

# Роль MALT-системы кишечника в патогенезе IgA-нефропатии

С.В. Гуляев<sup>✉1</sup>, Л.А. Стрижаков<sup>1,2</sup>, Н.В. Чеботарева<sup>1,2</sup>, С.В. Моисеев<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

## Аннотация

В статье рассмотрены современные представления о патогенезе первичной иммуноглобулин (Ig)A-нефропатии и ее возможной связи с активностью MALT-системы кишечника. Подробно анализируются механизмы дефектного гликозилирования иммуноглобулина А, а также повышенная ассоциация IgA-нефропатии с рядом заболеваний, характеризующихся хроническим воспалением кишечной стенки и/или нарушением кишечной проницаемости. Обсуждаются перспективы лечения IgA-нефропатии с позиций энтеро-ренальной оси патогенеза болезни. Приводятся данные отечественной и зарубежной литературы.

**Ключевые слова:** иммуноглобулин А-нефропатия, иммуноглобулин А, дефектное гликозилирование иммуноглобулина А, кишечная проницаемость, MALT

**Для цитирования:** Гуляев С.В., Стрижаков Л.А., Чеботарева Н.В., Моисеев С.В. Роль MALT-системы кишечника в патогенезе IgA-нефропатии. Терапевтический архив. 2021; 93 (6): 724–728. DOI: 10.26442/00403660.2021.06.200868

REVIEW

## Role of the intestinal MALT in pathogenesis of the IgA-nephropathy

Sergei V. Guliaev<sup>✉1</sup>, Leonid A. Strizhakov<sup>1,2</sup>, Natalia V. Chebotareva<sup>1,2</sup>, Sergei V. Moiseev<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

## Abstract

Modern view on pathogenesis of immunoglobulin (Ig)A-nephropathy and possible relation to intestinal MALT-system activity is presented in the article. Aberrant glycosylation of IgA and increased association of IgA-nephropathy with intestinal diseases or abnormal intestinal permeability are discussed in details. Based on supposed entero-renal pathogenesis of the disease future treatment modalities are considered. Relevant world's literature is cited.

**Keywords:** immunoglobulin A-nephropathy, immunoglobulin A, aberrant glycosylation of immunoglobulin A, intestinal permeability, MALT

**For citation:** Guliaev SV, Strizhakov LA, Chebotareva NV, Moiseev SV. Role of the intestinal MALT in pathogenesis of the IgA-nephropathy. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2021; 93 (6): 724–728. DOI: 10.26442/00403660.2021.06.200868

Первичная иммуноглобулин (Ig)A-нефропатия (болезнь Берже), впервые описанная в 1968 г. в работах французских ученых J. Berger и N. Hinglais [1], представляет собой наиболее частый морфологический вариант первичного хронического гломерулонефрита, характеризующийся отложением в почечном мезангии иммунных комплексов, содержащих IgA. Широкая распространенность в мире, в том числе в российской популяции [2], и неуклонное прогрессирование болезни с развитием терминальной почечной недостаточности почти у 50% больных [3] обуславливают высокую

социально-экономическую значимость IgA-нефропатии и необходимость дальнейших исследований, направленных на изучение ее этиопатогенеза. Клиническая картина болезни варьирует от бессимптомной микрогематурии до макрогематурии, рецидивы которой, как правило, ассоциируются с эпизодами инфекций слизистых оболочек верхних дыхательных путей, желудочно-кишечного и урогенитального трактов [4]. Тесная связь IgA-нефропатии с инфекционным поражением слизистых оболочек создала предпосылки для доминирующей в настоящее время концепции патогенеза

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Гуляев Сергей Викторович** – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). Тел.: +7(925)-504-52-90; e-mail: guldoc@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6138-4333

✉ **Sergei V. Guliaev.** E-mail: guldoc@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6138-4333

**Стрижаков Леонид Александрович** – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), проф. каф. внутренних болезней ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». ORCID: 0000-0002-2291-6453

**Leonid A. Strizhakov.** ORCID: 0000-0002-2291-6453

**Чеботарева Наталья Викторовна** – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), доц. каф. внутренних болезней ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». ORCID: 0000-0003-2128-8560

**Natalia V. Chebotareva.** ORCID: 0000-0003-2128-8560

**Моисеев Сергей Валентинович** – д-р мед. наук, зав. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии, дир. клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), проф. каф. внутренних болезней ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». ORCID: 0000-0002-7232-4640

**Sergei V. Moiseev.** ORCID: 0000-0002-7232-4640

болезни [4], согласно которой ее развитие тесно связано с активацией MALT-системы (mucosa-associated lymphoid tissue – лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми оболочками).

### Роль MALT-системы в развитии IgA-нефропатии

В настоящее время наиболее изучен патогенез болезни Берже и вторичной IgA-нефропатии в рамках IgA-васкулита, что во многом связано с выраженным сходством иммунопатологических процессов, лежащих в основе этих двух заболеваний [5, 6]. Наиболее характерным морфологическим признаком IgA-нефропатии считается мезангиальная пролиферация с отложением иммунных депозитов, состоящих из полимерного IgA 1-го подкласса (IgA1). Известно, что полимерный IgA в организме человека секретируется преимущественно В-лимфоцитами MALT-системы в виде секреторного IgA (sIgA), и его уровень закономерно возрастает при стимуляции бактериальными и/или пищевыми антигенами [7]. Основная функция sIgA сводится к так называемому иммунному исключению – нейтрализации и предотвращению поступления во внутреннюю среду организма патогенных микроорганизмов и различных пищевых антигенов, присутствующих на поверхности слизистых оболочек [7]. Связь IgA-нефропатии с повышенной активностью MALT-системы подтверждается количественными и качественными нарушениями иммунитета в виде повышения в крови уровня полимерного IgA1 и IgA-содержащих иммунных комплексов [8].

Тем не менее ведущее значение в патогенезе IgA-нефропатии имеет дефектное O-гликозилирование IgA1, в результате которого в шарнирной области IgA1 появляется участок полипептидной цепочки, где N-ацетилгалактозамин не связан с галактозой. Отсутствие галактозы позволяет N-ацетилгалактозамину выступать в качестве неоантигена, индуцирующего образование антигликановых антител класса IgG с последующим формированием нефритогенных иммунных комплексов, состоящих из IgG, IgA [9] и растворимой формы рецептора IgA на поверхности нейтрофилов – sCD89 [10]. В дальнейшем комплексы IgA1/IgG/sCD89 вследствие повышенного сродства к мезангиальным клеткам фиксируются на мембране мезангиоцитов и индуцируют каскад воспалительных реакций, приводя к развитию гломерулярного повреждения [8]. Ключевое значение дефектного гликозилирования IgA в патогенезе IgA-нефропатии показательно демонстрируется на модели IgA-секретирующей миеломной болезни. Так, несмотря на гиперпродукцию IgA-парпротеина, поражение почек по типу мезангиопротеративного IgA-гломерулонефрита развивается только у больных с дефектным гликозилированием IgA [11]. В настоящее время показано, что сывороточный уровень иммунных комплексов, содержащих дефектный IgA1, прямо коррелирует с активностью IgA-нефропатии и может определять темпы прогрессирования болезни: по мере нарастания их концентрации в сыворотке крови увеличивается риск тяжелого течения болезни и терминальной почечной недостаточности [12].

Предполагается, что в основе образования нефритогенных антигликановых антител при IgA-нефропатии может лежать механизм молекулярной мимикрии, связанный с перекрестной реакцией антител к клеточной стенке инфекционных агентов с шарнирной областью IgA1 за счет наличия общего эпитопа в виде N-ацетилгалактозамина [8]. По данным некоторых авторов [13], снижение гликозилирования IgA1 может быть своеобразным маркером повышенной антигенной стимуляции MALT-системы, что с точки

зрения саногенеза выглядит вполне оправданно, поскольку пониженное гликозилирование полимерного IgA1 повышает его адгезивные свойства и способствует более легкой элиминации патогенов в составе крупных макромолекулярных комплексов без инициации деструктивного воспалительного процесса в слизистой оболочке. В этой связи повышенное образование IgA и его дефектное гликозилирование при IgA-нефропатии может указывать на увеличение инфекционной нагрузки на слизистые оболочки и ассоциированную с ними лимфоидную ткань – MALT-систему.

В настоящее время важное значение в патогенезе IgA-нефропатии придается активации MALT-системы кишечника вследствие нарушения кишечного микробиоценоза. Так, на модели трансгенных мышей показано, что депозиты IgA1 не откладываются в мезангии почек при отсутствии кишечной микробиоты [14]. По данным китайских авторов, больные с IgA-нефропатией по сравнению со здоровыми лицами характеризуются увеличением количества этанол-продуцирующих бактерий рода *Escherichia/Shigella* и уменьшением доли *Roseburia* и *Faecalibacterium*, производящих бутират [15].

В процессе активации MALT-системы важное значение могут иметь Толл-подобные рецепторы (toll-like receptors – TLR), фактор, активирующий В-клетки (B-cell activating factor – BAFF), и лиганд, индуцирующий пролиферацию (proliferation-inducing ligand – APRIL). Показано, что стимуляция TLR-9 рецепторов сопровождается поликлональной активацией В-лимфоцитов MALT-системы [16]. Фактор BAFF является необходимым для созревания В-клеток, и его уровень повышается при многих аутоиммунных заболеваниях, коррелируя с уровнем аутоантител. Показано, что фактор BAFF повышен в сыворотке крови при болезни Берже и коррелирует с более тяжелым течением нефрита [17]. В свою очередь, лиганд APRIL относится к семейству фактора некроза опухоли, который имеет общие рецепторы с BAFF и участвует в созревании IgA-секретирующих плазматических клеток MALT-системы. Китайские авторы продемонстрировали повышение уровня лиганда APRIL при IgA-нефропатии и его ассоциацию с нарастанием низкогликозилированного IgA1 в сыворотке крови [18].

### Энтероренальная ось и ее роль в патогенезе IgA-нефропатии

По данным литературы, IgA-нефропатия ассоциируется с заболеваниями, характеризующимися клинически очевидным или субклиническим поражением кишечника в виде повышения проницаемости кишечной стенки, что позволяет говорить о существовании патогенетической энтероренальной оси, опосредующей развитие IgA-нефропатии при целом ряде идиопатических заболеваний кишечника. В первую очередь, нарушение барьерной функции кишечника регистрируется при самой болезни Берже и вторичной IgA-нефропатии в рамках IgA-васкулита как наиболее частой форме вторичной IgA-нефропатии. Так, в работе бельгийских авторов [19] у всех пациентов с болезнью Берже и IgA-нефропатией в рамках IgA-васкулита отмечено достоверное повышение кишечной проницаемости для <sup>51</sup>Cr-ЭДТА (<sup>51</sup>Cr-этилендиаминтетрауксусная кислота – Cr51), выраженность которого коррелировала с уровнем IgA-содержащих иммунных комплексов в сыворотке крови. По данным тех же авторов [20], достижение клинической ремиссии почечного поражения сопровождалось нормализацией кишечной проницаемости и снижением уровня IgA-содержащих иммунных комплексов. Сходные результаты получены отечественными авторами, показавшими

нарушение барьерной функции кишечника для белковых макромолекул у 59% больных с поражением почек в рамках IgA-васкулита даже без клинических признаков абдоминального синдрома [21].

Классической моделью патологии, демонстрирующей тесную связь между хроническим воспалением кишечной стенки и развитием IgA-нефропатии, является группа воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). Так, в работе американских авторов [22], оценивших данные нефробиопсии у 83 больных с ВЗК с поражением почек (43 случая болезни Крона и 38 случаев язвенного колита), IgA-нефропатия оказалась доминирующим (24%) морфологическим вариантом почечной патологии. В другом более крупном исследовании [23], включавшем 218 больных с ВЗК с морфологически подтвержденным поражением почек, доминировал амилоидоз (25,7%), за которым следовали IgA-нефропатия (16,1%) и фокально-сегментарный гломерулосклероз (14,7%). Представляет интерес исследование финских авторов [24], которые оценили частоту ВЗК среди 819 больных с хронической болезнью почек, прошедших через морфологическую верификацию почечного диагноза. Диагноз ВЗК с примерно одинаковым распределением по болезни Крона и язвенному колиту верифицирован у 4,3% больных, что значительно превышало частоту ВЗК в общей популяции в данной этнической группе. Среди этих пациентов доминирующими морфологическими вариантами почечной патологии оказались тубулоинтерстициальный нефрит (22,9%) и IgA-нефропатия (20,0%) [24].

Большой интерес представляет повышенная ассоциация IgA-нефропатии с целиакией и герпетиформным дерматитом Дюринга [20, 21], поскольку оба заболевания ассоциируются с нарушением барьерной функции кишечника [25, 26] и почти у 1/3 больных IgA-нефропатией выявляются антитела к глиадину [27, 28]. Некоторые авторы показали [29], что аглютиновая диета может приводить к уменьшению IgA-содержащих иммунных комплексов и выраженности мочевого синдрома. Примечательно, что дерматит Дюринга в настоящее время рассматривается многими авторами как внекишечная (кожная) форма целиакии в силу сходных морфологических изменений в кишечной стенке и повышенного уровня антител к тканевой трансаминазе [30]. При обоих заболеваниях наблюдается повышение в крови уровня IgA и IgA-содержащих иммунных комплексов [31]. Отложение IgA-депозитов в почечных клубочках у больных целиакией может наблюдаться даже при отсутствии морфологических и/или клинических признаков гломерулярного повреждения [32], что свидетельствует о том, что для реализации провоспалительных свойств IgA-депозитов критически важным является присутствие в почечном мезангии иммунных комплексов IgA/IgG/sCD89.

Как оказалось, отложение IgA-депозитов в почечных клубочках закономерно обнаруживается у больных с алкогольным циррозом печени [33], что также сопровождается повышением в сыворотке крови уровня IgA и IgA1-содержащих иммунных комплексов [34]. Интересен тот факт, что при алкогольном циррозе печени в шарнирной области IgA1 также наблюдаются нарушения гликозилирования [33], сходные с таковыми при болезни Берже, что может указывать на единые механизмы патогенеза как первичной, так и вторичной IgA-нефропатии. Ключевая роль алкоголя в развитии IgA-нефропатии при алкогольном циррозе печени не вызывает сомнения, учитывая его способность индуцировать целый каскад структурных и функциональных нарушений, сопровождающихся хроническим воспалением кишечной стенки и вторичной активацией MALT-системы кишечника. Так, показано, что алкоголь способствует

развитию дисбиоза [35] и повышенному образованию бактериальных липополисахаридов (эндотоксинов), продуцируемых грамотрицательной флорой кишечника [36]. Последнее обстоятельство приобретает особое патогенетическое значение в свете способности алкоголя нарушать как трансцеллюлярную, так и парацеллюлярную кишечную проницаемость [36], приводя, таким образом, к повышенной абсорбции бактериальных антигенов – эндотоксемии [37].

## Перспективы лечения IgA-нефропатии с позиций модуляции активности MALT-системы

Ассоциация IgA-нефропатии с различными вариантами поражения кишечника легла в основу некоторых экспериментальных работ и клинических исследований, посвященных разработке более эффективных стратегий лечения данного заболевания. Так, в недавней работе американских авторов [38] на лабораторной модели IgA-нефропатии у трансгенных мышей, гуманизированных по IgA и CD89-рецептору, проведена оценка влияния кишечной деконтаминации на выраженность морфологических и клинических проявлений IgA-нефропатии. У мышей с выраженным мочевым синдромом, получавших смесь оральных антибиотиков в течение 6 нед, отмечено достоверно более значимое снижение протеинурии и IgA-депозитов в почечных клубочках по сравнению с группой контроля. Безусловно, прямой перенос подобного терапевтического подхода в реальную клиническую практику пока невозможен, тем не менее результаты подобных исследований указывают на патогенетическую обоснованность методов лечения, направленных на манипуляцию с кишечной микробиотой. В частности, представляется перспективным применение в лечении IgA-нефропатии пробиотиков и/или пребиотиков. Так, в работе турецких авторов [39] показано, что добавление мышам в пищу дрожжевого грибка *Saccharomyces boulardii*, обладающего пробиотической активностью, позволило предотвратить развитие IgA-нефропатии, связанной с оральной вакциной от полиомиелита. В ближайшее время ожидаются результаты исследования безопасности и эффективности трансплантации кишечной микробиоты у больных IgA-нефропатией, резистентной к стандартной терапии (ClinicalTrials.gov Идентификатор: NCT03633864).

Еще одной перспективной целью для терапевтического воздействия при IgA-нефропатии представляется непосредственно MALT-система кишечника. По данным некоторых авторов, модуляция активности В-лимфоцитов пейеровых бляшек, ответственных за продукцию IgA с дефектным гликозилированием, может тормозить прогрессирование нефропатии на самых начальных этапах патогенеза болезни. Так, в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании NIFIGAN [40] изучена эффективность кишечнорастворимой формы будесонида у 99 пациентов с морфологически подтвержденной болезнью Берже и персистирующей протеинурией. После 9-месячного курса лечения в группах больных, получавших будесонид в дозе 16 и 8 мг/сут, отмечалось снижение соотношения белок/креатинин в моче на 27 и 21% соответственно, что достоверно отличалось от группы плацебо.

Попытки непосредственного ингибирования активности В-лимфоцитов при болезни Берже пока не получили обнадеживающих результатов. Так, эффективность ритуксимаба изучена в небольшом открытом рандомизированном мультицентровом исследовании с оценкой его влияния на выраженность протеинурии и функцию почек [41]. Через год наблюдения у 17 пациентов, получивших 2 курса лечения ри-

туксимабом (суммарная доза 4 г), выраженность протеинурии и уровень креатинина крови значимо не отличались от группы контроля, получавших стандартную нефропротективную терапию антигипертензивными препаратами и омега-3-полиненасыщенными жирными кислотами. Интерпретация результатов данного исследования [41] пока требует определенной осторожности, поскольку тяжесть почечного поражения у пациентов в группе ритуксимаба имела тенденцию к большей выраженности, несмотря на отсутствие статистически значимых различий в исходных характеристиках. В настоящее время ожидаются результаты II фазы клинических исследований блисибимода (ClinicalTrials.gov Идентификатор: NCT02062684) и атаципта (ClinicalTrials.gov Идентификатор: NCT02808429), механизм действия которых связан с блокадой факторов BAFF и APRIL и ингибированием активности В-лимфоцитов.

Таким образом, данные литературы позволяют констатировать устойчивую ассоциацию как первичной, так и вторичной IgA-нефропатии с различными вариантами поражения кишечника, характеризующимися хроническим воспалением кишечной стенки и/или нарушенной барьерной функцией кишечника. Дальнейшие исследования, направленные на уточнение роли MALT-системы кишечника и способов коррекции ее активности, могут оказаться перспективными для выработки новых терапевтических подходов в лечении IgA-нефропатии.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

### Список сокращений

ВЗК – воспалительные заболевания кишечника

APRIL (proliferation-inducing ligand) – лиганд, индуцирующий пролиферацию

BAFF (B-cell activating factor) – фактор, активирующий В-клетки

Ig – иммуноглобулин

IgA – иммуноглобулин А 1-го подкласса

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Berger J, Hinglais N. Les dépôts intercapillaires d'IgA-IgG. *J Urol Nephrol.* 1968;74:694-95
- Добронравов В.А., Мужецкая Т.О., Лин Д.И., Кочоян З.Ш. Иммуноглобулин А-нефропатия в российской популяции: клинико-морфологическая презентация и отдаленный прогноз. *Нефрология (Санкт-Петербург).* 2019;23(6):45-60 [Dobronravov VA, Muzhetskaya TO, Lin DI, Kochoyan ZS. Immunoglobulin A-nephropathy in Russian population: clinical and morphological presentation and long-term prognosis. *Nephrology (Saint-Petersburg).* 2019;23(6):45-60 (in Russian)]. DOI:10.36485/1561-6274-2019-236-45-60
- Zhang C, Zeng X, Li Z, et al. Immunoglobulin A nephropathy: current progress and future directions. *Transl Res.* 2015;166(2):134-44. DOI:10.1016/j.trsl.2015.02.007
- Floege J, Feehally J. The mucosa-kidney axis in IgA nephropathy. *Nat Rev Nephrol.* 2016;12(3):147-56. DOI:10.1038/nrneph.2015.208
- Novak J, Moldoveanu Z, Renfrow M, et al. IgA nephropathy and Henoch-Schoenlein purpura nephritis: aberrant glycosylation of IgA1, formation of IgA1-containing immune complexes, and activation of mesangial cells. *Contrib Nephrol.* 2007;157:134-8. DOI:10.1159/000102455
- Гуляев С.В., Стрижаков Л.А., Моисеев С.В., Фомин В.В. От пурпуры Шенлейна-Геноха до IgA-васкулита: патогенетические аспекты болезни. *Терапевтический архив.* 2018;90(10):109-14 [Guliaev SV, Strizhakov LA, Moiseev SV, Fomin VV. From Schönlein-Henoch purpura to IgA-vasculitis: pathogenetic aspects of the disease. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2018;90(10):109-14 (in Russian)]. DOI:10.26442/terarkh20189010109-114
- Климович В.Б., Самойлович М.П. Иммуноглобулин А (IgA) и его рецепторы. *Мед. иммунология.* 2006;8(4):483-500 [Klimovich VB, Samoilovich MP. Immunoglobulin A (IgA) and its receptors. *Medical Immunology.* 2006;8(4):483-500 (in Russian)]. DOI:10.15789/1563-0625-2006-4-483-500
- Novak J, Julian BA, Tomana M, et al. IgA glycosylation and IgA immune complexes in the pathogenesis of IgA Nephropathy. *Semin Nephrol.* 2008; 28(1):78-87. DOI:10.1016/j.semnephrol.2007.10.009
- Suzuki H, Fan R, Zhang Z, et al. Aberrantly glycosylated IgA1 in IgA nephropathy patients is recognized by IgG antibodies with restricted heterogeneity. *J Clin Invest.* 2009;119:1668-77. DOI:10.1172/JCI38468
- Launay P, Grossetete B, Arcos-Fajardo M, et al. Fca 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. *J Exp Med.* 2000;191:1999-2009. DOI:10.1084/jem.191.11.1999
- Van Der Helm-Van Mil AH, Smith AC, Pouria S, et al. Immunoglobulin A multiple myeloma presenting with Henoch-Schönlein purpura associated with reduced sialylation of IgA1. *Br J Haematol.* 2003;122(6):915-7. DOI:10.1046/j.1365-2141.2003.04539.x
- Zhao N, Hou P, Lv J, et al. The level of galactose-deficient IgA1 in the sera of patients with IgA nephropathy is associated with disease progression. *Kidney Int.* 2012;82(7):790-6. DOI:10.1038/ki.2012.197
- Smith AC, Molyneux K, Feehally J, Barratt J. O-glycosylation of serum IgA1 antibodies against mucosal and systemic antigens in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(12):3520-8. DOI:10.1681/ASN.2006060658
- McCarthy DD, Kujawa J, Wilson C, et al. Mice overexpressing BAFF develop a commensal flora-dependent, IgA-associated nephropathy. *J Clin Invest.* 2011;121(10):3991-4002. DOI:10.1172/JCI45563
- Dong R, Bai M, Zhao J, et al. A Comparative Study of the Gut Microbiota Associated With Immunoglobulin A Nephropathy and Membranous Nephropathy. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:557368. DOI:10.3389/fcimb.2020.557368
- Blaas SH, Stieber-Gunckel M, Falk W, et al. CpG-oligodeoxynucleotides stimulate immunoglobulin A secretion in intestinal mucosal B cells. *Clin Exp Immunol.* 2009;155:534-40. DOI:10.1111/j.1365-2249.2008.03855.x
- Zheng N, Fan J, Wang B, et al. Expression profile of BAFF in peripheral blood from patients of IgA nephropathy: Correlation with clinical features and Streptococcus pyogenes infection. *Mol Med Rep.* 2017;15(4):1925-35. DOI:10.3892/mmr.2017.6190
- Zhai YL, Zhu L, Shi SF, et al. Increased APRIL Expression Induces IgA1 Aberrant Glycosylation in IgA Nephropathy. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(11):e3099. DOI:10.1097/MD.0000000000003099
- Davin JC, Forget P, Mahieu PR. Increased intestinal permeability to (51 Cr) EDTA is correlated with IgA immune complex-plasma levels in children with IgA-associated nephropathies. *Acta Paediatr Scand.* 1988;77(1):118-24. DOI: 10.1111/j.1651-2227.1988.tb10609.x
- Davin JC, Mahieu PR. Sequential measurements of intestinal permeability to [51Cr] EDTA in children with Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Nephron.* 1992;60(4):498-9. DOI: 10.1159/000186821
- Мухин Н.А., Гуляев С.В., Кривошеев О.Г., и др. Клиническое и прогностическое значение поражения желудочно-кишечного тракта при системных сосудистых пурпурах. *Терапевтический архив.* 2003;75(2):50-4 [Mukhin NA, Gulyaev SV, Krivosheev OG, et al. Clinical and prognostic implications of gastrointestinal tract lesions in systemic vascular purpuras. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2003;75(2):50-4 (in Russian)]

22. Ambruzs JM, Walker PD, Larsen CP. The histopathologic spectrum of kidney biopsies in patients with inflammatory bowel disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9(2):265-70. DOI:10.2215/CJN.04660513
23. Elaziz MMA, Fayed A. Patterns of renal involvement in a cohort of patients with inflammatory bowel disease in Egypt. *Acta Gastroenterol Belg*. 2018;81(3):381-5
24. Pohjonen J, Nurmi R, Metso M, et al. Inflammatory bowel disease in patients undergoing renal biopsies. *Clin Kidney J*. 2019;12(5):645-51. DOI:10.1093/ckj/sfz004
25. Bjarnason I, Peters T, Veall N. A persistent defect in intestinal permeability in celiac disease demonstrated by a <sup>51</sup>Cr-labelled EDTA absorption test. *Lancet*. 1983;321:323-5. DOI:10.1016/S0140-6736(83)91628-8
26. Griffiths CE, Menzies IS, Barrison IG, et al. Intestinal permeability in dermatitis herpetiformis. *Invest Dermatol*. 1988;91(2):147-9. DOI:10.1111/1523-1747.ep12464390
27. Nagy J, Scott H, Brandtzaeg P. Antibodies to dietary antigens in IgA nephropathy. *Clin Nephrol*. 1988;29(6):275-9
28. Smerud HK, Fellström B, Hällgren R, et al. Gluten sensitivity in patients with IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:2476-81. DOI:10.1093/ndt/gfp133
29. Coppo R, Roccatello D, Amore A, et al. Effects of a gluten-free diet in primary IgA nephropathy. *Clin Nephrol*. 1990;33:72-86
30. Collin P, Salmi TT, Hervonen K, et al. Dermatitis herpetiformis: a cutaneous manifestation of coeliac disease. *Ann Med*. 2017;49(1):23-31. DOI:10.1080/07853890.2016.1222450
31. Coppo R. The intestine-renal connection in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(3):360-6. DOI:10.1093/ndt/gfu343
32. Pasternack A, Collin P, Mustonen J, et al. Glomerular IgA deposits in patients with celiac disease. *Clin Nephrol*. 1990;34(2):56-60.
33. Tissandié E, Morelle W, Berthelot L, et al. Both IgA nephropathy and alcoholic cirrhosis feature abnormally glycosylated IgA1 and soluble CD89-IgA and IgG-IgA complexes: common mechanisms for distinct diseases. *Kidney Int*. 2011;80(12):1352-63. DOI:10.1038/ki.2011.276
34. Van de Wiel A, Valentijn RM, Schuurman HJ, et al. Circulating IgA immune complexes and skin IgA deposits in liver disease. Relation to liver histopathology. *Dig Dis Sci*. 1988;33(6):679-84. DOI:10.1007/BF01540430
35. Mutlu EA, Gillevet PM, Rangwala H, et al. Colonic microbiome is altered in alcoholism. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2012;302(9):G966-78. DOI:10.1152/ajpgi.00380.2011
36. Rao RK, Seth A, Sheth P. Recent advances in alcoholic liver disease: I. Role of intestinal permeability and endotoxemia in alcoholic liver disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2004;286(6):G881-4. DOI:10.1152/ajpgi.00006.2004
37. Parlesak A, Schäfer C, Schütz T, et al. Increased intestinal permeability to macromolecules and endotoxemia in patients with chronic alcohol abuse in different stages of alcohol-induced liver disease. *J Hepatol*. 2000;32(5):742-7. DOI:10.1016/S0168-8278(00)80242-1
38. Chemouny JM, Gleeson PJ, Abbad L, et al. Modulation of the microbiota by oral antibiotics treats immunoglobulin A nephropathy in humanized mice. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34(7):1135-44. DOI:1093/ndt/gfy323
39. Soylu A, Berktaş S, Sarioğlu S, Erbil G. *Saccharomyces boulardii* prevents oral-poliovirus vaccine-induced IgA nephropathy in mice. *Pediatr Nephrol*. 2008;23(8):1287-91. DOI:10.1007/s00467-008-0813-2
40. Fellström BC, Barratt J, Cook H, Coppo R. Targeted-release budesonide versus placebo in patients with IgA nephropathy (NEFIGAN): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet*. 2017;389(10084):2117-27. DOI:10.1016/S0140-6736(17)30550-0
41. Lafayette RA, Canetta PA, Rovin BH. A Randomized, Controlled Trial of Rituximab in IgA Nephropathy with Proteinuria and Renal Dysfunction. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(4):1306-13. DOI:10.1681/ASN.2016060640

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.01.2021



OMNIDOCTOR.RU