

- the Surviving Sepsis Campaign database. Crit Care Med. 2015; 43(3):567–573.
30. Shankar-Hari M., Phillips G., Levy M.L. et al. Assessment of definition and clinical criteria for septic shock. JAMA. 2016; 315(8):775-787.
31. Orr K., Chien P. Sepsis in obese pregnant women. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2015;29(3):377-393.
32. Plante L.A. Management of Sepsis and Septic Shock for the Obstetrician-Gynecologist. Obstet Gynecol Clin North Am. 2016;43(4):659-678.

Відомості про авторів:

Майданник Віталій Григорович – академік НАМН України, д.м.н., проф., зав. кафедри педіатрії №4 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. 01004, м. Київ, вул. Л. Толстого, 10; e-mail: maidannyk@gmail.com

Майданник Ігор Віталійович – к.м.н., доцент кафедри акушерства та гінекології №3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

© В.Г. Майданник, І.В. Майданник, 2017

УДК 616.61-053.2

IGA НЕФРОПАТІЯ У ДІТЕЙ: ЕПІДЕМІОЛОГІЯ, ЕТІОЛОГІЯ ТА ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ

В.Г. Майданник**Національний медичний університет імені О.О. Богомольця****IgA nephropathy in children: Epidemiology, etiology and pathogenetic mechanisms****Maidannyk V.G.****A.A. Bohomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine**

This review presents new important trends and the latest developments in IgA nephropathy. We are including the successful discovery of multiple locus of genetic susceptibility, the wording multihit pathogenesis model, which combines the results of IgA1 research with deficit galactose, antiglikanov reaction and kidney diseases caused by immune complexes. Particular attention is focused on the latest genetic discoveries that confirm the significant contribution of hereditary factors and explain some geoetnicheskie differences in susceptibility to disease.

Key words: IgA nephropathy, multihit pathogenesis model, deficit galactose, immune complexes

IgA нефропатия у детей: Эпидемиология, этиология и патогенетические механизмы Майданник В.Г.**Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца**

В данном обзоре представлены новые важные направления и самые последние разработки при IgA нефропатии, включая успешное открытие нескольких локусов генетической восприимчивости, формулировка мультицелевой модели патогенеза (multihit pathogenesis model), которая объединяет результаты исследований IgA1 с дефицитом галактозы, реакцию антигликанов и почечные заболевания, вызванные иммунными комплексами. Особое внимание сосредоточено на последних генетических открытиях, которые подтверждают значительное влияние наследственных факторов и объясняют некоторые геоэтнические различия в восприимчивости к болезни.

Ключевые слова: IgA нефропатия, мультицелевая модели патогенеза, дефицит галактозы, иммунные комплексы

Адреса для кореспонденції:

Майданник Віталій Григорович – академік НАМН України, д.м.н., проф., зав. кафедри педіатрії №4 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця; 01004, м. Київ, вул. Л. Толстого, 10; e-mail: maidannyk@gmail.com

IgA-нефропатія, відома в даний час більше як хвороба Берже (Berger), це ідіопатичний мезангіально-проліферативний гломерулонефрит, який характеризується депозитами, що складаються переважно з IgA в мезангіальній області клубочків, клінічно-гематуричним синдромом з нападами макрогематурії, частіше в поєднанні з помірною протеїнурією [1, 2].

У 1967 році Jean Berger et al. першими у хворих з рецидивуючою гематурією в біоптатах нирок виявили відкладення в мезангії клубочків імуноглобулінів А і G. Berger і Hinglais [3] опублікували більш докладні дані про захворювання, що характеризується переважним відкладенням IgA і фібриногену в мезангії, що клінічно проявляється доброякісною рецидивуючою гематурією.



Jean Berger (1930-2011)

На превеликий жаль, з 22 травня 2011 року Jean Berger немає серед нас, що знаменувало собою кінець цілої епохи. Він був патологом, який вперше описав IgA-нефропатію і його наукова робота співпала з бурхливим розвитком біопсії нирок як новаторського інструмента дослідження патології нирок. Jean Berger народився 17 вересня 1930 року. В 1954 році він успішно закінчив резидентуру, працюючи в *Interne des Hôpitaux de Paris*. В подальшому він працював в Департаменті нефрології (Department of Nephrology) під керівництвом професора Jean Hamburger в *Necker-Enfants Malades Hospital in Paris*, де він зацікавився патологією.

Мета цієї оглядової статті полягає в узагальненні підсумків вивчення основних порушень та визначення механізмів, пов'язаних із патофізіологією розвитку та перебігу IgA-нефропатії.

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ. IgA-нефропатія – досить поширена патологія. Але, оскільки діагностика IgA-нефропатії потребує біопсії нирки, то, як і раніше, важко встановити точну поширеність захворювання. Поширеність мезангіальних відкладень IgA, яка аналізувалася в дослідженнях аутопсії, була напрочуд висока в діапазоні від 4% до 16% в залежності від досліджуваних популяцій [4-6]. Так

само повідомлялося, що частота відкладень IgA в протоколах біопсії живих або трупних донорах нирок досягла 16% в Японії [7]. Ці дослідження показують, що субклінічні відкладення IgA є загальними і більш поширеними серед населення в Східній Азії.

Іншим показником поширеності IgA-нефропатії, про який повідомлялося, є відносна частота IgA-нефропатії серед усіх випадків первинного гломерулонефриту в реєстрі біопсії. Залежно від географічного регіону це число зазвичай сильно варіюється в діапазоні від 5% на Близькому Сході [8, 9], 10–35% по всій Європі [10-14] і до 50% в Японії і Китаї [15, 16]. Проте цей показник може залежати від відмінностей місцевого проведення біопсії [17] і місцевої захворюваності інших гломерулярними хворобами.

Альтернативним підходом для оцінки захворюваності IgA-нефропатією є використання даних з національних реєстрів хронічної ниркової недостатності (ХНН). Але ці дані ще не відображають справжньої захворюваності, оскільки включені тільки пацієнти з прогресуючим захворюванням. Підгрупа пацієнтів з «артеріальною гіпертензією» в якості причини ХНН може також представляти IgA-нефропатію, які не проходили біопсію нирок. В США, в залежності від штату проживання, захворюваність ХНН через IgA-нефропатію коливається від 18 до 264 випадків на мільйон населення [18]. Високий рівень мінливості між штатами може бути пов'язаний з регіональними відмінностями в расовому/етнічному складі і доступності медичної допомоги, але також може відображати загальну відсутність консенсусу серед лікарів щодо корисності біопсії в певних клінічних умовах, що призводить до високого рівня регіональних відмінностей в біопсії навіть в межах США.

Незважаючи на ці обмеження, виникли деякі чіткі поширені закономірності [19]. Зокрема, є чіткий градієнт поширення із сходу на захід (рис.1), при якому хвороба частіше зустрічається в Східній Азії (32–54% первинного гломерулонефриту (ГН) в Китаї [20] і Японії [21]) у порівнянні з європейськими країнами (10–35% первинного ГН) [22-33]. Схожі тенденції спостерігаються в випадку, коли частота захворювань ХНН через IgA-нефропатію порівнюється між етнічними групами в США. У американців азіатського походження частота захворювань ХНН через IgA-нефропатію в 4 рази вище у порівнянні з американцями європейського походження, і в 7 разів вище у порівнянні з американцями африканського походження, що і надалі підтверджує істотну роль генетичних факторів [18]. Крім того, більш незначний градієнт поширеності з півдня на північ також описувався в Європі; при якому у північних європейців підвищений ризик ХНН через IgA-нефропатію в 2,4 рази вище, ніж у південних європейців [18]. І, нарешті, виникнення IgA-нефропатії має нерівномірний гендерний розподіл.

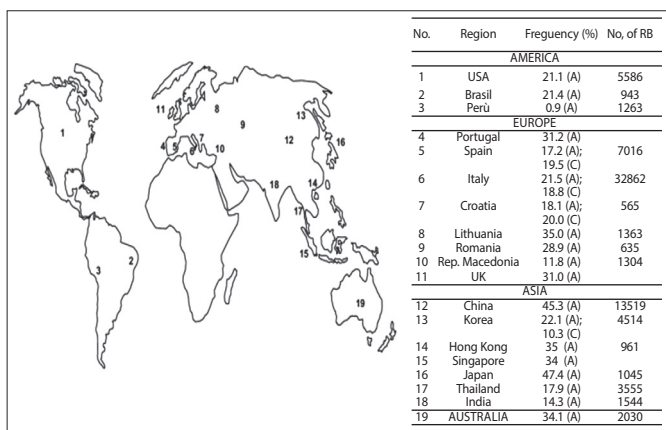


Рис. 1. Поширеність IgA-нефропатії в різних регіонах світу [34]

В Європі і Північній Америці хвороба в основному вражає частіше чоловіків, ніж жінок, у співвідношенні (чоловіки/жінки) 3:1 у європейців [35, 36]. В той же час в Східній Азії це співвідношення складає 1:1 [37-39], патерн, який може бути сформований за допомогою відмінностей в соціальному походженні або місцевому навколишньому середовищі. Ці географічні відмінності також дозволяють припустити, що наші існуючі визначення IgA-нефропатії можуть охоплювати ряд чітких нозологічних одиниць з різним диференціальним поширенням між Європою та Азією.

Отже, покращена класифікація IgA-нефропатії, в основі якої знаходиться базовий механізм захворювання, а не описова патологія, представляє собою, мабуть, одну з найбільших проблем для суспільства з дослідження IgA-нефропатії. У зв'язку з цим, помітний прогрес спостерігається в генетичних дослідженнях.

Етіологія. Питання про етіологію IgA-нефропатії постійно обговорюється в літературі. Зазвичай вказують на роль гострих респіраторних вірусних захворювань у розвитку процесу. Так, Linné et al. [40] виявили інфекцію верхніх дихальних шляхів у 79,2% дітей з IgA-нефропатією. Роль стрептококової інфекції показана в роботах Noda et al. [41] та Goto et al. [42]. Автори вказують на позитивний ефект тонзилектомії, після якої спостерігається ремісія захворювання. В останні десятиліття активно досліджувалася роль вірусної інфекції у розвитку IgA-нефропатії. Так, в біоптатах нирок були виявлені протеїни HBsAg, HBeAb, HBeAg печінки як результат гепатиту С, а також виявлена наявність вірусу в біопсійній тканині [43, 44]. Більше 20 років тому була показана і доведена етіологічна роль цитомегаловірусу, який був виявлений в тканині нирок і в крові хворих на IgA-нефропатію, а також є дані про роль вірусів Епштейна-Барр, ентеровірусів, особливо вірусу Коксаки В4 у розвитку захворювання [45]. У 1994 році Suzuki et al. встановили зв'язок IgA-нефропатії з вірусом парагрипу, виявивши у біоптатах нирок хворих з даною патологією антиген, а в крові - антитіла до нього. Деяко пізніше були опубліковані дані про виявлення антигену

цитомегаловірусу в мезангіальних клітинах нирок хворих з IgA-нефропатією [46]. Давно було помічено, що у хворих з IgA-нефропатією частіше звичайного із зіву виділяють *Haemophilus parainfluenzae* (HPI), а в складі гломерулярних допозитів були ідентифіковані антигени зовнішньої мембрани HPI, а в сироватці крові виявлено підвищені рівні антитіл проти них [47]. На думку авторів, це відкриває нові перспективи дослідження причин розвитку IgA-нефропатії.

У роботі І.А. Ракітянської і Т.С. Рябової [48] отримані дані, які підтверджують роль аденовірусу в індукції локальної імунної відповіді при IgA-нефропатії. Вважають, що аденовірусна інфекція впливає на склад лімфоїдного інфільтрату, експресію IL-10 і комплексу C5b-C9 у хворих до 60-річного віку, тоді як після 60 років аденовірусні антигени не впливають на локальну імунну відповідь. Однак наявність аденовірусної інфекції у тканині нирок у хворих IgA-нефропатія є етіологічним фактором розвитку захворювання незалежно від віку хворого. Причому присутність аденовірусу у тканині нирок активно впливає на морфологічні зміни у хворих IgA-нефропатією незалежно від віку [48].

В даний час велика увага приділяється вивченню етіологічної ролі бактеріально-вірусної інфекції в розвитку і прогресуванні IgA-нефропатії. Зокрема, І.А. Ракітянська та співавт. [45] на підставі аналізу етіологічних факторів розвитку IgA-нефропатії у дорослих у 69% хворих виявили зв'язок дебюту хвороби з наявністю простудного захворювання. Далі було проведено дослідження на наявність інфекційних антигенів в біопсійній тканині нирок хворих з урахуванням їх віку. Виявилось, що всі хворі (100%) мали той чи інший інфекційний антиген в нирковій тканині незалежно від віку. Найчастіше виявлялися *Chlamydia trachomatis* (до 88%) і цитомегаловірус (CMV) (до 63%), також були виявлені поєднання різних антигенів: *Chlamydia trachomatis* + CMV (до 60%); *Chlamydia trachomatis* + аденовірус + CMV (до 37%); *Chlamydia trachomatis* + CMV + вірус гепатиту С (до 18%); *Chlamydia trachomatis* + вірус гепатиту В (до 7%). Таким чином, на підставі проведених досліджень І.А. Ракітянська і співавт. [45] вважають, що наявність інфекційного антигену в тканині нирок у хворих з IgA-нефропатією є етіологічним фактором розвитку захворювання.

ГЕНЕТИКА IgA НЕФРОПАТІЇ. Численні дослідження, які були проведені, визнали сімейне накопичення IgA-нефропатії [49-54]. В більшості випадків успадкування наводить на думку про аутосомно-домінантний тип з варіабельною пенетрантністю; проте інші більш складні генетичні моделі теж правдоподібні. Незважаючи на відсутність проведених значних близнюкових методів дослідження для формальної оцінки успадкування IgA-нефропатії, повідомлялося про декілька випадків конкордантності хвороби в ідентичних близнюків [55-

57]. Кровні родичі пацієнтів, що страждають на IgA-нефропатію, також підпадають під вищий ризик сечових аномалій [78] та мають вищі рівні IgA1 з дефіцитом галактози [58,59].

Як відомо, повногеномний пошук асоціацій (ППА) (GWAS, Genome-Wide Association Studies) – це напрям біологічних досліджень, які пов'язані з дослідженням асоціацій між геномними варіантами і фенотипічними ознаками. Основна мета ППА полягає в ідентифікації генетичних факторів ризику, щоб дати обґрунтований прогноз про схильність до захворювання, а також виявлення біологічних основ сприйнятливості до хвороби для розробки нових стратегій профілактики і лікування.

Повногеномний пошук асоціацій (ППА) (Genome-wide association studies - GWAS) представляє собою альтернативний підхід до таких генетично складних захворювань як IgA-нефропатія. У порівнянні з дослідженнями груп зчеплень, ППА є потужним інструментом для виявлення варіантів сприйнятливості, навіть за умови значної гетерогенності локусу. Обмеження, властиві ППА, включають здатність виявляти тільки загальні варіанти (частота >1–5%), які зазвичай показують відносно незначну дію.

Перше успішне застосування повногеномного аналізу груп зчеплень в сім'ях з IgA-нефропатією виявило значний пік зчеплень на хромосомі 6p22–23 у випадках аутосомно-домінантного успадковування [60]. В подальших дослідженнях груп зчеплень повідомлялося про додаткові сугестивні піки в декількох інших локусах, надаючи докази значної гетерогенності локусів [61]. Підтвердження цих локусів за умов гетерогенності є серйозною проблемою; якщо кожна сім'я має унікальний молекулярний ефект в іншому гені, то буде недостатньо сотні сімей для відтворення зчеплень. Новіші підходи, які використовують секвенування наступного покоління, стикаються з тим самим обме-

женням – врахування значної генетичної гетерогенності і пошук незалежної сегрегуючої мутації, що вимагає секвенування тисячі пробандів. З цієї причини виявлення рідкісних варіантів, що лежать в основі сімейної IgA-нефропатії, викликає складнощі, і на сьогоднішній день не були виявлені жодні причинно-наслідкові мутації.

На підставі аналізу результатів проведених досліджень можна висловити гіпотезу, що генотип у хворих на IgA-нефропатію визначає не тільки чутливість до виникнення захворювання, а й до механізмів його розвитку. Фактично, у кожного хворого своя хвороба у вигляді IgA-нефропатії і тільки лікарі штучно їх класифікують на підставі клінічних та морфологічних ознак.

Таким чином, ППА пояснює тільки відносно невелику частку успадкованого захворювання [62]. На сьогоднішній день ППА був успішно застосований при IgA-нефропатії в чотирьох широкомасштабних дослідженнях, які привели до виявлення 15 окремих варіантів з загальним ризиком в повногеномному значенні (табл.1) [63–66]. В сукупності 15 нових і відтворених локусів в ППА пояснили приблизно 6–8% загального ризику захворювання [66].

Але, оскільки загальний ризик захворювання згідно з поясненнями ППА відносно невеликий, то була запропонована гіпотеза вільних підходів ППА, яка розкрила нові і неупереджені знання щодо суті біології IgA-нефропатії [67]. Найголовніше, що локуси ППА виділили кілька патогенетичних шляхів розвитку хвороби і вказали на нові потенційні терапевтичні мішені. Залучені шляхи включають в себе обробку антигену і презентацію (область головного комплексу гістосумісності (ГКГ), системи комплементу (локуси CFHR1/3 і ITGAM-ITGAX), регуляцію синтезу IgA в слизових оболонках (локуси TNFSF13 і LIF/OSM) та вроджений імунітет проти патогенних мікроорганізмів (локуси DEFA, CARD9, ITGAM-ITGAX і VAV3) [67].

Перелік локусів ППА IgA-нефропатії, їх функції, плейотропні ефекти та потенційна роль в патогенезі IgA-нефропатії [67] Таблиця 1

Гени-кандидати в ППА	Структура, функції і експресія генів	Потенційний зв'язок з багатовлучною моделлю патогенезу	Плейотропні ефекти і зв'язки з іншими захворюваннями, викликаними імунітетом
HLA-DQA1, HLA-DQB1, HLA-DRB1	Молекули II класу ГКГ (головного комплексу гістосумісності) мають вирішальне значення для презентації антигену і адаптивного імунітету. Існує чотири незалежних класи HLA-алелей (антиген головного локусу), пов'язаних з IgA-нефропатією в цьому локусі; дві алелі ризику (DQA1*0101, DQB1*0301) і дві захисні алелі (DQA1*0102, DQB1*0201).	Молекули II класу ГКГ беруть участь в регуляції кишкового запалення і виробленні IgA (можуть сприяти Влученню 1). Деякі алелі II класу грають пермисивну роль в аутоімунітеті, і, таким чином, можуть бути пов'язані з великим ризиком анти-гліканової реакції (Влучення 2).	Конкордантна дія на ризик виникнення ревматоїдного артриту, систематичного склерозу, вогнищевої алопеції, хвороби Грейвса, фолікулярної лімфоми, діабету I типу, целіакії і дефіциту IgA. Протилежна дія на ризик розвитку системної червоної вовчанки (СЧВ), розсіяного склерозу, виразкового коліту і гепатоцелюлярної карциноми.
HLA-DP	Молекули II класу ГКГ гірше вивчені у порівнянні з HLA-DQ і HLA-DR.	Можуть сприяти або Влученню 1, або Влученню 2 (аналогічно зазначеному вище).	Раніше цей локус пов'язувався зі системним склерозом, васкулітом антинейтрофільних цитоплазматичних антитіл, хворобою Грейвса і інфекцією ВГВ, але невідомо, чи має алель ризику IgA-нефропатії вплив на ці ознаки.

<p>TAP2, PSMB8, PSMB9</p>	<p>Сигнал IgA-нефропатії в цьому локусі є специфічним для азіатів.</p> <p>PSMB8 і PSMB9 є субодинами імунопротеасоми, які викликані інтерферонами і зумовлені кишковою активацією NF-κB в запальному захворюванні кишечника (ЗК) <u>182</u>.</p> <p>PSMB8 позитивно регулюється в тканинах кишечника з активним ураженнями ЗК <u>183</u>. Лікування за допомогою Бортезомібу (інгібітор PSMB8) пом'якшує біль від експериментального коліту <u>184</u></p>	<p>Алель ризику представляє цис-eQTL (локуси кількісних ознак експресії), які пов'язані з експресією периферичною крові, що може привести до прозапального стану модулюючого Влучення 1 через підвищену регуляцію кишкового запалення.</p>	<p>Раніше цей локус мав відношення до хвороби Кавасакі, остеохондрозу і лімфоми, але невідомо, чи впливає алель ризику IgA-нефропатії на ці ознаки.</p>
<p>CFHR1, CFHR3</p>	<p>Загальна делеція генів CFHR1 і 3 має захисну дію проти IgA-нефропатії. Гени CFHR1 і 3 кодують пептиди, які мають відношення до фактору H, що модулює активність альтернативного шляху комплементу. FHR1 конкурує з FH для зв'язування з C3b, фіксованого на поверхні, що призводить до підвищеної активації конвертази C3 <u>146</u>.</p>	<p>Модулює локальну активацію комплементу в нирках (Влучення 4); захисна делеція CFHR1 і CFHR3 пов'язана з більш високими рівнями циркуляції фактору H і демпфрованою локальною активацією альтернативного шляху комплементу.</p>	<p>Конкордантна (захисна) дія на ризик виникнення розвитку макулярної дегенерації, зумовленої віком. Протилежна дія (з ризиком) на ризик розвитку СЧВ і атипового гемолітичного уремичного синдрому (ГУС) через анти-FH антитіла.</p>
<p>ITGAM, ITGAX</p>	<p>ITGAM і ITGAX кодують інтегрини αM і αX, які поєднуються з інтегринами ланцюга β2, щоб сформувати рецептори комплементу специфічних лейкоцитів 3 і 4 (CR3 і CR4 відповідно). Кишкові дендритні клітини, які викликають рекомбінацію Т-клітин, незалежних від перемикання класу IgA, експресують високі рівні інтегринів αM і αX <u>185</u> <u>186</u>. ITGAM і ITGAX також експресують в макрофагах і беруть участь в процесі фагоцитозу.</p>	<p>CR3 і CR4 можуть грати певну роль в регуляції гломерулярного запалення (Влучення 4), включаючи фагоцитоз імунних комплексів з покриттям комплементу. Інтегрини αM і αX беруть участь в регуляції кишкового запалення і виробленні IgA, що може сприяти Влученню 1.</p>	<p>Є принаймні дві незалежних алелі ризику в цьому локусі, одна з алелей зафіксована у азіатів. Ця алель має протилежну дію щодо ризику СЧВ.</p>
<p>CARD9</p>	<p>CARD9 кодує молекулярну структуру для створення сигнального комплексу BCL10, який активує NF-κB, що відповідає і за вроджені, і за адаптивні імунні реакції. CARD9 є прозапальною молекулою, і алель ризику IgA-нефропатії тісно пов'язана з його підвищеною експресією (ефект цис-eQTL). CARD9 зумовлює кишкове загоєння, 17 реакцій Т-хелперів і контроль бактеріальної інфекції після кишкової епітеліальної травми у мишей.</p>	<p>Потенційно модулює Влучення 1 через регуляцію кишкового запалення і вироблення IgA.</p>	<p>Алель ризику IgA-нефропатії підвищує експресію CARD9 і здійснює конкордантну дію на ризик ЗК. І навпаки, рідкісний сплайс-варіант з усуненням білка в CARD9 надає додатковий захист від ЗК, але його дія на виникнення ризику IgA-нефропатії не перевірялася. Дефіцит сімейного CARD9 може спровокувати інвазивні грибкові інфекції.</p>
<p>VAV3</p>	<p>Білки VAV є фактором обміну гуанінових нуклеотидів, необхідних для адаптивної імунної реакції і активації NF-κB в В-клітинах, процес, який стимулює вироблення IgA. Білки VAV потрібні для належної диференціації товстокишкових ентероцитів і профілактики спонтанних виразок слизової оболонки кишечника. Білки VAV також експресуються в макрофагах і беруть участь в фагоцитозі.</p>	<p>Потенційно модулює Влучення 1 через регуляцію кишкового запалення і вироблення IgA. Також може модулювати Влучення 4 за допомогою регулювання гломерулярного запалення, фагоцитозу і виведення імунних комплексів.</p>	<p>VAV3 є позиційним кандидатом для локусів кількісних ознак при запаленні кишечника миші (<i>Trichuris muris</i>) в моделі інфекції, викликаній паразитами <u>195</u>. Простий варіант в VAV3 раніше був пов'язаний з аутоімунним гіпотиреозом <u>196</u>, проте сигнал IgA-нефропатії являє собою незалежну реакцію.</p>
<p>DEFA1, DEFA3, DEFA5, DEFA6</p>	<p>α-дефензин є антимікробним пептидом, який забезпечує вроджений захист від патогенних мікроорганізмів. α-дефензин 1 і 3 синтезуються в нейтрофілах. Гени DEFA1 і DEFA3 схильні до складної варіації кількості копій з копією гена, корелюючи з рівнем експресії цих пептидів. α-дефензин 5 і 6 (DEFA5 і DEFA6) постійно виробляються кишковими клітинами Панет.</p>	<p>Невідомо, чи алель ризику IgA-нефропатії маркує гаплотип ризику, що несе певну кількість копій генів DEFA1/3 або чи асоціація виникає через варіанти в сусідніх генах DEFA5 або DEFA6, які експресуються кишково. Локус може потенційно модулювати Влучення 1 через регуляцію кишкових мікробних патогенів і запалення.</p>	<p>Дефіцит α-дефензин-5 і -6 раніше пов'язувалася з хворобою Крона.</p>

TNFSF13	TNFSF13 кодує APRIL (ліганд, який активує проліферацію), потужний цитокін, який стимулює В-клітини і який активується кишковими бактеріями і сприяє зміні незалежного класу IgA CD40. Рівні APRIL підвищуються у пацієнтів з IgA-нефропатією і алель ризику IgA-нефропатії пов'язана з підвищеними рівнями IgA.	Потенційно модулює Влучення 1 через пряму позитивну регуляцію кишкового вироблення IgA.	Алель ризику IgA-нефропатії була пов'язана з підвищеним рівнем білка без альбуміну і рівнів IgA. Мутації в рецепторі TNFSF13 (TACI) виробляють нестачу IgA або комбінований варіабельний імуннодефіцит з підвищеною схильністю до інфекцій в слизових оболонках.
LIF, OSM, HORMAD 2, MTMR3	LIF і OSM представляють собою верхні позиційні кандидати, обидва є цитокінами, пов'язаними з IL-6, які використовують gp130 для передачі сигналу і були причетні до імунітету слизової оболонки. LIF секретуються перікриптичними фібробластами і може мати вирішальне значення для поширення та поновлення ентероцитів 200. Генетичне порушення сигналізації gp130 призводить до шлунково-кишкової виразки і загальних захворювань суглобів у мишей.	Потенційно модулює Влучення 1 через пряму позитивну регуляцію кишкового синтезу IgA.	Алель ризику IgA-нефропатії в цьому локусі має захисну дію проти хвороби Крона і пов'язана з підвищеним рівнем IgA в сироватці крові.

Умовні позначення: ANCA – антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла, eQTL – локуси кількісних ознак експресії, GWAS – повногеномний пошук асоціацій, HBV – вірус гепатиту В, HUS – гемолітико-уремічний синдром, Ig – імуноглобулін, IBD – синдром подразненого кишечника, IgAN – IgA-нефропатія, LIF – фактор інгібування лейкоцитів, MHC – головний комплекс гісто-сумісності, NF- κ B – нуклеарний фактор- κ B, OSM – онкостатин М, SLE – системний червоний вівчак.

Сукупне навантаження алелей ризику ППА має сильний зворотній зв'язок з віком початку захворювання, аж до 20-річної різниці між цими випадками з найвищою і найнижчою кількістю алелей ризику [66]. Ці спостереження можуть бути клінічно значущими і припускають, що діти мають різний патогенез захворювання в порівнянні із захворюванням у дорослих на пізньому початку і, на думку багатьох дослідників, можуть також відрізнятися в здатності реагувати на певне лікування [67].

Наведені вище результати привели до нової гіпотези, в якій вищий генетичний ризик IgA-нефропатії в Азії є несприятливим наслідком захисної адаптації до гельмінтозу, процес, який відбувся більше тисячі років назад під час коеволуції людини і паразитів. Незважаючи на недавнє поліпшення умов життя, наявність ефективних протигельмінтних препаратів, а також покращене надання медичної допомоги, глистні інвазії аж ніяк не викоренені в цих регіонах [68, 69]. Навіть в найбільш розвинених країнах Азії люди продовжують піддаватися впливу різноманітних видів паразитів. Крім того, в світлі останніх подій було недостатньо часу для зміни ефекту генетичної адаптації. Наприклад, в Японії існує один з найбільш чисельних видів гельмінтів, які інфікують людей, хоча останнім часом загальна захворюваність паразитарними інфекціями знизилася. Одночасно у японців спостерігається найбільше навантаження алелей ризику IgA-нефропатії і вони постійно мають один з найвищих показників поширеності IgA-нефропатії у всьому світі [67].

Слід зазначити, що на думку авторів даної гіпотези значобляться подальші дослідження, щоб перевірити цю інтригуючу нову гіпотезу.

МУЛЬТИЦІЛЬОВА МОДЕЛЬ ПАТОГЕНЕЗУ (MULTI HIT PATHOGENESIS MODEL). Не можна вважати патогенез IgA-нефропатії остаточно встановленим, але завдяки численним роботам, присвяченим цій патології у дітей і дорослих, є нова інформація про походження та розвиток захворювання.

Запропонована мультицільова модель патогенезу об'єднує результати досліджень IgA1 з дефіцитом галактози, анти-гліканової реакції, утворення і відкладення імунних комплексів (ІК) з IgA1, і механізмів уражень тканин, зумовлених ІК (рис. 2) [70]. Нові ідеї, які виникають у зв'язку з ППА, сприяли уточненню цієї моделі [71, 72] і в подальшому Magistroni et al. [67] розширили цю модель для включення останніх генетичних даних (табл.1). Аномалії при синтезі IgA1, які призводять до підвищених рівнів IgA1 з дефіцитом галактози (Gd-IgA1), представляють собою першу ланку (Hit1) у моделі (рис. 2). Ці дефекти IgA1-глікозилювання показали високий рівень успадкованості. Проте, дослідження сімей також показують, що тільки одного підвищеного рівня Gd-IgA1 недостатньо для формування IgA-нефропатії, а тому необхідні додаткові супутні фактори, які потрібні для активації формування ІК. В останній роботі припускається, що підвищений рівень Gd-IgA1 викликає аутоімунну реакцію, в результаті чого покоління анти-гліканових антитіл розпізнають епітопи N-ацетілгалактозаміну на Gd-IgA1 [73] 97. Ця анти-гліканова реакція може представляти другу ланку (Hit2) в моделі. Підвищення Gd-IgA1 та анти-гліканових антитіл призводить до утворення ІК (ланка 3 або Hit3), які потім відкладаються в гломерулярному мезангії. Це відкладення активує систему комплементу, стимулює мезангіальні клітини і викликає секрецію цитокінів, хемокінів і білків позаклітинного матриксу, що призводить до запалення і фіброзу (ланка 4 або Hit4). Хоча ця

модель дещо спрощує послідовність патогенних подій, вона забезпечує концептуальну основу для орієнтованих функціональних досліджень та тестування генів-кандидатів.

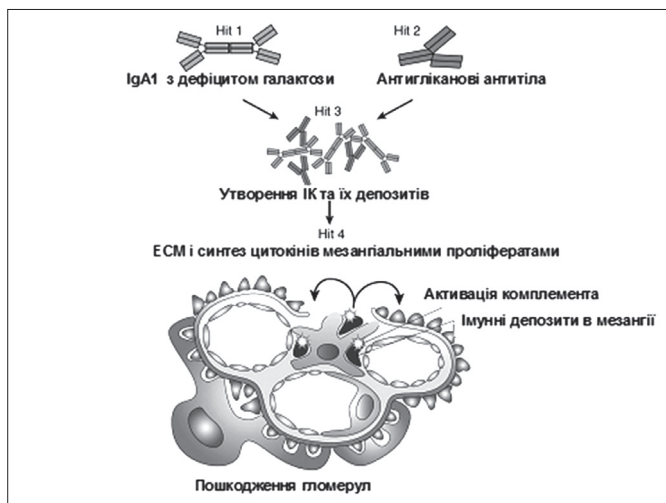


Рис. 2. Мультицільова модель патогенезу ІgА-нефропатії [67].

Примітка: ЕСМ – позаклітинний матрикс

Дефект в регуляції синтезу і глікозилювання ІgА1 (ланка 1). Молекули ІgА у людей складаються з двох підкласів: ІgА1 і ІgА2; ІgА1 є предомінантною формою в кровообігу здорових осіб і цей підклас також можна знайти в циркулюючих ІК і мезангіальних ІК пацієнтів з ІgА-нефропатією [74, 75]. Молекула ІgА1 має унікальний шарнірний сегмент між першим і другим доменами важких ланцюгів в постійній області, що є місцем прикріплення О-зчеплених фрагментів гліканів (рис. 3). Детально структура і функції ІgА описана раніше [1, 76].

Кілька досліджень показали, що пацієнти з ІgА-нефропатією мають значно більш високі рівні циркулюючих ІgА1 з дефіцитом галактози О-зчеплених гліканів в шарнірній області (Gd-IgA1), і цей дефект є фактором ризику для нефриту [77-80] і більш швидкого розвитку хвороби нирок [81]. Крім того, рівні Gd-IgA1 у сироватці крові є спадковими серед родичів у дорослих пацієнтів з ІgА-нефропатією, а також у дітей з ІgА-нефропатією і нефритом при пурпурі Шенляйна-Геноха, і ці результати були відтворені в різних етнічних групах [82].

Ферментативний шлях відповідає за подовження гліканових ланцюгів ІgА1, які активно досліджувалися: ключові ферменти включають N-ацетилгалактозамінілтрансферази-2 і -14 (GalNAc-T2 і GalNAc-T14), які зчеплюють N-ацетилгалактозамін із залишками серину або треоніну в шарнірній області, що супроводжується ядром-1-β1,3-галактозилтрансферази-1 (C1GalT1) і його шапероном Cosmc, який додає галактозу до N-ацетилгалактозаміну і ряду сіалілтрансферази. Цікаво, що патерн О-глікозилювання є нормальним для ІgD у пацієнтів з ІgА-нефропатією, при-

пускаючи, що ці ферменти можуть бути змінені в клітинах, які синтезують ІgА1, і вторинним до їх аномальної імунорегуляції [83]. Крім того, клітини, які секретують ІgА1, у пацієнтів з ІgА-нефропатією продемонстрували зниження активності C1GalT1 і її збільшення в α-N-ацетилгалактозамінід-α-2,6-сіалілтрансферази 2 (ST6GalNAc-II), що дозволяє припустити, що передчасне сіалілування N-ацетилгалактозаміну може сприяти цьому дефекту [84].

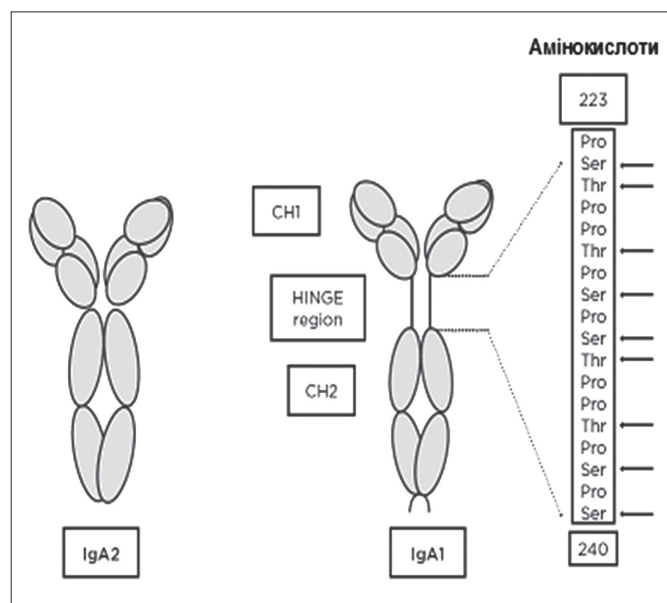


Рис. 3. Молекулярна структура ІgА1 та ІgА2.

Примітки: ІgА – імуноглобулін А; CH – константні домени важкого ланцюга; Pro – пролін; Ser – серин; Thr – треонін

Дефекти глікозилювання включають переважно полімерні ІgА1, які зазвичай синтезуються ІgА1-секретуючими клітинами слизової оболонки [85]. В даний час невідомо, як полімерний Gd-IgA1 знаходить свій шлях до циркуляції у хворих на ІgА-нефропатію. Цікава можливість полягає в тому, що ІgА1-секретуючі клітини можуть мігрувати через слизову оболонку в кістковий мозок або в інші системні об'єкти, і що цей «порушений обіг» може статися через помилку експресії поверхневих хомінгових рецепторів [86-88]. Альтернативна гіпотеза полягає в тому, що при антигенній стимуляції генетично схильних осіб присутня посилена реакція ІgА1 в слизових оболонках, що призводить до «надлишку» в ділянці слизових оболонок і до збільшення рівня циркулюючого полімерного Gd-IgA1. Клінічні асоціації макроскопічної гематурії, що співпадають з інфекціями слизових оболонок («сінфарингітна гематурія»), далі припускають, що посилена реакція ІgА в слизових оболонках на антигенний виклик активує ІgА-нефропатію. Ці гіпотези не є взаємовиключними; перебільшена реакція ІgА в слизових оболонках може привести до «надлишку» полімерного Gd-IgA1 в циркуляції, в той час як гіперстимуляція ІgА1-секретуючих клітин може сприяти «порушеному обігу» цих клітин.

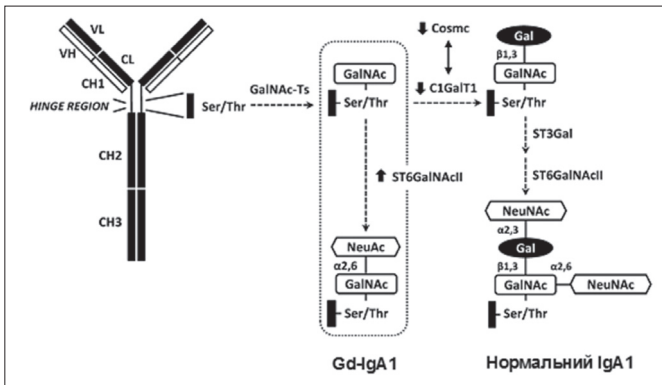


Рис. 4. Схематичне зображення О-глікозилювання імуноглобуліну А1 з гетерогенністю О-гліканів в шарнірній області [76].

Примітки: CH – важкі ланцюги; GalNAc – N-ацетилгалактозамін; GalNAcTs – N-ацетилгалактозамінтрансфераза; Ser – серин; Thr – треонін; NeuAc – нейрамінова кислота; Gd-IgA1 – імуноглобулін А1 з дефіцитом галактози; C1GalT1 – фермент 1,3-галактозилтрансфераза; Cosmc – ядро 1 β 1,3-галактозилтрансферазо-специфічна шаперона; ST3Gal – 2,3-N-сиалілтрансфераза; ST6GalNAc II – 2,6-сиалілтрансфераза N-ацетилгалактозамін II; NeuNAc – N-ацетилнейрамінова кислота

Взаємодія між патогенами слизової оболонки і імунітетом IgA займає центральне місце в процесі хвороби, а успадкована схильність до підвищеного вироблення IgA в слизових оболонках у відповідь на мікробні антигени є загальним шляхом для більшості локусів ППА, виявлених на сьогоднішній день (рис. 4; табл.1). Наприклад, локус TNFSF13 кодує ліганд, який індукуює проліферацію (APRIL) і залучений до Т-клітинного незалежного покоління секретуючих плазматичних клітин IgA [89, 90]. Інактивація Tnfsf13 у мишей продукує зменшену відповідь антитіл IgA до імунізації слизової оболонки [91]. З іншого боку, надлишкова експресія фактору активації В-клітин (BAFF), молекула з дублюючими функціями і рецепторами з APRIL, призводить до аутоімунної хвороби з симбіотичними мезангіальними відкладеннями IgA у мишей, які залежать від флори [92]. Інший локус ППА на хромосомі 22q12 включає в себе кілька генів, в тому числі цитокіни генів, що кодують LIF і OSM. Ці цитокіни є членами сімейства IL-6 і вони експресують в тканинах слизових оболонок, маючи імунорегуляторні властивості [93-95]. Дія LIF і OSM на продукцію IgA в слизових оболонках було добре вивчена, але алель ризику IgA-нефропатії в цьому локусі раніше була пов'язана із захистом від хвороби Крона, вказуючи на її участь в регуляції кишкового запалення [96-98]. Надзвичайно важливо, що алель ризику IgA-нефропатії також пов'язана з більш високими рівнями IgA в сироватці крові серед пацієнтів з IgA-нефропатією.

Антигліканові антитіла (ланка 2). Шарнірна область IgA1 з дефіцитом галактози містить залишки N-ацетилгалактозаміну (GalNAc) з (або без) кінцевої сілової кислоти. Останні дані свідчать, що GalNAc,

який зазнає впливу, може представляти собою епітоп, що розпізнається специфічними антиглікановими антитілами, може сприяти утворенню циркулюючих ІК [73]. Оскільки деякі бактерії і віруси експресують GalNAc на своїй поверхні, вплив цих патогенів може виступати у якості тригера для утворення перехресної реакції антитіл. Для відповідної реакції може знадобитися присутність алелей II класу ГКГ. Хоча ця гіпотеза «молекулярної мімікрії» досить приваблива, вона вимагає експериментальної перевірки. Утворення імунних комплексів є критичним для нефритогенних властивостей Gd-IgA1. Дослідження культивованих мезангіальних клітин людини в лабораторних умовах показує активацію імунних комплексів IgA1-IgG, але була відсутня реакція на ізольований Gd-IgA1 [99]. Недавні клінічні дослідження також показали, що використання підвищених рівнів циркулюючих антигліканових антитіл у якості біомаркера хвороби перевершує рівні Gd-IgA1 у сироватці крові [100]. Крім того, присутність антигліканових антитіл корелює з протеїнурією, більш важкими гістологічними пошкодженнями і швидшим розвитком ниркової хвороби [101]. Ці багатообіцяючі результати на сьогоднішній день потребують перспективної перевірки.

Утворення і відкладення імунних комплексів (ланка 3). Складна серія молекулярних взаємодій, які залишаються недостатньо вивченими, призводять до утворення циркулюючих ІК. Циркулюючі ІК, які містять полімерні IgA1, викликають розщеплення позаклітинного домену Fc α R (CD89), утворюючи комплекс IgA1-CD89; у мишей, в яких експресується і людський IgA1, і CD89, виникають мезангіальні депозити IgA1, які надають форму хвороби у людей [102]. В цих мишей також відбувалася надмірна експресія трансглутамінази-2 в мезангії, в той час як тварини з дефіцитом трансглутамінази-2 були захищені від відкладень IgA1. Трансглутаміназа-2 є багатофункціональним білком, який експресується в усіх тканинах [103]. Білок може бути також екстерналізований, після чого він перехресується з білками позаклітинного матриксу [104, 105], але його роль в хворобі у людей потребує подальших досліджень. Цікаво, що один із нещодавно ідентифікованих локусів містить ITGAM, кодуючий інтегрин α M, який є важливим для взаємодії між CD89 і секреторним IgA [106, 107], але аналіз його точної ролі також очікує додаткових досліджень. Кілька інших молекул були залучені в імунний комплекс, пов'язані мезангіальними клітинами [108], з яких рецептор трансферину (CD71) представляється найбільш багатообіцяючим [109-112].

Локальна активація запального процесу і системи комплементу (ланка 4). Після відкладення ІК з IgA1 стимулюють мезангіальну проліферацію і продукцію таких місцевих цитокінів, як IL-6 і TGF- β [113, 114].

Ці молекули сприяють запальній реакції, набираючи лейкоцити і сприяючи гломерулярному і тубулоінтерстиціальному фіброзу. Крім того, запалення гломерул посилюється системою комплементу, а гломерулярне забарвлення С3 присутнє в більш ніж 90–95% біопсій IgA-нефропатії. Взагалі, забарвлення С3 має тенденцію бути менш інтенсивним і більш зернистим ніж забарвлення IgA. С1q зазвичай негативний (в 90% випадків), при якому менш ніж 10% випадків показують погане забарвлення С1q з низьким (<1+) співвідношенням інтенсивності. Така позитивність для С3 з негативністю для С1q узгоджується з активністю або лектину, або альтернативного шляху. Шлях активації лектину надалі свідчить про гломерулярне забарвлення для С4d за відсутності С1q в приблизно 40% біопсій IgA-нефропатії [115]. Крім того, про мезангіальне відкладення маннозо-зв'язуючого лектину (МЗЛ) повідомлялося в 25% біопсій IgA-нефропатії [116]. Всі позитивні випадки МЗЛ показують гломерулярні супутні відкладення L-фіколіну, МЗЛ-асоційованих серинових протеаз і С4d, і ці пацієнти демонструють більшу мезангіальну і позаклітинну проліферацію, гломерулосклероз, інтерстиціальну інфільтрацію і протеїнурію.

Підтримка альтернативного шляху активації IgA-нефропатії походить від ППА. Успадкування загальної делеції в факторі Н-пов'язаних генів 1 і 3 (CFHR3,1-del) забезпечує додатковий захист від IgA-нефропатії. CFHR1 і CFHR3 кодують регуляторні білки, які сприяють активації альтернативного шляху, скоріш за все через конкурентне інгібування фактору Н (FH) [117, 118]. Останні дані свідчать про те, що CFHR3,1-del пов'язаний з вищими рівнями циркулюючого FH і нижчими рівнями розщеплених продуктів при активації комплементу в IgA-нефропатії. Більш високі рівні FH також позитивно асоціюються з циркулюючим С3 і негативно корелюють з мезангіальним відкладенням С3 [119]. Цікаво відзначити, що аналогічний захисний ефект CFHR3,1-del був описаний для вікової макулярної дегенерації і часта причина цього захворювання сітківки характеризується підвищеною локальною гіперактивністю альтернативного шляху [120]. На противагу цьому, CFHR3,1-del пов'язувався з підвищеним ризиком розвитку системного червоного вівчачка і атипового гемолітичного уремичного синдрому [121, 122]. Механізми, що лежать в основі цих протилежних плейотропних ефектів делеції на даний час ще не до кінця зрозумілі.

Таким чином, аналіз проведених досліджень, які спрямовані на уточнення мультицільової моделі патогенезу, швидше за все, визначають нові біомаркери і потенційні терапевтичні заходи. Поєднання даної моделі з додатковими генетичними відкриттями може, нарешті, привести до поліпшення класифікації IgA-нефропатії і нової персоналізованої стратегії лікування.

Література/References

1. Возианов А.Ф., Майданник В.Г., Бидный В.Г., Багдасарова И.В. Основы нефрологии детского возраста.- К.:Книга плюс, 2002:348.
2. Berger J. IgA glomerular deposits in renal disease. *Transplant Proc* 1969; 1:939–944.
3. Berger J., Hinglais N. Les d p ts intercapillaires d'IgA-IgG. *J Urol Nephrol*. 1968; 74:694–695.
4. Waldherr R, Rambašek M, Duncker WD et al. Frequency of mesangial IgA deposits in a non-selected autopsy series. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4: 943–946.
5. Varis J, Rantala I, Pasternack A. Immunofluorescence of immunoglobulins and complement in kidneys taken at necropsy. *J Clin Pathol* 1989; 42:1211–1214.
6. Suzuki K, Honda K, Tanabe K et al. Incidence of latent mesangial IgA deposition in renal allograft donors in Japan. *Kidney Int* 2003; 63:2286–2294.
7. Demircin G, Delibas A, Bek K et al. A one-center experience with pediatric percutaneous renal biopsy and histopathology in Ankara, Turkey. *Int Urol Nephrol* 2009; 41: 933–939.
8. Monfared A, Khosravi M, Lebadi M et al. Distribution of renal histopathology in Guilan: a single-center report. *Iran J Kidney Dis* 2012; 6: 173–177.
9. Berthoux F. Annual incidence of glomerulonephritis in the extended Rhone-Alpes region in 1987–1988. *Presse Med* 1990; 19: 1417.
10. Gesualdo L, Di Palma AM, Morrone LF et al. The Italian experience of the national registry of renal biopsies. *Kidney Int* 2004; 66: 890–894.
11. Hanco JB, Mullan RN, O'Rourke DM et al. The changing pattern of adult primary glomerular disease. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24:3050–3054.
12. Schena FP. Survey of the Italian Registry of Renal Biopsies. Frequency of the renal diseases for 7 consecutive years. The Italian Group of Renal Immunopathology. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12:418–426.
13. Kurnatowska I, Jedrejka D, Malyska A et al. Trends in the incidence of biopsy-proven glomerular diseases in the adult population in central Poland in the years 1990–2010. *Kidney Blood Pressure Res* 2012; 35: 254–258.
14. Sugiyama H, Yokoyama H, Sato H et al. Japan Renal Biopsy Registry: the first nationwide, web-based, and prospective registry system of renal biopsies in Japan. *Clin Exp Nephrol* 2011; 15: 493–503.
15. Zhou FD, Zhao MH, Zou WZ et al. The changing spectrum of primary glomerular diseases within 15 years: a survey of 3331 patients in a single Chinese centre. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 870–876.
16. McQuarrie EP, Mackinnon B, Young B et al. Centre variation in incidence, indication and diagnosis of adult native renal biopsy in Scotland. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 1524–1528.
17. Kiryluk K, Li Y, Sanna-Cherchi S et al. Geographic differenc-

- es in genetic susceptibility to IgA nephropathy: GWAS replication study and geospatial risk analysis. *PLoS Genet* 2012; 8: e1002765.
18. Okpechi I, Swanepoel C, Duffield M et al. Patterns of renal disease in Cape Town South Africa: a 10-year review of a single-centre renal biopsy database. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 1853–1861.
 19. Li L. Pathological classification and clinical characteristics of primary glomerulonephritis in China: bioptic study of 1001 cases. *Zhonghua yixue za zhi* 1989; 69: 20–24.
 20. Tojo S, Hatano M, Honda N et al. Natural history of IgA nephropathy in Japan. *Semin Nephrol* 1987; 7: 386–388.
 21. Abdulmassih Z, Makdassi R, Bove N et al. Epidemiology of primary glomerulonephritis in Picardie. *Ann Med Intern* 1990; 141: 129–133.
 22. Braun N, Schweisfurth A, Lohofener C et al. Epidemiology of glomerulonephritis in Northern Germany. *Int Urol Nephrol* 2011; 43:1117–1126.
 23. Browne O, Doyle GD, Campbell E. An immunohistological study of IgA nephropathy and a report of its incidence in Ireland. *Irish J Med Sci* 1985;154: 461–465.
 24. Carvalho E, do Sameiro Faria M, Nunes JP et al. Renal diseases: a 27-year renal biopsy study. *J Nephrol* 2006; 19: 500–507.
 25. Fisi V, Mazak I, Degrell P et al. Histological diagnosis determines complications of percutaneous renal biopsy: a single-center experience in 353 patients. *Kidney Blood Pressure Res* 2012; 35:26–34.
 26. Heaf J, Lokkegaard H, Larsen S. The epidemiology and prognosis of glomerulonephritis in Denmark 1985–1997. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1889–1897.
 27. Mesquita M, Fosso C, Bakoto Sol E et al. Renal biopsy findings in Belgium: a retrospective single center analysis. *Acta Clin Belg* 2011; 66:104–109.
 28. Mustonen J, Pasternack A, Helin H et al. Circulating immune complexes, the concentration of serum IgA and the distribution of HLA antigens in IgA nephropathy. *Nephron* 1981; 29: 170–175.
 29. Riispeere Z, Ots-Rosenberg M. Occurrence of kidney diseases and patterns of glomerular disease based on a 10-year kidney biopsy material: a retrospective single-centre analysis in Estonia. *Scand J Urol Nephrol* 2012;46: 389–394.
 30. Rivera F, Lopez-Gomez JM, Perez-Garcia R et al. Clinicopathologic correlations of renal pathology in Spain. *Kidney Int* 2004; 66: 898–904.
 31. Schmekel B, Svalander C, Bucht H et al. Mesangial IgA glomerulonephritis in adults. Clinical and histopathological observations. *Acta Med Scand* 1981; 210: 363–372.
 32. Tiebosch AT, Wolters J, Frederik PF et al. Epidemiology of idiopathic glomerular disease: a prospective study. *Kidney Int* 1987; 32: 112–116.
 33. Radford MG Jr, Donadio JV Jr, Bergstralh EJ et al. Predicting renal outcome in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 199–207.
 34. Schena F.P., Pesce F. Epidemiology and Ancestral Difference. In: *Recent advances in IgA nephropathy/Ed.:Kar Neng Lai.- World Scientific Publishing, Singapore, 2009:9-20.*
 35. Knoop T, Vikse BE, Svarstad E et al. Mortality in patients with IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2013; 62: 883–890.
 36. Feehally J, Cameron JS. IgA nephropathy: progress before and since Berger. *Am J Kidney Dis* 2011; 58: 310–319.
 37. Lee H, Hwang JH, Paik JH et al. Long-term prognosis of clinically early IgA nephropathy is not always favorable. *BMC Nephrol* 2014; 15: 94.
 38. Chandrika BK. IgA nephropathy in Kerala, India: a retrospective study. *Indian J Pathol Microbiol* 2009; 52: 14–16.
 39. O'Connell PJ, Ibels LS, Thomas MA et al. Familial IgA nephropathy: a study of renal disease in an Australian aboriginal family. *Austral NZ J Med* 1987; 17: 27–33.
 40. Linne T., Bohani S., Sjoström S. Course and long-term outcome of idiopathic IgA-nephropathy in children. *Pediatric Nephrology*. 1991; 5:383-386.
 41. Noda K., Kodama S., Suenaga S., Suzuki M. Tonsillar local infectious disease involving IgA nephropathy, pustulosis, and ossification. *Clin Exp Nephrol*. 2007; 11(1):97-101.
 42. Goto T., Dandoh N., Yoshizaki T. et al. Therapeutic effects and prognostic factors in tonsillectomy patients with IgA nephropathy. *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho*. 2007; 110(2):53-59.
 43. Zhang L., Jin X.A., He Y. et al. Detection and analysis of HBV antigen protein in kidney tissue and HBV DNA in serum and kidney tissue of patients with HBsAg IgA nephropathy. *Zhonghua Shi Van He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi*. 2006; 20(3):247-249.
 44. Panomsak S., Lewsuwan S., Eiam-Ong S. et al. Hepatitis-B virus-associated nephropathies in adults: a clinical study in Thailand. *J Mod Assoc Thai*. 2006; 89(Suppl 2):151-156.
 45. Ракитянская И.А., Рябов С.И., Рябова Т.С., Арьев А.Л. Роль инфекционных патогенов в развитии IgA-нефропатии // *Вестн. С.-Петербург. ун-та. Сер. 11*. 2010. Вып. 2. С. 88–98.
 46. Ortmanns A., Ittel T.H., Schnitzler N. et al. Remission of IgA nephropathy following treatment of cytomegalovirus infection with ganciclovir. *Clin Nephrol*.1998; 49(6):379-384.
 47. Suzuki S., Kimura H., Gejyo F. Haemophilus parainfluenzae antigens in IgA nephropathy. *Jap J Clin Pathol*.1998; 46(1):17-25.
 48. Ракитянская И.А., Рябова Т.С. Иммуно-морфологические аспекты патогенеза IgA-нефропатии у больных аденовирусной инфекцией с учетом возраста. *Журнал инфектологии*. 2011; 3(3):74-78.
 49. Levy M. Familial cases of Berger's disease and anaphylactoid purpura: more frequent than previously thought. *Am J Med* 1989; 87:246–248.
 50. Julian BA, Quiggins PA, Thompson JS et al. Familial IgA nephropathy. Evidence of an inherited mechanism of disease. *N Engl J Med* 1985; 312:202–208.

51. Scolari F, Amoroso A, Savoldi S et al. Familial clustering of IgA nephropathy: further evidence in an Italian population. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 857–865.
52. Paterson AD, Liu XQ, Wang K et al. Genome-wide linkage scan of a large family with IgA nephropathy localizes a novel susceptibility locus to chromosome 2q36. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2408–2415.
53. Karnib HH, Sanna-Cherchi S, Zalloua PA et al. Characterization of a large Lebanese family segregating IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 772–777.
54. Masuda J, Shiiki H, Fujii Y et al. Identical twin sisters with IgA nephropathy. *Nihon Jinzo Gakkai shi* 1996; 38: 52–56.
55. Tsuboi N, Kawamura T, Okonogi H et al. Discordant clinicopathological features in monozygotic twins with IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 4146–4148.
56. Ahlmen J, Hedman I, Svalander C. Recurrent IgA-nephropathy in an identical twin transplant. *Clin Transplant* 1989: 297.
57. Schena FP, Scivittaro V, Ranieri E et al. Abnormalities of the IgA immune system in members of unrelated pedigrees from patients with IgA nephropathy. *Clin Exp Immunol* 1993; 92: 139–144.
58. Gharavi AG, Moldoveanu Z, Wyatt RJ et al. Aberrant IgA1 glycosylation is inherited in familial and sporadic IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 1008–1014.
59. Kiryluk K, Moldoveanu Z, Sanders JT et al. Aberrant glycosylation of IgA1 is inherited in both pediatric IgA nephropathy and Henoch–Schonlein purpura nephritis. *Kidney Int* 2011; 80: 79–87.
60. Bisceglia L, Cerullo G, Forabosco P et al. Genetic heterogeneity in Italian families with IgA nephropathy: suggestive linkage for two novel IgA nephropathy loci. *Am J Hum Genet* 2006; 79: 1130–1134.
61. Maher B. Personal genomes: the case of the missing heritability. *Nature* 2008; 456: 18–21.
62. Feehally J, Farrall M, Boland A et al. HLA has strongest association with IgA nephropathy in genome-wide analysis. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 1791–1797.
63. Gharavi AG, Kiryluk K, Choi M et al. Genome-wide association study identifies susceptibility loci for IgA nephropathy. *Nat Genet* 2011; 43: 321–327.
64. Yu XQ, Li M, Zhang H et al. A genome-wide association study in Han Chinese identifies multiple susceptibility loci for IgA nephropathy. *Nat Genet* 2012; 44: 178–182.
65. Kiryluk K, Li Y, Scolari F et al. Discovery of new risk loci for IgA nephropathy implicates genes involved in immunity against intestinal pathogens. *Nat Genet* 2014; 46: 1187–1196.
66. Shapira Y, Agmon-Levin N, Shoenfeld Y. Defining and analyzing geoepidemiology and human autoimmunity. *J Autoimmun* 2010; 34: J168–J177.
67. Magistroni R., D'Agati V.D., Appel G.B., Kiryluk K. New developments in the genetics, pathogenesis, and therapy of IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2015; 88(5):974–989.
68. Barry M.A., Simon G.G., Mistry N. et al. Global trends in neglected tropical disease control and elimination: impact on child health. *Arch Dis Childhood.* 2013; 98:635–641.
69. Suzuki H., Kiryluk K., Novak J. et al. The pathophysiology of IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2011; 22:1795–1803.
70. Kiryluk K, Novak J, Gharavi AG. Pathogenesis of immunoglobulin A nephropathy: recent insight from genetic studies. *Annu Rev Med* 2013;64: 339–356.
71. Kiryluk K, Novak J. The genetics and immunobiology of IgA nephropathy. *J Clin Invest* 2014; 124: 2325–2332.
72. 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: 1668–1677.
73. Pabst O. New concepts in the generation and functions of IgA. *Nat Rev Immunol* 2012; 12: 821–832.
74. Mestecky J, Raska M, Julian BA et al. IgA nephropathy: molecular mechanisms of the disease. *Annu Rev Pathol* 2013; 8: 217–240.
75. Allen AC, Harper SJ, Feehally J. Galactosylation of N- and O-linked carbohydrate moieties of IgA1 and IgG in IgA nephropathy. *Clin Exp Immunol* 1995; 100: 470–474.
76. Fabiano R.C., Pinheiro S.V., Sim es E Silva A.C. Immunoglobulin A nephropathy: a pathophysiology view. *Inflamm Res.* 2016; 65(10):757-770.
77. Novak J, Julian BA, Tomana M et al. IgA glycosylation and IgA immune complexes in the pathogenesis of IgA nephropathy. *Semin Nephrol* 2008;28: 78–87.
78. Hiki Y, Horii A, Iwase H et al. O-linked oligosaccharide on IgA1 hinge region in IgA nephropathy. Fundamental study for precise structure and possible role. *Contrib Nephrol* 1995; 111: 73–84.
79. Moldoveanu Z, Wyatt RJ, Lee JY et al. Patients with IgA nephropathy have increased serum galactose-deficient IgA1 levels. *Kidney Int* 2007;71: 1148–1154.
80. 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: 790–796.
81. Hastings MC, Moldoveanu Z, Julian BA et al. Galactose-deficient IgA1 in African Americans with IgA nephropathy: serum levels and heritability. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 2069–2074.
82. Smith AC, de Wolff JF, Molyneux K et al. O-glycosylation of serum IgD in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1192–1199.
83. Suzuki H, Moldoveanu Z, Hall S et al. IgA1-secreting cell lines from patients with IgA nephropathy produce aberrantly glycosylated IgA1. *J Clin Invest* 2008; 118: 629–639.
84. Boyd JK, Cheung CK, Molyneux K et al. An update on the pathogenesis and treatment of IgA nephropathy. *Kidney Int* 2012; 81: 833–843.

85. Buren M, Yamashita M, Suzuki Y et al. Altered expression of lymphocyte homing chemokines in the pathogenesis of IgA nephropathy. *Contrib Nephrol* 2007; 157: 50–55.
86. Batra A, Smith AC, Feehally J et al. T-cell homing receptor expression in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 2540–2548.
87. Kennel-De March A, Bene MC, Hurault de Ligny B et al. Enhanced expression of CD31 and CD54 on tonsillar high endothelial venules in IgA nephropathy. *Clin Immunol Immunopathol* 1997; 84: 158–165.
88. Stein JV, Lopez-Fraga M, Elustondo FA et al. APRIL modulates B and T cell immunity. *J Clin Invest* 2002; 109: 1587–1598.
89. He B, Xu W, Santini PA et al. Intestinal bacteria trigger T cell-independent immunoglobulin A(2) class switching by inducing epithelial-cell secretion of the cytokine APRIL. *Immunity* 2007; 26: 812–826.
90. Castigli E, Scott S, Dedeoglu F et al. Impaired IgA class switching in APRIL-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 3903–3908.
91. McCarthy DD, Kujawa J, Wilson C et al. Mice overexpressing BAFF develop a commensal flora-dependent, IgA-associated nephropathy. *J Clin Invest* 2011; 121: 3991–4002.
92. Rockman SP, Demmler K, Roczo N et al. Expression of interleukin-6, leukemia inhibitory factor and their receptors by colonic epithelium and pericryptal fibroblasts. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 991–1000.
93. Guimbaud R, Abitbol V, Bertrand V et al. Leukemia inhibitory factor involvement in human ulcerative colitis and its potential role in malignant course. *Eur Cytokine Netw* 1998; 9: 607–612.
94. Esashi E, Ito H, Minehata K et al. Oncostatin M deficiency leads to thymic hypoplasia, accumulation of apoptotic thymocytes and glomerulonephritis. *Eur J Immunol* 2009; 39: 1664–1670.
95. Imielinski M, Baldassano RN, Griffiths A et al. Common variants at five new loci associated with early-onset inflammatory bowel disease. *Nat Genet* 2009; 41: 1335–1340.
96. Franke A, McGovern DP, Barrett JC et al. Genome-wide meta-analysis increases to 71 the number of confirmed Crohn's disease susceptibility loci. *Nat Genet* 2010; 42: 1118–1125.
97. Jostins L, Ripke S, Weersma RK et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature* 2012; 491: 119–124.
98. De Angelis M, Montemurno E, Piccolo M et al. Microbiota and metabolome associated with immunoglobulin A nephropathy (IgAN). *PLoS One* 2014; 9: e99006.
99. Yanagawa H, Suzuki H, Suzuki Y et al. A panel of serum biomarkers differentiates IgA nephropathy from other renal diseases. *PLoS One* 2014; 9: e98081.
100. Berthou F, Suzuki H, Thibaudin L et al. Autoantibodies targeting galactose-deficient IgA1 associate with progression of IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 1579–1587.
101. Berthelot L, Papista C, Maciel TT et al. Transglutaminase is essential for IgA nephropathy development acting through IgA receptors. *J Exp Med* 2012; 209: 793–806.
102. 131. Lorand L, Graham RM. Transglutaminases: crosslinking enzymes with pleiotropic functions. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2003; 4: 140–156.
103. Shweke N, Boulos N, Jouanneau C et al. Tissue transglutaminase contributes to interstitial renal fibrosis by favoring accumulation of fibrillar collagen through TGF-beta activation and cell infiltration. *Am J Pathol* 2008; 173: 631–642.
104. Fesus L, Piacentini M. Transglutaminase 2: an enigmatic enzyme with diverse functions. *Trends Biochem Sci* 2002; 27: 534–539.
105. van Egmond M, van Vuuren AJ, Morton HC et al. Human immunoglobulin A receptor (FcalphaRI, CD89) function in transgenic mice requires both FcR gamma chain and CR3 (CD11b/CD18). *Blood* 1999; 93: 4387–4394.
106. Van Spriell AB, Leusen JH, Vile H et al. Mac-1 (CD11b/CD18) as accessory molecule for Fc alpha R (CD89) binding of IgA. *J Immunol* 2002; 169:3831–3836.
107. Floege J, Moura IC, Daha MR. New insights into the pathogenesis of IgA nephropathy. *Semin Immunopathol* 2014; 36: 431–442.
108. Matysiak-Budnik T, Moura IC, Arcos-Fajardo M et al. Secretory IgA mediates retrotranscytosis of intact gliadin peptides via the transferrin receptor in celiac disease. *J Exp Med* 2008; 205: 143–154.
109. Moura IC, Arcos-Fajardo M, Gdoura A et al. Engagement of transferrin receptor by polymeric IgA1: evidence for a positive feedback loop involving increased receptor expression and mesangial cell proliferation in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2667–2676.
110. Moura IC, Arcos-Fajardo M, Sadaka C et al. Glycosylation and size of IgA1 are essential for interaction with mesangial transferrin receptor in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 622–634.
111. Moura IC, Centelles MN, Arcos-Fajardo M et al. Identification of the transferrin receptor as a novel immunoglobulin (Ig)A1 receptor and its enhanced expression on mesangial cells in IgA nephropathy. *J Exp Med* 2001; 194: 417–425.
112. Novak J, Julian BA, Mestecky J et al. Glycosylation of IgA1 and pathogenesis of IgA nephropathy. *Semin Immunopathol* 2012; 34: 365–382.
113. Lai KN. Pathogenesis of IgA nephropathy. *Nat Rev Nephrol* 2012; 8:275–283.
114. Espinosa M, Ortega R, Sanchez M et al. Association of C4d deposition with clinical outcomes in IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9:897–904.
115. Roos A, Rastaldi MP, Calvaresi N et al. Glomerular activation of the lectin pathway of complement in IgA nephropathy is associated with more severe renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1724–1734.

116. Goicoechea de Jorge E, Caesar JJ, Malik TH et al. Dimerization of complement factor H-related proteins modulates complement activation in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110: 4685–4690.
117. Tortajada A, Yebenes H, Abarrategui-Garrido C et al. C3 glomerulopathy associated CFHR1 mutation alters FHR oligomerization and complement regulation. *J Clin Invest* 2013; 123: 2434–2446.
118. 147. Zhu L, Zhai YL, Wang FM et al. Variants in complement factor H and complement factor H-related protein genes, CFHR3 and CFHR1, affect complement activation in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2014.
119. Hughes AE, Orr N, Esfandiary H et al. A common CFH haplotype, with deletion of CFHR1 and CFHR3, is associated with lower risk of age-related macular degeneration. *Nat Genet* 2006; 38: 1173–1177.
120. Zhao J, Wu H, Khosravi M et al. Association of genetic variants in complement factor H and factor H-related genes with systemic lupus erythematosus susceptibility. *PLoS Genet* 2011; 7: e1002079.
121. Zipfel PF, Edey M, Heinen S et al. Deletion of complement factor H-related genes CFHR1 and CFHR3 is associated with atypical hemolytic uremic syndrome. *PLoS Genet* 2007; 3: e41.
122. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int* 2012; 2: 139–274.

Відомості про автора:

Майданник Віталій Григорович – академік НАМН України, д.м.н., проф., зав. кафедри педіатрії №4 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. 01004, м. Київ, вул. Л. Толстого, 10; e-mail: maidannyk@gmail.com

© В.Г. Майданник, 2017