patients seronegative for anti-DGP IgA, IgA antibodies to tissue transglutaminase, and to endomysium.

Results. A distinct predominance of irreversible fibrotic-sclerotic changes within the nephrobiopsy samples was observed in patients of the main group compared to the control group: 82.4% and 56.9%, respectively (p=0.059).

Conclusion. The obtained results reflect a high frequency of irreversible fibrous-sclerotic changes in the nephrobiopsy in patients with IgAN and anti-DGP IgA in the blood serum. Timely detection of anti-DGP IgA can improve the ability of predicting the unfavorable course of the disease and optimizing therapeutic strategies.

KEYWORDS

immunoglobulin A nephropathy, kidney biopsy, IgA antibodies to deamidated gliadin peptides, prognosis

For citation

Korabelnikov D.I., Mantsaeva M.E., Borisov A.G. Features of kidney structural changes in IgA-nephropathy with isolated detection of IgA antibodies to deamidated gliadin peptides in serum. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmako-epidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2025; 18 (4): 465–472 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2025.341>.

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- ▶ Экспериментальные данные подтверждают гипотезу о том, что глютен выступает экзогенным антигеном и индуцирует формирование IgA-содержащих иммунных комплексов с их последующим отложением в мезангии, тем самым обосновывая концепцию энтероренальной оси в развитии IgA-нефропатии (IgA-N)
- ▶ Серопозитивность в отношении антител (АТ) класса IgA к деамидированным пептидам глиадина (ДПГ) ассоциируется с более тяжелым течением IgA-N, для которого характерны выраженная протеинурия, артериальная гипертензия и высокий риск прогрессирования

Что нового дает статья?

- ▶ Полученные данные свидетельствуют о корреляции между серопозитивностью по АТ IgA к ДПГ и преобладанием фиброзно-склеротических изменений в нефробиоптатах, что определяет морфологический вариант IgA-N у таких пациентов и ассоциируется с неблагоприятным прогнозом заболевания

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Использование высокоспецифичного теста на АТ IgA к ДПГ для целенаправленного скрининга является экономически оправданным, т.к. позволяет избежать необоснованных финансовых затрат на широкое иммунологическое обследование всех пациентов с IgA-N
- ▶ Определение АТ IgA к ДПГ у пациентов с IgA-N имеет большое прогностическое значение, поскольку может способствовать раннему выявлению прогрессирующей болезни, оценке риска неблагоприятного исхода и выбору оптимальной тактики лечения

Highlights

What is already known about the subject?

- ▶ Experimental data support the hypothesis that gluten, as an exogenous antigen, induces the formation and subsequent mesangial deposition of IgA-containing immune complexes, thus validating the concept of an enterorenal axis in IgA nephropathy (IgAN) pathogenesis
- ▶ Seropositivity for IgA antibodies to deamidated gliadin peptides (anti-DGP IgA) is associated with a more severe course of IgAN, characterized by significant proteinuria, arterial hypertension, and a high risk of progression

What are the new findings?

- ▶ The findings demonstrate a correlation between seropositivity for anti-DGP IgA and predominant fibrotic-sclerotic changes in kidney biopsies of patients. These patients thus have a morphological variant of IgAN, which is associated with an unfavorable prognosis for the disease

How might it impact the clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ Targeted screening using a highly specific test for anti-DGP IgA is cost-effective, as it prevents unnecessary expenditure on comprehensive immunological workups for all IgAN patients
- ▶ The determination of anti-DGP IgA in IgAN patients holds significant prognostic value by enabling early detection of progression, risk stratification for adverse outcomes, and guidance for optimal treatment

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Иммуноглобулин А-нефропатия (IgA-N) – наиболее распространенная морфологическая форма хронического гломерулонефрита, характеризующаяся накоплением иммунных комплексов иммуноглобулина А (англ. immunoglobulin A, IgA) в клубочках, патогенез которого до сих пор остается предметом изучения. Современные исследования подтверждают, что в основе IgA-N лежит сложный иммунокомплексный механизм, центральным звеном которого являются структурные изменения молекулы IgA, обусловленные нарушением процессов ее гликозилирования и полимеризации [1].

Результаты ранее проведенных исследований позволяют выделить ряд экзогенных антигенов, потенциально участвующих в развитии IgA-N [2]. В контексте настоящего исследования научный интерес сосредоточен на пищевых антигенах, среди которых особое место занимает глютен [3–5]. Так, в экспериментальных условиях пероральная иммунизация животных глютенем приводит к образованию типичных мезангиальных IgA-депозитов [4, 5], а клинически значимая корреляция между уровнем антигладиевых антител (АТ) IgA, активностью IgA-N и положительным ответом на безглютеновую диету позволяет выделить потенциальную энтероренальную ось как ключевое звено в патогенезе IgA-N [6–9].

Актуальность исследования обусловлена необходимостью изучения структурных изменений в почечной ткани у пациентов с IgA-N для оценки диагностической значимости изолированного выявления АТ класса IgA к деамидированным пептидам глиадина (ДПГ) в сыворотке крови.

Цель – изучить особенности структурных изменений почечной ткани у пациентов с IgA-N при изолированном выявлении АТ IgA к ДПГ в сыворотке крови.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ / MATERIAL AND METHODS**Дизайн исследования / Study design**

Проведено одноцентровое проспективное сравнительное наблюдательное исследование.

Критерии соответствия / Eligibility criteria

Критерии включения пациентов в исследование:

- возраст ≥ 18 лет;
- мужской и женский пол;
- морфологически верифицированный диагноз IgA-N;
- наличие добровольного информированного согласия, подписанного пациентом.

Критерии невключения пациентов в исследование:

- скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 15 мл/мин/1,73 м² (расчет по формуле СКД-EPI¹);

- атипичные формы IgA-N;
- заместительная почечная терапия;
- тяжелые декомпенсированные соматические заболевания, онкологические, психические заболевания;
- отсутствие подписанной пациентом формы информированного согласия.

Критерии исключения:

- отсутствие морфологической оценки биоптатов по Оксфордской классификации MEST-C [10];
- беременность и период лактации;

- отказ пациента от дальнейшего участия на любом этапе исследования.

Условия проведения / Conditions of the study

В исследование вошли пациенты, находившиеся на обследовании и лечении в нефрологическом отделении ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. академика Н.Н. Бурденко» Минобороны России.

Продолжительность исследования / Duration of the study

Набор пациентов и сбор данных осуществлялись в период с сентября 2020 г. по май 2025 г.

Описание медицинского вмешательства / Description of medical intervention

Каждый пациент прошел стандартизированное комплексное обследование, которое включало сбор анамнеза и стандартное измерение артериального давления. В перечень лабораторных методов вошли общий анализ крови и мочи, биохимический и иммунологический анализы крови, а также расчет СКФ по СКД-EPI и оценка суточной протеинурии. Из инструментальных методов проводили ультразвуковое исследование почек.

При серологической диагностике использовали иммуноферментный анализ для количественного определения АТ IgA к тканевой транскляминазе (ТТГ) и АТ IgA к ДПГ (наборы реагентов Euroimmun, Orgentec, Германия), а также метод непрямой иммунофлуоресценции для выявления АТ IgA к эндомизию (ЭМ) (наборы Euroimmun, Германия).

Диагноз IgA-N был подтвержден гистологически по данным нефробиопсии. Морфологическая оценка биоптатов почечной ткани включала световую микроскопию и иммунофлуоресцентный анализ.

Для унификации гистологических данных применяли Оксфордскую классификацию MEST-C [10], в рамках которой в биоптате анализировали выраженность:

- мезангиальной пролиферации (M0 – не более чем в 50% клубочков, M1 – в >50% клубочков);
- эндочаппилярной пролиферации (E0 – отсутствие, E1 – наличие);
- сегментарного склероза или адгезии петель капилляров в капсуле клубочка (S0 – отсутствие, S1 – наличие);
- тубулярной атрофии / интерстициального фиброза (T0 – $\leq 25\%$ кортикальной зоны, T1 – 26–50% кортикальной зоны, T2 – >50% кортикальной зоны);
- клеточных или фиброзно-клеточных полулуний (C0 – нет, C1 – <25% клубочков, C2 – $\geq 25\%$ клубочков).

Группы и подгруппы пациентов / Patient groups and subgroups

На основании результатов комплексного обследования все участники исследования были распределены на две группы. Критериям включения соответствовали 20 пациентов основной группы I, у которых были обнаружены АТ IgA к ДПГ. В контрольную группу II вошли 85 пациентов, серонегативных по отношению к АТ IgA к ДПГ, ТТГ и ЭМ.

Результаты морфологической оценки биоптатов по шкале MEST-C отсутствовали у 3 больных основной группы I, поэтому они были исключены из исследования. В итоге численность пациентов основной группы I составила 17 человек.

¹ СКД-EPI (англ. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formula) – методика расчета СКФ, разработанная в рамках программы «Сотрудничество в области эпидемиологии хронических заболеваний почек».

На первом этапе исследования для выявления различий между группами проведен сравнительный анализ гистологических параметров в соответствии с критериями Оксфордской классификации MEST-C.

На втором этапе исследования для проведения дополнительного сравнительного анализа в основной группе I и контрольной группе II сформированы по четыре подгруппы пациентов: подгруппа IA (n=15), подгруппа IB (n=2), подгруппа IB (n=14), подгруппа IG (n=3), подгруппа IIA (n=66), подгруппа IIB (n=19), подгруппа IIB (n=48), подгруппа IIG (n=37), где:

- А – с наличием активных пролиферативных процессов (M1 и/или E1), независимо от наличия фиброзно-склеротических изменений (S1 и/или T1–2);
- Б – с отсутствием активных пролиферативных процессов (M1 и/или E1), независимо от наличия фиброзно-склеротических изменений (S1 и/или T1–2);
- В – с наличием необратимых фиброзно-склеротических изменений (S1 и/или T1–2), независимо от наличия активных пролиферативных процессов (M1 и/или E1);
- Г – с отсутствием необратимых фиброзно-склеротических изменений (S1 и/или T1–2), независимо от наличия активных пролиферативных процессов (M1 и/или E1).

Такой подход позволил оценить влияние выявленных AT IgA к ДПГ на каждый тип изменений нефробиоптата отдельно.

Блок-схема дизайна исследования изображена на **рисунке 1**.

Статистический анализ / Statistical analysis

Для статистической обработки результатов использовали пакет StatTech версии 4.8.0 (ООО «Статтех», Россия). Данные

представлены в виде медианы с межквартильным размахом (Me [Q1–Q3]), среднего со стандартным отклонением (M±SD) и 95% доверительным интервалом. Анализ качественных признаков по четырехпольным таблицам осуществляли с применением точного критерия Фишера. Порог статистической значимости был установлен на уровне $p < 0,05$.

Для оценки ассоциации между наличием IgA AT к ДПГ и необратимыми фиброзно-склеротическими изменениями в нефробиоптатах рассчитывали следующие показатели: относительный риск (англ. relative risk, RR), отношение шансов (англ. odds ratio, OR), разность рисков (англ. risk difference, RD) и количество, необходимое для нанесения вреда (англ. number needed to harm, NNH). RR определяли как отношение вероятности события в основной группе к вероятности в контрольной группе, OR – как отношение шансов события в основной группе к шансам в контрольной, RD – как абсолютную разницу рисков между группами, NNH – как обратную величину RD. Все расчеты проводили на основе данных подгрупп В и Г.

РЕЗУЛЬТАТЫ / RESULTS

Половозрастные характеристики пациентов / Patient age- and gender-related characteristics

В исследовании участвовали пациенты в возрасте 18–64 лет. Средний возраст составил $35,48 \pm 9,68$ года, медиана возраста дебюта IgA-N – 30 [24–36] лет. К моменту нефробиопсии средний возраст больных составлял $33,19 \pm 8,46$ года, период от клинического дебюта заболевания до гистологического подтверждения IgA-N в корготе – 17 [6–48] мес. Доля мужчин

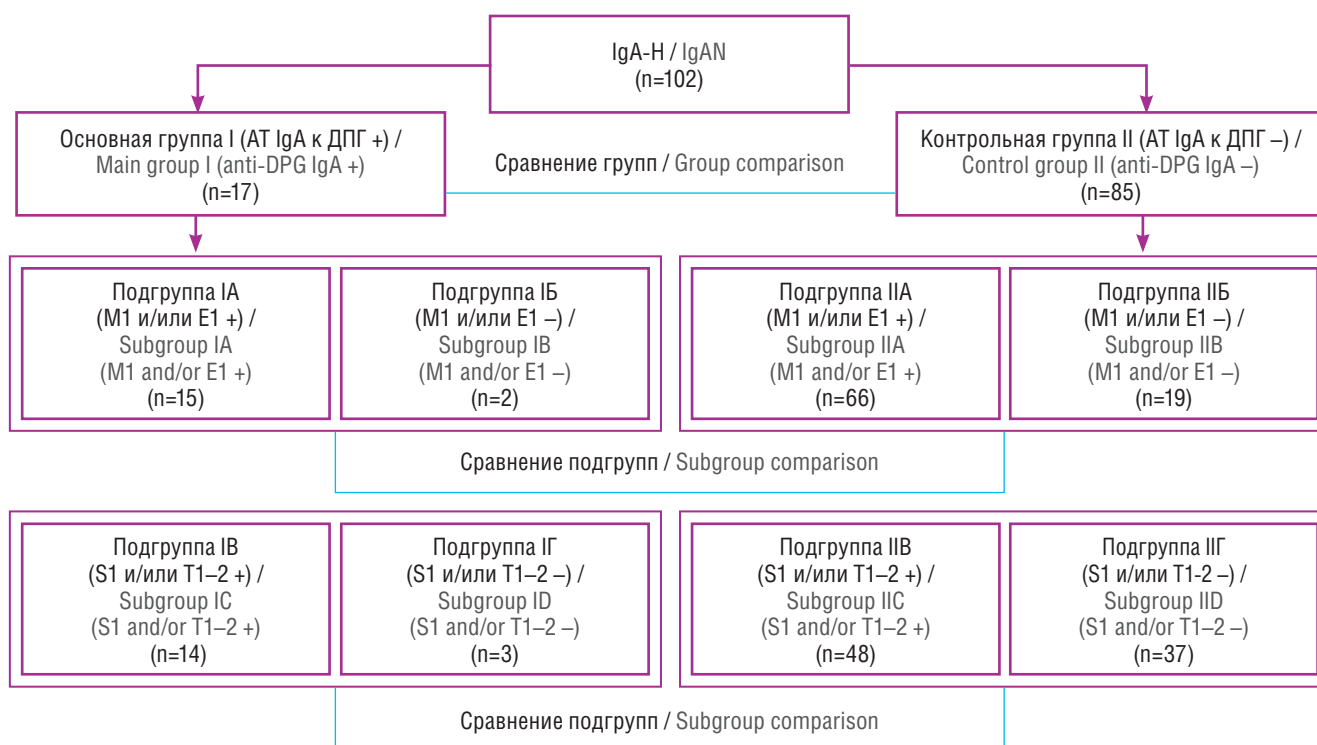


Рисунок 1. Дизайн исследования.

IgA (англ. immunoglobulin A) – иммуноглобулин А; IgAN – иммуноглобулин А-нефропатия; AT – антитела; ДПГ – деамидированные пептиды глиадина; M1 – выраженность мезангиальной пролиферации $\geq 50\%$ клубочков; E1 – наличие эндокапиллярной пролиферации; S1 – наличие сегментарного склероза или адгезии петель капилляров в капсуле клубочка; T1 – степень тубулярной атрофии / интерстициального фиброза 26–50% кортикальной зоны; T2 – степень тубулярной атрофии / интерстициального фиброза $> 50\%$ кортикальной зоны

Figure 1. Design of the study.

IgA – immunoglobulin A; IgAN – immunoglobulin A nephropathy; DGP – deamidated gliadin peptides; M1 – severity of mesangial proliferation $\geq 50\%$ of glomeruli; E1 – presence of endocapillary proliferation; S1 – presence of segmental sclerosis or adhesion of capillary loops in the glomerular capsule; T1 – degree of tubular atrophy/interstitial fibrosis 26–50% of the cortical zone; T2 – degree of tubular atrophy/interstitial fibrosis $> 50\%$ of the cortical zone

в общей структуре когорты – 87,6% (92 человека), женщин – 12,4% (13 человек).

Серологический скрининг / Serological screening

Проведенный серологический скрининг позволил установить частоту встречаемости специфических АТ у пациентов с IgA-Н. Доля лиц с положительными значениями АТ IgA к ДПГ достигла 19%. Зарегистрирован 1 случай двойной серопозитивности (АТ IgA к ДПГ и ТТГ). Во всех проанализированных образцах крови уровень АТ IgA к ЭМ оставался в пределах референсных значений.

Кроме того, в 100% случаев серопозитивность наблюдалась среди пациентов мужского пола. Ни у одной женщины не были обнаружены АТ IgA к ДПГ, ТТГ, ЭМ.

Гистологические изменения / Histological changes

Анализ в группах

На первом этапе проведен детальный сравнительный анализ основных гистологических изменений, обнаруженных при светооптической микроскопии образцов почечной ткани пациентов основной группы I и контрольной группы II (табл. 1). В основной группе отмечалось сочетание активных пролиферативных процессов и необратимых фиброзно-склеротических изменений. Однако статистически значимых различий при сравнении с контрольной группой установить не удалось.

Анализ в подгруппах

На втором этапе при сравнении подгрупп А (активные пролиферативные процессы) и Б (отсутствие активных пролиферативных процессов) основной и контрольной групп статистически значимых различий между подгруппами получено не было (p=0,503) (рис. 2).

При сравнении подгрупп В (необратимые фиброзно-склеротические изменения) и Г (отсутствие необратимых фиброзно-склеротических изменений) наблюдался отчетливый тренд преобладания необратимых светооптических изменений в пределах площади нефробиоптата у пациентов основной группы по сравнению с контрольной – 82,4% и 56,9% соответственно (p=0,059) (рис. 3).

На основе результатов, полученных в подгруппах (основные подгруппы IB и IG, контрольные подгруппы IIB и IIG), рассчитаны следующие показатели ассоциации, определяющие клиническую значимость:

– RR = 0,8235 / 0,5647 ≈ 1,46 (пациенты основной подгруппы IB имеют в 1,46 раза выше риск необратимых фиброзно-склеротических изменений по сравнению с контрольной подгруппой IIB);

– OR = (14 / 3) / (48 / 37) ≈ 3,60 (шансы на необратимые фиброзно-склеротические изменения в 3,60 раза выше в основной подгруппе IB по сравнению с контрольной подгруппой IIB);

– RD = 0,8235 – 0,5647 = 0,2588 (или 25,88%) (абсолютный риск события необратимых фиброзно-склеротических изменений выше в основной подгруппе IB по сравнению с контрольной подгруппой IIB);

– NNN = 1 / 0,2588 ≈ 3,86 (примерно 4 пациента в основной подгруппе IB потребуются, чтобы увидеть 1 дополнительный случай необратимых фиброзно-склеротических изменений, по сравнению с контрольной подгруппой IIB).

ОБСУЖДЕНИЕ / DISCUSSION

Полученные результаты позволяют предположить, что преобладание выраженности необратимых фиброзно-склеротических изменений нефробиоптатов определяет морфологическую характеристику IgA-Н у пациентов с выявляемыми АТ IgA к ДПГ. Для подтверждения этой гипотезы требуются дополнительные исследования с большим количеством наблюдений, однако данные нашей работы уже сейчас заслуживают внимания и могут иметь значение в клинической практике.

Выявленные сочетания IgA-Н с различными заболеваниями кишечника, в частности целиакией, создали предпосылки для проведения ряда экспериментальных и клинических исследований, направленных на разработку доступных и надежных методов диагностики и эффективных подходов к лечению IgA-Н [11]. Важной и малоизученной проблемой остается патогенетическая роль АТ, специфичных для целиакии, у пациентов с IgA-Н при отсутствии у них типичных проявлений глютенной энтеропатии [12].

Таблица 1. Сравнение светооптических изменений в нефробиоптатах в основной и контрольной группах пациентов с иммуноглобулин А-нефропатией, %

Table 1. Light optical changes in nephrobiopsy samples in the main and control groups of patients with immunoglobulin A nephropathy, %

Светооптические изменения / Light optical changes	Основная группа I (АТ IgA к ДПГ +) / Main group I (anti-DPG IgA +)	Контрольная группа II (АТ IgA к ДПГ -) / Control group II (anti-DPG IgA -)	p
Мезангиальная пролиферация (M1), % / Mesangial proliferation (M1)	82,4	72,2	0,543
Эндокапиллярная пролиферация (E1), % / Endocapillary proliferation (E1)	35,3	19,4	0,198
Сегментарный склероз (S1), % / Segmental sclerosis (S1)	70,6	52,8	0,277
Тубулярная атрофия / интерстициальный фиброз (T1–2), % // Tubular atrophy / interstitial fibrosis (T1–2)	23,5	13,9	0,457
Полулуния клеточные/фиброзно-клеточные (C1–2), % / Crescent cells/fibrous cells (C1–2)	5,9	11,1	1,000

Примечание. IgA (англ. immunoglobulin A) – иммуноглобулин А; АТ – антитела; ДПГ – деамидированные пептиды глиадина; M1 – выраженность мезангиальной пролиферации ≥50% клубочков; E1 – наличие эндокапиллярной пролиферации; S1 – наличие сегментарного склероза или адгезии петель капилляров в капсуле клубочка; T1 – степень тубулярной атрофии / интерстициального фиброза 26–50% кортикальной зоны; T2 – степень тубулярной атрофии / интерстициального фиброза >50% кортикальной зоны; C1 – выраженность клеточных или фиброзно-клеточных полулуний <25% клубочков, C2 – выраженность клеточных или фиброзно-клеточных полулуний ≥25% клубочков.

Note. IgA – immunoglobulin A; DGP – deamidated gliadin peptides; M1 – mesangial proliferation ≥50% of glomeruli; E1 – presence of endocapillary proliferation; S1 – presence of segmental sclerosis or adhesion of capillary loops in the glomerular capsule; T1 – degree of tubular atrophy/interstitial fibrosis 26–50% of the cortical zone; T2 – degree of tubular atrophy/interstitial fibrosis >50% of the cortical zone; C1 – severity of cellular or fibrous-cellular crescents <25% of glomeruli, C2 – severity of cellular or fibrous-cellular crescents ≥25% of glomeruli.

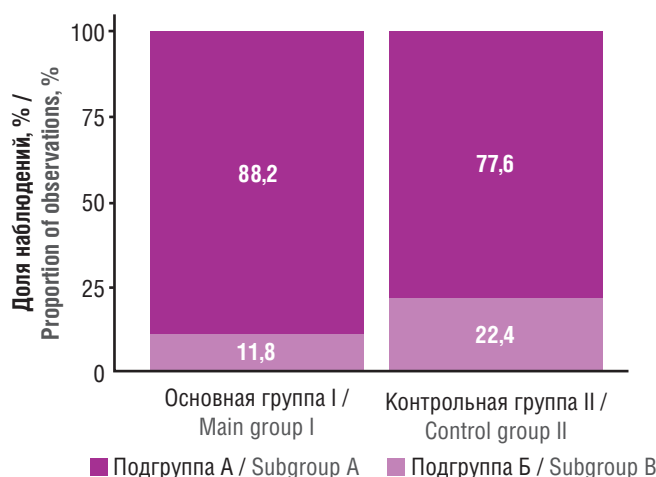


Рисунок 2. Встречаемость активных пролиферативных процессов в нефробиоптатах в подгруппах А и Б основной и контрольной групп. Подгруппа А – наличие активных пролиферативных процессов (M1 и/или E1), независимо от наличия фиброзно-склеротических изменений (S1 и/или T1–2). Подгруппа Б – отсутствие активных пролиферативных процессов (M1 и/или E1), независимо от наличия фиброзно-склеротических изменений (S1 и/или T1–2). M1 – выраженность мезангиальной пролиферации $\geq 50\%$ клубочков; E1 – наличие эндокапиллярной пролиферации; S1 – наличие сегментарного склероза или адгезии петель капилляров в капсуле клубочка; T1 – степень тубулярной атрофии / интерстициального фиброза 26–50% кортикальной зоны; T2 – степень тубулярной атрофии / интерстициального фиброза $>50\%$ кортикальной зоны

Figure 2. Incidence of active proliferative changes in nephrobiopsy samples in subgroups A and B of the main and control groups. Subgroup A – presence of active proliferative processes (M1 and/or E1), regardless of the presence of fibrotic-sclerotic changes (S1 and/or T1–2). Subgroup B – absence of active proliferative processes (M1 and/or E1), regardless of the presence of fibrotic-sclerotic changes (S1 and/or T1–2). M1 – severity of mesangial proliferation $\geq 50\%$ of glomeruli; E1 – presence of endocapillary proliferation; S1 – presence of segmental sclerosis or adhesion of capillary loops in the glomerular capsule; T1 – degree of tubular atrophy/interstitial fibrosis 26–50% of the cortical zone; T2 – degree of tubular atrophy/interstitial fibrosis $>50\%$ of the cortical zone

Собственные данные демонстрируют, что распространенность АТ IgA к ДПГ в когорте пациентов с IgA-N достигает 19%. Значительное преобладание больных мужского пола (87,6%) в нашей когорте согласуется с результатами многочисленных эпидемиологических исследований, согласно которым IgA-N диагностируется у мужчин в 2–3 раза чаще, чем у женщин [1]. В указанной категории серопозитивных больных регистрируется более высокая активность заболевания, характеризующаяся развитием выраженной протеинурии и артериальной гипертензии. Бессимптомное носительство АТ IgA к ДПГ у пациентов с IgA-N ассоциируется с высоким риском прогрессирования: в 5-летнем периоде после установления диагноза у них значительно повышена вероятность достижения комбинированной конечной точки (снижение расчетной СКФ $\geq 50\%$ или развитие терминальной почечной недостаточности) [13].

Количество публикаций, посвященных анализу морфологических изменений в нефробиоптатах у пациентов с IgA-N и АТ, специфичными для целиакии, ограничено. Результаты экспериментального исследования R. Corro et al. [4] продемонстрировали значимое влияние глютена на развитие IgA-N у мышей линии BALB/c. Авторы установили, что особи, получавшие глютеносодержащий корм, достоверно отличались от контрольной группы по двум ключевым параметрам: повышен-

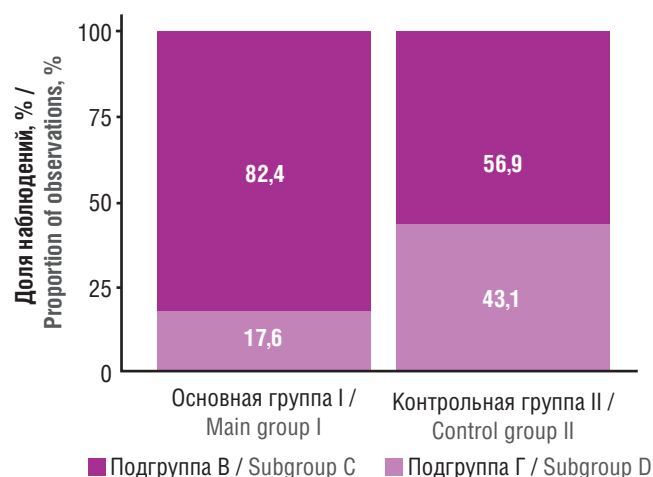


Рисунок 3. Встречаемость необратимых фиброзно-склеротических изменений в нефробиоптатах в подгруппах В и Г основной и контрольной групп. Подгруппа В – наличие необратимых фиброзно-склеротических изменений (S1 и/или T1–2), независимо от наличия активных пролиферативных процессов (M1 и/или E1). Подгруппа Г – отсутствие необратимых фиброзно-склеротических изменений (S1 и/или T1–2), независимо от наличия активных пролиферативных процессов (M1 и/или E1).

S1 – наличие сегментарного склероза или адгезии петель капилляров в капсуле клубочка; T1 – степень тубулярной атрофии / интерстициального фиброза 26–50% кортикальной зоны; T2 – степень тубулярной атрофии / интерстициального фиброза $>50\%$ кортикальной зоны; M1 – выраженность мезангиальной пролиферации $\geq 50\%$ клубочков; E1 – наличие эндокапиллярной пролиферации

Figure 3. Incidence of irreversible fibrotic-sclerotic changes in nephrobiopsy samples in subgroups C and D of the main and control groups. Subgroup C – presence of irreversible fibrotic-sclerotic changes (S1 and/or T1–2), regardless of the presence of active proliferative processes (M1 and/or E1). Subgroup D – absence of irreversible fibrotic-sclerotic changes (S1 and/or T1–2), regardless of the presence of active proliferative processes (M1 and/or E1).

S1 – presence of segmental sclerosis or capillary loop adhesions in the glomerular capsule; T1 – degree of tubular atrophy/interstitial fibrosis 26–50% of the cortical zone; T2 – degree of tubular atrophy/interstitial fibrosis $>50\%$ of the cortical zone; M1 – severity of mesangial proliferation $\geq 50\%$ of glomeruli; E1 – presence of endocapillary proliferation

ный уровень АТ IgA к глиадину в сыворотке крови и выраженными мезангиальными отложениями IgA в почечных клубочках [4]. В ходе экспериментального исследования K. Papista et al. показано, что полное ограничение глютена в рационе предотвращало депонирование IgA в мезангии клубочков и снижало выраженность протеинурии и гематурии [5].

В этом контексте особое значение приобретает изучение диагностического и прогностического потенциала АТ, специфичных для целиакии. Однако их патогенетическая роль в развитии IgA-N остается предметом дискуссий.

M. Ots et al. [14] анализировали роль АТ IgA к глиадину не как причинного фактора IgA-N, а в качестве индикатора активности и прогрессирования болезни. Авторы рассматривали морфологические изменения нефробиоптата. Несмотря на отсутствие статистически значимых межгрупповых различий, у пациентов с АТ IgA к глиадину наблюдалась более выраженная степень интерстициального фиброза, которая коррелировала с уровнями артериального давления и протеинурии [14]. Следует отметить, что прямое сопоставление результатов данного исследования с полученными нами данными методологически некорректно ввиду принципиальных различий в диагностических подходах. В отличие от описанных в литературе АТ IgA к глиадину, характеризующихся переменными

показателями диагностической ценности (чувствительность 65–100%, специфичность 71–97%), в нашей работе применялся современный стандарт серодиагностики – определение АТ IgA к ДПГ. Данный метод демонстрирует сопоставимо высокие и стабильные диагностические характеристики, достигающие чувствительности 90% и специфичности 92% [15, 16].

Клиническая значимость (англ. clinical significance) в медицине – это важность результата исследования с клинической точки зрения [17], характеристика клинико-лабораторных изменений, которые свидетельствуют об их значимости для принятия решения относительно дальнейшего обследования и/или лечения пациента [18].

Расчеты относительного риска ($RR \approx 1,46$) и отношения шансов ($OR \approx 3,60$) подтверждают, что наличие АТ IgA к ДПГ ассоциировано с повышенным риском и шансами развития необратимых фиброзно-склеротических изменений, что указывает на более частое возникновение события в основной группе ($RR > 1$, $OR > 1$). Разность рисков ($RD = 25,88\%$) демонстрирует абсолютное увеличение риска в основной группе, подчеркивая клиническую значимость фактора. Значение $NNH \approx 3,86$ свидетельствует о том, что фактор риска (АТ IgA к ДПГ) имеет относительно сильное влияние: низкое NNH указывает на потенциально неблагоприятный эффект, требующий внимания в клинической практике для раннего вмешательства. Эти метрики усиливают прогностическую ценность АТ IgA к ДПГ как биомаркера, дополняя тренд, выявленный в анализе ($p = 0,059$), и подчеркивают необходимость дальнейших исследований для подтверждения связи.

Несмотря на то что выявленные различия в частоте необратимых фиброзно-склеротических изменений между основной и контрольной группами (82,4% и 56,9% соответственно) не достигли общепринятого порога статистической значимости ($p = 0,059$), наблюдаемая тенденция имеет большое клиническое значение. Высокая распространенность необратимых фиброзно-склеротических изменений в основной группе служит клинически значимым маркером, свидетельствующим о более тяжелом и потенциально прогрессирующем течении заболевания. Можно предположить, что при увеличении объема выборки данная тенденция достигла бы статистиче-

ской значимости. Таким образом, выявление АТ IgA к ДПГ у пациентов с IgA-N представляет значимую диагностическую и прогностическую ценность.

В настоящее время данный тест не включен в алгоритмы обследования больных IgA-N, что ограничивает возможности раннего выявления пациентов с потенциально неблагоприятным исходом. Применение доступного диагностического инструмента в клинической практике позволит осуществлять целенаправленный скрининг на АТ IgA к ДПГ, что приведет к оптимизации финансовых затрат, улучшению прогностической оценки течения IgA-N и создаст предпосылки для разработки персонализированной терапии. Так, для реализации поставленных задач целесообразным представляется использование ранее разработанного нами высокоспецифичного и чувствительного способа определения вероятности обнаружения АТ IgA к ДПГ в сыворотке крови у пациентов с IgA-N [19].

Ограничения исследования / Limitations of the study

Исследование имеет ряд ограничений, основными из которых являются его одноцентровой дизайн и ограниченный объем выборки. Эти факторы могут снижать воспроизводимость результатов и затруднять экстраполяцию полученных данных на общую популяцию. Диспропорция в численности сравниваемых групп (1:4) могла повлиять на статистическую мощность анализа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

Полученные результаты демонстрируют, что доля нефробиоптатов с необратимыми фиброзно-склеротическими изменениями у больных IgA-N возрастает при изолированном выявлении АТ IgA к ДПГ в сыворотке крови, поэтому использование АТ IgA к ДПГ как потенциального биомаркера прогрессирования и неблагоприятного течения IgA-N представляется нам перспективным. Определение АТ IgA к ДПГ у пациентов с IgA-N имеет большое прогностическое значение, т.к. может способствовать раннему выявлению прогрессирования болезни, оценке риска неблагоприятного исхода и выбору оптимальной тактики лечения.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
<p>Поступила: 12.10.2025 В доработанном виде: 27.10.2025 Принята к печати: 07.11.2025 Опубликована онлайн: 10.11.2025</p>	<p>Received: 12.10.2025 Revision received: 27.10.2025 Accepted: 07.11.2025 Published online: 10.11.2025</p>
Вклад авторов	Authors' contribution
Все авторы принимали равное участие в сборе, анализе и интерпретации данных. Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи	All authors participated equally in the collection, analysis and interpretation of the data. All authors have read and approved the final version of the manuscript
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов	The authors declare no conflict of interests
Финансирование	Funding
Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки	The authors declare no funding
Согласие пациентов	Patient consent
Получено	Obtained
Этические аспекты	Ethics declarations
Исследование проведено в соответствии с законодательством Российской Федерации и этическими принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Протокол исследования был одобрен независимым этическим комитетом ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. академика Н.Н. Бурденко» Минобороны России и локальным этическим комитетом АНО ДПО «Московский медико-социальный институт им. Ф.П. Газа»	The study was conducted in accordance with Russian law and the ethical principles of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association. The study protocol was approved by the independent ethics committee of Burdenko Main Military Clinical Hospital and the local ethics committee of Moscow Haass Medical and Social Institute

Раскрытие данных	Data sharing
Первичные данные могут быть предоставлены по обоснованному запросу автору, отвечающему за корреспонденцию	Raw data could be provided upon reasonable request to the corresponding author
Комментарий издателя	Publisher's note
Содержащиеся в этой публикации утверждения, мнения и данные были созданы ее авторами, а не издательством ИРБИС (ООО «ИРБИС»). Издательство снимает с себя ответственность за любой ущерб, нанесенный людям или имуществу в результате использования любых идей, методов, инструкций или препаратов, упомянутых в публикации	The statements, opinions, and data contained in this publication were generated by the authors and not by IRBIS Publishing (IRBIS LLC). IRBIS LLC disclaims any responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions, or products referred in the content
Права и полномочия	Rights and permissions
© 2025 Авторы; ООО «ИРБИС» Статья в открытом доступе по лицензии CC BY-NC-SA (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)	© 2025 The Authors. Publishing services by IRBIS LLC This is an open access article under CC BY-NC-SA license (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гломерулярные болезни: иммуноглобулин А-нефропатия. Клинические рекомендации. 2024. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/894_1 (дата обращения 05.04.2025).
Glomerular diseases: immunoglobulin A nephropathy. Clinical guidelines. 2024. Available at https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/894_1 (in Russ.) (accessed 05.04.2025).
2. Rollino C., Vischini G., Coppo R. IgA nephropathy and infections. *J Nephrol.* 2016; 29 (4): 463–8. <https://doi.org/10.1007/s40620-016-0265-x>.
3. Emancipator S.N., Gallo G.R., Lamm M.E. Experimental IgA nephropathy induced by oral immunization. *J Exp Med.* 1983; 157 (2): 572–82. <https://doi.org/10.1084/jem.157.2.572>.
4. Coppo R., Mazzucco G., Martina G., et al. Gluten-induced experimental IgA glomerulopathy. *Lab Invest.* 1989; 60 (4): 499–506.
5. Papista C., Lechner S., Ben Mkaddem S., et al. Gluten exacerbates IgA nephropathy in humanized mice through gliadin-CD89 interaction. *Kidney Int.* 2015; 88 (2): 276–85. <https://doi.org/10.1038/ki.2015.94>.
6. Fornasieri A., Sinico R.A., Maldifassi P., et al. IgA-antigliadin antibodies in IgA mesangial nephropathy (Berger's disease). *Br Med J (Clin Res Ed).* 1987; 295 (6590): 78–80. <https://doi.org/10.1136/bmj.295.6590.78>.
7. Laurent J., Branellec A., Heslan J.M., et al. An increase in circulating iga antibodies to gliadin in IgA mesangial glomerulonephritis. *Am J Nephrol.* 1987; 7 (3): 178–83. <https://doi.org/10.1159/000167460>.
8. Coppo R., Roccatello D., Amore A., et al. Effects of a gluten-free diet in primary IgA nephropathy. *Clin Nephrol.* 1990; 33 (2): 72–86.
9. Costa S., Currò G., Pellegrino S., et al. Case report on pathogenetic link between gluten and IgA nephropathy. *BMC Gastroenterol.* 2018; 18 (1): 64. <https://doi.org/10.1186/s12876-018-0792-0>.
10. Cattran D.C., Coppo R., Cook H.T., et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification. *Kidney Int.* 2009; 76 (5): 534–45. <https://doi.org/10.1038/ki.2009.243>.
11. Coppo R. The gut-renal connection in IgA nephropathy. *Semin Nephrol.* 2018; 38 (5): 504–12. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2018.05.020>.
12. Almroth G., Axelsson T., Müssener E., et al. Increased prevalence of anti-gliadin IgA-antibodies with aberrant duodenal histopathological findings in patients with IgA-nephropathy and related disorders. *Ups J Med Sci.* 2006; 111 (3): 339–52. <https://doi.org/10.3109/2000-1967-060>.
13. Манцаева М.Е., Корабельников Д.И., Борисов А.Г. Клинико-диагностическое значение изолированного выявления антител класса IgA к деамидированным пептидам глиадина у пациентов с IgA-нефропатией. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2025; 18 (1): 62–70. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2025.304>.
14. Mantsaeva M.E., Korabelnikov D.I., Borisov A.G. Clinical and diagnostic significance of isolated detection of IgA antibodies to deamidated gliadin peptides in IgA nephropathy patients. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoconomics and Pharmacoepidemiology.* 2025; 18 (1): 62–70 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2025.304>.
15. Ots M., Uibo O., Metsküla K., et al. IgA-antigliadin antibodies in patients with IgA nephropathy: the secondary phenomenon? *Am J Nephrol.* 1999; 19 (4): 453–8. <https://doi.org/10.1159/00013497>.
16. Ankelo M., Kleimola V., Simell S. Antibody responses to deamidated gliadin peptide show high specificity and parallel antibodies to tissue transglutaminase in developing coeliac disease. *Clin Exp Immunol.* 2007; 150 (2): 285–93. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2007.03487.x>.
17. Hill I.D., Dirks M.H., Liptak G.S., et al. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005; 40 (1): 1–19. <https://doi.org/10.1097/00005176-200501000-00001>.
18. Словарь терминов и сокращений, используемых в доказательной медицине. *Доказательная кардиология.* 2016; 9 (2): 39–42. Dictionary of terms and abbreviations used in evidence-based medicine. *Evidence-Based Cardiology.* 2016; 9 (2): 39–42 (in Russ.).
19. Nguyen Q.D., Moodie E.M., Desmarais P., et al. Appraising clinical applicability of studies: mapping and synthesis of current frameworks, and proposal of the FrACAS framework and VICORT checklist. *BMC Med Res Methodol.* 2021; 21 (1): 248. <https://doi.org/10.1186/s12874-021-01445-0>.
20. Манцаева М.Е., Корабельников Д.И., Борисов А.Г. Способ обнаружения антител класса IgA к деамидированным пептидам глиадина у пациентов с IgA-нефропатией. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова.* 2025; 20 (3): 96–100. https://doi.org/10.25881/20728255_2025_20_3_96.
21. Mantsaeva M.E., Korabelnikov D.I., Borisov A.G. Method for determining the probability of detection of IgA antibodies to deamidated gliadin peptides in patients with IgA nephropathy. *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center.* 2025; 20 (3): 96–100 (in Russ.). https://doi.org/10.25881/20728255_2025_20_3_96.

Сведения об авторах / About the authors

Корабельников Даниил Иванович, к.м.н., доцент / Daniil I. Korabelnikov, PhD, Assoc. Prof. – ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0459-0488>. Scopus Author ID: 7801382184. eLibrary SPIN-code: 7380-7790. E-mail: dkorabelnikov@mail.ru.

Манцаева Мария Евгеньевна / Maria E. Mantsaeva – ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3787-1147>. eLibrary SPIN-code: 7248-9710.

Борисов Алексей Геннадьевич, к.м.н., доцент / Alexey G. Borisov, PhD, Assoc. Prof. – ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7063-6563>. eLibrary SPIN-code: 3819-9861.