

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ Клинические исследования

ORIGINAL ARTICLES Clinical investigations

© К.С. Комиссаров, Д.Б. Нижегородова, Е.И. Минченко, В.С. Пилотович, М.М. Зафранская, 2023
УДК 616.61-02 : 612.017.1

doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-2-47-56

РОЛЬ СЫВОРОТОЧНОГО ИММУНОГЛОБУЛИНА Е У ПАЦИЕНТОВ С ИММУНОГЛОБУЛИН А-НЕФРОПАТИЕЙ

*Кирилл Сергеевич Комиссаров¹✉, Дарья Борисовна Нижегородова²,
Елена Ивановна Минченко³, Валерий Станиславович Пилотович⁴,
Марина Михайловна Зафранская⁵*

¹ Отдел нефрологии, почечно-заместительной терапии и трансплантации почки, Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии, г. Минск, Республика Беларусь;

² отдел иммунологии и биомедицинских технологий научно-исследовательской лаборатории, Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск, Республика Беларусь;

³ отделение нефрологии, 1-я Городская клиническая больница, г. Минск, Республика Беларусь;

⁴ кафедра урологии и нефрологии, Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск, Республика Беларусь;

⁵ кафедра иммунологии, Международный государственный экологический институт им. А.Д. Сахарова, Белорусский государственный университет, г. Минск, Республика Беларусь

¹ kirill_ka@tut.by, <http://orcid.org/0000-0002-2648-0642>

² nzh@tut.by, <http://orcid.org/0000-0003-1633-7487>

³ pilotovich@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-8256-5889>

⁴ elena_nefro@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-6268-7563>

⁵ zafranskaya@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-8739-8300>

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ – определить частоту повышения уровня сывороточного иммуноглобулина Е (IgE) у пациентов с иммуноглобулин А-нефропатией (ИГАН) и установить его взаимосвязи с клинико-морфологическими, лабораторными проявлениями и течением заболевания. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В исследование включили 47 пациентов с первичной ИГАН, возраст 32 (27 ÷ 39) года. Анализировали уровень суточной протеинурии (ПУ), гематурии, сывороточного креатинина, степень артериальной гипертензии (АГ), рассчитывали скорость клубочковой фильтрации (СКФ). Концентрацию в крови общего IgE определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа, а аллерген-специфических антител IgE к 57 аллергенам (бытовые, эпидермальные, грибковые, растительные, пищевые) с помощью коммерческого набора «EUROLINE Atopy Screen (IgE)» («Euroimmun», Германия). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** У пациентов с ИГАН установлено превышение нормативного значения сывороточного общего IgE в 55 % случаев, концентрация 89,4 (47,5 ÷ 198,7) МЕ/мл, выявлена корреляция с СКФ ($R=0,32$, $p=0,02$) и креатинином ($R=-0,40$, $p=0,01$). У пациентов с повышенным уровнем IgE отмечено снижение частоты встречаемости АГ ($p=0,01$), тубулярной атрофии и интерстициального фиброза (Т1) ($p=0,03$). При проведении корреляционного анализа было установлено, что с увеличением концентрации IgE уменьшается выраженность эндотелиальной пролиферации ($R=-0,40$, $p=0,02$). Наибольшая распространенность среди всех аллергенов показана для специфических IgE к домашним бытовым клещам *Dermatophagoides farinae* (42,1 %), специфическая активность 31,4 (1,7 ÷ 71,3) у.е. отмечена к *Dermatophagoides pteronyssinus*. Установлена корреляционная зависимость между концентрацией IgE к *Dermatophagoides pteronyssinus* и ПУ ($R=-0,51$, $p=0,01$) и между количеством IgE к *Dermatophagoides farinae* и процентом полулуний ($R=-0,55$, $p=0,01$). Пятилетняя бессобытийная выживаемость в группе IgE в пределах нормы составила $67 \pm 19\%$, а в группе IgE выше нормы – 100 % ($p=0,008$). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Наличие повышенной концентрации общего и специфического IgE свидетельствовало о более благоприятном течении ИГАН.

Ключевые слова: иммуноглобулин А-нефропатия, иммуноглобулин Е, прогноз, латентная сенсибилизация, клиническая проявления, морфология

Источник финансирования. Исследования проведены в рамках гранта №20192184 Министерства здравоохранения Республики Беларусь

Для цитирования: Комиссаров К.С., Нижегородова Д.Б., Минченко Е.И., Пилотович В.С., Зафранская М.М. Роль сывороточного иммуноглобулина Е у пациентов с иммуноглобулин А-нефропатией. *Нефрология* 2023;27(2):47-56. doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-2-47-56

THE ROLE OF SERUM IMMUNOGLOBULIN E IN PATIENTS WITH IMMUNOGLOBULIN A-NEPHROPATHY

*Kirill S. Komissarov¹✉, Darya B. Nizheharodava², Elena I. Minchenko³,
Valery S. Pilotovich⁴, Marina M. Zafranskaya⁵*

¹ Department of Nephrology, Renal Replacement Therapy and Kidney Transplantation, Minsk Scientific and Practical Center of Surgery, Transplantology and Hematology, Minsk, Republic of Belarus;

² Department of Immunology and Biomedical Technologies of the Research Laboratory, Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk, Republic of Belarus;

³ Unit of Nephrology, 1st City Clinical Hospital, Minsk, Republic of Belarus;

⁴ Department of Urology and Nephrology, Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus;

⁵ Department of Immunology, International Sakharov Environmental Institute, Belarusian State University, Minsk, Republic of Belarus

¹ kirill_ka@tut.by, <http://orcid.org/0000-0002-2648-0642>

² nzh@tut.by, <http://orcid.org/0000-0003-1633-7487>

³ pilotovich@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-8256-5889>

⁴ elena_nefro@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-6268-7563>

⁵ zafranskaya@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-8739-8300>

ABSTRACT

THE AIM. To determine the frequency of elevated serum immunoglobulin E (IgE) levels in patients with immunoglobulin A nephropathy (IGAN) and to establish its relation to clinical and morphological, laboratory manifestations and disease course.

PATIENTS AND METHODS. The study enrolled 47 patients with primary IGAN, age 32 (27 ÷ 39) years. Daily proteinuria (PU), hematuria, serum creatinine, degree of arterial hypertension (AH) and glomerular filtration rate (GFR) were analyzed. Blood concentration of total IgE was determined by enzyme immunoassay, and allergen-specific IgE antibodies to 57 allergens (domestic, epidermal, fungal, vegetable, food) using a commercial kit "EUROLINE Atopy Screen (IgE)" ("Euroimmun", Germany).

RESULTS. In patients with IGAN, serum total IgE was found to exceed the normal value in 55 % of cases, with a concentration of 89.4 (47.5 ÷ 198.7) IU/ml and correlation with GFR ($R=0.32$, $p=0.02$) and creatinine ($R=-0.40$, $p=0.01$) was detected. Patients with elevated IgE levels showed a reduced incidence of AH ($p=0.01$), tubular atrophy and interstitial fibrosis (T1) ($p=0.03$). A correlation analysis revealed that the severity of endothelial proliferation decreased with increasing IgE concentration ($R=-0.40$, $p=0.02$). The highest prevalence among allergens was shown for specific IgE to domestic mites *Dermatophagoides farinae* (42,1 %), specific activity of 31,4 (1,7 ÷ 71,3) u.u. was noted to *Dermatophagoides pteronyssinus*. There was a correlation between IgE concentration to *Dermatophagoides pteronyssinus* and PU ($R=-0.51$, $p=0.01$) and between the amount of IgE to *Dermatophagoides farinae* and the percentage of half moon ($R=-0.55$, $p=0.01$). The five-year event-free survival rate was 67 ± 19 % in the IgE group within normal limits and 100 % in the IgE group above normal limits ($p=0.008$). **CONCLUSION.** The presence of elevated concentrations of total and specific IgE indicated a more favourable course of IGAN.

Keywords: immunoglobulin A-nephropathy, immunoglobulin E, prognosis, latent sensitization, clinical manifestations, morphology

For citation: Komissarov K.S., Nizheharodava D.B., Minchenko E.I., Pilotovich V.S., Zafranskaya M.M. The role of serum immunoglobulin e in patients with immunoglobulin A-nephropathy. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2023;27(2):47-56. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-2-47-56

ВВЕДЕНИЕ

Иммуноглобулин А-нефропатия (ИГАН) представляет собой наиболее частый вариант первичного хронического гломерулонефрита, иммунопатогенез которого характеризуется дисбалансом между антигенной реактивностью и иммунологической толерантностью, что приводит к нарушению дифференцировки Т-лимфоцитов, изменению трансдукции сигнала в В-клетках и развитию иммунокомплексного воспаления [1]. В клинических наблюдениях показано, что при ИГАН отмечается преимущественно повышенная активация Т-хелперов 2-го типа, которые ответственны за избыточный синтез агалактозилированной формы иммуноглобулина класса А (IgA) изотипа 1, участвующей в образовании циркулирующих иммунных комплексов. Последние характеризуются повышенным сродством к мезангиальным клеткам, при взаимодействии с которыми возникают воспалительные и фибротические изменения в почечном клубочке [2]. Однако, наряду с высоким уровнем IgA, некоторыми авторами выявлено повышение уровня иммуноглобулина класса Е (IgE) в сыворотке пациентов с ИГАН, а также описана

его возможная прогностическая значимость неблагоприятного течения и резистентности к лечению некоторых гломерулярных болезней [3–6]. Кроме того, существуют немногочисленные свидетельства развития атопических заболеваний у пациентов с ИГАН и наблюдаются случаи пищевой аллергии [7]. При этом роль IgE в развитии и прогрессировании ИГАН, как и аллерген-специфический профиль антител, остаются до конца не изученными.

Целью исследования являлось определение частоты повышения уровня сывороточного IgE у пациентов с ИГАН и установление его взаимосвязи с клинико-морфологическими и лабораторными проявлениями и течением болезни.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проведено многоцентровое ретроспективное наблюдательное исследование. В исследование вошли 47 пациентов с ИГАН, которым в период с 2012 по 2021 г. выполнена чрескожная пункционная нефробиопсия (НБ) в отделении нефрологии и гемодиализа ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантации и

Таблица 1 / Table 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов с ИГАН на момент выполнения НБ
Clinical and demographic characteristics of patients with IgAN at the time of NB

Наименование показателя	Пациенты с ИГАН
Пол, М/Ж	29/18
Возраст, лет	32 (27÷39)
СКФ, мл/мин	77,0 (61,5÷96,5)
САД, мм рт. ст.	130 (120÷140)
ДАД, мм рт. ст.	80 (80÷90)
ПУ, мг/сут	1112 (500÷2000)
Креатинин, мкмоль/л	88 (78÷110)
Гематурия, клеток в п/зр	18 (8÷30)

Примечание. СКФ – скорость клубочковой фильтрации, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ПУ – протеинурия.

Note. GFR – glomerular filtration rate; SBP – systolic blood pressure; DBP – diastolic blood pressure; PU – proteinuria.

гематологии» г. Минска и отделении нефрологии УЗ «1-я городская клиническая больница» г. Минска. Основаниями для включения в исследование являлись возраст старше 18 и до 65 лет, способность пациента дать информированное согласие, расчётная СКФ выше 30 мл/мин. Критерии исключения из дальнейшего анализа: отрицательный тест на беременность, отсутствие в анамнезе онкологического заболевания, трансплантации органов или костного мозга, развернутый нефротический синдром, участие в другом клиническом исследовании, вторичные формы ИГАН, сахарный диабет, тубулярная атрофия/интерстициальный фиброз более 50 % кортикальной зоны – гистопатологический критерий «T2» Оксфордской классификации ИГАН (MEST-C).

Клинико-демографическая характеристика пациентов с ИГАН на момент выполнения НБ представлена в таблице 1. У пациентов изучались клинические данные, включавшие пол, возраст, семейный анамнез болезней почек, цифры систолического (САД) и диастолического ар-

териального давления (ДАД), а также наличие АГ, которой считалось повышение цифр выше 140/90 мм рт. ст. или требующей назначения гипотензивной терапии. Проводился анализ следующих лабораторных тестов: суточная ПУ, гематурия, измеренная как число эритроцитов в поле зрения при большом увеличении микроскопа (п/зр), сывороточный креатинин, уровень общего белка крови и мочевой кислоты. Величина почечной функции оценивалась по уровню СКФ, полученной расчетным методом с использованием формулы CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) [8].

Все пациенты опрашивались на наличие атопических нарушений в анамнезе. К атопическим нарушениям, согласно классификации Саарине-на, относили следующие клинические состояния: атопический дерматит, случай пищевой аллергии, который проявлялся либо кожной сыпью, либо диспепсическим синдромом, бронхиальная астма, случай бронхиальной обструкции в ответ на контакт с пылью растений или шерстью животных, или при инфекции дыхательных путей, риноконъюнктивальный синдром во время сезона цветения растений, комбинация различных состояний [9]. У трех включенных в исследование в анамнезе отмечены признаки атопии: аллергический ринит (n=1) и бронхиальная астма (n=2), которые находились в стадии ремиссии и не требовали патогенетического лечения.

Диагноз ИГАН выставлялся на основании гистологического исследования с использованием дополненной Оксфордской классификации MEST-C при выполнении стандартных окрасок (гематоксилин-эозин, реактив Шиффа, трехцветная окраска по Массону, конго красный, серебряные по Джонсу) и иммунофлюоресцентного исследования для выявления иммуноглобулинов классов G, A, M, фибриногена, компонентов комплемента C3 и C1q, каппа- и ламбда-компонентами легких цепей (Polyclonal Rabbit Anti-Human/FITC, Daco, Denmark) [10]. Распределение встречаемости гистопатологических критериев Оксфордской классификации представлено в таблице 2.

Протокол клинического исследования, а также форма информированного согласия утверждались Локальными независимыми этическими комитетами вышеуказанных лечебных учреждений г. Минска.

Группу сравнения составили 18 здоровых доноров, их них 9 мужчин и 9 женщин, медиана возраста – 40,0 (36,0 ÷ 45,0) лет.

Концентрацию общего IgE определяли в сыворотке крови обследуемых групп методом твер-

Таблица 2 / Table 2

Гистопатологические критерии Оксфордской классификации в исследуемой группе пациентов с ИГАН

Histopathological criteria of the Oxford classification in the study group of patients with IgAN

M1, n (%)	E1, n (%)	S1, n (%)	T1, n (%)	C1, n (%)
42 (89,4)	15 (31,9)	37 (78,7)	11 (23,4)	17 (36,1)

Примечание. М – мезангиальная пролиферация, Е – эндотелиальная пролиферация, S – сегментарный гломерулосклероз, Т – тубулярная атрофия, С – наличие полулуний, n – количество пациентов, у которых выявлены указанные изменения.

Note. M – mesangial proliferation, E – endothelial proliferation, S – segmental glomerulosclerosis, T – tubular atrophy, C – presence of crescents, n – number of patients with these changes.

дофазного иммуноферментного анализа согласно инструкции производителя с использованием коммерческого набора: «IgE общий-ИФА-БЕСТ» (А-8660, Вектор-Бест, РФ). Результаты регистрировали на спектрофотометре Ф300 («Витязь», Республика Беларусь) при длине волны $\lambda=450$ нм. Чувствительность набора составляла 2,5 МЕ/мл. За нормативные значения принимались концентрации IgE в диапазоне 0–25 МЕ/мл.

Количественное определение в сыворотке крови аллерген-специфических антител IgE к 57 аллергенам: панель бытовых (домашняя пыль, таракан, яд осы, яд пчелы, *Dermatophagoides farinae* и *Dermatophagoides pteronyssinus*), эпидермальных (лошадь, собака, кот), грибковых (*Alternaria alternata*, *Aspergillus fumigatus*, *Cladosporium herbarum*, *Penicillium notatum*), растительных (латекс, подорожник, полынь, амброзия, кипарис, дуб, орешник, береза, ольха, рожь, тимopheевка, ежа обыкновенная, душистый колосок) и пищевых аллергенов (абрикос, киви, яблоко, миндаль, фундук, арахис, кунжут, соя, рис, ржаная мука, пшеничная мука, пекарские дрожжи, баранина, говядина, казеин, β -лактоглобулин, α -лактальбумин, бычий сывороточный альбумин, креветка, краб, треска, коровье молоко, яичный желток, яичный белок, сельдерей, картофель, морковь, томат) проводили с использованием коммерческого набора «EUROLINE Atopy Screen (IgE)» («Euroimmun», Германия) согласно инструкции производителя. Результаты оценивали путем определения интенсивности окрашивания положительной реакции связывания аллерген-специфического IgE с соответствующим аллергеном на стрип-полоске (рисунок 1) по 6-балльной шкале: 0 баллов (<0,35

МЕ/мл); 1 балл (0,35–0,70 МЕ/мл); 2 балла (0,70–3,50 МЕ/мл); 3 балла (3,50–17,50 МЕ/мл); 4 балла (17,50–50,00 МЕ/мл); 5 баллов (50,00–100,00 МЕ/мл); 6 баллов ($\geq 100,00$ МЕ/мл) и последующим расчетом концентрации специфического IgE с использованием программного обеспечения «EURO Line Scan» («Euroimmune», Германия).

Коэффициент специфической активности IgE (k) для каждого аллергена рассчитывали по формуле:

$$k = (sIgE/IgE) \times 100,$$

где sIgE – концентрация аллерген-специфического IgE, IgE – концентрация общего IgE.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ Statistica 8.0. Количественные показатели исследования представлены медианой и квартилями в виде Me (Q25–Q75). Качественные показатели представлены частотами и процентами в группе. Сравнение групп и определение достоверности различий осуществляли непараметрическим U-критерием Манна–Уитни для независимых переменных. Корреляционный анализ выполняли по Спирмену с определением рангового коэффициента корреляции (R). Для определения 5-летней бессобытийной выживаемости почечной функции использовалась оценка Каплан–Майера. Статистически значимые различия определяли при уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У пациентов с ИГАН установлено превышение уровня нормативного значения сывороточного общего IgE в 55 % случаев (см. рисунок 1А), концентрация которого составила 89,4 (47,5 ÷ 198,7) МЕ/мл, что статистически значимо превышало аналогичный показатель в контрольной группе

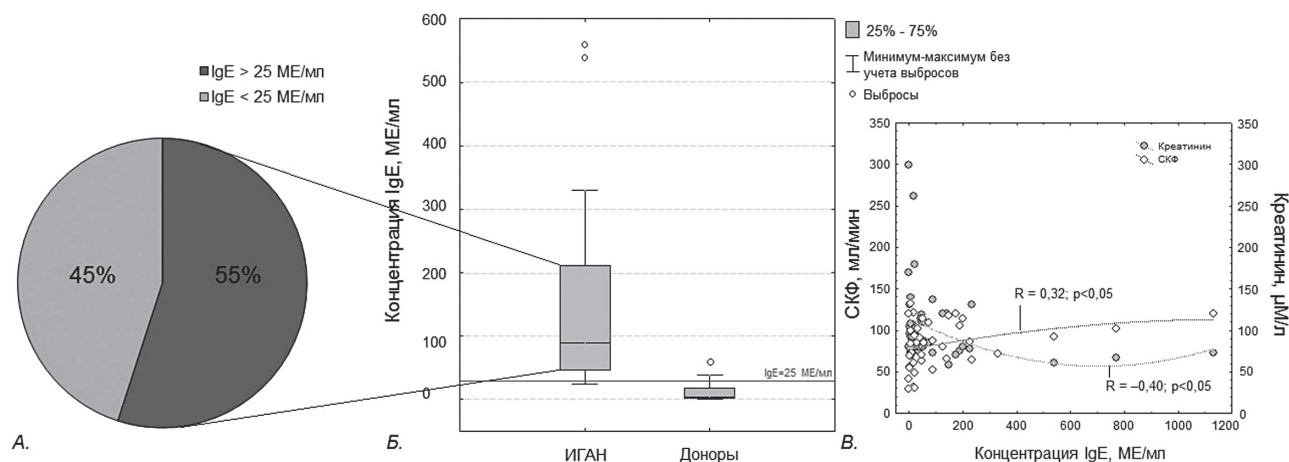


Рисунок 1. Сывороточный общий IgE у пациентов с ИГАН: А – частота случаев превышения нормативных значений IgE (>25МЕ/мл); Б – концентрация общего IgE, превышающего нормативные значения, в сыворотке пациентов с ИГАН и здоровых доноров; В – корреляция уровня общего IgE с СКФ и креатинином у пациентов с ИГАН.

Figure 1. Serum total IgE in patients with IgAN: А – the frequency of IgE normative values exceeding cases (> 25 IU / ml); Б – concentration of total IgE, exceeding the normative values, in the serum of patients with IgAN and healthy donors; В – correlation of total IgE level with GFR and creatinine in patients with IgAN.

Таблица 3 / Table 3

Клинико-лабораторные показатели пациентов с ИГАН в зависимости от величины сывороточного IgE

Clinical and laboratory parameters of patients with IgAN depending on the value of serum IgE

Показатели	Пациенты с ИГАН, n=47	Пациенты с ИГАН с уровнем IgE 0–25 МЕ/мл, n=23	Пациенты с ИГАН с уровнем IgE ≥25 МЕ/мл, n=24	p
IgE, МЕ/мл	25,1 (7,4÷89,4)	7,45 (2,4÷16,4)	89,5 (46,6÷211,3)	0,00001
Возраст, лет	32 (27÷39)	33 (26÷43)	32 (27÷36)	0,80
Мужской пол, n (%)	22 (46,8)	13 (56)	16 (66,6)	0,10
ПУ, мг/сут	1112 (500÷2000)	1360 (500÷2400)	955 (430÷1750)	0,25
Креатинин, мкмоль/л	88 (78÷110)	100 (84÷130)	80,5 (74÷101,5)	0,03
СКФ, мл/мин	83 (63÷102)	72 (55÷92)	91,5 (71÷109,5)	0,02
Гематурия, эр. в п/зр	18 (8÷30)	18 (10÷30)	16 (3÷33)	0,53
САД, мм рт. ст.	130 (120÷140)	130 (125÷140)	120 (115÷135)	0,04
ДАД, мм рт. ст.	80 (80÷90)	80 (80÷90)	80 (72÷90)	0,24
АГ, %	29 (61,7)	13 (56,2)	9 (37,5)	0,01

(см. рисунок 1Б) и коррелировало с СКФ ($R=0,32$, $p=0,02$) и креатинином ($R=-0,40$, $p=0,01$) (см. рисунок 1В).

Сравнительный анализ не выявил статистически значимых различий в половозрастных характеристиках в зависимости от уровня сывороточного общего IgE (таблица 3). Группа с повышенной концентрацией IgE характеризовалась снижением величины сывороточного креатинина ($p=0,03$) и САД ($p=0,04$), а также более высоким уровнем СКФ ($p=0,02$) и частотой встречаемости АГ ($p=0,01$) по сравнению с пациентами, у которых концентрация IgE находилась в пределах нормативных значений и составила 7,4 ($2,4 \div 16,4$) МЕ/мл. Кроме того, в данной группе отмечалась тенденция к снижению уровня ПУ и гематурии, что свидетельствует о легком варианте течения

гломерулонефрита у пациентов с повышенной концентрацией IgE (см. таблицу 3).

Оценка гистологических изменений почечной ткани, согласно Оксфордской классификации, показала, что частота встречаемости пролиферативных гистопатологических нарушений (M1, E1, C1), характерных для острых иммуновоспалительных реакций, была ниже в группе пациентов с высокой сывороточной концентрацией IgE, что сопровождалось достоверно меньшим процентом тубулярной атрофии и интерстициального фиброза (T1) ($p=0,03$; рисунок 2).

Проведенный корреляционный анализ общего сывороточного IgE с гистологическими критериями Оксфордской классификации выявил, что с увеличением концентрации IgE уменьшается выраженность эндотелиальной пролиферации ($R=-0,40$, $p=0,02$).

В связи с установленной высокой частотой повышения концентрации общего IgE относительно нормативных показателей в сыворотке пациентов с ИГАН проведено исследование аллерген-специфических антител IgE к 57 аллергенам (панель бытовых, эпидермальных, грибковых, растительных и пищевых аллергенов). На рисунке 3 представлены частота выявления аллерген-специфических IgE, их концентрация и специфическая активность (k) в сыворотке пациентов с ИГАН. Наибольшая частота встречаемости среди всех аллергенов показана для специфических IgE к домашним бытовым клещам *Dermatophagoides farinae* (42,1 %). При этом у 62,5% пациентов, имеющих IgE к домашним бытовым клещам *Dermatophagoides farinae*, обнаруживались также IgE к домашним бытовым клещам *Dermatophagoides pteronyssinus*, специфическая активность которых (k) являлась наибольшей среди всех аллергенов и составила

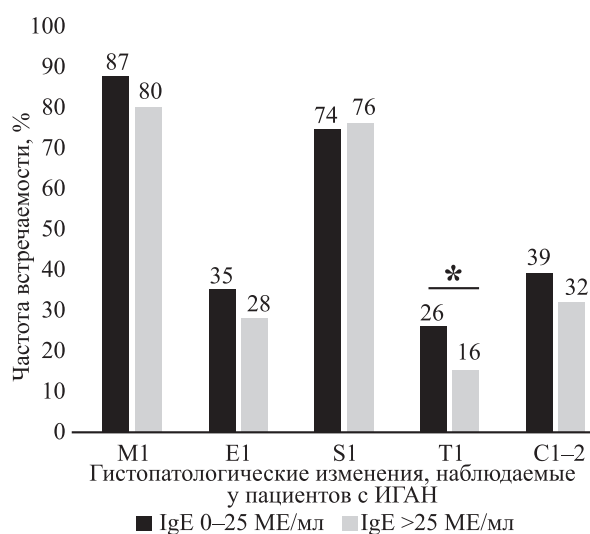


Рисунок 2. Гистологические повреждения согласно Оксфордской классификации у пациентов с нормальным и повышенным уровнем IgE. * Статистически значимые различия с уровнем $p=0,03$.

Figure 2. Histological lesions according to the Oxford classification in patients with normal and elevated IgE levels. * Statistically significant differences with $p=0,03$.

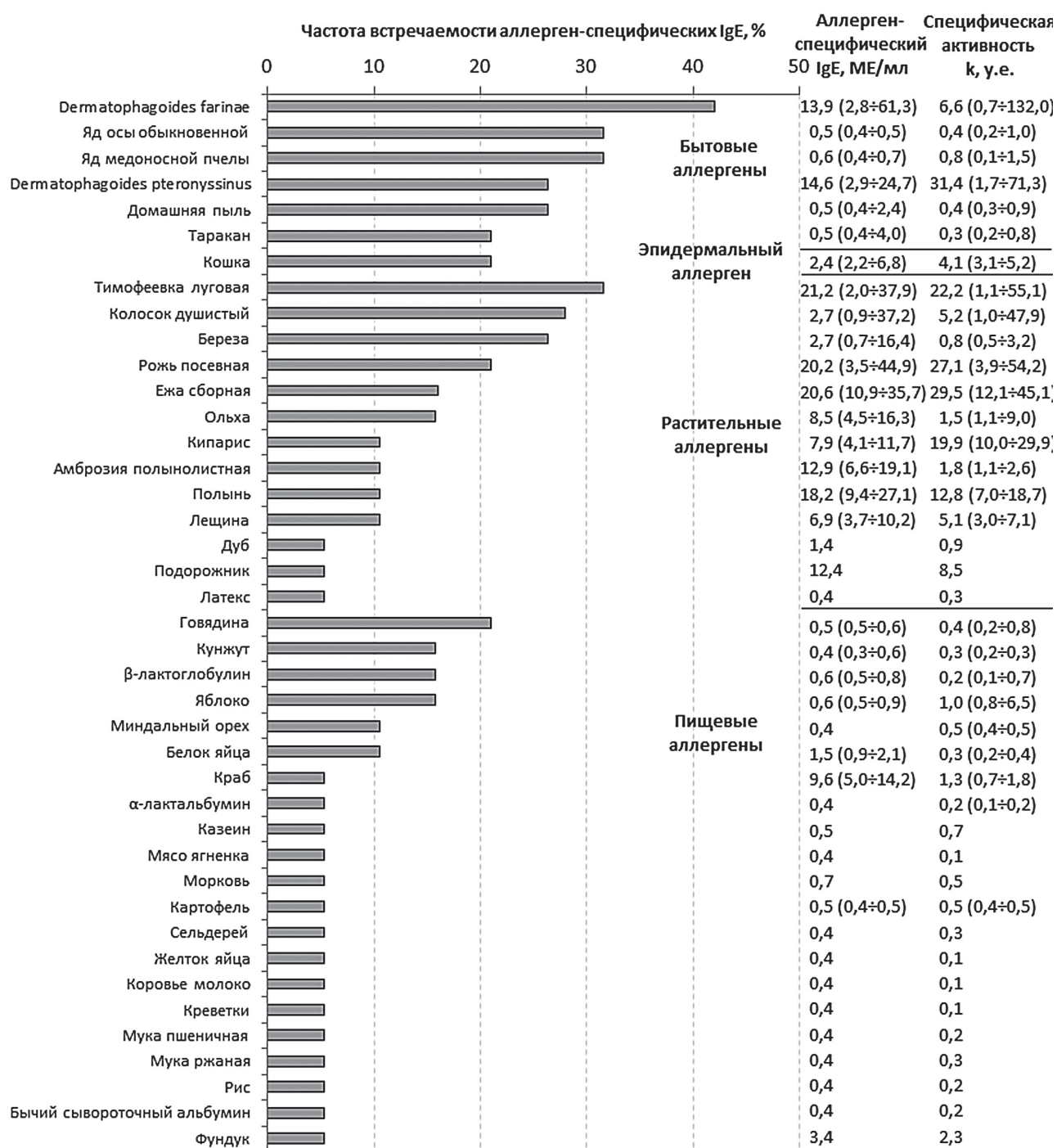


Рисунок 3. Частота выявления аллерген-специфических IgE (%), их концентрация (МЕ/мл) и специфическая активность (у.е.) в сыворотке крови пациентов с ИГАН.

Figure 3. The frequency of allergen-specific IgE (%), their concentration (IU/ml) and specific activity (c.u.) in the serum of patients with IgAN.

31,4 (1,7 ÷ 71,3) у.е., несмотря на более низкую частоту встречаемости (26,3 %) среди всех пациентов с ИГАН (см. рисунок 3).

Среди растительных аллергенов наибольшая частота выявления у пациентов с ИГАН регистрировалась на тимopheевку луговую (31,6%), колосок душистый (28,0 %) и березу (26,3 %). Среди эпидермальных аллергенов определялся только специфический IgE к кошачьему аллергену (21,1 %). Пищевые аллергены выявлялись в наи-

меньшем количестве (от 5,3 до 21,1 %), в то время как реакция на грибковые аллергены отсутствовала у всех пациентов с ИГАН (см. рисунок 3).

В связи с тем, что у пациентов с ИГАН доминирующими аллергенами явились *Dermatophagoides farinae* и *Dermatophagoides pteronyssinus*, проведена сравнительная характеристика клинкоморфологических показателей в зависимости от наличия или отсутствия специфических IgE к данным аллергенам, результаты представлены в таблице 4.

Таблица 4 / Table 4

Коэффициенты корреляции (R) клинико-морфологических показателей с концентрацией специфического IgE к *Dermatophagoides pteronyssinus* и *Dermatophagoides farinae*

Correlation coefficients (R) of clinical and morphological parameters with the concentration of specific IgE to *Dermatophagoides pteronyssinus* and *Dermatophagoides farinae*

Клинико-морфологические показатели	Специфический IgE	
	<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	<i>Dermatophagoides farinae</i>
Мезангиальная пролиферация (М)	n.s.	n.s.
Эндотелиальная пролиферация (Е)	n.s.	n.s.
Сегментарный склероз (S)	n.s.	n.s.
Атрофия почечных канальцев, интерстициальный склероз (Т)	n.s.	n.s.
Полулуния (С)	n.s.	R = -0,55*
Суточная протеинурия	R = -0,51*	R = -0,41 p=0,07
Креатинин	n.s.	n.s.
СКФ	n.s.	n.s.
Гематурия	n.s.	R = -0,41 p=0,07
IgE	n.s.	n.s.

Примечание. Уровень статистически значимых различий: * p<0,01; n.s. статистически значимые различия отсутствуют.

Note. Level of statistically significant differences: * p<0.01; n.s. there are no statistically significant differences.

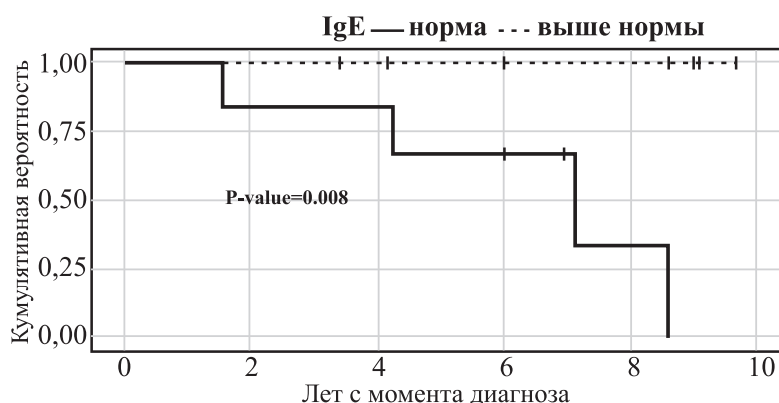


Рисунок 4. Пятилетняя бессобытийная выживаемость (%) у пациентов с ИГАН в зависимости от величины сывороточного IgE.

Figure 4. Five-year event-free survival (%) in patients with IgAN, depending on the value of serum IgE.

Показано, что с увеличением количества специфических IgE к домашним бытовым клещам наблюдалось снижение суточной протеинурии ($R=-0,51$, $p=0,01$ и $R=-0,41$, $p=0,07$ соответственно, *Dermatophagoides pteronyssinus* и *Dermatophagoides farinae*). Кроме того, концентрация специфического IgE к домашнему бытовому клещу *Dermatophagoides farinae* обратно пропорционально зависела от количества полулуний ($R=-0,55$, $p=0,01$) и гематурии ($R=-0,41$, $p=0,07$).

Анализ представленных результатов показал, что наличие повышенной концентрации общего IgE и специфического IgE к *Dermatophagoides pteronyssinus* и *Dermatophagoides farinae* свиде-

тельствовало о латентном течении ИГАН в связи с отрицательной направленностью корреляционной связи между величинами вышеуказанных вариантов иммуноглобулинов и уровнем ПУ более 1 г/сут – суррогатного маркера прогрессирования хронической болезни почек, а также количества клеточных полулуний – гистопатологического признака быстро прогрессирующего течения гломерулонефрита.

Ретроспективно 13 пациентам с ИГАН, у которых медиана наблюдения составила 8,5 лет, определен уровень сывороточного общего IgE. Пятилетняя бессобытийная (без почечно-заместительной терапии) выживаемость – $83\pm 11\%$, при этом в группе IgE в пределах нормы – пятилетняя бессобытийная выживаемость составила $67\pm 19\%$, а в группе IgE выше нормы – 100% (т.е. событий не было). Различия в выживаемости в группе с высоким IgE было статистически значимо выше, чем в группе с нормальным IgE, $p=0,008$ (рисунок 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

IgE представляет собой гуморальный фактор специфического иммунитета, основная функция которого заключается в реализации противоаллергической и противопаразитарной защиты организма. Классический путь переключения продукции синтеза иммуноглобулинов на класс E в плазматических клетках происходит после поглощения аллергена дендритными клетками и презентации его детерминанты Т-хелперам, которые под действием ИЛ-4 дифференцируются в Т-хелперы 2-го класса и способствуют Т-зависимой В-клеточной стимуляции. Под влиянием ИЛ-4 и ИЛ-13 в плазматических клетках происходят реанжировка локусов генов и синтез IgE.

Отличительной особенностью данного иммуноглобулина является удлинённый Fc-фрагмент, состоящий из 3 высокоаффинных доменов, что обуславливает его способность фиксироваться на мембране клеток [4, 11]. При этом IgE связывается не только с тучными клетками и базофилами посредством высокоаффинного рецептора FcεRI, ответственного за развитие патохимической стадии аллергических реакций, но также с низкоаф-

финным рецептором FcεRII или CD23 на тромбоцитах и клетках воспалительных инфильтратов, включая Т- и В-лимфоциты, дендритные клетки [12]. Это обеспечивает участие IgE в развитии иммунологических реакций, связанных не только с атопией, и может объяснять повышение сывороточного уровня IgE при различных аутоиммунных, воспалительных и генетических болезнях [13–15].

Рядом авторов предполагается роль IgE-медирированной гиперчувствительности I типа в патогенезе гломерулонефритов посредством выявления высоких уровней сывороточного IgE и его депозитов в почках [16, 17]. Повышение IgE в сыворотке крови отмечено в 50–70% случаев нефротического синдрома, вызванного нефропатией минимальных изменений, иммуноглобулин М-нефропатией и фокально-сегментарным гломерулосклерозом [18], что позволило исследователям сделать вывод об ассоциации между данными формами нефритов и гиперчувствительностью. Роль IgE заключалась в стимулировании высвобождения вазоактивных медиаторов из тучных клеток, взаимодействие с макрофагами приводило к повышенной проницаемости капиллярных петель клубочка и увеличению уровня ПУ. Активированные IgE-базофилы начинали секретировать тромбоцит-активирующий фактор, который способствовал избыточной агрегации тромбоцитов и повышению сосудистой проницаемости. Увеличение IgE при невоспалительных нефропатиях объяснялось наличием дефекта регуляторов секреции IgE, предположительно, регуляторных Т-лимфоцитов, а также могло свидетельствовать о часто рецидивирующей форме течения болезни или развитии стероид-резистентности [19].

Оценка уровня IgE в крови при ИГАН изучена недостаточно. По данным J.C. Davin и соавт., повышенная концентрация IgE у пациентов с ИГАН наблюдалась в 44% случаев [20]. В настоящее время существуют две гипотезы, способные частично объяснить причины повышения IgE при ИГАН: гигиеническая гипотеза и гипотеза аутоаллергии. Согласно гигиенической гипотезе, недостаточная антигенная стимуляция иммунной системы в результате улучшения качества жизни может являться одним из основных факторов ранней (в течение первых 5 лет жизни) поляризации Т-лимфоцитов в Т-хелперы 2-го типа. Это впоследствии определяет предрасположенность к развитию аллергических реакций и аутоиммунной патологии с преимущественной активацией гуморального звена иммунитета, в том числе, характерной для ИГАН [2]. Наряду с этим, согласно

гипотезе «аутоаллергии», в силу высокой кросс-реактивности IgE способен распознавать не только экзогенные аллергены, но и эндогенные молекулы («аутоаллергены»), инициируя при этом IgE-опосредованные аутоиммунные реакции [21], что, в частности, наблюдается при системной красной волчанке (или люпус-нефрите) [22].

В клинических наблюдениях причиной повышения уровня IgE в крови, главным образом, указывали гиперчувствительность к пищевым белкам. Китайскими учеными показана взаимосвязь между 6 наиболее распространёнными аллергенами пищи (глютен, казеин, куриный блок, и др.) и развитием ИГАН [23].

В нашем исследовании гипериммуноглобулинемия Е наблюдалась в 55% случаев, при этом амнестически только у 6,2% наблюдаемых встречались атопические заболевания. Проведенное тестирование на наличие аллерген-специфических антител класса IgE выявило 65,7% пациентов с наличием латентной сенсibilизация к различным вариантам бытовых аллергенов. При этом наибольшая частота выявляемости регистрировалась к бытовым антигенам домашних клещей *Dermatophagoides pteronyssinus* и *Dermatophagoides farinae* – 29 и 43% соответственно (см. таблицу 4). В свою очередь, по результатам многоцентрового европейского исследования медиана распространённости латентной сенсibilизации к аллергенам клещей домашней пыли (*Dermatophagoides pteronyssinus*) составила 21,7%, а по данным российского наблюдения за жителями Московской области в возрасте от 2 до 21 года была 12%, для которой характерно отсутствие клинических проявлений атопии, но имеется перестройка иммунологического статуса в сторону Th2-фенотипа, характерного для ИГАН [24, 25].

В противоположность имеющимся литературным источникам в данной работе у пациентов с высоким уровнем сывороточного IgE наблюдалось более легкое течение ИГАН, что дает основание использовать IgE не только как предиктор прогрессирования болезни, но и как биомаркер иного типа течения заболевания [4, 23]. Известно, что IgE, преимущественно, мукозальный иммуноглобулин и, наряду с IgA, принимает участие в абсорбции мукозальных антигенов, тем самым защищая от аутоиммунизации в физиологических условиях. Недостаточная элиминация антигенов в области слизистых оболочек организма может привести к индукции аутоиммунного ответа за счет стимуляции аутореактивных лимфоцитов в результате следующих механизмов: молекуляр-

ной мимикрии; инициации формирования иммунных комплексов; суперантиген-индуцированной поликлональной активации лимфоцитов; дисрегуляции идиотипической сети; абберантной экспрессии МНС II класса [13]. Одним из предполагаемых молекулярно-клеточных механизмов позитивного влияния IgE на течение заболевания является активация регуляторных Т-лимфоцитов посредством поддержания выживаемости тучных клеток, которые активно участвуют в формировании периферической толерантности [26]. Это объясняет выявленную в данном исследовании обратную корреляцию высоких уровней общего и аллерген-специфического IgE с морфологическими маркерами неблагоприятного течения ИГАН.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поиск новых биомаркеров, позволяющих с высокой степенью точности поставить диагноз и мониторировать скорость прогрессирования, является одной из важных проблем современной нефрологии. Полученные результаты позволяют выделить группу пациентов с ИГАН, у которых имеется латентное повышение IgE, при этом клинические проявления этого гломерулонефрита носят более мягкий и медленно прогрессирующий характер, чем у лиц с нормальным уровнем IgE, что в дальнейшем потребует рассмотрения индивидуализации этиопатогенетического лечения с учетом основных особенностей состояния иммунной системы.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Tang Y, He H, Hu P, Xu X. T lymphocytes in IgA nephropathy. *Exp Ther Med* 2020;20(1):186–194. doi: 10.3892/etm.2020.8673
2. Hurtado A, Johnson RJ. Hygiene hypothesis and prevalence of glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl* 2005;97:62–67. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.09711.x
3. Yano N, Miyazaki M, Endoh M et al. Increase of CD23-positive cells in peripheral blood from patients with IgA nephropathy and non-IgA proliferative glomerulonephritis. *Nephron* 1992;60(4):404–410. doi: 10.1159/000186799
4. Lee JH, Lee SY, Kim DR et al. Elevated serum immunoglobulin E as a marker for progression of immunoglobulin A nephropathy. *Kidney Res Clin Pract* 2016;35(3):147–151. doi: 10.1016/j.krcp.2016.07.002
5. Li H, Wang L, Li X et al. Serum IgE Levels Are Associated with the Prognosis of Minimal Change Disease. *Front Immunol* 2022;13:840–857. doi: 10.3389/fimmu.2022.840857
6. Tan Y, Yang D, Fan J, Chan Y. Elevated Levels of Immunoglobulin E May Indicate Steroid Resistance or Relapse in Adult Primary Nephrotic Syndrome, Especially in Minimal Change Nephrotic Syndrome. *The Journal of International Medical Research* 2011;39(6):2307–2313. doi: 10.1177/147323001103900629
7. Coppo R. The gut-renal connection in IgA nephropathy. *Semin Nephrol* 2018;38(5):504–512. doi: 10.1016/j.semnephrol.2018.05.020
8. Levey AS, Stevens L, Schmid C et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med* 2009;150(5):604–612. doi: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006
9. Saarinen VM, Juntunen K, Kajosaari M et al. Serum immunoglobulin E in atopic and non-atopic children aged 6 months to 5 years. *Acta Paediatr Scand* 1982;71(3):489–494. doi: 10.1111/j.1651-2227.1982.tb09457.x
10. Trimarchi H, Barrat J, Cattaran DC et al. Oxford Classification of IgA nephropathy 2016: an update from the IgA Nephropathy Classification Working Group. *Kidney Int* 2017;91(5):1014–1021. doi: 10.1016/j.kint.2017.02.003
11. Gonzalez AA. IgE Diseases. *Clinical Research and Trials* 2021;7:1–8. doi: 10.15761/CRT.1000333
12. Henault J, Riggs J, Karnell J et al. Self-reactive IgE exacerbates interferon responses associated with autoimmunity. *Nat Immunol* 2016;17(2):196–203. doi: 10.1038/ni.3326
13. Pate MB, Smith JK, Chi DS, Krishnaswamy G. Regulation and dysregulation of immunoglobulin E: a molecular and clinical perspective. *Clin Mol Allergy* 2010;8(3):2–13. doi: 10.1186/1476-7961-8-3
14. Sanjuan MA, Sagar D, Roland K. Role of IgE in autoimmunity. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137(6):1651–1661. doi: 10.1016/j.jaci.2016.04.007
15. Altin J, Shen C, Liston A. Understanding the genetic regulation of IgE production. *Blood Rev* 2010;24(4-5):163–169. doi: 10.1016/j.blre.2010.06.002
16. Lagrue G, Laurent J, Hirbec G et al. Serum IgE in primary glomerular diseases. *Nephron* 1984;36(1):5–9. doi: 10.1159/000183107
17. Gerber MA, Paronetto F. IgE in glomeruli of patients with nephrotic syndrome. *Lancet* 1971;1(7709):1097–1099. doi: 10.1016/s0140-6736(71)91838-1
18. Zheng Y, Hou L, Wang X et al. A review of nephrotic syndrome and atopic disease in children. *Transl Androl Urol* 2021;10(1):475–482. doi: 10.21037/tau-20-665
19. Abdel-Hafez M, Shimada M, Lee PY et al. Idiopathic nephrotic syndrome and atopy: is there a common link? *Am J Kidney Dis* 2009;54(5):945–953. doi: 10.1053/j.ajkd.2009.03.019
20. Davin JC, Pierard G, Dechenne C et al. Possible pathogenic role of IgE in Henoch-Schönlein purpura. *Pediatr Nephrol* 1994;8(2):169–171. doi: 10.1007/BF00865470
21. Maurer M, Altrichter S, Schmetzer O et al. Immunoglobulin E-Mediated Autoimmunity. *Front Immunol* 2018;9:689. doi: 10.3389/fimmu.2018.00689
22. Rascio F, Pontrelli P, Netti GS et al. IgE-Mediated Immune Response and Antibody-Mediated Rejection Clin. *J Am Soc Nephrol* 2020;15(10):1474–1483. doi: 10.2215/CJN.02870320
23. Zhou C, Liu Z, Sui W et al. Detection of serum food specific antibodies of 6 common foods in patients with IgA nephropathy. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2014;34(3):419–422
24. Bousquet PJ, Chinn S, Janson C et al. Geographical variation in the prevalence of positive skin tests to environmental aeroallergens in the European community respiratory health survey I. *Allergy* 2007;62(3):301–309. doi: 10.1111/j.1398-9995.2006.01293.x
25. Бержец ВМ, Хлгатын СВ, Коренева ЕА и др. Изучение структуры сенсибилизации к плесневым грибам и клещам домашней пыли. *Иммунопатология, аллергология, инфектология* 2012;3:18–22
26. Berzhets VM, Khilgatian SV, Koreneva EA et al. Prevalence of fungal sensitization in Moscow region patients. *International Journal of Immunopathology Allergology Infectology* 2012;3:18–22. (In Russ)
27. Lu LF, Lind EF, Gondek DC et al. Mast cells are essential intermediaries in regulatory T-cell tolerance. *Nature* 2006;31;442(7106):997–1002. doi: 10.1038/nature05010

Сведения об авторах:

Доц. Комиссаров Кирилл Сергеевич, канд. мед. наук 220083, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Семашко, д. 8. Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии, отдел нефрологии, почечно-заместительной терапии и трансплантации почки, заведую-

щий отделом. Тел. +37517 2 772035 (моб. + 375 29 6 807097), e-mail: kirill_ka@tut.by ORCID: 0000-0002-2648-0642

Доц. Нижегородова Дарья Борисовна, канд. биол. наук 220013, Республика Беларусь, г. Минск, ул. П. Бровки, д. 3, корп. 3. Белорусская медицинская академия последипломного образования, отдел иммунологии и биомедицинских технологий научно-исследовательской лаборатории, руководитель отдела. Тел. + 375 17 3902232 (моб. + 375 29 6089994), e-mail: nzh@tut.by ORCID: 0000-0003-1633-7487

Минченко Елена Ивановна 220013, Республика Беларусь, г. Минск, пр. Независимости, д. 64. Учреждение здравоохранения «1-я Городская клиническая больница», отделение нефрологии, врач-нефролог. Тел. +375 17 379-05-50, e-mail: elena_nefro@mail.ru. ORCID:0000-0001-6268-7563

Проф. Пилотович Валерий Станиславович, д-р мед. наук 220013, Республика Беларусь, г. Минск, ул. П. Бровки, д. 3, корп. 3. Белорусская медицинская академия последипломного образования, кафедра урологии и нефрологии. Тел. +375 17 265-25-61, e-mail: pilotovich@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8256-5889.

Проф. Зафранская Марина Михайловна, д-р мед. наук 220070, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Долгобродская, д. 23, корп. 1. Международный государственный экологический институт имени А.Д. Сахарова Белорусского государственного университета, кафедра иммунологии, заведующий кафедрой. Тел. + 375 17 2430007 (моб. + 375 29 6312548), e-mail: zafranskaya@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-8739-8300>

About the authors:

Associate professor Kirill S. Komissarov, MD, PhD, DMedSci 220083, Republic of Belarus, Minsk, Semashko st., 8. Minsk Scientific and Practical Center of Surgery, Transplantology and Hematology, nephrology, renal replacement therapy and kidney transplantation department. Phone +37517 2 772035 (mob. + 375 29 6 807097), e-mail: kirill_ka@tut.by ORCID: 0000-0002-2648-0642

Associate professor Darya B. Nizheharodava, PhD 220013, Republic of Belarus, Minsk, P. Brovki st., 3/3. Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Immunology and Biomedical Technology Department of Scientific Research Labor. Phone +375 17 2772035 (mob. + 375 29 6807097), e-mail: nzh@tut.by ORCID: 0000-0003-1633-7487.

Elena I. Minchenko 220013, Republic of Belarus, Minsk, ave. Nezalezhnosti, 64. Health care institution «1-st City Clinical Hospital», nephrology unit, nephrologist. Тел. +375 17 379-05-50, e-mail: elena_nefro@mail.ru ORCID: 0000-0001-6268-7563

Prof. Valery S. Pilotovich MD, PhD, DMedSci Republic of Belarus, Minsk, P. Brovki st., 3/3. Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Urology and Nephrology Department. Phone: +375 17 265-25-61, e-mail: pilotovich@mail.ru ORCID: 0000-0001-8256-5889.

Prof. Marina M. Zafranskaya MD, PhD, DMedSci 220070, Republic of Belarus, Minsk, Dolgobrodskaya st., 23/1. International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, Immunology Department. Phone +375 17 2430007 (mob. + 375 29 6312548), e-mail: zafranskaya@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-8739-8300>

Благодарности: исследования проведены в рамках гранта №20192184 Министерства здравоохранения Республики Беларусь.

Acknowledgments: this study was supported by a Grant for Scientific Research №20192184 from the Ministry of Health of Republic of Belarus.

Вклад авторов: Комиссаров К.С. – концепция и дизайн исследования, сбор и статистическая обработка клинических данных, биохимические и морфологические исследования, написание исходного варианта статьи, окончательное редактирование статьи; Нижегородова Д.Б. – концепция и дизайн исследование, проведение иммунологических исследований и статистическая обработка данных, окончательное редактирование статьи; Пилотович В.С. – концепция и дизайн исследование, окончательное редактирование статьи; Минченко И.М. – сбор и статистическая обработка клинических данных, биохимические и морфологические исследования; Зафранская М.М. – концепция и дизайн исследование, окончательное редактирование статьи, проведение иммунологических исследований и статистическая обработка данных.

Contribution of the authors: Komissarov K. – concept and design research, collection and statistical processing of clinical data, biochemical and morphological studies, writing the original version of the manuscript, final editing of the manuscript. Nizheharodava D. concept and design research, final editing of the manuscript, immunological studies fulfillment and statistical data processing. Pilotovich V. – concept and design research, final editing of the manuscript. Minchenko E. – collection and statistical processing of clinical data, biochemical and morphological studies. Zafranskaya M. – concept and design research, final editing of the manuscript, immunological studies fulfillment and statistical data processing.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. The authors declare that there is no conflict of interest.

Статья поступила в редакцию 07.10.2022;
одобрена после рецензирования 01.02.2023;
принята к публикации 10.04.2023.
The article was submitted 07.10.2022;
approved after reviewing 01.02.2023;
accepted for publication 10.04.2023.