

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ –
СОФИЯ**

**КАТЕДРА ПО ВЪТРЕШНИ БОЛЕСТИ
КЛИНИКА ПО НЕФРОЛОГИЯ**

д-р Невена Бранимирова Гергинова

**Мембранозен гломерулонефрит –
ретроспективна и проспективна оценка на
еволюцията на болестта във връзка с
лечението**

**ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД
ЗА ПРИСЪЖДАНЕ НА ОБРАЗОВАТЕЛНА И
НАУЧНА СТЕПЕН “ДОКТОР”**

Научен ръководител: проф. д-р Борис Богов, д.м.

София 2017

СЪДЪРЖАНИЕ

ИЗПОЛВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ:.....	4
УВОД.....	5
ГЛАВА I - ОБЩА ЧАСТ	6
1. ОБЩИ ДАННИ.....	6
2. ПАТОГЕНЕЗА НА иМГН.....	8
2.1. ОСНОВНИ МЕХАНИЗМИ.....	8
2.2. ЕВОЛЮЦИЯ В РАЗБИРАНЕТО ЗА ПАТОГЕНЕЗАТА.....	8
2.3 УЧАСТИЕ НА СИСТЕМАТА НА КОМПЛЕМЕНТА.....	11
3. ХИСТОМОРФОЛОГИЯ на МГН.....	13
3.1. СТАДИЙ I.	13
3.2. СТАДИЙ II	13
3.3 СТАДИЙ III.....	14
3.4 СТАДИЙ IV.....	15
3.5 ДРУГИ ПРОМЕНИ.....	15
4. КЛИНИЧНА КАРТИНА И УСЛОЖНЕНИЯ.....	16
4.1. КЛИНИЧНА КАРТИНА.....	16
4.2. УСЛОЖНЕНИЯ.....	17
5. ХОД НА БОЛЕСТТА.....	18
II ГЛАВА ЛЕЧЕНИЕ.....	20
1. СИМПТОМАТИЧНО ЛЕЧЕНИЕ.....	20
2. ПАТОГЕНЕТИЧНО ЛЕЧЕНИЕ.....	24
2.1. ОБЗОР НА ТЕРАПЕВТИЧНИТЕ СХЕМИ И АЛГОРИТМИ НА ЛЕЧЕНИЕ.....	24
2.2. КОРТИКОСТЕРОИДИ.....	27
2.3. АЛКИЛИРАЩИ ЦИТОСТАЦИ.....	29
2.4. КАЛЦИНЕВРИНОВИ ИНХИБИТОРИ.....	34

2.5. ПУРИНОВИ АНТИМЕТАБОЛИТИ.....	38
2.6 РИТУКСИМАБ	41
2.7 АКТХ.....	45
ОБОБЩЕНИЕ.....	47
ЦЕЛ И ЗАДАЧИ	49
МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ	49
1. МАТЕРИАЛ.....	49
2. МЕТОДИ НА ИЗСЛЕДВАНЕ.....	51
РЕЗУЛТАТИ.....	56
1. ВЪЗРАСТОВО-ПОЛОВА СТРУКТУРА.....	56
2. ПЪРВИЧЕН И ВТОРИЧЕН МГН.....	63
3. МГН И ЗАХАРЕН ДИАБЕТ.....	70
4. ХИСТОЛОГИЧНИ СТАДИИ НА МГН.....	81
5. ЛЕЧЕНИЕ.....	88
ДИСКУСИЯ.....	108
ИЗВОДИ.....	116
ПРИНОСИ.....	118
БИБЛИОГРАФИЯ.....	119

ИЗПОЛВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ:

МГН – Мембранозен гломерулонефрит

иМГН – Идиопатичен мембранозен гломерулонефрит

ГБМ – Гломерулна базална мембрана

АН – Артериално налягане

ХБН – Хронична бъбречна недостатъчност

АКТХ – Адreno-кортикотропен хормон

КС – Кортикостероиди

ГИТ – Гастроинтестинален тракт

КНИ – калциневринови инхибитори

СЛЕ – Системен лупус еритематодес

ММФ – Микофенолат мофетил

ARB – angiotensin II receptor blockers

МАС – membrane attack complex

PLA2R – Phospholipase A2 Receptor

NEP – neutral endopeptidase

MBL – mannan binding lectin

SIR – standardized incidence ratio

УВОД

Мембранозният гломерулонефрит (МГН) е най-често срещаното гломерулно заболяване водещо до развитие на нефрозен синдром при възрастни. МГН може да бъде първичен (идиопатичен) или вторичен при други заболявания. Идиопатичният мембранозен гломерулонефрит (иМГН) е антитяло-медирано гломерулно заболяване, без дефинирана етиология, хистологично характеризиращ се с равномерно задебеляване на гломерулните базални мембрани (ГБМ), причинено от субепителни депозити на имунни комплекси.

Лечението на мембранозния гломерулонефрит може да бъде консервативно (симптоматично) или патогенетично, според тежестта на протеинурията, бъбречната функция и риска от прогресия. Патогенетичното лечение включва широк спектър от лекарствени вещества: кортикостероиди, алкилиращи агенти, Циклоспорин, Такролимус, микофенолат-мофетил, АКТХ и по-нови вещества като Ритуксимаб и Екулизумаб.

Въпреки множеството агенти и схеми на лечение около 30% от пациентите с иМГН прогресират до терминален стадий на бъбречна недостатъчност. Също така използваните при лечението на иМГН медикаменти, често дават множество странични ефекти, включително

захарен диабет, стерилитет, неоплазми и др. Необходими са алтернативни агенти с наличие на по-малко странични ефекти, но все още няма такива с доказана ефективност по отношение на постигане на трайна ремисия и бъбречна преживяемост.

Затога, на този етап е важно да се прилага индивидуализиран подход при лечението, целящ постигане на ремисия при минимализиране на страничните ефекти и усложненията.

ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

ГЛАВА I - ОБЩА ЧАСТ

1. ОБЩИ ДАННИ

Мембранозният гломерулонефрит (МГН) е най-често срещаното гломерулно заболяване водещо до развитие на нефрозен синдром при възрастни. Среща се при всички възрасти, етнически групи и в двата пола, но е по-чест при мъже над 40 г. и по-често при бялата и азиатската раса в сравнение с черната. Хисто-патологично, мембранозният гломерулонефрит се характеризира с наличието на имунни комплекси по екстракапиларната повърхност на гломерулните базални мембрани (ГБМ). Мембранозният гломерулонефрит може да бъде първичен (идиопатичен) или вторичен при друго заболяване. Идиопатичният мембранозен гломерулонефрит (иМГН) е антитяло-медирано гломерулно заболяване, без дефинирана етиология, хистологично характеризиращ се с равномерно задебеляване на

гломерулните базални мембрани, причинено от субепителни депозити на имунни комплекси (1-3).

Приблизително в 75 % от случаите се касае за първичен идиопатичен МГН. При част от пациентите първичният МГН може да бъде комбиниран със захарен диабет, ретроперитонеална фиброза, метаболитен синдром и др. Вторичен мембранозен гломерулонефрит може да се развие при широк спектър от инфекции, тумори, автоимунни заболявания или при излагане на токсични агенти или лекарствени вещества (1,4,5).

Идиопатичният мембранозен гломерулонефрит може да доведе до настъпване на хронична бъбречна недостатъчност (6-8). Естественият му ход е доста вариабилен: по литературни данни 20 до 60% от болните развиват хронична или терминална бъбречна недостатъчност, но при до 50% от пациентите е възможно спонтанно настъпване на пълна ремисия (6,7, 9-18).

Съществуват противоречиви мнения относно имunosупресивната терапия при иМГН (19-22). Повечето автори препоръчват при протеинурия под 3.5 г/л и запазена бъбречна функция да се започне с консервативно лечение и контрол на рисковите фактори, а при неповлияване на белтъчната загуба и/или влошаване на бъбречната функция да се приложи имunosупресивна терапия (12,19,21,22). Съществуват различни схеми за провеждане на лечение при иМГН. Патогенетичното лечение включва широк спектър от лекарствени вещества: кортикостероиди, алкилиращи агенти, Циклоспорин, Такролимус, микофенолат-мофетил, АКТХ и по-нови вещества като Ритуксимаб и Екулизумаб.

Целта на този обзор е да проследи световният опит в оценката на еволюцията на заболяването, прогресията до напреднала или терминална

бъбречна недостатъчност и преживяемостта на пациентите в зависимост от стадия на заболяването, съпътстващите рискови фактори и прилаганите терапевтични схеми. За целта е необходимо познаване на патогенезата и развитието на заболяването, значението и честотата на съпътстващите заболявания и рискови фактори, различните класове медикаменти използвани за лечението на иМГН и техните механизми, нежелани реакции и дългосрочен ефект върху еволюцията и преживяемостта.

Мембранозният гломерулонефрит е заболяване, при което макар и да е постигнат голям напредък в изясняването на механизмите и протичането му, все още поставя много въпроси изискващи отговор.

2. ПАТОГЕНЕЗА НА иМГН

2.1 Основни механизми

Мембранозният гломерулонефрит е имунокомплексно заболяване, характеризиращо се със субепително отлагане на имунни комплекси. Имунните депозити са съставени от IgG, основно IgG4 и IgG1 от антигени които дълго време не са могли да бъдат идентифицирани и атакуващ мембраната комплекс на комплемента C5b-9 (MAC) (1). Съществуват три хипотези относно формирането на имунните комплекси: отлагане на циркулиращи имунни комплекси, формирането на имунни комплекси на „in situ“ и наличие на авто-антитела срещу антигени на подоцитните мембрани (23). Формирането на имунни комплекси инициира активиране на системата на комплемента, което от своя страна води до гломерулна увреда. Скорешни изследвания доказват, че голяма част от болните с идиопатичен МГН имат антитела срещу конформационно-зависим епитоп в М-тип А2 рецептор на фосфолипазата (PLA2R) (24).

2.2 Еволюция в разбирането за патогенезата

Повече от 50 г. най-широко използваният модел за проучване на иМГН е експерименталният модел на нефрит на Neumann. Съществуват две разновидности на този модел – активен и пасивен, които водят до аутоимунно медиран гломерулонефрит с характеристики наподобяващи тези на човешкия иМГН. При активния модел чувствителните плъхове се имунизират със суров екстракт от четковидния бъбречен тубул, а при пасивния се прилагат антитела срещу този екстракт (27-29). При този експериментален модел са идентифицирани две антигенни детерминанти – мегалин (ниско-молекулен липопротеин, локализиран в четковидния епител на тубулните клетки и малко в гломерулните епителни клетки) и рецепторно-асоцииран протеин, който се свързва с мегалина (30,31). Въпреки усърдното търсене на антимегалин (gp330) - подобни антитела при иМГН и опити да бъде идентифициран мегалина като компонент на мембраната на нормална човешка подоцитна клетка, не са намерени патогенетични връзки между нефрита на Neumann и човешкият идиопатичен МГН (25). За сметка на това антигенът на Neumann е бил идентифициран при някои вторични форми на МГН, най-вече при сърповидно-клетъчна анемия (26). Въпреки тези разочароващо негативни находки при идиопатичния МГН, поразяващата морфологична клинична прилика между нефрита на Neumann и човешкия иМГН затвърждава идеята, че патогенезата на заболяванията при плъхове и хора е подобна ако не и идентична (32). Тогава, започвайки от 2002 г. се публикуват серия от проучвания описващи развитието на неонатален МГН при деца родени от майки с генетично-обусловена липса на неутрална ендопептидаза (NEP) – мембранно-асоцииран подоцитен антиген който

смила пептиди. Тъй като при плода не липсва NEP се осъществява алоимунизация и майките произвеждат анти-NEP антитела (често в много високи титри). Тези антитела (често от подклас IgG4 или IgG1, подобно на човешкия иМГН) преминават през плацентарната бариера и взаимодействат с NEP, силно експресирана върху нормалните фетални подоцити. При раждането или скоро след това се формират „in situ“ имунни комплекси (съдържащи едновременно IgG4 и IgG1) и новородените развиват типичен МГН, със съпътстваща протеинурия и нефрозен синдром. Представлява интерес намирането на C5b-C9 мембрано-атакуващи комплекси в отлаганията, което предполага, че тази спонтанна човешка алоимунна болест може би също е комплемент-зависима, подобно на предположеното за нефрита на Neumann (33-35). Тези проучвания представляващи научен пробив ясно показват концепция за общ знаменател, а именно, че подоцитите и техните мембранно асоциирани протеини имат ключова роля в развитието на болестта чрез осигуряване на антигенни мишени за циркулиращите антитела и за „in situ“ формирането на имунни отлагания (36). През 2009 г. Век и сътрудници (24) идентифицират нов подоцитен антиген, който е основно М-тип А2 трансмембранен рецептор на фосфолипазата (PLA2R). Използвайки серум от пациенти с МГН, експериментът успешно демонстрира специфично антитяло насочено към PLA2R. PLA2R и IgG4 са локализиращи заедно в субепителни отлагания. Чувствителността на анти-PLA2R теста за МГН е около 70%, специфичността е почти 100%. Анти-PLA2R антителата са обещаващи биомаркери за диференцирането между първичен и вторичен мембранозен гломерулонефрит (24, 37-39). При пациенти с друга причина за развитие на нефрозен синдром не се откриват анти-PLA2R антитела. Много слабо наличие на анти-PLA2R антитела се

наблюдава при вторични мембранозни гломерулонефрити асоциирани с инфекциозни заболявания, лекарствена токсичност, реакция на присадката срещу гостоприемника или малигненост. Също така съществува много силна корелация на анти-PLA2R антителата с активността на болестта (40,41). Вероятността за аутоимунна природа на болестта класифицирана в момента като идиопатичен МГН, също е изяснена. Идентифицирани са експериментално и други отговорни антигени, включващи α -енолаза (42), алдозо редуктаза и супероксид дисмутаза (43,44).

2.3 Участие на системата на комплемента

Системата на комплемента играе съществена роля в патогенезата на подоцитното увреждане и протеинурията. Субепителните имунни отлагания инициират активация на системата на комплемента водеща до активация на C3, конверсия на C5 и последващо формиране на C5b-9 комплекс в подоцитните мембрани (45-48). Атаката срещу C5b-9 комплекса води до вътреклетъчна продукция на реактивни оксиданти (49-51) и протеинази (52), стрес на ендоплазматичния ретикулум и промени в цитоскелета (53-55). Тази индуцирана клетъчна апоптоза (56), откъсването на клетки от гломерулната базална мембрана (57), деградацията на гломерулната базална мембрана и дислокацията на диафрагмални белтъци водят до протеинурия и бъбречна недостатъчност.

Ранни проучвания на нефрита на Neumann показват наличието на C3 и C5b-9, локализирани заедно с имунните отлагания. Първоначално в малки по обем проучвания, C3 отлагания са намерени при половината пациенти с първичен МГН (58). Понастоящем, отлагане на C3c (продукт от разпада на C3 с кратък живот) се открива при почти всички случаи на МГН (59). Освен

това, нивото на C3d, стабилен продукт от разпада на C3 е увеличен при приблизително 70% от пациентите с МГН (60). Скорошно изследване на Espinosa-Hernández, Ortega-Salas, et al. предполага отлагане на C4d в гломерулните базални мембрани при 100% от болните с МГН (61).

Мнението за това, кой специфичен път на комплемента доминира при МГН все още е неопределено. IgG4 е преимуществено отлаганият имуноглобулин при МГН (58). Тази находка опровергава преимуществената роля на класическия път на активация на комплемента, тъй като IgG4 не активира класическия път. C1q се произвежда по време на активацията на класическия път но някои проучвания не съобщават отлагане на C1q при първичен МГН (62). Наличието на C4 при повечето случаи на първичен МГН (61,63) е предизвикателство за ролята на алтернативния път, който не генерира C4. Пътят на манан свързващият лектин (mannan binding lectin - MBL) може да е замесен при МГН (59). На базата на тези Ig-свързани находки е предложена хипотеза според която MBL директно се свързва с хипогалактозилирани IgG молекули и по този начин активира лектиновия път на комплемента (64). Тази находка може да обясни наличието на гломерулен C4 при първичния МГН. Segawa et al. (59) предполагат, че алтернативния и лектиновия тип път са замесени в активацията на комплемента при пациенти с глобален МГН. Различни пътища на комплемента могат да си сътрудничат. По-ранни проучвания предполагат, че IgG1 е основният подклас отлагане в ранните стадии, докато в по-късните стадии преобладава IgG4(65). По този начин е предположено, че IgG1 може първоначално да активира класическия път в ранния стадий, с активация на лектиновия или алтернативния път в по-

късни стадии. Въпреки това, са необходими последващи проучвания, които да изяснят взаимодействията между различните системи на комплемента.

3. Хистоморфология на МГН

Най-характерната черта на МГН са промените в стената на гломерулните капиляри от наличието на субепително отложени имунни отлагания. През 1973 г. Churg и Ehrenreich (66) описват четири морфологични стадия при МГН.

3.1 Стадий I

При стадий I промените са дискретни и се откриват чрез електронно-микроскопско изследване. Тази начална фаза на заболяването се отличава с наличие на субепителни грануларни отлагания: по външната повърхност на гломерулната базална мембрана (ГБМ), между нея и цитоплазмата на подоцитите. В началото, тези отлагания не предизвикват реакция на ГБМ и не се забелязват на светлинна микроскопия. В този стадий на заболяването диагнозата може да бъде неправилно поставена и да се предположи, че се касае за гломерулонефрит с минимални изменения, ако не се направи електронномикроскопско или имунофлуоресцентно изследване. При имунофлуоресцентно изследване отлаганията са положителни за IgG и в повечето случаи за C3. На електронна микроскопия се виждат като електронно-плътни субепителни отлагания (67).

3.2 Стадий II

При стадий II хистологичните промени могат да бъдат видени на светлинна микроскопия, което значително улеснява поставянето на

диагнозата. Структурата на гломерулите е запазена и стените на капилярите изглеждат задебелени. Обичайно капилярните лумени са широки и липсва пролиферация на мезангиални клетки, като ако такава е налична, това говори в полза на вторичен МГН. Наблюдават се формации от материал подобен на ГБМ (макар и с различен състав), които са разположени перпендикулярно на мембраната и имат вид на „шипчета“. Тези шипчета се образуват в отговор на отлаганията и прогресивно нарастват и ги обграждат. Този материал е съставен от тип IV колаген и неколагенови компоненти: ламинин, протеогликани и витронектин, и е възможно да се образуват в отговор на медиатори отделени от подоцитите или по друг механизъм стимулиращ промени в ГБМ. В някои участъци ясно се забелязват малки отвори или дупки, които образуват имунните отлагания по външната страна на ГБМ, като центърът на отвора съответства на имунното отлагане, а периферията на ГБМ-подобния материал. В някои случаи, тези отвори имат неправилна форма, което придава мрежест вид на ГБМ. В някои случаи се наблюдава сегментна клетъчна пролиферация, но в тези случаи трябва да се вземе предвид възможността за вторичен МГН. В други случаи могат да се наблюдават огнищни и сегментни склеротични лезии.

3.3 Стадий III

С напредване на процеса, материалът който формира шипчетата се увеличава и напълно обгражда отлаганията, формирайки по този начин нови слоеве на ГБМ, като отлаганията остават потопени в този материал. Сега депозитите изглеждат вътре в мембраната и при оцветяване със сребро капилярните стени изглеждат като „верижки“ или „броеници“. Този етап в еволюцията на гломерулните промени се описва като стадий III. Отлаганията

продължават да са положителни при имунофлуоресценция, но прогресивно намалява електронната им плътност.

3.4 Стадий IV

В стадий IV ГБМ е неравномерно задебелена, без наличие на електронно-плътни отлагания или отвори. Приема се, че в този стадий отлаганията са резорбирани, което дава тази неравномерност. В тези случаи диагнозата се потвърждава от наличието на други участъци с лезии в стадий II или III (67).

В много случаи е наличен смесен тип, с участъци представлящи се с различен стадий. За класифицирането на тези случаи е необходимо внимателно наблюдение, за да се определи доминиращият модел. Хистопатологичните стадии са прогресиращи, но въпреки че имат известна корелация с клиничната еволюция на заболяването няма пълно съвпадение между стадий и клинична картина и прогноза. Възможно е настъпване на ремисия във всеки един от тези стадии, както е била описвана и прогресия до ХБН при стадии I и II.

3.5 Други промени

Други промени описани при МГН са сегмента склероза, лобулиране на клъбцето, мезангиален хиперцелуларитет, наличие на възпалителни клетки и некрози. В тези случаи трябва да се подозира вторичен МГН. В някои проучвания е документирано едновременно наличие на МГН и IgA нефропатия (68), МГН и захарен диабет (69, 70, 177) и МГН и полулунен гломерулонефрит (71,72). Понякога има случаи на МГН с наличие на

полулуния, като в тези случаи протичането е агресивно и прогнозата лоша. В някои от тези случаи е установено наличието на анти-ГБМ антитела (73,74).

Интерстициумът, тубулите и кръвоносните съдове са с неспецифични промени. Често в цитоплазмата на тубулните клетки се наблюдават капчици от резорбирани белтъци или вакуолизация. Интерстициалната фиброза и тубулната атрофия корелират с тежестта на хроничната увреда. Те са добри индикатори за прогнозата и е необходимо да бъдат оценени количествено или полуколичествено (лека-средна-тежка). Причините за тубуло-интерстициална увреда, както при много гломерулопатии изглежда са свързани с увреждането на гломерулната циркулация и вторична атрофия. Протеинурията също играе много важна роля за увреждането на тубулите.

4. Клинична картина и усложнения

4.1 Клинична картина

Основната проява на МГН е наличието на протеинурия. Около 60-70% от болните имат нефрозен синдром от самото начало на изявата на болестта, като оставащите 30-40% от болните имат по-ниска протеинурия (<3.5 г/24 часа) без изява на разгърнат нефрозен синдром. (20,75). Около 60% от пациентите, представящи се с протеинурия не от нефрозен порядък прогресират до разгърнат нефрозен синдром в рамките на 1-2 г. (76). Отоците са обичайни за нефрозния синдром – меки, бледи, разположени по лицето, краката, сакралната област, в някои случаи достигащи до аназарка. При около 30-40% от пациентите с МГН може да се наблюдава микроскопска хематурия, но наличието на макроскопска хематурия и еритроцитни цилиндри са редки и насочват към друга диагноза (77). При първоначалната

изява на заболяването по-голямата част от пациентите с МГН са нормотензивни, като повишено артериално налягане има в около 10-20% от случаите. Повечето пациенти са с нормална бъбречна функция, но при около 20% е налице значима бъбречна недостатъчност (76,77).

4.2 Усложнения

Сред първичните гломерулонефрити иМГН е с най-висок риск за тромбоза на бъбречната вена – около 10% от случаите. В около 11% процента от болните с иМГН се наблюдават и тромбози на дълбоките вени на крайниците, както и белодробен тромбоемболизъм. Високата честота на венозните тромбози при болни с нефрозен синдром е свързана с това, че изразената загуба на белтък води до намаляване на серумното ниво на антитромбин III и плазминоген, релативното повишение на фибриногена, както и промени в други фактори на кръвосъсирването. Като основен самостоятелен рисков фактор за тромбоза се приема хипоалбуминемията, докато протеинурията няма самостоятелна прогностична стойност за тромботични инциденти при мултифакторен анализ. Рискът от тромбоза се повишава значително при стойности на албумина под 28 г/л., но той става сигнификантен при стойности под 22 г/л (78). Макар и по-редки, описани и са случаи на болни с артериална тромбоза на долните крайници, церебрална и мезентериална тромбоза като усложнение на МГН.

Поради загубата на имуноглобулини намалява имунната защита при болни с МГН и е възможно развитие на пневмонии, инфекции на пикочните пътища, кожата и лигавиците. При тежък нефрозен синдром е възможно да се появят гадене, повръщане, безапетитие, диария, тежест и болка в корема,

задух, главоболие, като това е резултат от оточността на вътрешните органи и лигавиците.

При липса на изразен нефрозен синдром заболяването протича безсимптомно и може да бъде диагностицирано при случайно откриване на белтък в урината.

5. Ход на болестта

Мембранозният ГН е хронично заболяване със спонтанни ремисии и рецидиви. Спонтанни ремисии настъпват при около 30% от случаите и обичайно това се случва в рамките на първите две години от първоначалната изява на заболяването. Процентът на пациентите при които настъпва спонтанна ремисия спада значително обаче, ако бъдат селектирани болни с високостепенна протеинурия при първоначалната изява (протеинурия > 8.0 г/24 часа). Останалите две трети от пациентите се разделят приблизително поравно на такива с персистираща протеинурия и запазена за дълъг период от време бъбречна функция и други, прогресиращи до бъбречна недостатъчност (20). Основната цел на лечението е запазването на бъбречната функция, намаляване на протеинурията и профилактика на усложненията на нефрозния синдром.

Преценката за прогнозата на заболяването е от изключително значение за решението кога и какво лечение да бъде приложено (консервативна или имunosупресивна терапия при болни с МГН) (22,79,80). Един прецизен прогностичен фактор за прогнозата на МГН ще позволи разграничаването на

пациентите които най-вероятно ще имат дълготрайно запазване на бъбречната функция от тези, които най-вероятно ще прогресират. Това ще ни позволи да насочим имunosупресивното лечение към пациенти с висок риск за прогресия на бъбречното заболяване. Намирането обаче, на полезни маркери, които посочват тази група до момента е трудно. Според Sethi (20), липсват доказателства, че патоморфологията има голямо значение, извън поставянето на диагнозата: тя не помага да бъде определена прогнозата или да се предвиди отговора към имunosупресивното лечение. Установено е, че нивата на уринна екскреция на α 1-микроглобулин, β 2-микроглобулин, IgM и IgG могат да бъдат от полза за оценка на тежестта на бъбречната увреда и за предвиждане на изхода на МГН (81-85). За съжаление, количественото измерване на уринните α 1-микроглобулин, β 2-микроглобулин, IgM и IgG не е широко разпространено и това ограничава клиничното им приложение. Към настоящия момент, най-добрият модел за определяне на рискови пациенти е разработен с данни, извлечени от Toronto Glomerulonephritis Registry (6,86). Този модел взема предвид началния креатининов клирънс, наклона на кривата на креатининовия клирънс и най-ниската измерена протеинурия за 6-месечен период на наблюдение. Оценката на риска по тези показатели има добра работна характеристика и е потвърдена при две географски различни популации на болни с МГН – едната в Италия, а другата във Финландия (86). Според този модел, болните които се представят с нормален креатининов клирънс, протеинурия < 4.0 г/24 часа и стабилна бъбречна функция в продължение на 6 месеца имат отлична дългосрочна прогноза и са класифицирани като такива с нисък риск за прогресия. При пациенти с нормална бъбречна функция и такива, чийто креатининов клирънс остава непроменен при 6-месечно наблюдение, но продължават да имат

протеинурия > 4.0 г/24 часа, но < 8.0 г/24 часа, съществува 55% риск от развитие на хронична бъбречна недостатъчност и са класифицирани като такива със среден риск от прогресия. Пациентите с персистираща протеинурия > 8.0 г/24 часа, независимо от нивото на бъбречната функция имат 66 до 80% вероятност да прогресират до хронична бъбречна недостатъчност в рамките на 10 г., и се класифицират като такива с висок риск за прогресия. Пациенти с МГН, които никога не са имали нефрозен синдром или които са постигнали пълна ремисия на протеинурията имат отлична дългосрочна бъбречна преживяемост. Дори и частичната ремисия е призната като предиктор на благоприятна дългосрочна прогноза при пациенти с МГН (87). Troyanov et al. (87) проследяват данните на 350 пациенти с МГН и нефрозен синдром и установяват че 10-годишната бъбречна преживяемост е 100% в групата с пълна ремисия, 90% в групата с частична ремисия и 45% в групата без ремисия. Пациентите с пълна и частична ремисия имат подобна скорост на влошаване: -1.5 мл/мин годишно в групата с пълна ремисия и -2.0 мл/мин годишно в групата с частична ремисия. За сметка на това, групата без ремисия губи гломерулна филтрация със скорост от -10 мл/мин годишно. Публикуван е и обзор на този алгоритъм (22).

Използвайки описаният алгоритъм за предвиждане изхода на болестта, пациентите могат да бъдат лекувани с консервативна, не-имуносупресивна терапия или с имуносупресори в зависимост от риска за прогресия на бъбречното заболяване.

ГЛАВА II – ЛЕЧЕНИЕ

1. СИМПТОМАТИЧНО ЛЕЧЕНИЕ

Препоръчително е при пациенти нисък риск за прогресия. Симптоматичната терапия включва диетичен режим с ограничение на белтъчния внос (0.8 г/кг идеално телесно тегло/дн висококачествен протеин) и контрол на артериалното налягане (таргетно АН<125/75 mmHg), хиперлипидемията и отоците. В проучването Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), пациентите с протеинурия > 1.0 г/24 часа са били със значимо по-добър изход на заболяването, когато артериалното им налягане е било намалено до 125/75 mm Hg (88). Следователно, при пациенти с протеинурично бъбречно заболяване, включително такива с МГН, актуалното целево АН е <125/75 mm Hg. Намалването на белтъчния внос на приблизително 0.6 до 0.8 г/кг идеално телесно тегло/дн намалява протеинурията от нефрозен порядък (89). Въпреки това, само ограничаването на белтъчния прием е малко вероятно да доведе до пълна ремисия на нефрозния синдром. ACE-инхибиторите и/или ARB са ефективни антихипертензивни медикаменти, които могат да намалят протеинурията и да забавят прогресията на бъбречното заболяване при пациенти диабетна и недиабетна хронична нефропатия и затова са предпочитаните медикаменти за лечение на хипертонията при протеинурични бъбречни заболявания. Въпреки това, контролираните проучвания за ACE-инхибиторите или ARB при пациенти с МГН са малко. Доказателствата, че такова лечение е от полза при МГН са слаби и до голяма степен по подразбиране. Следните неща трябва да се имат предвид при използването на ACE-инхибитори и/или ARB при пациенти с МГН:

1. И при пациенти с диабетна и при такива с недиабетна нефропатия използването на АСЕ-инхибитори и/или ARB намалява протеинурията, забавя прогресията на бъбречното заболяване и изглежда има кардиопротективен ефект (90). Трябва обаче да се има предвид, че степента на бъбречна протекция е свързана със степента на редукция на протеинурията, и ако протеинурията не се намали, благоприятният ефект е значително по-нисък (91,92). Скорошни данни от проучването Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL) потвърждават тези наблюдения и това, че ренопротективният ефект на ангиотензин II блокадата при пациенти с диабетна нефропатия почти изцяло се обяснява с антипротеинуричния му ефект (93).
2. При пациенти с МГН, антипротеинуричният ефект е умерен (30% намаляване) и сигнификантен при пациенти с по-ниска протеинурия (94-96).
3. По този начин, в противовес на диабетната бъбречна болест, АСЕ-инхибиторите може би не предлагат същата степен защита на бъбрека при пациенти с МГН (97). Всъщност, изследвания на Vuf-Vereijken et al. (98) и обзор на Troyanov et al. (87) показват, че употребата на АСЕ-инхибитори или ARB при мултивариантен анализ не показва самостоятелна стойност при определянето на прогнозата при пациенти с МГН. Също така, Praga et al. (99,100) показват, че при пациенти с нефрозен синдром (по-голямата част от тях с МГН), АСЕ-инхибиторите са били неефективни по отношение намаляването на протеинурията и че такъв отговор при пациенти с МГН се асоциира с последващо влошаване на бъбречната функция.

4. При пациенти, при които се наблюдава значим антипротеинуричен отговор, ефектът обикновено настъпва в рамките на два месеца от началото на лечението с блокери на ангиотензин конвертиращият ензим (94). Макар и известна редукция на протеинурията винаги да е положителен резултат, целта на антипротеинуричното лечение е да я доближи колкото се може по-близо до нормалните нива (пълна ремисия). Постигането на тази цел при пациенти с протеинурия над 5.0 г/24 часа с прилагането само на консервативно лечение с ACE-инхибитори или ARB е нереалистично, дори когато тези медикаменти се използват в максимални дози.

Понижаващите липидите медикаменти (в частност статините) могат да имат синергичен антипротеинуричен ефект при комбинирането им с ACE-инхибитори, но този ефект е слаб и се наблюдава предимно при пациенти с протеинурия до 3.0 г/24 часа (101,102). Все пак нарушенията в липидната обмяна играят важна роля за високия сърдечно-съдов риск свързан с протеинурията и това прави необходимо лечението им при тези пациенти. При болни с нисък риск за прогресия (нормална бъбречна функция и протеинурия до 4.0 г/24 часа), лечението с ACE-инхибитори със или без ARB и статин може да бъде достатъчно да намали протеинурията до суб-нефрозни нива и е свързано с малко дългосрочни значими странични ефекти. Доказателства, подкрепящи този подход, могат да бъдат намерени в публикувани валидиращи проучвания и от скорошни данни за клиничното значение на частичната ремисия (86,87). На пациентите трябва да бъде обяснено, че е необходимо да спазват ниско солева диета, тъй като високият прием на сол може значително да намали благоприятните ефекти на ангиотензин II блокадата. Поради повишеният риск от тромбози при иМГН

се препоръчва профилактична антикоагулантна терапия при пациенти със серумен албумин под 20 г/л. Необходима е индивидуална преценка на рисковете и ползите, включваща анамнеза за тромбози, обездвижване, тенденция към кървене.

2. ПАТОГЕНЕТИЧНО ЛЕЧЕНИЕ

2.1 Обзор на терапевтичните схеми и алгоритми на лечение

При пациенти, при които се преценява, че консервативното лечение е недостатъчно е показано започване на патогенетично лечение с имunosупресивни медикаменти. Тъй като монотерапията рядко е ефективна при МГН, обичайно се започва схема на лечение включваща повече от един медикамент. Съществуват различни схеми, включващи различни групи имуномодулиращи средства. Някои от най-често използваните са:

1. Схема на Понтичели: През 1, 3 и 5ти месец се провежда пулсово лечение с интравенозен Метилпреднизолон по 1.0 г/дн за три последователни дни, след което орален прием на медикамента в доза 0.5 мг/кг/дн до края на месеца. През 2, 4 и 6ти месец се приема Хлорамбуцил 0.2 мг/кг/дн.
2. Модифицирана схема на Понтичели: През 1, 3 и 5ти месец се провежда пулсово лечение с интравенозен Метилпреднизолон по 1.0 г/дн за три последователни дни, след което орален прием на медикамента в доза 0.5 мг/кг/дн до края на месеца. През 2, 4 и 6ти месец се приема Циклофосфамид 2-2.5 мг/кг/дн.

3. Лечение с кортикостероиди (със или без начален интравенозен пулс) с начална доза 0.5 до 1.0 г/кг/дн, в комбинация с пулсово лечение с Циклофосфамид в доза 10-12 мг/кг тегло на 30 дни за минимум шест месеца.
4. Циклоспорин А в доза 3.5-5.0 мг/кг/дн, при поддържане на кръвните нива между 104-146 нмол/л за С0 и 333-500 нмол/л за С2, в комбинация с Преднизон 0.15-0.20 мг/кг/дн за 6 месеца и при постигане на ремисия намаляване на дозата на Циклоспорин на 1.5 мг/кг/дн за още 6 месеца.
5. Такролимус в доза 0.05 мг/кг/дн в комбинация с Преднизон 0.15-0.20 мг/кг/дн за 6 до 12 месеца, при постигане на ремисия дозата на Такролимус се намалява до най-ниската възможна поддържаща доза.
6. Микофенолат Мофетил в доза 2 г/дн в комбинация с ниска доза кортикостероид за 12 месеца.

Съществуват и други схеми, включващи Ритуксимаб, Екулизумаб, Адrenокортикотропен хормон (АКТХ), Имуноглобулини.

Приблизителен алгоритъм за лечението на иМГН е изготвен през 2010 г. от Cattran et al (фиг. 1):

Алгоритъм за лечение на иМГН

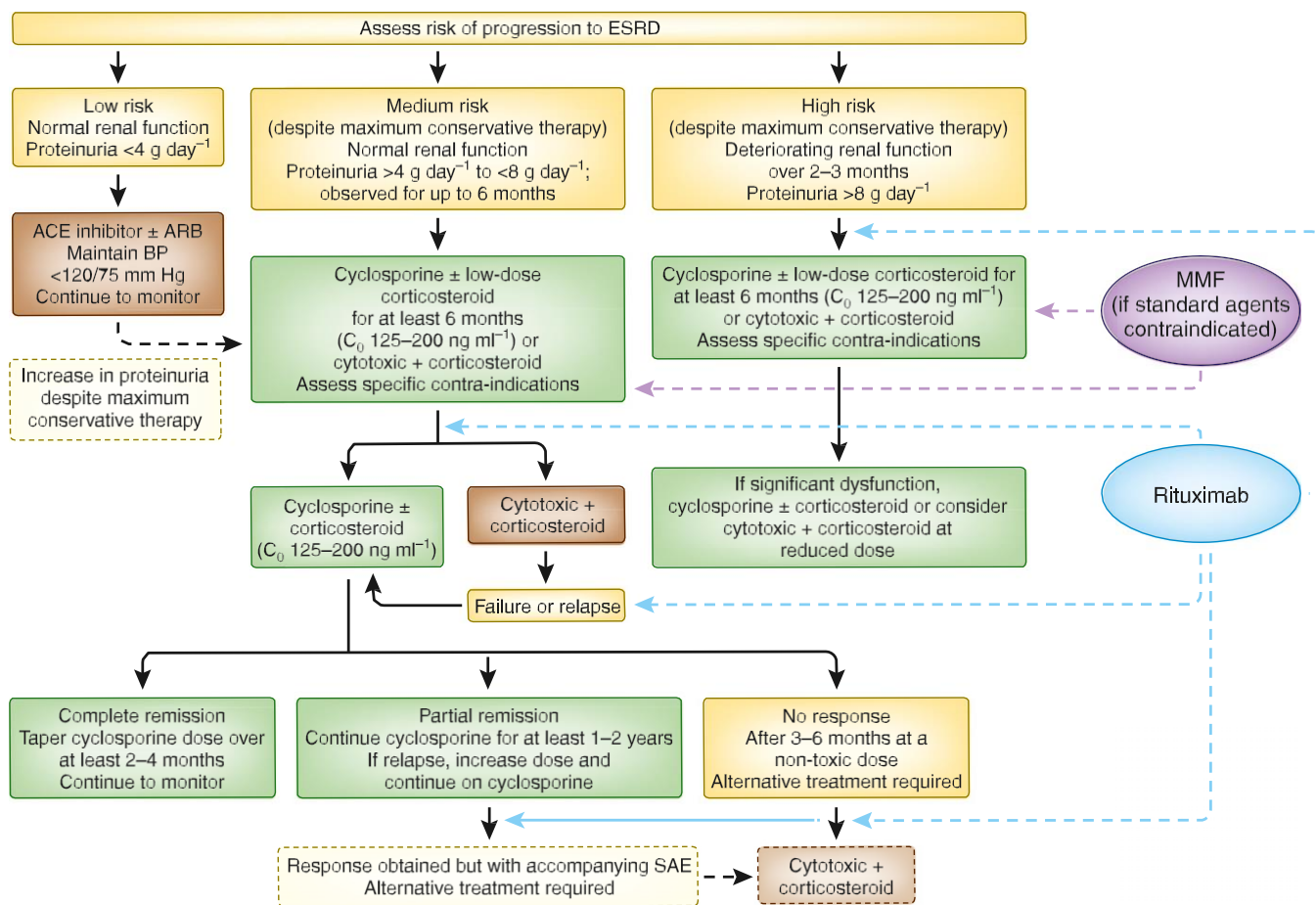


Фиг. 1 Алгоритъм за лечение на иМГН

*При влошаване на бъбречната функция или усложнения – ранно започване на лечението

**Включване на стратегии за ограничаване на риска

Съставени са и модифицирани алгоритми, включващи и по-новите медикаменти използвани при съвременното лечение на МГН (Фиг. 2).



Фиг. 2 Модифициран алгоритъм за лечение на МГН

Различните агенти, използвани при лечението на иМГН имат различен механизъм на действие и разнообразни, често пъти сериозни странични ефекти.

2.2 Кортикостероиди

Кортикостероидите са крайъгълен камък в лечението на МГН. Те имат противовъзпалително, имуномодулиращо и имunosупресивно действие и са първите медикаменти използвани за патогенетично лечение на гломерулните болести. Въпреки това, ефикасността на монотерапията с кортикостероиди

все още е недоказана. Много автори смятат, че към момента няма доказателства, подкрепящи самостоятелната употреба на кортикостероиди за лечение на МГН. (103-105). Три скорошни контролирани рандомизирани проучвания показват, че монотерапията с перорални кортикостероиди няма предимство пред самостоятелната симптоматична терапия в лечението на иМГН (106). Кортикостероидите обичайно се прилагат в комбинация с медикамент от някоя от останалите групи в доза 0.5-1.0 мг/кг тегло. Провежда се и пулсово лечение с дози от 250 до 1000 мг и.в. за три последователни дни, след което се продължава с перорална терапия в конвенционални дози. Трябва също така да се има предвид, че освен терапевтичните си свойства, кортикостероидите имат и голям брой странични и токсични ефекти.

1. Невропсихиатрични: стероидна психоза (107) и тревожност (108), депресия. Терапевтични дози могат да причинят чувство на изкуствена приповдигнатост („стероидна еуфория“) (109). Невропсихиатричните ефекти са частично медиирани от сенсibiliзацията към действията на адреналина. Затова, цялата доза кортикостероиди се дава наведнъж сутрин, за да имитира естествения ритъм на секреция на кортизола. Вечерният прием може да доведе до нарушения на съня.
2. Сърдечносъдови: кортикостероидите могат да причинят задръжка на натрий, чрез директно въздействие върху бъбрека по типа на действие на алдостерона. Това може да доведе до задръжка на течности и повишаване на артериалното налягане.
3. Метаболитни: Лечението с кортикостероиди води до преразпределение на мастните депа по центрипетален тип, изразяващо се с „къшингоиден фациес“ и „мастна гърбица“ на фона на тънки крайници.

Кортикостероидите имат катаболен ефект по отношение на белтъчната обмяна, което е свързано с появата на активни стрии по кожата и стероидна миопатия при продължителна употреба (110).

4. Ендокринни: Чрез увеличаване на продукцията на глюкоза от разграждането на аминокиселини и чрез действието си като антагонисти на инсулина, кортикостероидите могат да доведат до хипергликемия (111), инсулинова резистентност и захарен диабет (112), както и да влошат контрола на съществуващ преди това захарен диабет.
5. Скелетни: Продължителната употреба на кортикостероиди може да доведе до остеопороза. Тя е свързана едновременно с намалена продукция и повишена резорбция на костно вещество.
6. Гастроинтестинални: Страничните ефекти на лечението с кортикостероиди по отношение на гастроинтестиналният тракт включват пептична язва на стомаха с риск от перфорация и кървене, гадене, повишен апетит. За редуция на риска от перфорация и кървене от ГИТ, при провеждане на лечение със системни кортикостероиди за повече от един месец се препоръчва включване на медикамент за гастропротекция.
7. Очни: Възможно е развитието на субкапсулна катаракта, ретинопатия, повишено вътреочно налягане и глаукома.
8. Инфекции: Поради имunosупресивния им ефект, кортикостероидите могат да доведат до по висока честота на инфекции, включително гъбични при пациенти провеждащи продължителна терапия с високи дози.

2.3 Алкилиращи цитостатици

Характеризират се с токсично действие върху пролифериращите клетки по време на деление. В комбинация с кортикостероиди са първата линия на лечение при пациенти със среден и висок риск за прогресия на заболяването. Основни представители на тази група са Циклофосфамид и Хлорамбуцил. Циклофосфамидът може да се прилага перорално в доза 1.5-2.5 мг/кг/дн или пулсово интравенозно в доза 10-12 мг/кг/месечно (178). Хлорамбуцилът се прилага перорално в доза 0.15-0.20 мг/кг/дн. Съществуват два доста различни подхода в прилагането на перорална цитотоксична терапия при мембранозния гломерулонефрит. Ponticelli et al. и Jha et al. прилагат шест месечна схема състояща се от ежедневен перорален прием на перорален Хлорамбуцил или Циклофосфамид, алтернираща месечно с кортикостероиди (113-115). Техните пациенти са с протеинурия от нефрозен порядък и нормална или близка до нормалната бъбречна функция. Обратно на тях, изследователи от Холандия описват ефекта от по-продължително лечение, обичайно за 12 месеца на ежедневен перорален прием на Циклофосфамид и кортикостероид при пациенти с нефрозен синдром и влошена бъбречна функция (18,116). И Ponticelli et al. и Jha et al. установяват, че алтерниращите месечни цикли на кортикостероид и алкилиращ агент са по-ефективни от самостоятелна поддържаща терапия за индуциране на ремисия на протеинурията и запазване на бъбречната функция (114,115). Ponticelli и сътрудници установяват, че замената на Циклофосфамид с Хлорамбуцил дава подобна ефективност при намаляване на страничните ефекти (117). В скорошно проучване Hofstra и Wetzels (118) показват, че при пациенти с иМГН, алкилиращите агенти увеличават честотата на ремисиите и подобряват бъбречната преживяемост. Затова, алкилиращите цитостатици

се приемат за златен стандарт в терапията. Поради високият риск от токсичност при лечението, Циклофосфамида е показан при пациенти с висок риск и е необходимо при възможност да се избягват кумулативни дози над 20 грама.

Алкилиращите цитостатици са медикаменти с доказан токсичен ефект. Страничните ефекти са дозо-зависими, затова е важно да се следи общата кумулативна доза. Краткосрочните странични ефекти и на Хлорамбуцила и на Циклофосфамида включват миелосупресия, извяваща се най-често с левкопения и по-рядко с анемия и тромбоцитопения, липса на апетит, гадене, повишаване на чернодробните ензими, интерстициален пневмонит, неинфекциозен цистит. Наличието на макроскопска хематурия и хеморагичен цистит се асоциират основно с употребата на Циклофосфамид. Обичайно, Хлорамбуцилът се свързва с изява на повече странични ефекти от Циклофосфамида (116,119). Мащабът и значимостта на тези странични ефекти за ежедневната клинична практика могат да бъдат оценени чрез страничните ефекти докладвани при клинични проучвания при пациенти с иМГН. Ponticelli и сътрудници съобщават за наличие на странични ефекти при 29% от пациентите лекувани с Хлорамбуцил, най-често гастроинтестинални проблеми, включително пептични язви (114). Десет процента от лекуваните пациенти е трябвало да преустановят терапията заради странични ефекти, и всички пациенти са се възстановили след прилагане на адекватни терапевтични мерки. В проучването на Torres и сътрудници, странични ефекти са наблюдавани при 47% от пациентите лекувани с Хлорамбуцил, като най-често срещани са инфекциите – 32% (19). Jha и сътрудници посочват инфекциите като най-често срещаният страничен ефект и в групата с поддържаща терапия и при пациентите лекувани с

Циклофосфамид, като във втората група при 15% от пациентите е имало наличие на инфекция (115). Hofstra и Wetzels съобщават за хематологични проблеми при повече от половината пациенти лекувани с Циклофосфамид, инфекции при 26%, загуба на апетит и гадене при 12% и чернодробни нарушения при 3% (116,118). При 46% от тези пациенти е редуцирана дозата на медикамента, а при 6% от пациентите лечението е било преждевременно прекратено. Макар и понякога тежки, тези краткосрочни странични ефекти в по-голямата си част могат да бъдат овладени чрез намаляване на дозата, временно спиране на алкилиращия агент и подходяща антибиотична терапия. Най-важните и най-силно вдъхващи страх странични ефекти на Хлорамбуцила и Циклофосфамида са стерилитета и развитието на неоплазми. Съществуват повече данни за тези ефекти при Циклофосфамида. При мъже може да настъпи азооспермия при употреба на Циклофосфамид в доза 2 мг/кг/дн за повече от 12 седмици (120). При жени, рискът от аменорея се увеличава, когато кумулативната доза на Циклофосфамида надвиши 10-15 грама. Рискът от аменорея е свързан не само с кумулативната доза, но и с възрастта на пациента (120,121). По тази причина, при пациенти планиращи да станат родители в бъдеще, продължителността на пероралната терапия с Циклофосфамид трябва да бъде ограничена до 3 месеца. Предизвикващият най-силен страх страничен ефект при лечението с Циклофосфамид е развитието на неоплазми. Скорошни изследвания съобщават за удвояване на стандартизирана честота на заболяемост (standardized incidence ratio (SIR)) от неоплазми при пациенти лекувани с Циклофосфамид (122,123). Повишената заболяемост е била свързана предимно с развитието на рак на кожата (SIR за сквамозен карцином на кожата 7.3-11.5), рак на пикочния мехур (SIR 3.6-4.8) и левкемия (SIR 5.7-59). Късните ефекти на

Циклофосфамида са били проучвани при пациенти с ревматоиден артрит и такива с васкулити (122, 124-126). Кумулативната заболеваемост от рак на пикочния мехур е от 4 до 15% на 15та година след началото на лечението. Средният латентен период е 108 месеца. Съществува ясна зависимост от дозата, като по-стари проучвания посочват, че рак на пикочния мехур се развива при пациенти, при които кумулативната доза на Циклофосфамида е над 50 грама. Средната кумулативна доза при пациенти с рак на пикочния мехур е била 113 грама. На базата на тези критерии, лечението с Циклофосфамид 1.5 мг/кг/дн за 12 месеца (кумулятивна доза 35-40 г.), доскоро е било приемано за безопасно. При две по-нови проучвания, праговата стойност от 50 грама е подложена на съмнение (123, 127). Travis et al. проучват риска от рак на пикочния мехур и бъбрека, след лечение с Циклофосфамид на пациенти с не-Ходжкинов лимфом (127). Не е имало повишен риск от неоплазми при пациенти, при които кумулативната доза на Циклофосфамида е била < 20 грама. При по-високи дози е наблюдавано повишаване на риска – съответно шесткратно (доверителен интервал (CI) 1.3-29) и 14.5-кратно (CI 2.3-94) повишен риск от карцином на пикочния мехур след прием на кумулативна доза Циклофосфамид 20-49 грама и 50 грама или повече. Въпреки това, приносът на лъчетерапията за повишаване на риска не може да бъде напълно изключен при пациентите получили 20-49 грама. Във второто проучване, Faurschou et al наблюдават значително повишен риск от неоплазми при пациенти, получили >36 грама Циклофосфамид (123). Интерпретацията на тези данни е трудна, тъй като много от пациентите са били лекувани и с други имunosупресори по време на проследяването. Всъщност SIR за рак на пикочния мехур е била значимо увеличена при пациенти лекувани с Циклофосфамид и Метотрексат (SIR 13.8; 95% CI 2.8–

40), и с несигнификантно повишение при пациенти получавали монотерапия с Циклофосфамид (SIR 3.0; 95% CI 0.4–10.8).

2.4 Калциневринови инхибитори

Транскрипторни инхибитори на IL2 - гена или на калциневрин – Циклоспорин, Циклоспорин-Неорал, Такролимус. Циклоспоринът чрез потискане на секрецията на IL2, потиска формирането на цитотоксични антитела от техните прекурсори. Циклоспорин А (CsA) има тясна терапевтична ширина и е липофилен препарат с променлива бионаличност. Създаденият нов препарат - Циклоспорин-Неорал, е микроемулсия от CsA, с независима резорбция и добра бионаличност. Прилага се в доза 2-5 мг/кг тегло в два приема. Оптимално кръвно ниво (C2) 75-150 ng/ml. Такролимус е антибиотик от групата на макролидите. Има 20-30 пъти по-мощно действие от CsA. Прилага се в доза 0.05 мг/кг/дн.

Циклоспоринът е утвърден медикамент при лечението на пациенти с иМГН, с умерен или висок риск от прогресия (128). Негова алтернатива е Такролимус – друг инхибитор на калциневрина. Събраните до момента данни показват, че калциневриновите инхибитори (КНИ) са ефективни и водят до ремисия на протеинурията при до 80% от пациентите (129-132). Лечението с КНИ показва добър отговор при пациенти, които не са отговорили на други имunosупресори, включително алкилиращи цитостатици (131-134). В скорошно рандомизирано контролирано проучване, в което всички участници по-рано не са отговорили на лечение по схемата на Ponticelli, лечението с Циклоспорин и ниска доза Преднизон е довело до ремисия при 80% от пациентите и стабилизиране на бъбречната функция (132). Анти-протеинуричният ефект на КНИ обичайно се изявява рано. Въпреки че

редукция на протеинурията обичайно се извява още през първите седмици на лечението, в повечето случаи за постигането на пълна ремисия е било необходимо провеждане на терапия за повече от 6 месеца (20). В повечето случаи, ако на третия месец от лечението не се отчита никакъв ефект върху протеинурията (при условие, че са постигнати адекватни кръвни нива), е малко вероятно да бъде получен сигнификантен ефект по-късно. Въпреки че до момента не е постигнат консенсус за оптималната продължителност на лечението, при пациенти, които показват начален отговор е препоръчителна удължена терапия за най-малко 1 година, тъй като количеството ремисии и процентът на пълните ремисии нарастват спрямо продължителността на лечението (133). По-голямата част от пълните ремисии при лечение с КНИ настъпват след не по-малко от 6 месечно лечение и броят им се увеличава, при продължаване на терапията до 12 месеца. Това виждане се подкрепя от няколко проучвания (129, 132, 133, 135). Проучване от 2011 г. на Наумович и сътрудници, показва, че удължен курс със Циклоспорин за 24 месеца е довел до стабилно покачване на процента на всички ремисии от 50% на шестия месец на 80% на 18 месец и пълните ремисии са се увеличили от 0 на шести месец, до 40% на осемнадесети месец (132). Средното време за постигане на частична ремисия е било 9.7 месеца (от 3 до 18 месеца), а средното време за достигане до пълна ремисия е било 15 месеца (от 9 до 18 месеца). Тези резултати са в съответствие с резултатите от предходни проучвания на Cattran et al. (131) и Praga et al. (129). Cattran et al. Установяват, че 6-месечен курс на лечение с Циклоспорин е довел до пълна ремисия само при 7% от лекуваните пациенти (131), докато Praga et al. Наблюдават пълни ремисии при 32% от пациентите след 18-месечно лечение с Такролимус (129). Рецидивите след прекратяване на медикаментозното лечение, са добре познат

проблем при КНИ, като такива се наблюдават от 13% до близо 50% от пациентите в рамките на 1 година от спирането на медикамента (129). В горепосоченото проучване на Praga et al., 47% от пациентите лекувани с Такролимус са получили рецидив средно 4 месеца след спиране на лечението, така че при финалното проследяване, броят ремисии при пациентите лекувани с Такролимус не е бил сигнификантно различен от този при пациентите получавали плацебо. Тези данни, допълнително оправдават провеждането на по-дълъг курс на лечение. Продължителна поддържаща терапия с ниска доза Циклоспорин А (1.4-1.5 мг/кг/дн), евентуално в комбинация с ниска доза кортикостероиди (0.1 мг/кг/дн), може да се има предвид при пациенти със запазена бъбречна функция и достигнали пълна или частична ремисия, за намаляване вероятността от рецидив (135).

Ролята на КНИ за намаляване загубата на бъбречна функция и дългосрочният им ефект върху бъбречната преживяемост при пациенти с иМГН са по-слабо изяснени поради липса на дългосрочни проучвания (136,137). Cattran et al. съобщават за намаляване на скоростта на влошаване на бъбречната функция при лечение с Циклоспорин в малко проучване с 56 пациента с висок риск (136). В подобно проучване проведено от du Vuf-Vereijken et al. (116,138), 65 пациенти с иМГН първоначално са проследявани и лекувани консервативно в продължение на 12 месеца. Само пациенти с явно влошаване на бъбречната функция и персистираща протеинурия от нефрозен порядък в края на този период са били рандомизирани да получат лечение с Циклоспорин за 12 месеца или плацебо. От 65 пациента 23 (36%) са отговаряли на критериите за рандомизация. В сравнение с плацебо, при лекуваните с Циклоспорин пациенти се наблюдава сигнификантно намаляване на протеинурията (намаляване наполовина на протеинурията при

50% от лекуваните пациенти срещу липса на подобрене при плацебо групата) и по-ниска скорост на влошаване на бъбречната функция. Това подобрене се е задържало при 75% от пациентите да две години след приключване на лечението. По-малко пациенти в групата на лекуваните са прогресирали до краен стадий (11% срещу 50%, съответно). В противовес на тях, друго контролирано проучване не показва дългосрочни ползи от лечението с Циклоспорин, когато се прилага при пациенти с влошаваща се бъбречна функция (139). Малко проучване от 2015 г. сравнява резултатите при пациенти лекувани с комбинация от Циклофосфамид и кортикостероиди срещу комбинация на Циклоспорин и кортикостероиди (140). Не се установява сигнификантна разлика в постигането на частична или пълна ремисия при двете групи (76% ремисии в групата на Циклофосфамид срещу 82% в групата на Циклоспорин). Ретроспективно проучване на Goumenos et al., сравнява резултатите при пациенти лекувани 6 месеца по схемата на Понтичели с тези на пациенти лекувани в продължение на две години с Циклоспорин и кортикостероид. Базовите характеристики на двете групи са подобни. Повече ремисии са постигнати при пациентите лекувани с Циклоспорин, спрямо тези получили алкилиращи агенти (85% срещу 55%; $P=0.004$). Рецидивите са били по чести в групата на лекувани с Циклоспорин, но разликата не е била сигнификантна (41% срещу 29%, съответно). По време на проследяващ период от 48 ± 36 месеца, не са наблюдавани различия в процента на удвояване на серумния креатинин между двете групи (26% срещу 23%, съответно), нито необходимост от бъбречно-заместителна терапия.

За разлика от алкилиращите цитостатици КНИ не са миелотоксични, но са нефротоксични. Страничните им ефекти не са дозо-зависими, а зависят от

кръвното им ниво. Имат множество странични действия, опосредствани вероятно от съдосвиващият им ефект, поради намалена синтеза на простагландини и увеличена синтеза на тромбоксан А2. Имайки предвид нефротоксичният потенциал на КНИ, се препоръчва повишено внимание и стриктно мониториране на кръвните им нива и бъбречната функция, когато се започва терапия при пациенти с намалена гломерулна филтрация в началото на лечението и/или тежка тубуло-интерстициална увреда установена при бъбречната биопсия. Други странични ефекти, съобщавани при употребата на КНИ са повишаване на артериалното налягане и хиперхолестеролемия, по често срещани при лечение с Циклоспорин А, в сравнение с Такролимус (142). Възможно е изява и на козметични странични ефекти, като гингивална хиперплазия, хирзутизъм, алопеция. Важно е да се знае, че кръвната концентрация на Циклоспорин се влияе от приема на други медикаменти и това може да увеличи страничните му ефекти или да намали ефективността му. Концентрацията на Циклоспорин се увеличава от Diltiazem, Erythromycin, Flukonazole, Ketokonazole, Nicardipine, Verapamil и се намалява от Carbamazepine, Isoniazide, Phenobarbital, Phenytoin, Rifampin.

2.5 Пуринови антиметаболити

Основният медикамент от тази група използван при лечението на иМГН е Микофенолат Мофетил (ММФ) – селективен инхибитор на пуриновата синтеза *de novo* в лимфоцитите. Прилага се в доза 1.0-2.0 грама/дн.

Окуражаващи резултати от ранни, неконтролирани проучвания, публикувани преди повече от десетилетие, посочват потенциалната роля на ММФ при лечението на високо рискови пациенти с иМГН (143-145). Последващи проучвания обаче показват смесени резултати. Мултицентрово,

рандомизирано проучване от 2008 г. във Франция, съобщава, че общият процент ремисии след 12 месечно лечение с ММФ е съпоставим с този при консервативното лечение (около 40%) (146). Две други проучвания допускат, че лечението с ММФ е с ефективност, подобна тази при лечение с комбинация от кортикостероид и алкилиращ цитостатик (147,148). Мултицентрово проучване от Китай, рандомизира 20 нелекувани, новодиагностицирани пациенти с нефрозен синдром, като едните са лекувани с ММФ 2.0 г/дн плюс преднизолон, а другите са лекувани по алтернираща схема на Хлорамбуцил и кортикостероиди (147). Двете групи постигат подобни проценти на ремисия (приблизително 65%) на 15-ти месец и се наблюдават малко случаи на рецидиви. Периодът на проследяване обаче е недостатъчен да се оцени процентът на рецидиви или дългосрочната бъбречна преживяемост. Освен това, в него са включени само пациенти от жълтата раса, а на базата на проучвания на други първични гломерулонефрити, Азиатският етнос може да бъде асоцииран с относително по-добра прогноза и по-добър отговор на определени имunosупресивни схеми (149-151). Проучване от Холандия сравнява резултатите на 32 пациенти лекувани в продължение на 1 г. с ММФ и кортикостероиди, с ретроспективни данни на контроли, лекувани с перорален Циклофосфамид и кортикостероид за 1 г. (148). Всички пациенти са с висок риск за прогресия на заболяването, с намален креатининов клирънс в началото (средно около 40 мл/мин) и високостепенна протеинурия. Двете групи постигат подобни начални проценти на ремисия (около 70%), бъбречната функция на пациентите лекувани с ММФ се стабилизира или подобрява по време на терапията. Въпреки това, процентът на рецидиви след прекратяване на лечението е значително по-висок в групата на ММФ, така, че в края на проследяването

(средно 23 месеца) в ремисия са били 44% от пациентите в групата на ММФ, срещу 75% в групата на Циклофосфамид. Може да се каже, че високият процент на рецидиви след прекратяване на лечението е един от основните проблеми при терапията с ММФ. Може да са необходими по-голяма продължителност на лечението (12 месеца) и добавяне към схемата на лечение на перорален кортикостероид за постигане на по-изразен антипротеинуричен ефект или за предотвратяване на рецидивите. Също така е под въпрос и оптималната доза на ММФ при иМГН, тъй като кинетиката на ММФ при пациенти с хипоалбуминемия и нефрозен синдром не е добре проучена. Възможно е, да са необходими по-високи дози на медикамента за достигане на терапевтична концентрация. Макар и първоначалният ентузиазъм по отношение на ММФ да е утихнал, на този етап не може да се отрече мястото му в лечението на иМГН. Все пак, докато не бъдат събрани по-голямо количество данни, ММФ не се препоръчва като първа линия на лечение. Подходяща алтернатива е при пациенти, при които токсичността на алкилиращите цитостатици и кортикостероидите във висока доза представляват проблем или когато наличието на високостепенна азотемия не позволява използването на КНИ. Също така ММФ е използван с известен успех като „терапия на отчаянието“ при пациенти резистентни на други имunosупресори и са правени опити да бъде използван като съпътстваща или поддържаща терапия, за да се избегне дълготрайното излагане на КНИ (152). Необходими са проучвания с голям брой пациенти и дълъг период на проследяване, за да се определи дълготрайната ефективност на ММФ за поддържане на ремисии и запазване на бъбречната функция.

Необходима е и допълнителна информация за оценка на нежеланите събития при лечение с ММФ. Сравнително чести са гастроинтестиналните

странични ефекти – разстройство, гадене, повръщане, коремни болки. Хематологичните странични ефекти дължащи се на миелосупресия са по-често анемия и левкопения, по-рядко тромбоцитопения. По отношение на бъбрека, ММФ може да предизвика хематурия и по-рядко да доведе до тубулна некроза. Електролитните нарушения се манифестират най-често с хиперфосфатемия и хипокалиемия, по-рядко се среща хиперкалиемия. ММФ се свързва с неуспешни бременности и конгенитални малформации. Също така може да има повишен риск от развитие на лимфом и от инфекции (цитомегаловирусни, гъбични инфекции, уроинфекции, респираторни инфекции, включително пневмонии, херпес симплекс, херпес зостер). Съобщава се за случаи на JC-вирус асоциирана прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия при пациенти със СЛЕ, които са били лекувани с ММФ. Всички тези съображения трябва да се имат предвид, при взимане на решение за лечение с ММФ при пациенти с иМГН.

2.6 Ритуксимаб

Ритуксимаб е продукт на генното инженерство, химерно мише/човешко моноклонално антитяло, представляващо гликозилиран имуноглобулин с човешки IgG1 константни участъци и миши последователности в леките и тежките вериги на вариабилните участъци. От новите препарати, изследвани за лечение на иМГН, Ритуксимаб се явява най-вероятният кандидат за включване в официалните схеми на лечение. Макар и все още да предстои изпитването му в рандомизирани контролирани проучвания и да липсват дългосрочни данни, са положени важни основи относно използването му, след първото съобщение за прилагането му в лечението на иМГН през 2002 г. (153). Повечето от публикуваните до момента опити с Ритуксимаб, са от неконтролирани пилотни проучвания или клинични серии от два центъра в

Бергамо, Италия и Майо Клиник в САЩ (21, 153-159). Използвани са няколко протокола при лечението на иМГН:

1. Четири ежеседмични дози от 375 mg/m^2 , което е стандартната дозировка при лечението на лимфоми.
2. Две дози от 1000 мг през две седмици, което е стандартната дозировка при лечението на ревматоиден артрит.
3. Протокол, при който дозата се титрира, според броя на циркулиращите В-лимфоцити (155).

Фармакокинетиката на Ритуксимаб при пациенти с нефрозен синдром се различава от тази при пациенти без протеинурия, лекувани по същите протоколи (157), което поставя интересни въпроси относно оптималния дозов режим при иМГН. В сравнение с пациенти без протеинурия, при пациенти с нефрозен синдром нивата на Ритуксимаб са по-ниски и възстановяването на В-лимфоцитите експресиращи CD20, обичайно настъпва по-рано. Въпреки това, при пациентите с нефрозен синдром, четири дозовата схема за лимфом и дву-дозовата схема за ревматоиден артрит изглежда имат подобна ефективност, въпреки по-бързото възстановяване на В-лимфоцитите след дву-дозово приложение (158). В съответствие с тези заключения, скорошен ретроспективен анализ на съхранени серумни проби, не е показал видими разлики в прогресивното намаляване нивата на анти-PLA2R при двата дозови режима (160). Независимо от прилаганата схема, протеинурията намалява бавно и ремисия може да настъпи да две години след лечението. Beck et al. показват, че след приложение на Ритуксимаб, средното време за достигане на неоткриваеми нива на анти-PLA2R е девет месеца (1-18 месеца) (160). Това може да обясни забавянето на ремисиите, защото намаляването на нивата на антителата могат да предшестват редуцията на протеинурията с месеци.

Интересно е да се отбележи, че ремисии продължават да настъпват доста след края на лечението с Ритуксимаб или алкилиращи цитостатици – пълни ремисии могат да бъдат наблюдавани 12 месеца след приключване на лечението. Това контрастира с наблюденията след Циклоспорин или Такролимус, при които обичайно не се наблюдават допълнителни ремисии след края на лечението. Трудно е да се прогнозира процента на рецидиви след лечение с Ритуксимаб, при наличието на ограничени дългосрочни данни. Съществуват две публикувани проучвания, при които пациентите са проследявани до 24 месеца (156,158) и при тях не са наблюдавани чести рецидиви (6% и 13%, съответно). Очаква се, че бъдещи проучвания, с удължен период на проследяване ще осигурят повече информация, като тези данни могат да помогнат при взимането на решение за ролята и времето на следващ курс на лечение. Към момента няма приети правила относно повторното лечение и изследователите са приели различни подходи. В едно проучване Ferivenza et al. са прилагали повторен курс на лечение с Ритуксимаб след 6 месеца, само ако има възстановяване на броя на В-лимфоцитите (В-лимфоцити ≥ 15 μ л) и пациентите са имали протеинурия от нефрозен порядък (157). В друго проучване от същия център, всички пациенти са провели втори курс на лечение след 6 месеца, независимо от клиничния статус (158). Remuzzi et al., са приложили следващ курс Ритуксимаб (с еднократни дози от 375 мг/м²), когато е имало доказателства за рецидив на протеинурия от нефрозен характер, а не като емпирично повтаряне на лечението (155). Не е ясно, дали емпиричното повтаряне на курса на лечение след 6 месеца или друг определен интервал дава допълнителни ползи по отношение на трайността или броя на ремисиите. В светлината на предварителните наблюдения, че новата поява на анти-PLA2R

антитела в циркулацията предхожда клиничния рецидив на болестта, серии от измерване на нивата на антитялото могат да помогнат за взимане на решение относно повторните курсове на лечение. Ритуксимаб има няколко предимства, допринасящи за привлекателността му. Изглежда че има добра ефективност като монотерапия, и може би има по-добър профил относно страничните ефекти, в сравнение с други препарати (не води до хипертония и не е потенциално нефротоксичен). В противовес на това, дългият период до намаляване на протеинурията може да е проблем при пациенти, които страдат от сериозни усложнения на нефрозния синдром. Комбинирането на Ритуксимаб със съкратен курс на лечение с друг препарат, имащ по-бърз антипротеинуричен ефект (КНИ) е вариант, който е подложен на проучване.

Необходимо е да се познава добре профила на токсичност на Ритуксимаб. Острите реакции при инфузия често са леки и подлежат на лечение – температура, втрисане, сърбеж, кожни обриви. Възможни са обаче значително по-тежки и потенциално фатални реакции – остър респираторен дистрес синдром, бронхоспазъм, ангиоедем, шок и миокарден инфаркт. Наблюдават се и потенциално фатални кожно-лигавични реакции, като Stevens–Johnson синдром и токсична епидермолиза. Тежките инфекции не са чести и се наблюдават при 1-2% от пациентите. Значителна загриженост предизвикват съобщенията за редки случаи на опустошително демиелинизиращо заболяване на централната нервна система – прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия, проявяваща се със симптоми на промени в психическото състояние, очни симптоми, моторен дефицит и атаксия. Трябва да се отбележи, че тя обичайно се проявява, когато приложението на Ритуксимаб е част от имunosупресивна схема с повече от един медикамент.

В заключение може да се каже, че профилът на Ритуксимаб при гломерулни заболявания не е добре познат, особено ако се налагат повтарящи се курсове на лечение. Необходими са контролирани проспективни проучвания, които да сравнят ефикасността и токсичността на Ритуксимаб спрямо КНИ и цитотоксични медикаменти. Необходими са повече данни, които да изяснят ролята на Ритуксимаб при пациенти с влошена или намаляваща бъбречна функция и ефектите на Ритуксимаб върху крайни ефекти като диализа и смърт.

2.7 АКТХ

Адренкортикотропният хормон (АКТХ) е един от новите агенти, проучвани за лечението на иМГН, макар и със сигурност да не е ново лекарство. В исторически план, АКТХ е бил използван още преди десетилетия за лечението на нефрозен синдром, както и при различни възпалителни и автоимунни заболявания. По-късно, този парентерален медикамент губи благоразположението си, когато са признати по-големите клинични ползи от пероралните кортикостероиди. Употребата му е подновена, след като Berg et al. Наблюдават намаление на протеинурията, когато АКТХ е прилаган за понижаване на холестерола при пациенти с иМГН (161). Първоначалният опит с АКТХ е в Европа, с използването на АКТХ тетракосактид – синтетична депо лекарствена форма. Данните са противоречиви. Няколко малки клинични серии съобщават за редукция на протеинурията при пациенти с иМГН, като много от тях са били рефрактерни на други терапии (162-165). Малко мултицентрово рандомизирано проучване на Ponticelli et al., сравнява ефикасността на 6 месечно лечение с алкилиращи цитостатици и кортикостероиди в алтернираща схема, спрямо мускулни приложения на тетракосактрин за 1 година (1 мг два пъти седмично)(166). Не

са наблюдавани значими разлики в първоначалния общ процент ремисии между двете групи (93% срещу 87%, съответно), нито при крайното проследяване след 21 месеца (75% срещу 87%, съответно). Важно е да се отбележи, че тези пациенти не са били лекувани преди това, имали са запазена бъбречна функция и ниска до умерена протеинурия (5-6 г/дн), като всички тези фактори могат да доведат до прекалено оптимистичен възглед по отношение на процента на ремисии. Резултатите не са били толкова благоприятни в скорошно проспективно проучване от Холандия, при което високо-рискови пациенти с иМГН са били лекувани с тетракосактрин (167). Прието е, че пациентите са с висок риск от прогресия на базата на повишени нива на уринен $\beta 2$ микроглобулин и високостепенна протеинурия. След 9 месечно лечение само 44% от пациентите достигат до ремисия и процентът на рецидиви е бил висок (43%). Други изследователи съобщават за подобни високи проценти на рецидиви след прекратяване на лечението, най-вече след кратки терапевтични курсове (161). Друга лекарствена форма на АКТХ – кортикотропин – естествен високо пречистен гел, е налична в САЩ. В ретроспективно проучване на кортикотропин при протеинурични гломерулни заболявания, 9 от 11 (82%) пациенти с иМГН са достигнали до ремисия (трима до пълна и шестима до частична). Пълни ремисии са настъпили при пациенти с относително ниска начална протеинурия (2.6-4.8 г/дн). Интерпретацията на данните е ограничена, поради това, че проучването е неконтролирано, използвани са различни схеми на дозиране, възможен е остатъчен ефект от прилагани преди това имunosупресори и периодът на проследяване е кратък (след приключване на периода на активно лечение).

Механизмите, по които АКТХ упражнява антипротеинуричния си ефект не са изяснени. Изглежда че множество механизми допринасят за това

и може да се включват едновременно имунно-медиирани и имунно-независими механизми (168). Смята се, че ефектите не са медиирани от индукцията на ендогенен кортизол от надбъбречните жлези, тъй като приложението на кортикостероиди като монотерапия не е ефективно при иМГН. Въпреки това е възможно АКТХ –индуцираното повишение на нивата на ендогенните стероиди да има различно действие от оралните стероидни препарати (163). В последно време, вниманието е насочено върху възможен директен ефект на АКТХ върху подоцитите, тъй като е идентифицирана експресия на един от естествените рецептори към ендогенен АКТХ (меланокортинов рецептор-1) в тъкан от човешки бъбрек, най вече върху подоцитите (165). В подкрепа на тази теория, експериментални доказателства при модел на мембранозна болест при плъхове, показват че лечение с агонист на меланокортинов рецептор-1 намалява протеинурията и подобрява морфологията на подоцитите в сравнение нелекувани плъхове (165). Опитът с АКТХ, най вече в САЩ е все още в прекалено ранен стадий, за да може това лечение да бъде използвано извън клинични проучвания. Страничните ефекти на АКТХ включват нарушен глюкозен толеранс, задръжка на течности, хипертония, бронзова оцветка на кожата, замайване и обща отпадналост, всички от които преминават след преустановяване на лечението.

ОБОБЩЕНИЕ

Мембранозният гломерулонефрит е отдавна известно заболяване. През годините са се задълбочили познанията върху патогенезата и хистоморфологичните промени при различните стадии, съставени са схеми и алгоритми за лечение, включващи разнообразни имуносупресивни агенти.

Въпреки това, не малка част от болните не успяват да постигнат клинично-лабораторна ремисия и заболяването прогресира до терминален стадий на бъбречна недостатъчност. Също така, използваните за лечение медикаменти крият висок риск от развитие на сериозни странични ефекти, включително захарен диабет, неоплазми, стерилитет, тежки инфекции. Продължава търсенето на нови, алтернативни медикаменти с добър ефект по отношение на бъбречната преживяемост и по-малко нежелани реакции. Доказването на ефикасността и безопасността им изисква провеждането на рандомизирани контролирани проучвания, което отнема години. Дотогава е необходимо оптимизиране и индивидуализиране на съществуващите схеми на лечение, за постигане на максимална ефективност при минимизиране на страничните ефекти.

ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

ЦЕЛ: ДА СЕ ОЦЕНИ ЕФЕКТА ОТ ПРИЛАГАНИТЕ ТЕРАПЕВТИЧНИ СХЕМИ ПРИ ПАЦИЕНТИ С МОРФОЛОГИЧНО ДОКАЗАНА МЕМБРАНОЗНА НЕФРОПАТИЯ.

ЗАДАЧИ

1. Клинично протичане на МГН в зависимост от пола и възрастта.
2. Корелация между хистологичен стадий и еволюция на болестта.
3. Клинично протичане на МГН при болни със ЗД Тип 2 в сравнение със стероиден.
4. Оценка на бъбречната функция преди и след лечението при различните групи.
5. Изграждане на терапевтичен алгоритъм.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

1. МАТЕРИАЛ

За периода 01.2009 – 01.2017 са изследвани 92 пациенти с хистологично доказан мембранозен гломерулонефрит на средна възраст 54.37 години \pm 15.37, 18-77 години – 56 мъже и 36 жени.

Двадесет от болните (11 мъже и 9 жени), не са включени в статистическите изчисления, поради недостатъчно дълго проследяване.

Остават 72 болни разпределени както следва в следните групи.

Таблица №1 – разпределение по пол

Пол	N	%	Възраст			
			Mean	SD	Min	Max
Мъже	45	62,5	53,51	14,233	18	77
Жени	27	37,5	50,96	13,710	21	68
Общо	72	100,0	52,56	13,997	18	77

Таблица №2 – разпределение по възраст

Възрастова група	N	%
≤ 35 г.	11	15,3
36-65 г.	46	63,9
> 65 г.	15	20,8
Общо	72	100,0

Болните са проследявани за период, не по-малък от 12 месеца. В рамките на проследявания период, за целите на настоящото проучване термините «ремисия» и «рецидив» са дефинирани както следва: непълна ремисия – нормални стойности на общ белтък и албумин, протеинурия 2.0-0.2 г/24 часа и намаляване на протеинурията с не по-малко от 50% от пиковата ѝ стойност; пълна ремисия - нормални стойности на общ белтък и албумин, протеинурия под 0.2 г/24 часа; рецидив – повишаване на протеинурията над 2.0 г/24 часа, след достигане на каквато и да е ремисия.

Наличната информация е въведена и систематизирана във вид на компютърна база данни (Microsoft Office Excel)

2. МЕТОДИ НА ИЗСЛЕДВАНЕ

- 2.1. *Анамнеза* – На всички пациенти беше снета подробна анамнеза – анамнеза за първа клинична изява на симптомите на заболяването, предшестваща влошена бъбречна функция, инфекции, информация за прием на медикаменти, минали и придружаващи заболявания; фамилна анамнеза за генетични болести и вродени малформации.
- 2.2. *Физикален статус* - на всички участници е снет пълен физикален статус. Измерване на артериалното налягане с анероиден сфигмоманометър в седнало положение след поне 5 минутен покой, трикратно. На всички участници се измериха ръст (см) и телесно тегло (кг). Креатининовият клирънс (eGFR) се изчисли по формулата на Modification of Diet in Renal Disease Study Equation for Estimating Glomerular Filtration Rate with Standardized Serum Creatinine Values (MDRD) в mL/min/1.73 m². в (mL/min/1.73m²).
- 2.3. *Клинико-лабораторни методи* - Взети са венозна кръв и урина при стандартни условия и чрез стандартизирани методи. Изследвани са общ белтък, албумин, серумен креатинин, урея. Количествена протеинурия е изследвана в 24-урина, като стойностите са в грама/24 часа.
- 2.4. *Абдоминална ехография* - Ултразвуково изследване: на всички участници в проучването се осъществи В-мод абдоминална ехография с апарат ESAOTE-MYLAB-60 и АЛОКА. Изследването се провежда на гладно, първоначалното положение на пациента на кушетката е по гръб, след което поетапно се оглежда и в странично

положение и по корем. Оценката на тежестта на промените се извърши от няколко високо квалифицирани специалисти. На всички участници в проекта се определиха ехографски следните параметри: надлъжен размер на бъбреците, дебелина на бъбречният паренхим, видимост на пирамиди и ехогенност на бъбречния кортекс. Промените в последния показател се стадират в четири степени: 0-ва степен на ехогенност (нормална ехогенност); 1-ва степен- леко повишена ехогенност спрямо черния дроб; 2-ра степен на умерено повишена ехогенност; 3-та степен-трудно се отличава паренхим от ренален синус.

- 2.5. *Пункционна бъбречна биопсия* – При всички пациенти е осъществена перкутанна пункционна бъбречна биопсия (ПББ) след подписано информирано съгласие. Бъбречната биопсия е проведена с автоматична система Gun и биопсична игла G 16/20, на сляпо, при предварителна ултразвукова локализация на левия бъбрек. Всеки материал от бъбречната биопсия е оцветен с хематоксилин-еозин, Конго-червено (за изключване на амилоидоза) и е осъществено имунофлуоресцентно изследване. При необходимост е осъществена и електронна микроскопия. При всички болни е хистологично верифициран мембранозен гломерулонефрит.
- 2.6. *Статистически методи* – данните за количествените променливи с параметрично разпределение са представени със средни стойности и стандартно отклонение ($M \pm SD$), а непараметрично разпределените променливи – с медиана и интреквартилен размах ($Me; IQR$). Данните от проучването са обработени със софтуерни статистически

пакети SPSS v. 13.0 IBM и EXEL for Windows. Използвани са следните статистически методи:

1.) Дескриптивна статистика

- средна аритметична, медиана – мерки за оценка на централната тенденция;
- стандартно отклонение – мярка за оценка на разсейването;
- честотни таблици - абсолютни честоти – броят на единиците в отделно взета група; относителни честоти – броят на единиците в отделно взета група отнесен към общия брой единици в съвкупността;
- графично представяне на резултатите - стълбовидни и бокс-плот диаграми-за представяне на обобщаващи статистически характеристики, секторни диаграми-представяне на относителни честоти.

2.) Тест на Колмогоров-Смирнов при една извадка (One-Sample Kolmogorov-Smirnov test) или тест на Шапиро-Уйлк (Shapiro-Wilk test) – за сравнение на формата на честотните разпределения на количествените променливи с формата на нормалното разпределение.

3.) Хи-квадрат тест (Chi-square test) или точен тест на Фишер (Fisher's exact test) – за изследване на зависимости между описателни (категорийни) данни с две или повече категории. Теста се основава на кръстосана таблица (таблица на спрегнатост)

4.) Дисперсионен анализ при повторни измервания (Repeated Measures ANOVA) - проверка за равенство на средните на повече от две групи при нормално разпределение на изследваната променлива.

5.) Тест за множествени сравнения (Post Hoc Test – Sidak). Приложен е след ANOVA за подвойкови сравнения на повторните измервания.

6.) Непараметричен тест на Фридман (Friedman test) – сравняване на повече от две зависими групи (повторни измервания), при рангови данни или когато формата на честотното разпределение е различна от формата на нормалното разпределение

7.) Непараметричен тест на Кръскал-Уолис (Kruskal-Wallis test) при сравняване на повече от две независими групи – използва се при рангови данни или когато формата на честотното разпределение е различна от формата на нормалното разпределение.

8.) Непараметричен тест на Ман-Уитни (Mann-Whitney test) при сравняване на две независими групи – използва се при рангови данни или когато формата на честотното разпределение е различна от формата на нормалното разпределение.

Използваното критично ниво на значимост е $\alpha=0,05$. Съответната нулева хипотеза се отхвърля, когато Р стойността (P-value) е по-малка от α .

При статистическата обработка на данните за избягване на прекалено малките групи и по-висока статистическа достоверност, хистологичните стадии на МГН са групирани условно в три групи – начален (включващ 1ви и 1 към 2 стадии), среден (2ри стадий) и напреднал (включващ 2 към 3 и 3ти стадии).

2.7. *Други изследвания* – мембранозният гломерулонефрит е верифициран като първичен или вторичен след провеждане на изследвания за доказване или отхвърляне наличието на неоплазми (фиброгастроскопия (ФГС), фиброколоноскопия (ФКС), рентгенография на бели дробове, гинекологичен преглед за жените и изследване на PSA при мъжете), системни заболявания (имунологични изследвания, клинични данни), хепатит (HBs-антиген, anti-HCV)

РЕЗУЛТАТИ

1. Възрастово-полова структура

1.1 Пол

От изследваните 72 пациенти, 45 (62.5%) са мъже и 27 (37.5%) са жени. Отбелязва се лек превес на мъжкия пол спрямо женския (табл.№3, фиг. №3).

Табл. №3 Разпределение по пол

Пол	N	%	Възраст			
			Mean	SD	Min	Max
Мъже	45	62,5	53,51	14,233	18	77
Жени	27	37,5	50,96	13,710	21	68
Общо	72	100,0	52,56	13,997	18	77

Фиг. №3 Разпределение по пол



При пациентите от женски пол се наблюдава сигнификантно по-ниска протеинурия както при изявата на болестта, така и при последващите измервания.

Табл. №4 Протеинурия в зависимост от пола

Показател	Група	N	Mean	Median	SD	Min	Max	U	p
протеинурия1	Мъже	45	9,82	8,00	5,91	1,00	26,00	412,0	0,022
	Жени	27	7,04	6,00	5,47	1,00	27,00		
протеинурия2	Мъже	45	5,84	5,00	4,01	0,00	15,00	301,0	<0,001
	Жени	27	2,78	2,00	2,41	0,00	9,00		
протеинурия3	Мъже	45	4,67	3,00	4,69	0,00	19,00	351,0	0,002
	Жени	27	1,85	1,00	1,96	0,00	7,00		
протеинурия4	Мъже	45	3,69	2,00	5,20	0,00	27,00	385,5	0,008
	Жени	27	1,52	0,00	2,49	0,00	9,00		

Подобна зависимост от пола се забелязва и при нивата на общия белтък и албумина (табл. №5 и №6).

Табл. №5 Нива на общ белтък в зависимост от пола

Показател	Група	N	Mean	Median	SD	Min	Max	U	p
общ белтък1	Мъже	45	49,36	49,00	7,80	37,00	74,00	477,0	0,128
	Жени	27	52,52	52,00	8,16	38,00	69,00		
общ белтък2	Мъже	45	54,20	55,00	7,75	41,00	70,00	355,5	0,003
	Жени	27	60,56	59,00	7,24	45,00	75,00		
общ белтък3	Мъже	45	57,47	58,00	8,83	38,00	72,00	413,5	0,024
	Жени	27	62,22	64,00	7,23	44,00	73,00		
общ белтък4	Мъже	45	60,60	63,00	10,01	39,00	80,00	532,5	0,382
	Жени	27	63,04	62,00	8,05	46,00	78,00		

Табл. №6 Нива на албумин в зависимост от пола

Показател	Група	N	Mean	Median	SD	Min	Max	U	p
албумин1	Мъже	45	24,00	24,00	7,19	10,00	40,00	464,0	0,095
	Жени	27	27,04	27,00	7,33	10,00	40,00		
албумин2	Мъже	45	29,51	30,00	6,27	14,00	40,00	317,0	0,001
	Жени	27	35,22	36,00	5,88	25,00	43,00		
албумин3	Мъже	45	32,98	34,00	6,34	16,00	44,00	438,5	0,049
	Жени	27	36,07	37,00	4,46	27,00	44,00		
албумин4	Мъже	45	35,20	36,00	7,76	15,00	48,00	528,5	0,357
	Жени	27	37,15	38,00	5,33	25,00	47,00		

Няма съществена разлика в eGFR при мъже и жени (табл. №7).

Табл. №7 Стойности на eGFR в зависимост от пола

Показател	Група	N	Mean	Median	SD	Min	Max	U	p
eGFR1	Мъже	45	70,64	65,00	31,60	6,00	132,00	581,0	0,758
	Жени	27	67,37	73,00	33,76	4,00	134,00		
eGFR2	Мъже	45	70,87	78,00	31,64	9,00	129,00	538,0	0,419
	Жени	27	65,37	63,00	24,01	14,00	109,00		
eGFR3	Мъже	45	73,62	76,00	32,26	13,00	153,00	514,5	0,279
	Жени	27	66,37	68,00	27,47	13,00	127,00		
eGFR4	Мъже	45	66,38	62,00	29,46	5,00	121,00	578,0	0,731
	Жени	27	67,96	77,00	32,02	8,00	121,00		

По отношение на ремисиите на заболяването няма съществена разлика между половете за достигане до каквато и да е ремисия. Пълните ремисии се срещат сигнификантно по-често при женския пол, докато при мъжете са по-чести непълните ремисии. Малко по-висока е и честотата при мъжете недостигащи изобщо ремисия – 18%, спрямо 11% при жените (табл. №8).

Табл. № 8 Ремисии при двата пола

ремисия	Статистика	Мъже	Жени	Общо	p
Не	N	8	3	11	0.030
	%	17.8%	11.1%	15.3%	
Непълна	N	23	7	30	
	%	51.1%	25.9%	41.7%	
Пълна	N	14	17	31	
	%	31.1%	63.0%	43.1%	
Общо	N	45	27	72	
	%	100.0%	100.0%	100.0%	

При пациентите достигнали каквато и да било ремисия, честотата на рецидивите не показва корелация с пола (табл. №9).

Табл. № 9 Рецидиви при двата пола

рецидив	Статистика	Мъже	Жени	Общо	р
Не	N	17	12	29	0.797
	%	45.9%	50.0%	47.5%	
Да	N	20	12	32	
	%	54.1%	50.0%	52.5%	
Общо	N	37	24	61	
	%	100.0%	100.0%	100.0%	

1.2 Възраст

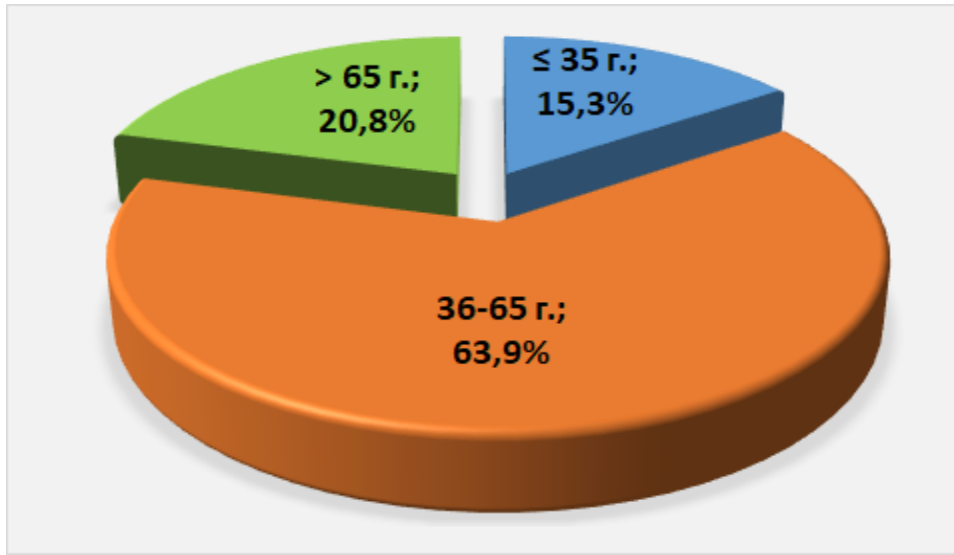
Средната възраст на първоначална изява на заболяването е $52,56 \pm 14$ години, като при мъжете е $53,51 \pm 14,2$ години, а при жените $50,96 \pm 13,7$ години.

Най-често заболяването се изявява за първи път във възрастта 36-65 години (63.9%), като под и над тази възраст процентът на първа изява е приблизително равен (съответно 15.3% и 20.8%). (табл. №10, фиг. №4)

Табл. №10 Възрастова структура

Възрастова група	N	%
≤ 35 г.	11	15,3
36-65 г.	46	63,9
> 65 г.	15	20,8
Общо	72	100,0

Фиг. №4 Възрастова структура



Възрастта в която се извява за първи път МГН не показва статистически значима корелация с нивата на протеинурията (табл. №11), общия белтък (табл. №12), серумния албумин (табл. №13) и бъбречната функция (табл. №14 и №15). Въпреки това, в групата над 65 години се отчита известно намаляване на eGFR (табл. №15), което най-вероятно не е свързано с гломерулната болест, а е проява на физиологичното отпадане на бъбречна функция с възрастта.

Табл. №11 Протеинурия в зависимост от възрастта

Показател	Възрастова група	N	Mean	Median	SD	Min	Max	Chi-Square	p
протеинурия1	≤35	11	9,45	11,00	4,18	3,00	14,00	3,11	0,211
	36-65	46	9,37	8,00	6,65	1,00	27,00		
	>65	15	6,47	7,00	3,58	1,00	16,00		
протеинурия2	≤35	11	3,36	3,00	2,29	0,00	7,00	1,85	0,397
	36-65	46	5,35	4,00	4,34	0,00	15,00		
	>65	15	3,67	4,00	2,13	0,00	7,00		
протеинурия3	≤35	11	2,64	2,00	1,91	0,00	5,00	1,03	0,598
	36-65	46	4,17	2,00	4,75	0,00	19,00		
	>65	15	2,60	2,00	2,77	0,00	9,00		
протеинурия4	≤35	11	2,18	2,00	1,89	0,00	5,00	1,59	0,452
	36-65	46	3,43	1,00	5,31	0,00	27,00		
	>65	15	1,67	1,00	2,41	0,00	8,00		

Табл. №12 Стойности на общ белтък в зависимост от възрастта

Показател	Възрастова група	N	Mean	Median	SD	Min	Max	Chi-Square	p
общ белтък1	≤35	11	49,45	50,00	8,81	37,00	63,00	3,09	0,214
	36-65	46	49,83	50,00	7,82	38,00	74,00		
	>65	15	53,53	54,00	7,91	41,00	66,00		
общ белтък2	≤35	11	60,45	59,00	8,42	44,00	75,00	3,20	0,202
	36-65	46	56,22	57,50	8,19	41,00	71,00		
	>65	15	54,87	54,00	7,30	44,00	69,00		
общ белтък3	≤35	11	62,82	66,00	7,24	50,00	70,00	3,05	0,218
	36-65	46	58,00	60,00	8,79	38,00	71,00		
	>65	15	60,47	57,00	8,18	49,00	73,00		
общ белтък4	≤35	11	65,09	66,00	6,92	50,00	72,00	2,27	0,322
	36-65	46	60,83	63,00	9,43	39,00	80,00		
	>65	15	61,00	62,00	10,50	45,00	80,00		

Табл. №13 Стойности на албумина в зависимост от възрастта

Показател	Възрастова група	N	Mean	Median	SD	Min	Max	Chi-Square	p
албумин1	≤35	11	23,73	22,00	8,24	10,00	38,00	5,17	0,075
	36-65	46	24,30	24,50	7,36	10,00	40,00		
	>65	15	28,73	28,00	5,74	19,00	40,00		
албумин2	≤35	11	34,27	35,00	6,21	24,00	43,00	2,38	0,305
	36-65	46	31,37	32,00	7,09	14,00	43,00		
	>65	15	30,60	29,00	5,55	22,00	42,00		
албумин3	≤35	11	35,82	37,00	4,71	29,00	42,00	1,21	0,546
	36-65	46	33,59	35,00	6,54	16,00	44,00		
	>65	15	34,60	35,00	4,24	26,00	40,00		
албумин4	≤35	11	38,18	38,00	5,69	25,00	46,00	1,22	0,542
	36-65	46	35,61	37,00	7,60	15,00	48,00		
	>65	15	35,27	35,00	5,74	25,00	42,00		

Табл. №14 Стойности на креатинина в зависимост от възрастта

Показател	Възрастова група	N	Mean	Median	SD	Min	Max	Chi-Square	p
креатинин1	≤35	11	125,45	99,00	82,73	51,00	340,00	0,56	0,755
	36-65	46	111,48	88,50	61,62	57,00	368,00		
	>65	15	161,40	105,00	183,55	56,00	790,00		
креатинин2	≤35	11	177,18	97,00	191,74	58,00	700,00	0,95	0,622
	36-65	46	119,28	88,00	98,37	55,00	601,00		
	>65	15	119,87	98,00	61,55	63,00	295,00		
креатинин3	≤35	11	126,55	85,00	104,39	57,00	417,00	1,81	0,404
	36-65	46	114,13	87,00	78,60	50,00	449,00		
	>65	15	126,53	98,00	69,08	66,00	333,00		
креатинин4	≤35	11	158,18	100,00	180,87	55,00	679,00	1,44	0,486
	36-65	46	139,11	95,50	162,81	56,00	1078,00		
	>65	15	125,67	115,00	47,61	57,00	202,00		

Табл. №15 Стойности на eGFR в зависимост от възрастта

Показател	Възрастова група	N	Mean	Median	SD	Min	Max	Chi-Square	p
eGFR1	≤35	11	73,64	55,00	46,55	4,00	134,00	1,17	0,556
	36-65	46	70,93	73,00	27,79	16,00	125,00		
	>65	15	61,67	58,00	33,96	6,00	132,00		
eGFR2	≤35	11	72,36	78,00	39,59	9,00	129,00	1,83	0,400
	36-65	46	70,41	74,50	27,45	9,00	126,00		
	>65	15	61,27	53,00	25,14	19,00	108,00		
eGFR3	≤35	11	82,82	91,00	40,66	15,00	153,00	3,73	0,155
	36-65	46	72,17	69,50	28,98	13,00	130,00		
	>65	15	58,27	52,00	23,83	17,00	99,00		
eGFR4	≤35	11	77,91	79,00	38,15	9,00	121,00	3,51	0,173
	36-65	46	67,65	67,50	29,18	5,00	121,00		
	>65	15	56,87	58,00	25,56	28,00	101,00		

Изследваните болни имат следните придружаващи заболявания: артериална хипертония - 65 болни (90.35%), захарен диабет - 23 пациенти (32%), като при 9 от тях (12.5%) захарният диабет предшества гломерулното заболяване,

а при 14 (19.5%) се развива в хода на лечението. Със системен лупус са 8 болни (11.1%), хепатит 3 (4.2%).

2. Първични и вторични гломерулонефрити

При изследваните от нас болни, се наблюдава значителен превес на вторичните форми при женския пол (табл. №16).

Табл. №16 Първичен и вторичен МГН според пола

Пол	Статистика	Първичен	Вторичен	Общо	р
Мъже	N	42	3	45	0,034
	%	67,7%	30,0%	62,5%	
Жени	N	20	7	27	
	%	32,3%	70,0%	37,5%	
Общо	N	62	10	72	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Това най-вероятно се дължи на факта, че болните при които е доказано, че вторичният МГН е на базата на неопластично заболяване са насочени за лечение на основната болест и са изгубени от проследяването.

Не се наблюдава статистически значима разлика между първичните и вторичните форми според възрастта на първа изява на заболяването (табл. №17).

Табл. №17 Първичен и вторичен МГН според възрастта

Възрастова група	Статистика	Първичен	Вторичен	Общо	р
<=35	N	8	3	11	0,098
	%	12,9%	30,0%	15,3%	
36-65	N	39	7	46	
	%	62,9%	70,0%	63,9%	
>65	N	15	0	15	
	%	24,2%	0,0%	20,8%	
Общо	N	62	10	72	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Няма значими разлики в количествената протеинурия (табл. №18), нивата на общ белтък (табл. №19) и албумин (табл. №20), креатинина (табл. №21) и eGFR (табл. №22) при първичният и вторичен МГН, при всяко от направените измервания.

Табл. №18 Протеинурия при първичен и вторичен МГН

Показател	Група	N	Mean	Median	SD	Min	Max	U	р
протеинурия1	Първичен	62	8,68	8,00	5,61	1,00	26,00	308,5	0,980
	Вторичен	10	9,40	7,00	7,60	1,00	27,00		
протеинурия2	Първичен	62	4,81	4,00	3,83	0,00	15,00	267,5	0,486
	Вторичен	10	4,00	3,00	3,59	1,00	11,00		
протеинурия3	Първичен	62	3,87	2,00	4,32	0,00	19,00	249,5	0,318
	Вторичен	10	2,00	2,00	1,89	0,00	7,00		
протеинурия4	Първичен	62	3,15	1,00	4,75	0,00	27,00	231,0	0,188
	Вторичен	10	1,20	0,50	1,48	0,00	4,00		

Табл. №19 Стойности на общия белтък при първичен и вторичен МГН

Показател	Група	N	Mean	Median	SD	Min	Max	U	p
общ белтък1	Първичен	62	50,81	51,00	8,33	37,00	74,00	285,0	0,683
	Вторичен	10	48,90	50,50	5,90	38,00	57,00		
общ белтък2	Първичен	62	56,27	58,00	8,15	41,00	75,00	281,0	0,636
	Вторичен	10	58,50	56,00	8,13	48,00	70,00		
общ белтък3	Първичен	62	59,13	61,00	8,72	38,00	73,00	302,5	0,903
	Вторичен	10	60,00	58,00	7,66	50,00	71,00		
общ белтък4	Първичен	62	61,15	62,50	9,70	39,00	80,00	260,5	0,420
	Вторичен	10	63,80	64,50	6,63	52,00	72,00		

Табл. №20 Стойности на албумина при първичен и вторичен МГН

Показател	Група	N	Mean	Median	SD	Min	Max	U	p
албумин1	Първичен	62	25,23	26,00	7,36	10,00	40,00	297,0	0,832
	Вторичен	10	24,60	24,00	7,62	10,00	39,00		
албумин2	Първичен	62	31,61	32,00	6,76	14,00	43,00	307,0	0,961
	Вторичен	10	31,90	31,00	6,57	23,00	43,00		
албумин3	Първичен	62	34,23	36,00	6,22	16,00	44,00	248,5	0,316
	Вторичен	10	33,60	34,50	2,99	28,00	37,00		
албумин4	Първичен	62	35,79	37,50	7,26	15,00	48,00	305,0	0,935
	Вторичен	10	36,80	36,50	4,98	30,00	48,00		

Табл. №21 Стойности на креатинина при първичен и вторичен МГН

Показател	Група	N	Mean	Median	SD	Min	Max	U	p
креатинин1	Първичен	62	127,40	93,00	104,74	51,00	790,00	207,0	0,093
	Вторичен	10	103,00	74,00	84,94	51,00	340,00		
креатинин2	Първичен	62	133,03	92,50	117,92	55,00	700,00	239,5	0,251
	Вторичен	10	98,60	87,50	56,61	58,00	255,00		
креатинин3	Първичен	62	123,27	90,00	84,09	56,00	449,00	205,5	0,089
	Вторичен	10	89,70	76,00	41,30	50,00	169,00		
креатинин4	Първичен	62	144,71	106,00	157,55	56,00	1078,00	245,0	0,290
	Вторичен	10	105,20	83,50	58,56	55,00	243,00		

Табл. №22 Стойности на eGFR при първичен и вторичен МГН

Показател	Група	N	Mean	Median	SD	Min	Max	U	p
eGFR1	Първичен	62	68,47	64,50	30,77	6,00	134,00	257,5	0,393
	Вторичен	10	75,30	94,00	41,65	4,00	126,00		
eGFR2	Първичен	62	67,60	72,00	29,16	9,00	129,00	249,0	0,320
	Вторичен	10	76,30	71,50	27,96	22,00	117,00		
eGFR3	Първичен	62	68,60	69,00	29,31	13,00	153,00	214,0	0,118
	Вторичен	10	85,20	86,50	35,80	34,00	130,00		
eGFR4	Първичен	62	65,94	62,50	30,26	5,00	121,00	268,0	0,494
	Вторичен	10	73,40	74,50	30,84	23,00	119,00		

Хистологичният стадий в който се открива заболяването не показва корелация с това, дали се касае за първичен или вторичен МГН (табл. №23).

Табл. №23 Хистологични стадии при първичен и вторичен МГН

Стадий	Статистика	Първичен	Вторичен	Общо	p
1	N	30	4	34	0,909
	%	48,4%	40,0%	47,2%	
2	N	17	3	20	
	%	27,4%	30,0%	27,8%	
3	N	15	3	18	
	%	24,2%	30,0%	25,0%	
Общо	N	62	10	72	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

По отношение на провежданото лечение няма статистически значима разлика в използваните агенти при лечението на първичните и вторичните форми (табл. № 24-27).

Табл. №24 Лечение с КС при първичен и вторичен МГН

Кортикостероиди	Статистика	Първичен	Вторичен	Общо	р
Не	N	2	0	2	1,000
	%	3,2%	0,0%	2,8%	
и.в. и п.о.	N	43	7	50	
	%	69,4%	70,0%	69,4%	
само п.о	N	17	3	20	
	%	27,4%	30,0%	27,8%	
Общо	N	62	10	72	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Табл. №25 Лечение с Циклоспорин при първичен и вторичен МГН

Циклоспорин	Статистика	Първичен	Вторичен	Общо	р
Не	N	52	10	62	0,338
	%	83,9%	100,0%	86,1%	
Да	N	10	0	10	
	%	16,1%	0,0%	13,9%	
Общо	N	62	10	72	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Табл. №26 Лечение с ММФ при първичен и вторичен МГН

Микофенолат	Статистика	Първичен	Вторичен	Общо	р
Не	N	60	8	68	0,090
	%	96,8%	80,0%	94,4%	
Да	N	2	2	4	
	%	3,2%	20,0%	5,6%	
Общо	N	62	10	72	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Табл. №27 Лечение с Хлорамбуцил при първичен и вторичен МГН

Хлорамбуцил	Статистика	Първичен	Вторичен	Общо	р
Не	N	58	10	68	1,000
	%	93,5%	100,0%	94,4%	
Да	N	4	0	4	
	%	6,5%	0,0%	5,6%	
Общо	N	62	10	72	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Изключение прави приложението на Имуран (Азатиоприн), който се прилага предимно при лечението на вторичната мембранозна нефропатия (табл. №28).

Табл. №28 Лечение с Имуран при първичен и вторичен МГН

Имуран	Статистика	Първичен	Вторичен	Общо	р
Не	N	56	5	61	0,006
	%	90,3%	50,0%	84,7%	
Да	N	6	5	11	
	%	9,7%	50,0%	15,3%	
Общо	N	62	10	72	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

При пациентите лекувани с Циклофосфамид, начинът на приложение (орално или интравенозно), както и приложените кумулативни дози не зависят от това дали се касае за първичен или вторичен гломерулонефрит (табл. №29 и №30).

Табл. №29 Път на приложение на Циклофосфамид при първичен и вторичен МГН

Циклофосфамид	Статистика	Първичен	Вторичен	Общо	р
Не	N	4	1	5	0,861
	%	6,5%	10,0%	6,9%	
и.в. и п.о.	N	6	1	7	
	%	9,7%	10,0%	9,7%	
само и.в.	N	50	8	58	
	%	80,6%	80,0%	80,6%	
само п.о.	N	2	0	2	
	%	3,2%	0,0%	2,8%	
Общо	N	62	10	72	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Табл. №30 Кумулативни дози на Циклофосфамид при първичен и вторичен МГН

Дози	Статистика	Първичен	Вторичен	Общо	р
<3500	N	25	4	29	1,000
	%	40,3%	40,0%	40,3%	
3550-7000	N	23	4	27	
	%	37,1%	40,0%	37,5%	
7050-10000	N	5	1	6	
	%	8,1%	10,0%	8,3%	
>10000	N	9	1	10	
	%	14,5%	10,0%	13,9%	
Общо	N	62	10	72	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Процента на пълните и непълни ремисии, както и този на рецидивите е подобен при първичните и вторичните форми (табл. №31 и №32).

Табл. №31 Ремисии при първичен и вторичен МГН

ремисия	Статистика	Първичен	Вторичен	Общо	р
Не	N	11	0	11	0,349
	%	17,7%	0,0%	15,3%	
Непълна	N	26	4	30	
	%	41,9%	40,0%	41,7%	
Пълна	N	25	6	31	
	%	40,3%	60,0%	43,1%	
Общо	N	62	10	72	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Табл. №32 Рецидиви при първичен и вторичен МГН

рецидив	Статистика	Първичен	Вторичен	Общо	р
Не	N	23	6	29	0,496
	%	45,1%	60,0%	47,5%	
Да	N	28	4	32	
	%	54,9%	40,0%	52,5%	
Общо	N	51	10	61	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

3. Мембранозен гломерулонефрит и захарен диабет

От пациентите с наличие на захарен диабет, такъв предхождащ гломерулната болест се наблюдава само при мъжете. При пациентите със захарен диабет развил се в хода на терапията няма разлика между мъжки и женски пол (табл. №33).

Табл. №33 Захарен диабет при МГН според пола

Пол	Статистика	Захарен диабет			Общо	p
		Не	известен преди ПББ	появил се след ПББ и лечение		
Мъже	N	30	9	6	45	0,012
	%	61,2%	100,0%	42,9%	62,5%	
Жени	N	19	0	8	27	
	%	38,8%	0,0%	57,1%	37,5%	
Общо	N	49	9	14	72	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Няма сигнификантна корелация между възрастта на изява на гломерулонефрита и захарния диабет (табл. №34).

Табл. №34 Захарен диабет при МГН според възрастта

Възрастова група	Статистика	Захарен диабет			Общо	p
		Не	известен преди ПББ	появил се след ПББ и лечение		
<=35	N	10	0	1	11	0,482
	%	20,4%	0,0%	7,1%	15,3%	
36-65	N	28	7	11	46	
	%	57,1%	77,8%	78,6%	63,9%	
>65	N	11	2	2	15	
	%	22,4%	22,2%	14,3%	20,8%	
Общо	N	49	9	14	72	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Стадият в който е верифицирано заболяването няма връзка с наличието или липсата на захарен диабет (табл. №35).

Табл. №35 Захарен диабет при МГН и хистологични стадии

Стадий	Статистика	Захарен диабет			Общо	p
		Не	известен преди ПББ	появил се след ПББ и лечение		
1	N	23	6	5	34	0,712
	%	46,9%	66,7%	35,7%	47,2%	
2	N	13	2	5	20	
	%	26,5%	22,2%	35,7%	27,8%	
3	N	13	1	4	18	
	%	26,5%	11,1%	28,6%	25,0%	
Общо	N	49	9	14	72	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

По отношение на лечението не се наблюдава съществена разлика в терапевтичните схеми при пациентите със и без захарен диабет, независимо от момента на изявата му (табл. №36-41).

Табл. №36 Лечение с КС при МГН и диабет

Кортикостероиди	Статистика	Захарен диабет			Общо	р
		Не	известен преди ПББ	появил се след ПББ и лечение		
Не	N	2	0	0	2	0,845
	%	4,1%	0,0%	0,0%	2,8%	
и.в. и п.о.	N	35	6	9	50	
	%	71,4%	66,7%	64,3%	69,4%	
само п.о	N	12	3	5	20	
	%	24,5%	33,3%	35,7%	27,8%	
Общо	N	49	9	14	72	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Табл. №37 Лечение с Имуран при МГН и диабет

Имуран	Статистика	Захарен диабет			Общо	р
		Не	известен преди ПББ	появил се след ПББ и лечение		
Не	N	42	8	11	61	0,878
	%	85,7%	88,9%	78,6%	84,7%	
Да	N	7	1	3	11	
	%	14,3%	11,1%	21,4%	15,3%	
Общо	N	49	9	14	72	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Табл. №38 Лечение с Циклоспорин при МГН и диабет

Циклоспорин	Статистика	Захарен диабет			Общо	р
		Не	известен преди ПББ	появил се след ПББ и лечение		
Не	N	44	6	12	62	0,149
	%	89,8%	66,7%	85,7%	86,1%	
Да	N	5	3	2	10	
	%	10,2%	33,3%	14,3%	13,9%	
Общо	N	49	9	14	72	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Табл. №39 Лечение с ММФ при МГН и диабет

Микофенолат	Статистика	Захарен диабет			Общо	р
		Не	известен преди ПББ	появил се след ПББ и лечение		
Не	N	45	9	14	68	0,749
	%	91,8%	100,0%	100,0%	94,4%	
Да	N	4	0	0	4	
	%	8,2%	0,0%	0,0%	5,6%	
Общо	N	49	9	14	72	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Табл. №40 Лечение с Хлорамбуцил при МГН и диабет

Хлорамбуцил	Статистика	Захарен диабет			Общо	р
		Не	известен преди ПББ	появил се след ПББ и лечение		
Не	N	47	9	12	68	0,238
	%	95,9%	100,0%	85,7%	94,4%	
Да	N	2	0	2	4	
	%	4,1%	0,0%	14,3%	5,6%	
Общо	N	49	9	14	72	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Табл. №41 Път на приложение на Циклофосфамид при МГН и диабет

Циклофосфамид	Статистика	Захарен диабет			Общо	p
		Не	известен преди ПББ	появил се след ПББ и лечение		
Не	N	5	0	0	5	0,586
	%	10,2%	0,0%	0,0%	6,9%	
и.в. и п.о.	N	6	1	0	7	
	%	12,2%	11,1%	0,0%	9,7%	
само и.в.	N	36	8	14	58	
	%	73,5%	88,9%	100,0%	80,6%	
само п.о.	N	2	0	0	2	
	%	4,1%	0,0%	0,0%	2,8%	
Общо	N	49	9	14	72	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

При пациентите лекувани с Циклофосфамид, приложените кумулативни дози не показват корелация с наличието или липсата на диабет (табл. №42).

Табл. №42 Кумулативни дози на Циклофосфамид при МГН и диабет

Доза	Статистика	Захарен диабет			Общо	p
		Не	известен преди ПББ	появил се след ПББ и лечение		
<3500	N	24	3	2	29	0,112
	%	49,0%	33,3%	14,3%	40,3%	
3550-7000	N	14	4	9	27	
	%	28,6%	44,4%	64,3%	37,5%	
7050-10000	N	3	1	2	6	
	%	6,1%	11,1%	14,3%	8,3%	
>10000	N	8	1	1	10	
	%	16,3%	11,1%	7,1%	13,9%	
Общо	N	49	9	14	72	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

При лечението с кортикостероиди няма корелация между захарния диабет и пътя им на приложение – пулсово и перорално или само перорално (табл. №43).

Табл. №43 Път на приложение на КС при МГН и диабет

ЗД	Статистика	Кортикостероиди		Общо	p
		и.в. и п.о.	само п.о.		
Не	N	35	12	47	0.663
	%	70.0%	60.0%	67.1%	
известен преди ПББ	N	6	3	9	
	%	12.0%	15.0%	12.9%	
появил се след ПББ и лечение	N	9	5	14	
	%	18.0%	25.0%	20.0%	
Общо	N	50	20	70	
	%	100.0%	100.0%	100.0%	

Няма статистически значима разлика в достигането на ремисия между диабетици и не диабетици, въпреки че процентът на пациентите с предхождащ захарен диабет достигнали пълна ремисия е по-нисък, в сравнение с тези без диабет или такъв развил се в последствие – съответно 11%, 45% и 57% (табл. №44).

Табл. №44 Ремисии при МГН и захарен диабет

ремисия	Статистика	Захарен диабет			Общо	р
		Не	известен преди ПББ	появил се след ПББ и лечение		
Не	N	8	2	1	11	0,227
	%	16,3%	22,2%	7,1%	15,3%	
Непълна	N	19	6	5	30	
	%	38,8%	66,7%	35,7%	41,7%	
Пълна	N	22	1	8	31	
	%	44,9%	11,1%	57,1%	43,1%	
Общо	N	49	9	14	72	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Процентът на пациентите с поне един рецидив на болестта е по-голям при тези със стероиден захарен диабет в сравнение с болните без такъв, макар и без наличие на статистическа значимост. (табл. №45).

Табл. №45 Рецидиви при МГН и захарен диабет

рецидив	Статистика	Захарен диабет			Общо	р
		Не	известен преди ПББ	появил се след ПББ и лечение		
Не	N	22	4	3	29	0,135
	%	53,7%	57,1%	23,1%	47,5%	
Да	N	19	3	10	32	
	%	46,3%	42,9%	76,9%	52,5%	
Общо	N	41	7	13	61	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Налице е статистически значима разлика в нивата на протеинурия след началната при пациенти със и без захарен диабет, като при пациентите с предхождащ гломерулонефрита диабет тя е по-висока (табл. №46).

Табл. №46 Протеинурия при МГН и захарен диабет

Показател	Захарен диабет	N	Mean	Median	SD	Min	Max	Chi-Square	p
протеинурия1	Не	49	7,98	7,00	4,88	1,00	22,00	1,87	0,392
	известен преди ПББ	9	12,33	10,00	8,82	1,00	26,00		
	появил се след ПББ и лечение	14	9,29	8,00	6,39	2,00	27,00		
протеинурия2	Не	49	4,02	4,00	2,93	0,00	14,00	9,45	0,009
	известен преди ПББ	9	9,56	9,00	5,15	2,00	15,00		
	появил се след ПББ и лечение	14	3,93	3,00	3,38	0,00	10,00		
протеинурия3	Не	49	3,39	2,00	3,95	0,00	19,00	4,94	0,085
	известен преди ПББ	9	6,78	5,00	5,91	1,00	16,00		
	появил се след ПББ и лечение	14	2,36	1,50	2,13	0,00	7,00		
протеинурия4	Не	49	2,57	1,00	3,54	0,00	18,00	5,48	0,065
	известен преди ПББ	9	6,56	3,00	8,66	0,00	27,00		
	появил се след ПББ и лечение	14	1,57	1,00	2,44	0,00	8,00		

Съответно са налични разлики в нивата на общия белтък и албумина (табл. №47 и №48).

Табл. №47 Стойности на общия белтък при МГН и захарен диабет

Показател	Захарен диабет	N	Mean	Median	SD	Min	Max	Chi-Square	p
общ белтък1	Не	49	50,80	51,00	7,61	37,00	69,00	1,69	0,429
	известен преди ПББ	9	47,33	47,00	6,78	39,00	58,00		
	появил се след ПББ и лечение	14	51,71	49,50	10,06	41,00	74,00		
общ белтък2	Не	49	57,29	58,00	7,93	43,00	75,00	9,86	0,007
	известен преди ПББ	9	48,11	45,00	7,24	41,00	60,00		
	появил се след ПББ и лечение	14	59,57	57,50	5,94	51,00	70,00		
общ белтък3	Не	49	59,76	60,00	8,44	38,00	73,00	6,30	0,043
	известен преди ПББ	9	52,11	54,00	9,53	40,00	68,00		
	появил се след ПББ и лечение	14	62,07	62,50	5,84	49,00	71,00		
общ белтък4	Не	49	61,47	63,00	9,24	39,00	80,00	7,12	0,028
	известен преди ПББ	9	55,33	55,00	8,90	41,00	71,00		
	появил се след ПББ и лечение	14	65,64	66,50	8,22	46,00	80,00		

Табл. №48 Стойности на албумина при МГН и захарен диабет

Показател	Захарен диабет	N	Mean	Median	SD	Min	Max	Chi-Square	p
албумин1	Не	49	25,67	27,00	6,99	10,00	40,00	3,21	0,201
	известен преди ПББ	9	20,89	19,00	7,59	10,00	33,00		
	появил се след ПББ и лечение	14	26,00	23,00	8,02	16,00	40,00		
албумин2	Не	49	32,24	32,00	6,61	14,00	43,00	12,52	0,002
	известен преди ПББ	9	24,56	24,00	4,42	18,00	32,00		
	появил се след ПББ и лечение	14	34,14	34,00	5,30	23,00	43,00		
албумин3	Не	49	34,78	36,00	5,66	20,00	44,00	5,57	0,062
	известен преди ПББ	9	28,67	30,00	7,76	16,00	38,00		
	появил се след ПББ и лечение	14	35,43	36,00	2,95	30,00	40,00		
албумин4	Не	49	36,08	37,00	6,95	17,00	48,00	4,64	0,098
	известен преди ПББ	9	31,44	33,00	7,70	15,00	42,00		
	появил се след ПББ и лечение	14	38,29	38,00	5,53	30,00	48,00		

Няма разлика между групите по отношение нивата на серумния креатинин и eGFR (табл. №49 и №50).

Табл. №49 Стойности на креатинина при МГН и захарен диабет

Показател	Захарен диабет	N	Mean	Median	SD	Min	Max	Chi-Square	p
креатинин1	Не	49	130,16	88,00	117,08	51,00	790,00	0,18	0,915
	известен преди ПББ	9	107,44	109,00	32,85	67,00	154,00		
	появил се след ПББ и лечение	14	113,14	90,50	71,60	57,00	340,00		
креатинин2	Не	49	140,76	92,00	131,03	55,00	700,00	0,33	0,849
	известен преди ПББ	9	103,56	94,00	36,71	62,00	163,00		
	появил се след ПББ и лечение	14	100,36	89,00	46,71	67,00	255,00		
креатинин3	Не	49	128,71	90,00	93,48	50,00	449,00	0,34	0,843
	известен преди ПББ	9	96,89	87,00	35,33	73,00	187,00		
	появил се след ПББ и лечение	14	97,21	88,50	29,44	62,00	169,00		
креатинин4	Не	49	152,12	105,00	176,42	55,00	1078,00	0,38	0,828
	известен преди ПББ	9	114,22	122,00	31,39	72,00	164,00		
	появил се след ПББ и лечение	14	110,14	98,00	48,77	58,00	243,00		

Табл. №50 Стойности на eGFR при МГН и захарен диабет

Показател	Захарен диабет	N	Mean	Median	SD	Min	Max	Chi-Square	p
eGFR1	Не	49	69,98	73,00	35,35	4,00	134,00	0,19	0,908
	известен преди ПББ	9	71,89	65,00	25,78	42,00	114,00		
	появил се след ПББ и лечение	14	65,86	60,00	25,15	16,00	103,00		
eGFR2	Не	49	67,41	69,00	31,01	9,00	129,00	0,46	0,796
	известен преди ПББ	9	77,11	76,00	29,86	39,00	125,00		
	появил се след ПББ и лечение	14	68,36	69,00	20,61	22,00	104,00		
eGFR3	Не	49	69,82	69,00	34,03	13,00	153,00	1,68	0,433
	известен преди ПББ	9	79,89	84,00	20,61	34,00	99,00		
	появил се след ПББ и лечение	14	68,93	68,50	22,29	33,00	114,00		
eGFR4	Не	49	67,94	68,00	33,14	5,00	121,00	0,30	0,860
	известен преди ПББ	9	66,11	57,00	23,07	39,00	103,00		
	появил се след ПББ и лечение	14	64,14	65,00	24,41	23,00	105,00		

4. Хистологични стадии на МГН

При статистическата обработка на данните за избягване на прекалено малките групи и по-висока статистическа достоверност, хистологичните стадии на МГН са групирани условно в три групи – 1 - начален (включващ 1ви и 1 към 2 стадии), 2 - среден (2ри стадий) и 3- напреднал (включващ 2 към 3 и 3ти стадии).

Не се наблюдава корелация между хистологичния стадий на заболяването и пола, както и между стадия и възрастовата група (табл. №51 и №52).

Табл. №51 Хистологични стадии на МГН и пол

Пол	Статистика	Стадий			Общо	p
		1	2	3		
Мъже	N	24	10	11	45	0,327
	%	70,6%	50,0%	61,1%	62,5%	
Жени	N	10	10	7	27	
	%	29,4%	50,0%	38,9%	37,5%	
Общо	N	34	20	18	72	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Табл. №52 Хистологични стадии на МГН и възраст

Възрастова група	Статистика	Стадий			Общо	p
		1	2	3		
<=35	N	2	3	6	11	0,165
	%	5,9%	15,0%	33,3%	15,3%	
36-65	N	24	13	9	46	
	%	70,6%	65,0%	50,0%	63,9%	
>65	N	8	4	3	15	
	%	23,5%	20,0%	16,7%	20,8%	
Общо	N	34	20	18	72	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Няма разлика в използваните схеми на лечение при различните стадии, нито в приложените кумулативни дози Циклофосфамид (табл. №53-59).

Табл. №53 Лечение с КС при различните хистологични стадии на МГН

Кортикостероиди	Статистика	Стадий			Общо	p
		1	2	3		
Не	N	0	0	2	2	0,211
	%	0,0%	0,0%	11,1%	2,8%	
и.в. и п.о.	N	23	16	11	50	
	%	67,6%	80,0%	61,1%	69,4%	
само п.о.	N	11	4	5	20	
	%	32,4%	20,0%	27,8%	27,8%	
Общо	N	34	20	18	72	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Табл. №54 Лечение с Имуран при различните хистологични стадии на МГН

Имуран	Статистика	Стадий			Общо	p
		1	2	3		
Не	N	30	16	15	61	0,699
	%	88,2%	80,0%	83,3%	84,7%	
Да	N	4	4	3	11	
	%	11,8%	20,0%	16,7%	15,3%	
Общо	N	34	20	18	72	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Табл. №55 Лечение с Циклоспорин при различните хистологични стадии на МГН

Циклоспорин	Статистика	Стадий			Общо	p
		1	2	3		
Не	N	30	16	16	62	0,676
	%	88,2%	80,0%	88,9%	86,1%	
Да	N	4	4	2	10	
	%	11,8%	20,0%	11,1%	13,9%	
Общо	N	34	20	18	72	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Табл. №56 Лечение с ММФ при различните хистологични стадии на МГН

Микофенолат	Статистика	Стадий			Общо	p
		1	2	3		
Не	N	34	17	17	68	0,043
	%	100,0%	85,0%	94,4%	94,4%	
Да	N	0	3	1	4	
	%	0,0%	15,0%	5,6%	5,6%	
Общо	N	34	20	18	72	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Табл. №57 Лечение с Хлорамбуцил при различните хистологични стадии на МГН

Хлорамбуцил	Статистика	Стадий			Общо	p
		1	2	3		
Не	N	32	19	17	68	1,000
	%	94,1%	95,0%	94,4%	94,4%	
Да	N	2	1	1	4	
	%	5,9%	5,0%	5,6%	5,6%	
Общо	N	34	20	18	72	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Табл. №58 Лечение с Циклофосфамид при различните хистологични стадии на МГН

Циклофосфамид	Статистика	Стадий			Общо	p
		1	2	3		
Не	N	2	1	2	5	0,899
	%	5,9%	5,0%	11,1%	6,9%	
и.в. и п.о.	N	3	3	1	7	
	%	8,8%	15,0%	5,6%	9,7%	
само и.в.	N	28	15	15	58	
	%	82,4%	75,0%	83,3%	80,6%	
само п.о.	N	1	1	0	2	
	%	2,9%	5,0%	0,0%	2,8%	
Общо	N	34	20	18	72	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Табл. №59 Кумулативни дози на Циклофосфамид при различните хистологични стадии на МГН

Дози	Статистика	Стадий			Общо	p
		1	2	3		
<3500	N	13	8	8	29	0,536
	%	38,2%	40,0%	44,4%	40,3%	
3550-7000	N	15	6	6	27	
	%	44,1%	30,0%	33,3%	37,5%	
7050-10000	N	2	1	3	6	
	%	5,9%	5,0%	16,7%	8,3%	
>10000	N	4	5	1	10	
	%	11,8%	25,0%	5,6%	13,9%	
Общо	N	34	20	18	72	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Макар и без статистическа значимост, се наблюдава тенденция към намаляване на процента на пълните ремисии при пациентите с по-напреднал хистологичен вариант на МГН, както и по-висок процент на пациентите недостигащи ремисия при 2-3 и 3ти хистологичен стадий (табл. №60).

Табл. №60 Ремисии при различните хистологични стадии на МГН

ремисия	Статистика	Стадий			Общо	p
		1	2	3		
Не	N	4	2	5	11	0,488
	%	11,8%	10,0%	27,8%	15,3%	
Непълна	N	13	10	7	30	
	%	38,2%	50,0%	38,9%	41,7%	
Пълна	N	17	8	6	31	
	%	50,0%	40,0%	33,3%	43,1%	
Общо	N	34	20	18	72	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Процентът на рецидиви е сходен при всички стадии на заболяването (табл. №61).

Табл. №61 Рецидиви при различните хистологични стадии на МГН

рецидив	Статистика	Стадий			Общо	p
		1	2	3		
Не	N	14	10	5	29	0,636
	%	46,7%	55,6%	38,5%	47,5%	
Да	N	16	8	8	32	
	%	53,3%	44,4%	61,5%	52,5%	
Общо	N	30	18	13	61	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Няма зависимост между хистологичния стадий и нивата на протеинурия, общ белтък, серумен албумин и бъбречна функция (табл. №62-66).

Табл. №62 Протеинурия при различните хистологични стадии на МГН

Показател	Стадий	N	Mean	Median	SD	Min	Max	Chi-Square	p
протеинурия1	1	34	8,71	6,00	6,33	1,00	26,00	0,34	0,844
	2	20	9,45	8,00	6,84	1,00	27,00		
	3	18	8,17	8,00	3,60	3,00	14,00		
протеинурия2	1	34	4,79	4,00	4,30	0,00	15,00	0,20	0,904
	2	20	4,90	4,00	3,54	0,00	14,00		
	3	18	4,28	4,50	3,10	0,00	13,00		
протеинурия3	1	34	3,74	1,00	4,86	0,00	16,00	1,86	0,395
	2	20	3,60	3,00	4,11	0,00	19,00		
	3	18	3,39	3,00	2,43	0,00	7,00		
протеинурия4	1	34	3,35	1,00	5,96	0,00	27,00	1,58	0,454
	2	20	2,10	1,00	2,45	0,00	10,00		
	3	18	2,83	2,00	2,68	0,00	9,00		

Табл. №63 Нива на общ белтък при различните хистологични стадии на МГН

Показател	Стадий	N	Mean	Median	SD	Min	Max	Chi-Square	p
общ белтък1	1	34	51,06	51,00	8,38	38,00	74,00	0,42	0,811
	2	20	50,25	50,00	8,31	39,00	69,00		
	3	18	49,89	51,00	7,38	37,00	64,00		
общ белтък2	1	34	56,12	56,50	7,88	41,00	71,00	3,59	0,166
	2	20	54,75	55,50	8,55	42,00	70,00		
	3	18	59,50	59,00	7,76	44,00	75,00		
общ белтък3	1	34	58,97	61,50	9,56	38,00	72,00	1,53	0,465
	2	20	57,80	58,00	8,74	41,00	73,00		
	3	18	61,39	61,50	5,85	50,00	70,00		
общ белтък4	1	34	60,38	60,50	10,60	39,00	80,00	0,87	0,648
	2	20	61,55	63,00	8,71	44,00	76,00		
	3	18	63,61	64,00	7,34	50,00	80,00		

Табл. №64 Нива на албумин при различните хистологични стадии на МГН

Показател	Стадий	N	Mean	Median	SD	Min	Max	Chi-Square	p
албумин1	1	34	24,59	24,50	7,60	10,00	40,00	0,25	0,881
	2	20	26,20	24,50	8,04	14,00	40,00		
	3	18	25,00	26,00	6,23	10,00	36,00		
албумин2	1	34	30,29	31,00	7,29	14,00	43,00	3,83	0,147
	2	20	31,70	30,00	5,91	23,00	43,00		
	3	18	34,17	36,00	5,86	24,00	43,00		
албумин3	1	34	33,62	35,00	7,06	16,00	44,00	3,57	0,168
	2	20	33,15	33,50	4,38	23,00	40,00		
	3	18	36,22	36,50	4,41	29,00	42,00		
албумин4	1	34	34,88	36,00	7,70	15,00	48,00	1,06	0,587
	2	20	36,60	37,50	6,02	24,00	47,00		
	3	18	37,17	38,50	6,55	25,00	48,00		

Табл. №65 Нива на креатинин при различните хистологични стадии на МГН

Показател	Стадий	N	Mean	Median	SD	Min	Max	Chi-Square	p
креатинин1	1	34	116,26	88,00	125,10	51,00	790,00	3,92	0,141
	2	20	125,20	90,50	85,23	58,00	368,00		
	3	18	137,33	127,50	68,37	51,00	275,00		
креатинин2	1	34	108,50	87,00	68,22	58,00	446,00	2,77	0,251
	2	20	125,80	90,00	120,37	55,00	601,00		
	3	18	168,28	98,00	156,47	62,00	700,00		
креатинин3	1	34	107,53	87,00	69,68	50,00	449,00	2,33	0,312
	2	20	108,05	88,50	65,41	56,00	350,00		
	3	18	151,28	105,00	105,51	65,00	417,00		
креатинин4	1	34	131,38	93,00	171,68	55,00	1078,00	3,22	0,200
	2	20	116,20	104,00	64,23	56,00	304,00		
	3	18	179,61	127,00	165,45	56,00	679,00		

Табл. №66 Нива на eGFR при различните хистологични стадии на МГН

Показател	Стадий	N	Mean	Median	SD	Min	Max	Chi-Square	p
eGFR1	1	34	77,53	79,50	29,84	6,00	132,00	4,69	0,096
	2	20	65,55	68,50	28,21	16,00	101,00		
	3	18	58,39	49,00	37,98	4,00	134,00		
eGFR2	1	34	72,74	76,00	24,96	13,00	129,00	1,67	0,434
	2	20	69,65	63,50	30,75	9,00	126,00		
	3	18	60,44	60,00	33,62	9,00	125,00		
eGFR3	1	34	74,56	75,00	26,94	13,00	130,00	1,46	0,481
	2	20	73,20	69,50	34,18	17,00	153,00		
	3	18	61,44	67,50	32,52	13,00	114,00		
eGFR4	1	34	71,47	68,50	28,77	5,00	121,00	2,70	0,260
	2	20	68,35	66,50	31,34	20,00	113,00		
	3	18	56,94	55,00	31,04	8,00	121,00		

5. Лечение

Всички болни, с изключение на 4 (5.6%) са лекувани най-малко с два имуносупресивни медикамента. От посочените 4 – двама са лекувани само с кортикостероид, един само с Циклофосфамид и един само с Циклоспорин А. От останалите болни – 47 (65.8%) са лекувани с комбинация от два имуносупресора, 15 (21%) болни са лекувани с три медикамента и 6 (8.4%) са лекувани с четири имуносупресивни агента (фиг. №5).



Фиг. №5 Схеми на лечение

По групи имуносупресори 70 болни (97.3%) са лекувани с кортикостероиди, 67 (93.1%) с Циклофосфамид, 11 (15.4%) с Имуран, 10 (14%) с Циклоспорин А, по 4 (5.6%) с Хлорамбуцил и ММФ (фиг. №6).



Фиг. №6 Пациенти по видове имуносупресори

Основната група болни – 46 пациента (65%) са лекувани с комбинация от кортикостероид (прилаган пулсово и след това п.о или само п.о.) и Циклофосфамид (пулсово, п.о. или комбинирано). При 13 от тях, след неповлияване от първоначалната схема на лечение е добавен трети имуносупресор (при 7 – Азатиоприн и при 5 Циклоспорин А). При останалите болни са използвани различни комбинации от имуносупресивни медикаменти, като всички те включват кортикостероид и Циклофосфамид и един или повече други медикаменти.

Начина на приложение на кортикостероидите (пулсово и п.о. или само п.о.) не корелира с нивата на протеинурията (табл. №67), стойностите на общия белтък и албумина (табл. №68 и №69) и бъбречната функция (табл. №70 и №71).

Табл. №67 Път на приложение на КС и протеинурия

Показател	Кортикостероиди	N	Mean	Median	SD	Min	Max	U	p
протеинурия1	и.в. и п.о.	50	9.30	8.50	5.68	1.00	27.00	385.0	0.133
	само п.о.	20	8.05	6.00	6.39	1.00	25.00		
протеинурия2	и.в. и п.о.	50	4.64	4.00	3.75	0.00	15.00	488.5	0.880
	само п.о.	20	4.85	4.50	4.16	1.00	15.00		
протеинурия3	и.в. и п.о.	50	3.78	2.00	4.12	0.00	19.00	384.0	0.126
	само п.о.	20	3.10	1.00	4.35	0.00	16.00		
протеинурия4	и.в. и п.о.	50	3.04	1.50	4.83	0.00	27.00	412.0	0.240
	само п.о.	20	2.35	0.50	3.82	0.00	14.00		

Табл. №68 Път на приложение на КС и стойности на общ белтък

Показател	Кортикостероиди	N	Mean	Median	SD	Min	Max	U	p
общ белтък1	и.в. и п.о.	50	48.70	49.50	7.19	37.00	74.00	279.5	0.004
	само п.о.	20	54.60	55.50	8.74	38.00	69.00		
общ белтък2	и.в. и п.о.	50	56.14	56.00	8.34	42.00	75.00	450.0	0.515
	само п.о.	20	57.10	58.50	7.91	41.00	71.00		
общ белтък3	и.в. и п.о.	50	58.12	60.00	8.55	38.00	73.00	365.5	0.080
	само п.о.	20	61.50	64.00	8.30	40.00	71.00		
общ белтък4	и.в. и п.о.	50	60.38	62.00	9.63	39.00	80.00	369.5	0.089
	само п.о.	20	64.30	67.00	8.61	46.00	78.00		

Табл. №69 Път на приложение на КС и стойности на албумин

Показател	Кортикостероиди	N	Mean	Median	SD	Min	Max	U	p
албумин1	и.в. и п.о.	50	24.20	24.00	7.26	10.00	40.00	405.0	0.216
	само п.о.	20	26.75	26.00	7.32	16.00	38.00		
албумин2	и.в. и п.о.	50	31.56	31.50	7.02	14.00	43.00	472.5	0.720
	само п.о.	20	31.15	30.50	5.82	21.00	42.00		
албумин3	и.в. и п.о.	50	33.62	34.50	5.73	16.00	44.00	436.5	0.408
	само п.о.	20	34.80	36.00	6.20	19.00	44.00		
албумин4	и.в. и п.о.	50	35.24	36.50	7.22	15.00	48.00	431.0	0.369
	само п.о.	20	37.15	37.50	6.43	25.00	48.00		

Табл. №70 Път на приложение на КС и стойности на креатинин

Показател	Кортикостероиди	N	Mean	Median	SD	Min	Max	U	p
креатинин1	и.в. и п.о.	50	110.90	89.00	63.97	51.00	368.00	439.0	0.428
	само п.о.	20	149.45	96.00	162.58	51.00	790.00		
креатинин2	и.в. и п.о.	50	118.66	88.00	96.70	62.00	601.00	454.0	0.550
	само п.о.	20	115.00	93.50	58.16	55.00	295.00		
креатинин3	и.в. и п.о.	50	114.16	87.00	81.52	50.00	449.00	451.5	0.528
	само п.о.	20	116.45	96.50	65.71	56.00	333.00		
креатинин4	и.в. и п.о.	50	140.04	100.50	165.17	56.00	1078.00	492.5	0.922
	само п.о.	20	117.40	102.00	59.34	55.00	300.00		

Табл. №71 Път на приложение на КС и стойности на eGFR

Показател	Кортикостероиди	N	Mean	Median	SD	Min	Max	U	p
eGFR1	и.в. и п.о.	50	73.12	74.00	31.99	4.00	134.00	425.0	0.329
	само п.о.	20	63.60	61.00	31.93	6.00	126.00		
eGFR2	и.в. и п.о.	50	72.42	75.50	27.07	9.00	129.00	416.5	0.278
	само п.о.	20	65.50	63.00	29.19	19.00	126.00		
eGFR3	и.в. и п.о.	50	74.42	74.50	30.28	13.00	153.00	424.0	0.323
	само п.о.	20	66.35	68.00	29.24	17.00	119.00		
eGFR4	и.в. и п.о.	50	69.10	69.50	29.94	5.00	121.00	463.5	0.635
	само п.о.	20	65.40	63.50	29.88	15.00	116.00		

При пациентите лекувани с Имуран не се наблюдава сигнификантно повлияване на проследяваните показатели – протеинурия, общ белтък, албумин и бъбречна функция (табл. №72-76).

Табл. №72 Лечение с Имуран и протеинурия

Показател	Имуран	N	Mean	Median	SD	Min	Max	U	p
протеинурия1	Не	61	8,25	8,00	4,98	1,00	26,00	279,0	0,375
	Да	11	11,73	10,00	9,19	1,00	27,00		
протеинурия2	Не	61	4,74	4,00	3,71	0,00	15,00	301,5	0,592
	Да	11	4,45	4,00	4,34	0,00	15,00		
протеинурия3	Не	61	3,69	2,00	4,08	0,00	19,00	312,0	0,709
	Да	11	3,18	2,00	4,45	0,00	16,00		
протеинурия4	Не	61	2,89	1,00	4,55	0,00	27,00	330,5	0,936
	Да	11	2,82	1,00	4,33	0,00	14,00		

Табл. №73 Лечение с Имуран и стойности на общ белтък

Показател	Имуран	N	Mean	Median	SD	Min	Max	U	p
общ белтък1	Не	61	51,16	51,00	8,23	37,00	74,00	242,0	0,143
	Да	11	47,09	47,00	5,97	38,00	55,00		
общ белтък2	Не	61	56,38	58,00	7,69	42,00	71,00	329,0	0,919
	Да	11	57,73	55,00	10,58	41,00	75,00		
общ белтък3	Не	61	59,57	61,00	8,28	38,00	73,00	297,5	0,551
	Да	11	57,45	56,00	10,10	40,00	71,00		
общ белтък4	Не	61	61,62	63,00	9,49	39,00	80,00	323,5	0,851
	Да	11	60,91	62,00	8,86	46,00	72,00		

Табл. №74 Лечение с Имуран и стойности на албумин

Показател	Имуран	N	Mean	Median	SD	Min	Max	U	p
албумин1	Не	61	25,59	26,00	7,16	10,00	40,00	257,5	0,221
	Да	11	22,64	22,00	8,16	10,00	39,00		
албумин2	Не	61	31,39	32,00	6,58	14,00	42,00	297,0	0,546
	Да	11	33,09	31,00	7,45	23,00	43,00		
албумин3	Не	61	34,21	36,00	5,94	16,00	44,00	301,5	0,594
	Да	11	33,73	33,00	5,73	23,00	42,00		
албумин4	Не	61	35,92	37,00	7,22	15,00	48,00	310,0	0,689
	Да	11	36,00	37,00	5,67	27,00	48,00		

Табл. №75 Лечение с Имуран и стойности на креатинин

Показател	Имуран	N	Mean	Median	SD	Min	Max	U	p
креатинин1	Не	61	126,75	91,00	105,88	51,00	790,00	282,0	0,402
	Да	11	108,82	88,00	79,76	51,00	340,00		
креатинин2	Не	61	131,82	90,00	119,16	55,00	700,00	327,0	0,894
	Да	11	108,45	92,00	54,94	63,00	255,00		
креатинин3	Не	61	119,79	87,00	85,19	56,00	449,00	298,0	0,557
	Да	11	112,09	100,00	45,16	50,00	187,00		
креатинин4	Не	61	143,75	105,00	158,71	55,00	1078,00	299,0	0,568
	Да	11	114,09	80,00	62,28	56,00	243,00		

Табл. №76 Лечение с Имуран и стойности на eGFR

Показател	Имуран	N	Mean	Median	SD	Min	Max	U	p
eGFR1	Не	61	70,28	73,00	31,51	6,00	132,00	300,0	0,578
	Да	11	64,64	61,00	37,25	4,00	134,00		
eGFR2	Не	61	69,77	75,00	30,04	9,00	129,00	286,5	0,443
	Да	11	63,45	62,00	22,42	22,00	98,00		
eGFR3	Не	61	72,44	73,00	30,65	13,00	153,00	250,5	0,183
	Да	11	62,36	62,00	29,95	33,00	127,00		
eGFR4	Не	61	67,08	66,00	30,27	5,00	121,00	331,0	0,944
	Да	11	66,36	78,00	31,49	23,00	121,00		

При тези, при които към терапията е добавен Циклоспорин А се отбелязва сигнификантно повлияване на протеинурията (табл. №77), най-вече в късните етапи на проследяване, и съответстващо, макар и по-слабо изявено повишаване на стойностите на общия белтък и албумина при по-късните изследвания (табл. №78 и №79).

Табл. №77 Лечение с Циклоспорин и протеинурия

Показател	Циклоспорин	N	Mean	Median	SD	Min	Max	U	p
протеинурия1	Не	62	8,39	7,00	5,60	1,00	27,00	241,0	0,260
	Да	10	11,20	10,00	7,21	3,00	25,00		
протеинурия2	Не	62	4,21	4,00	3,37	0,00	15,00	174,5	0,026
	Да	10	7,70	6,50	4,95	2,00	15,00		
протеинурия3	Не	62	3,00	2,00	3,57	0,00	19,00	113,0	0,001
	Да	10	7,40	5,00	5,36	3,00	16,00		
протеинурия4	Не	62	2,00	1,00	2,63	0,00	10,00	114,0	0,001
	Да	10	8,30	4,50	8,59	1,00	27,00		

Табл. №78 Лечение с Циклоспорин и стойности на общия белтък

Показател	Циклоспорин	N	Mean	Median	SD	Min	Max	U	p
общ белтък1	Не	62	50,81	51,00	8,02	37,00	74,00	269,0	0,504
	Да	10	48,90	48,50	8,28	39,00	63,00		
общ белтък2	Не	62	56,92	57,50	8,23	42,00	75,00	261,0	0,424
	Да	10	54,50	56,00	7,47	41,00	64,00		
общ белтък3	Не	62	60,11	61,50	8,08	38,00	73,00	189,5	0,049
	Да	10	53,90	53,50	9,79	40,00	70,00		
общ белтък4	Не	62	62,37	63,00	9,19	39,00	80,00	198,0	0,068
	Да	10	56,20	59,50	8,92	41,00	66,00		

Табл. №79 Лечение с Циклоспорин и стойности на албумина

Показател	Циклоспорин	N	Mean	Median	SD	Min	Max	U	p
албумин1	Не	62	25,73	26,00	6,83	10,00	40,00	205,0	0,087
	Да	10	21,50	19,50	9,57	10,00	38,00		
албумин2	Не	62	32,15	32,00	6,69	14,00	43,00	220,5	0,145
	Да	10	28,60	30,50	6,17	18,00	37,00		
албумин3	Не	62	34,79	36,00	5,50	19,00	44,00	181,5	0,036
	Да	10	30,10	30,00	6,76	16,00	39,00		
албумин4	Не	62	36,60	38,00	6,51	17,00	48,00	201,5	0,077
	Да	10	31,80	30,00	8,57	15,00	46,00		

По-изразеният ефект при по-късните изследвания, може да се обясни с това, че Циклоспорин А е включван по-късно към терапията, при неповлияване от първоначалното лечение.

Въпреки че Циклоспорин А има доказан нефротоксичен ефект, при изследваните от нас болни не се наблюдава сигнификантна разлика по отношение на бъбречната функция между пациентите получавали Циклоспорин и останалите (табл. №80 и №81).

Табл. №80 Лечение с Циклоспорин и стойности на креатинина

Показател	Циклоспорин	N	Mean	Median	SD	Min	Max	U	p
креатинин1	Не	62	124,11	88,50	108,62	51,00	790,00	229,0	0,187
	Да	10	123,40	112,50	46,60	73,00	219,00		
креатинин2	Не	62	122,40	88,00	94,48	55,00	601,00	248,5	0,316
	Да	10	164,50	101,50	190,77	62,00	700,00		
креатинин3	Не	62	119,87	87,50	84,82	50,00	449,00	286,0	0,696
	Да	10	110,80	91,00	43,20	63,00	187,00		
креатинин4	Не	62	140,73	95,50	159,33	55,00	1078,00	198,5	0,069
	Да	10	129,90	119,00	31,31	85,00	187,00		

Табл. №81 Лечение с Циклоспорин и стойности на eGFR

Показател	Циклоспорин	N	Mean	Median	SD	Min	Max	U	p
eGFR1	Не	62	70,00	73,00	33,26	4,00	134,00	284,0	0,672
	Да	10	65,80	55,50	26,12	29,00	104,00		
eGFR2	Не	62	68,81	71,50	28,50	9,00	129,00	302,5	0,903
	Да	10	68,80	72,50	33,31	9,00	125,00		
eGFR3	Не	62	70,15	70,00	30,20	13,00	130,00	302,0	0,896
	Да	10	75,60	73,00	34,03	34,00	153,00		
eGFR4	Не	62	68,42	71,50	31,40	5,00	121,00	233,5	0,213
	Да	10	58,00	54,50	20,50	35,00	108,00		

Не е проведен статистически анализ на повлияването на изследваните показатели при болните лекувани с ММФ и Хлорамбуцил, поради ниския брой пациенти, при които е прилагано лечение с посочените препарати.

При пациентите лекувани с Циклофосфамид няма корелация между начина на приложение (перорално или пулсово) и стойностите на протеинурията, общия белтък и албумина при всички изследвания (табл. № 82-84).

Табл. №82 Лечение с Циклофосфамид и протеинурия

Показател	Циклофосфамид	N	Mean	Median	SD	Min	Max	U	p
протеинурия1	само и.в.	58	9.03	8.00	6.02	1.00	27.00	220.0	0.450
	и.в.+п.о. и само п.о.	9	8.00	6.00	6.18	2.00	22.00		
протеинурия2	само и.в.	58	4.64	4.00	3.74	0.00	15.00	249.5	0.831
	и.в.+п.о. и само п.о.	9	5.11	4.00	4.43	0.00	15.00		
протеинурия3	само и.в.	58	3.33	2.00	4.04	0.00	19.00	196.5	0.228
	и.в.+п.о. и само п.о.	9	4.78	3.00	4.82	1.00	14.00		
протеинурия4	само и.в.	58	2.76	1.00	4.47	0.00	27.00	225.0	0.497
	и.в.+п.о. и само п.о.	9	3.44	1.00	5.57	0.00	18.00		

Табл. №83 Лечение с Циклофосфамид и стойности на общия белтък

Показател	Циклофосфамид	N	Mean	Median	SD	Min	Max	U	p
общ белтък1	само и.в.	58	50.41	51.00	8.57	37.00	74.00	260.0	0.985
	и.в.+п.о. и само п.о.	9	50.56	50.00	5.46	44.00	63.00		
общ белтък2	само и.в.	58	56.67	58.00	8.22	41.00	71.00	228.5	0.550
	и.в.+п.о. и само п.о.	9	55.44	57.00	5.85	42.00	63.00		
общ белтък3	само и.в.	58	59.78	61.50	8.53	38.00	73.00	174.5	0.111
	и.в.+п.о. и само п.о.	9	55.78	58.00	6.87	44.00	64.00		
общ белтък4	само и.в.	58	61.78	63.00	9.81	39.00	80.00	231.5	0.587
	и.в.+п.о. и само п.о.	9	61.00	60.00	5.70	53.00	71.00		

Табл. №84 Лечение с Циклофосфамид и стойности на албумина

Показател	Циклофосфамид	N	Mean	Median	SD	Min	Max	U	p
албумин1	само и.в.	58	25.03	25.00	7.56	10.00	40.00	245.0	0.768
	и.в.+п.о. и само п.о.	9	24.44	26.00	6.89	16.00	38.00		
албумин2	само и.в.	58	31.62	31.50	6.94	14.00	43.00	260.0	0.985
	и.в.+п.о. и само п.о.	9	31.67	32.00	4.74	21.00	37.00		
албумин3	само и.в.	58	34.40	35.00	5.63	16.00	44.00	222.5	0.478
	и.в.+п.о. и само п.о.	9	32.56	33.00	7.09	19.00	42.00		
албумин4	само и.в.	58	35.76	37.00	6.99	15.00	48.00	193.0	0.210
	и.в.+п.о. и само п.о.	9	38.67	40.00	7.48	27.00	48.00		

Пътя на приложение не корелира и с бъбречната функция (табл. №85 и №86).

Табл. №85 Лечение с Циклофосфамид и стойности на креатинина

Показател	Циклофосфамид	N	Mean	Median	SD	Min	Max	U	p
креатинин1	само и.в.	58	130.83	90.50	111.41	51.00	790.00	210.0	0.348
	и.в.+п.о. и само п.о.	9	96.00	88.00	36.09	58.00	155.00		
креатинин2	само и.в.	58	119.98	88.00	87.15	58.00	601.00	234.0	0.619
	и.в.+п.о. и само п.о.	9	102.22	93.00	27.53	55.00	146.00		
креатинин3	само и.в.	58	116.78	87.00	75.57	50.00	417.00	248.5	0.818
	и.в.+п.о. и само п.о.	9	103.00	106.00	34.61	56.00	156.00		
креатинин4	само и.в.	58	129.83	100.50	105.65	55.00	679.00	254.5	0.905
	и.в.+п.о. и само п.о.	9	114.78	114.00	45.86	56.00	187.00		

Табл. №86 Лечение с Циклофосфамид и стойности на eGFR

Показател	Циклофосфамид	N	Mean	Median	SD	Min	Max	U	p
eGFR1	само и.в.	58	65.45	61.00	31.98	4.00	132.00	166.5	0.082
	и.в.+п.о. и само п.о.	9	84.11	89.00	25.99	47.00	125.00		
eGFR2	само и.в.	58	68.14	66.50	28.42	9.00	129.00	226.0	0.520
	и.в.+п.о. и само п.о.	9	74.56	78.00	18.31	49.00	107.00		
eGFR3	само и.в.	58	69.41	70.00	28.80	13.00	127.00	229.0	0.556
	и.в.+п.о. и само п.о.	9	79.78	69.00	35.12	34.00	153.00		
eGFR4	само и.в.	58	65.52	67.50	28.33	8.00	120.00	220.0	0.451
	и.в.+п.о. и само п.о.	9	73.67	70.00	33.31	30.00	121.00		

Не се наблюдават статистически значими разлики обусловени от дозата в нивата на протеинурията, общия белтък, серумния албумин и бъбречната функция (табл. №87-91).

Табл. №87 Кумулативни дози на Циклофосфамид и протеинурия

Показател	Дози	N	Mean	Median	SD	Min	Max	Chi-Square	p
протеинурия1	<3500	29	6,90	6,00	4,62	1,00	21,00	7,9	0,047
	3550-7000	27	11,33	9,00	6,69	3,00	27,00		
	7050-10000	6	7,67	8,50	4,18	1,00	13,00		
	>10000	10	8,00	6,50	5,83	2,00	22,00		
протеинурия2	<3500	29	4,69	4,00	3,58	0,00	14,00	4,5	0,210
	3550-7000	27	5,22	5,00	4,05	0,00	15,00		
	7050-10000	6	2,00	1,00	2,00	1,00	6,00		
	>10000	10	4,90	3,50	4,23	0,00	15,00		
протеинурия3	<3500	29	4,10	3,00	4,28	0,00	19,00	4,2	0,242
	3550-7000	27	2,93	1,00	4,03	0,00	16,00		
	7050-10000	6	2,17	1,50	2,48	0,00	7,00		
	>10000	10	4,90	3,50	4,56	1,00	14,00		
протеинурия4	<3500	29	2,83	2,00	3,15	0,00	10,00	2,2	0,531
	3550-7000	27	3,00	1,00	5,78	0,00	27,00		
	7050-10000	6	1,17	1,00	0,75	0,00	2,00		
	>10000	10	3,70	2,00	5,31	0,00	18,00		

Табл. №88 Кумулативни дози на Циклофосфамид и стойности на общия белтък

Показател	Дози	N	Mean	Median	SD	Min	Max	Chi-Square	p
общ белтък1	<3500	29	52,59	52,00	9,23	37,00	69,00	3,1	0,375
	3550-7000	27	49,22	50,00	7,43	37,00	74,00		
	7050-10000	6	48,17	48,00	6,74	38,00	58,00		
	>10000	10	49,60	50,00	5,97	41,00	63,00		
общ белтък2	<3500	29	55,03	53,00	9,43	42,00	75,00	4,1	0,246
	3550-7000	27	57,67	59,00	6,94	41,00	70,00		
	7050-10000	6	60,67	62,00	9,56	44,00	71,00		
	>10000	10	55,70	57,50	5,58	42,00	63,00		
общ белтък3	<3500	29	57,76	58,00	9,74	38,00	73,00	7,5	0,058
	3550-7000	27	61,59	64,00	7,77	40,00	71,00		
	7050-10000	6	62,83	63,50	3,66	57,00	68,00		
	>10000	10	55,10	55,50	6,82	44,00	64,00		
общ белтък4	<3500	29	59,86	59,00	11,17	39,00	80,00	3,5	0,319
	3550-7000	27	63,48	65,00	7,58	41,00	72,00		
	7050-10000	6	64,00	64,00	9,82	53,00	80,00		
	>10000	10	59,50	59,50	7,17	46,00	71,00		

Табл. №89 Кумулативни дози на Циклофосфамид и стойности на албумина

Показател	Дози	N	Mean	Median	SD	Min	Max	Chi-Square	p
албумин1	<3500	29	27,03	29,00	7,84	10,00	40,00	3,7	0,292
	3550-7000	27	23,78	24,00	7,10	10,00	40,00		
	7050-10000	6	24,17	23,50	6,49	16,00	33,00		
	>10000	10	23,90	24,00	6,72	16,00	38,00		
албумин2	<3500	29	30,55	29,00	7,52	14,00	43,00	3,0	0,388
	3550-7000	27	31,85	32,00	6,21	18,00	43,00		
	7050-10000	6	35,67	37,50	7,39	22,00	43,00		
	>10000	10	31,90	32,50	4,53	21,00	37,00		
албумин3	<3500	29	33,31	34,00	6,00	20,00	43,00	3,9	0,277
	3550-7000	27	35,07	36,00	5,80	16,00	44,00		
	7050-10000	6	37,00	37,50	2,37	33,00	40,00		
	>10000	10	32,30	31,50	6,73	19,00	42,00		
албумин4	<3500	29	33,55	35,00	6,69	17,00	43,00	6,1	0,107
	3550-7000	27	37,52	38,00	6,96	15,00	48,00		
	7050-10000	6	37,17	38,00	5,34	29,00	43,00		
	>10000	10	37,80	39,00	7,57	27,00	48,00		

Табл. №90 Кумулативни дози на Циклофосфамид и стойности на креатинина

Показател	Дози	N	Mean	Median	SD	Min	Max	Chi-Square	p
креатинин1	<3500	29	150,97	89,00	144,82	51,00	790,00	1,4	0,701
	3550-7000	27	109,33	90,00	61,16	51,00	340,00		
	7050-10000	6	107,33	96,00	38,85	67,00	179,00		
	>10000	10	95,50	89,50	34,06	58,00	155,00		
креатинин2	<3500	29	166,69	97,00	160,56	61,00	700,00	2,3	0,503
	3550-7000	27	105,04	87,00	57,28	58,00	311,00		
	7050-10000	6	91,83	89,00	16,83	72,00	123,00		
	>10000	10	101,30	93,00	26,12	55,00	146,00		
креатинин3	<3500	29	141,10	96,00	101,53	50,00	449,00	2,2	0,534
	3550-7000	27	108,07	85,00	70,59	57,00	417,00		
	7050-10000	6	87,00	87,50	16,44	68,00	108,00		
	>10000	10	100,80	100,50	33,36	56,00	156,00		
креатинин4	<3500	29	172,48	115,00	199,09	56,00	1078,00	3,2	0,362
	3550-7000	27	123,96	95,00	119,14	55,00	679,00		
	7050-10000	6	90,17	89,00	24,81	60,00	132,00		
	>10000	10	113,40	107,50	43,46	56,00	187,00		

Табл. №91 Кумулативни дози на Циклофосфамид и стойности на eGFR

Показател	Дози	N	Mean	Median	SD	Min	Max	Chi-Square	p
eGFR1	<3500	29	62,31	58,00	37,38	4,00	134,00	3,5	0,316
	3550-7000	27	74,07	73,00	29,91	16,00	132,00		
	7050-10000	6	62,67	60,00	17,76	37,00	87,00		
	>10000	10	81,50	87,50	25,86	47,00	125,00		
eGFR2	<3500	29	61,93	60,00	36,05	9,00	126,00	2,8	0,423
	3550-7000	27	74,41	76,00	25,68	21,00	129,00		
	7050-10000	6	70,17	70,50	11,39	56,00	82,00		
	>10000	10	72,80	76,50	18,13	49,00	107,00		
eGFR3	<3500	29	63,48	66,00	33,72	13,00	130,00	2,6	0,457
	3550-7000	27	75,26	82,00	28,51	15,00	124,00		
	7050-10000	6	74,67	74,50	10,31	62,00	86,00		
	>10000	10	78,40	69,00	33,40	34,00	153,00		
eGFR4	<3500	29	59,17	58,00	32,43	5,00	121,00	3,2	0,356
	3550-7000	27	72,22	75,00	29,08	9,00	120,00		
	7050-10000	6	73,50	73,50	15,36	52,00	98,00		
	>10000	10	71,50	61,50	32,14	30,00	121,00		

При пациентите лекувани с Циклофосфамид няма значима разлика за достигането до ремисия при различните кумулативни дози и пътя на приложение (и.в. и п.о.) (табл. №92).

Табл. №92 Ремисии според к.д. на Циклофосфамид

Дози	Статистика	ремисия			Общо	p
		Не	Непълна	Пълна		
<3500	N	4	11	9	24	0.619
	%	40.0%	40.7%	30.0%	35.8%	
3550-7000	N	5	8	14	27	
	%	50.0%	29.6%	46.7%	40.3%	
7050-10000	N	0	2	4	6	
	%	0.0%	7.4%	13.3%	9.0%	
>10000	N	1	6	3	10	
	%	10.0%	22.2%	10.0%	14.9%	
Общо	N	10	27	30	67	
	%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	

Наблюдава се корелация между приложената кумулативна доза и наличието на рецидиви на заболяването (табл. №93).

Табл. №93 Рецидиви според к.д. на Циклофосфамид

Дози	Статистика	рецидив		Общо	p
		Не	Да		
<3500	N	14	6	20	0.043
	%	53.8%	19.4%	35.1%	
3550-7000	N	8	14	22	
	%	30.8%	45.2%	38.6%	
7050-10000	N	1	5	6	
	%	3.8%	16.1%	10.5%	
>10000	N	3	6	9	
	%	11.6%	19.4%	15.8%	
Общо	N	26	31	57	
	%	100.0%	100.0%	100.0%	

Проследени в динамика, в хода на лечението се наблюдава сигнификантно повлияване на протеинурията (табл. №94) и повишаване на стойностите на общия белтък и албумина (табл. №95).

Табл. №94 Проследяване в динамика на протеинурията

Показател	N	Mean	Median	SD	Min	Max	Chi-Square	p
протеинурия1	72	8,78	8,00	5,87	1,00	27,00	90,54	<0,001
протеинурия2	72	4,69	4,00	3,79	0,00	15,00		
протеинурия3	72	3,61	2,00	4,11	0,00	19,00		
протеинурия4	72	2,88	1,00	4,48	0,00	27,00		

Табл. №95 Проследяване в динамика на стойностите на общия белтък и албумина

Показател	N	Mean	Median	SD	Min	Max	F	p	dfs
общ белтък1	72	50,54	51,00	8,03	37,00	74,00	46,58	<0,001	3;213
общ белтък2	72	56,58	57,50	8,13	41,00	75,00			
общ белтък3	72	59,25	60,50	8,54	38,00	73,00			
общ белтък4	72	61,51	63,00	9,34	39,00	80,00			
албумин1	72	25,14	25,50	7,34	10,00	40,00	80,01	<0,001	3;213
албумин2	72	31,65	31,50	6,69	14,00	43,00			
албумин3	72	34,14	35,00	5,87	16,00	44,00			
албумин4	72	35,93	37,00	6,97	15,00	48,00			

Липсва обаче статистически изявен ефект по отношение на бъбречната функция (табл. №96 и №97).

Табл. №96 Проследяване в динамика на стойностите на креатинина

Показател	N	Mean	Median	SD	Min	Max	Chi-Square	p
креатинин1	72	124,01	89,50	102,04	51,00	790,00	1,76	0,625
креатинин2	72	128,25	91,00	111,79	55,00	700,00		
креатинин3	72	118,61	87,50	80,17	50,00	449,00		
креатинин4	72	139,22	102,50	148,15	55,00	1078,00		

Табл. №97 Проследяване в динамика на стойностите на eGFR

Показател	N	Mean	Median	SD	Min	Max	F	p	dfs
eGFR1	72	69,42	69,00	32,23	4,00	134,00	0,94	0,424	3;213
eGFR2	72	68,81	72,00	28,96	9,00	129,00			
eGFR3	72	70,90	70,00	30,56	13,00	153,00			
eGFR4	72	66,97	67,50	30,23	5,00	121,00			

При сравнение по двойки на отделните измервания на протеинурията, общият белтък, албумина и бъбречната функция се вижда същата зависимост (табл. №98).

Табл. №98 Сравнения по двойки измервания

Показател	1-2	1-3	1-4	2-3	2-4	3-4
	p	p	p	p	p	p
Протеинурия*	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,001
Общ белтък**	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Албумин**	<0,001	<0,001	<0,001	0,002	<0,001	0,002
Креатинин*	0,961	0,644	0,760	0,832	0,201	0,016
eGFR**	0,798	0,595	0,389	0,265	0,423	0,051

*U-test; **Post Hoc test - (Sidak)

ДИСКУСИЯ

Мембранозният гломерулонефрит е една от най-често срещаните гломерулопатии при възрастни. При около 30% от болните заболяването прогресира и води до терминална бъбречна недостатъчност, въпреки приложеното лечение.

Настоящото проучване има за цел да определи рисковите фактори за прогресия на заболяването и да предложи схеми на лечение с оптимално съотношение ефективност/безопасност.

Един от рисковите фактори за прогресия е мъжкият пол. Нашето проучване потвърждава, че гломерулното заболяване при жените протича със значимо по-ниски нива на протеинурията, както при първоначалната му изява, така и при последващите измервания (75, 169, 170). При изследваните от нас болни статистически значими разлики между двата пола се отчитат при всички стойности на протеинурията, но по отношение на стойностите на общия белтък и албумина, такива разлики се наблюдават при междинните измервания, но не и в началото и края на проследявания период. В световната литература се описва и намалена бъбречна преживяемост при мъжкия пол (75, 169-171). В нашето проучване има статистически значима разлика в стойностите на креатинина между мъже и жени при всички измервания, но липсва такава при сравнение на стойностите на изчисления креатининов клирънс. Това може да бъде обяснено с използваната формула за изчисляване на eGFR (MDRD), която не взема под внимание телесното тегло и високата мускулна маса при мъжете.

Женският пол се приема и за фактор, благоприятстващ достигането до ремисия (пълна или непълна) (22, 172-174). При проведеното от нас изследване няма разлика в общия брой ремисии, но достигането до пълна ремисия е сигнификантно по-високо при женския пол. Не се откриват сигнификантни разлики в честотата на рецидивите при мъже и жени.

Получените от нас данни показват статистически сигнификантен превес на вторичните форми на МГН при жени. (1) Подобни резултати са публикувани и от Cai-Hong Zeng през 2008 г. (175), където 73.3% от доказаните като вторични МГН са на базата на системни заболявания на съединителната тъкан – предимно СЛЕ (срещащ се основно при млади жени) и 17.7% са на базата на хронични инфекции – предимно вирусен хепатит В (по-често при мъже). При интерпретиране на тези резултати, трябва да се има предвид, че изследваните от нас вторични МГН са на базата на вирусен хепатит и системен лупус еритематодес, но липсват такива на фона на неоплазми – пациентите с доказани неопластични заболявания са насочени за лечение на основното състояние и са изгубени от проследяване, поради което не са включени в статистическата обработка.

Получените от нас данни за сигнификантни разлики при лечението на първичните и вторичните форми с Имуран, трябва да се интерпретират съобразно изнесените по-горе данни. Имуран (Азатиоприн) е медикамент от групата на пуриновите антимераболити, чийто ефект при идиопатичен мембранозен гломерулонефрит е спорен и не е включен в общоприетите алгоритми за лечение. По-често използван от групата при лечение на МГН е микофенолат мофетил (ММФ). При вторичните форми на МГН съществена част от терапията е лечението на първичното заболяване. Азатиопринът е лекарство с доказана ефективност при лечението на СЛЕ и високата честота

на вторичен МГН асоцииран с лупус обяснява сигнификантната разлика в приложението му при вторичен МГН.

По отношение на наличието на корелация между захарен диабет и пол могат да се направят следните заключения. 1. Жените със захарен диабет тип 2 са с по-нисък риск от развитие на независима гломерулна патология в сравнение с мъжете. При жените е по-вероятно наличието на протеинурия да е показател за наличие на диабетна нефропатия. 2. При пациентите при които се отключва захарен диабет в хода на патогенетичното лечение, не се наблюдава корелация с пола.

Също така, макар и без наличие на статистическа значимост се наблюдава значително по-нисък процент на достигналите пълна ремисия диабетици, когато диабетът е известен преди началото на гломерулната патология – 11% от пациентите с диабет тип 2 достигат до пълна ремисия срещу съответно 45% и 57% от болните без диабет и с наличие на такъв развил се в хода на терапията.

По отношение на рецидивите на болестта резултатът е на границата на статистическата значимост, като най-висок е процентът рецидиви при пациентите със стероиден захарен диабет. Този резултат е възможно да се дължи на тенденцията за по-бързо прекратяване на патогенетичното лечение при развитие на странични ефекти от него.

Наблюдават се и значими разлики в количествената протеинурия и стойностите на общия белтък и албумин. Отново сигнификантно по-висока протеинурия се наблюдава при пациенти със захарен диабет предхождащ МГН и съответно на това по-ниски стойности на общия белтък и албумина, при всички измервания след началното. Това с голяма вероятност говори за

наличие на тубуло-интерстициални промени предизвикани от диабета, насложени върху промените в ГБМ от мембранозния гломерулонефрит.

При лечението с кортикостероиди не се намират сигнификантни разлики в прилагането на пулсова или само конвенционална КС терапия при болните със и без захарен диабет. По отношение на развитието на стероиден диабет, също няма корелация между пътя на приложението на кортикостероидите (комбинирано пулсове и перорално или само перорално) и честотата на изява на диабет в хода на терапията. Може да се направи заключение, че даже и при пациентите с известен риск за развитие на захарен диабет или гранични стойности на кръвната захар преди започването на терапия, преценката за пътя на приложение на кортикостероидите и използваните дози, трябва да бъде съобразена най-вече с активността на гломерулното заболяване и необходимостта от терапия.

Повечето автори не намират корелация между хистологичния стадий на заболяването и риска от прогресия - Според Sethi (20), липсват доказателства, че патоморфологията има голямо значение, извън поставянето на диагнозата: тя не помага да бъде определена прогнозата или да се предвиди отговора към имunosупресивното лечение. Болните със всякакъв стадий могат да достигнат както до пълна ремисия, така и до краен стадий на бъбречна болест. Някои статии все пак отбелязват по-висок риск от прогресия при пациентите с по-напреднал хистологичен стадий заболяването (13). Статистическият анализ на изследваните от нас пациенти не показва сигнификантни разлики в достигането до ремисия при различните хистологични стадии. Въпреки това се забелязва намаляване на процента на пациентите достигнали пълна ремисия при по-напредналите стадии. До пълна ремисия достигат 50% от пациентите в 1ви и 1-2 стадии, 40% от

пациентите във 2ри стадий и само 33% от пациентите във 2-3 и 3ти хистологични стадии. Също така, процентът на пациентите недостигнали ремисия е равен при 1ви, 1-2 и 2ри стадии – около 10% от болните и се повишава до 28% при болните във 2-3 и 3ти хистологични стадии. Непълните ремисии са 40-50% при болните във всички стадии. При веднъж достигната ремисия, честотата на рецидивите не зависи от хистологичния стадий на болестта.

По отношение на терапевтичните схеми, настоящето проучване се фокусира върху комбинираната терапия с кортикостероиди и алкилиращ цитостатик – Циклофосфамид. Болшинството от изследваните от нас болни – 46 пациента (65%) са лекувани с кортикостероиди (пулсово и п.о. или само п.о.) и Циклофосфамид. При 43 от тези болни (60%), лечението е било провеждано само с пулсово приложение на Циклофосфамид и кортикостероид, без добавяне на други имunosупресори. Общо 37 (86%) от пациентите лекувани по тази схема достигат до ремисия – 22 (51%) до пълна и 15 (35%) непълна ремисия. При шестима болни (14%) не е достигната ремисия. От достигналите до каквато и да е ремисия болни 18 имат поне един рецидив на заболяването. Подобни проучвания, включващи терапия с перорален Циклофосфамид са публикувани от и от други автори (Ponticelli et al. (117), Jha et al. (115), du Buf-Vereijken et al. (116), Hofstra et al. (18)). Резултатите от тези проучвания са подобни на получените от нас – пълна ремисия достигат 32% до 67% от пациентите, непълна ремисия 24% до 60%, като общият процент ремисии е 72%-93%. Процентът рецидиви при тези проучвания е 25%-30%, по-нисък от установеният при нас, който е малко под 50%. Трябва обаче да се вземе предвид, че при всички тези проучвания е прилаган орален Циклофосфамид в доза 1.5-2.5 мг/кг/дн за 6 до 12 месеца, което води до

натрупване на кумулативни дози от 20 до 40 грама за посочения период. При провеждането на пулсова терапия с Циклофосфамид, кумулативната доза за един курс на лечение обичайно е 3500 до 5000 мг и при рецидив на заболяването могат да се проведат един или повече последващи курсове на лечение, като рядко се достигат кумулативни дози над 20 грама, асоциирани с по-честа изява на сериозни странични ефекти.

При проведененият от нас статистически анализ не се откриват сигнификантни разлики в достигането до ремисия при пациентите третирани с ниски (до 7000 мг) и високи (над 10 грама) кумулативни дози Циклофосфамид. Изследването на зависимостта между кумулативните дози и рецидивите показва противоречиви резултати. Забелязва се корелация между дозите и количеството рецидиви, като с увеличаване на кумулативните дози се повишава и процента на пациенти с поне един рецидив на болестта. Тази необичайна (на пръв поглед) зависимост може да бъде обяснена с предимно пулсовото приложение на Циклофосфамид при изследваните от нас болни. При тези от тях, при които е настъпил рецидив на заболяването, в повечето случаи е приложен последващ (един или повече) курс на лечение, което води и до натрупване на по-висока кумулативна доза – т.е. повишаването на кумулативните дози (често) е показател за настъпването на рецидив след лечение с един курс пулсова терапия с ниска кумулативна доза на единичния курс терапия.

Изложеното по-горе се подкрепя и от резултатите получени при сравняване на пациентите лекувани с перорален (обичайно високи к.д.) и парентерален (обичайно ниски до средни к.д.) Циклофосфамид. При двете групи няма сигнификантни разлики в нивата на протеинурия при нито едно от измерванията, нито има такива при сравняването на стойностите на общия

белтък и албумина. Не се отчитат и значими различия в стойностите на креатинина и eGFR, което показва че няма съществена разлика и по отношение на бъбречната преживяемост при двата типа лечение.

Събраните до момента данни показват, че калциневриновите инхибитори (КНИ) са ефективни и водят до ремисия на заболяването при до 80% от пациентите (129-132). Лечението с КНИ показва добър отговор при пациенти, които не са отговорили на други имunosупресори, включително алкилиращи цитостатици (131-134). В скорошно рандомизирано контролирано проучване, проведено от Naumovic et al., в което всички участници по-рано не са отговорили на лечение по схемата на Ponticelli, лечението с Циклоспорин и ниска доза Преднизон е довело до ремисия при 80% от пациентите и стабилизиране на бъбречната функция (132).

Тези данни се потвърждават и от нашето проучване – 60% от изследваните от нас болни, при които към терапията е добавен Циклоспорин (след липса на отговор от комбинацията кортикостероид и цитостатик) достигат до ремисия. В проучване проведено от du Buf-Vereijken et al. през 2004 г., при лекуваните с Циклоспорин пациенти се наблюдава сигнификантно намаляване на протеинурията (намаляване наполовина на протеинурията при 50% от лекуваните пациенти срещу липса на подобрене при плацебо групата) и по-ниска скорост на влошаване на бъбречната функция. Нашите резултати също показват сигнификантно намаление на протеинурията при пациентите третирани с Циклоспорин и съответстващо, макар и по-слабо изявено повишаване на стойностите на общия белтък и албумина. Не намираме корелация между лечението с Циклоспорин и бъбречната функция.

При проследяване в динамика на изследваните показатели се забелязва сигнификантно понижение на стойностите на протеинурията и повишаване

на общия белтък и албумина в хода на терапията. Сигнификантни разлики се забелязват при сравнението на всеки две от стойностите, което показва, че позитивният ефект от терапията се запазва във времето.

Проследяването в динамика не показва сигнификантни разлики в стойностите на креатинина и eGFR – наблюдава се съхраняване на бъбречната функция във времето. Само четирима от изследваните от нас болни в края на проследявания период са с клирънс на креатинина под 15 мл/мин/1.73 м².

ИЗВОДИ

1. При женския пол се наблюдава по-благоприятно протичане на мембранозния гломерулонефрит - при жените заболяването протича с по-ниска протеинурия, по-висок стойности на общия белтък и албумина, по-висока е вероятността за достигане до пълна ремисия.
2. Възрастта на първоначална изява не оказва влияние върху прогнозата. Дори и при изява в по-късна възраст не се наблюдава по-неблагоприятно протичане.
3. При мъжете със захарен диабет тип 2 е по-голяма вероятността наличието на протеинурия да е във връзка с независима гломерулна патология (несвързана с наличието на диабетна нефропатия).
4. Пациентите със захарен диабет тип 2 по-трудно достигат до пълна ремисия, най-вероятно поради наличието на тубуло-интерстициални промени свързани със захарния диабет, или комбинирана гломерулна увреда (МГН + диабетна нефропатия).
5. При пациенти със стероиден диабет рецидивите са по-чести, поради по-ранното прекратяване на лечението.
6. При пациентите с по-напреднал хистологичен стадий е по-висок риска от неблагоприятно протичане – по-нисък е процента на пълни ремисии и по-голям риска от настъпване на рецидив.
7. Пулсовото приложение на Циклофосфамид има еднакво благоприятен ефект при лечението на мембранозен гломерулонефрит както схемите включващи перорално приложение, при достигане на значително по-ниски кумулативни дози. По този начин се запазва терапевтичния

ефект, при значимо намаляване на риска от развитие на странични ефекти и нежелани реакции.

8. При неповлияване от първоначалната комбинация на кортикостероиди и Циклофосфамид, замяната на алкилиращия цитостатик с Циклоспорин води до достигане до ремисия при над 50% от резистентните на първоначалната терапия болни.
9. Не се променя значимо бъбречната функция в хода на лечението.

ПРИНОСИ

Научно-теоретични

- 1. За първи път в нашата страна се извършва задълбочено проучване на пациенти с мембранозен гломерулонефрит.**
- 2. За първи път се изяснява връзката между мембранозен гломерулонефрит и захарен диабет – предшестваш гломерулното заболяване, както и при съпътстващ стероиден диабет.**
- 3. Потвърждава се наличието на разлика в протичането и прогнозата в зависимост от пола.**

Научно-приложни

- 1. Показва се, че захарният диабет (предшестваш МГН и стероиден) не е противопоказание за различните терапевтични схеми.**
- 2. Показва се, че пулсовото лечение с Циклофосфамид има същият терапевтичен ефект, както пероралния прием.**
- 3. Доказва се, че ефектът от лечението с ниски кумулативни дози (3500-5000 мг курсова доза) Циклофосфамид е съпоставим с този при високи кумулативни дози, при значително намаляване на риска от странични ефекти.**
- 4. За първи път в нашата страна се предлага унифициран терапевтичен алгоритъм – комбинация от кортикостероид и пулсово приложение на Циклофосфамид и при неповлияване замяна на алкилиращия цитостатик с Циклоспорин.**

Библиография:

1. Abdelaziz Elsanjak and Sharma S. Prabhakar (2011). Membranous Nephropathy, An Update on Glomerulopathies - Clinical and Treatment Aspects, Prof. Sharma Prabhakar (Ed.), ISBN: 978-953-307-673-7, InTech
2. Membranous nephropathy: recent travels and new roads ahead Laurence H. Beck Jr and David J. Salant Evans Department of Clinical Research, Boston University Medical Center, Boston, Massachusetts, USA, *Kidney International* (2010) 77, 765–770
3. Jones D. B. Nephrotic glomerulonephritis. *Am J Pathol* 1957; 33: 313–329.
4. Lai W. L., Yeh T.H. , Chen P. M., Chan C. K., Chiang W. C., Chen Y. M., Wu K. D., Tsai T. J. Membranous nephropathy: a review on the pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Formos Med Assoc.* 2015 Feb; 114(2):102-11. doi: 10.1016 /j.jfma.2014.11.002. Epub 2015 Jan 2.
5. Bell E. T. *Renal Diseases*. Philadelphia, PA: Lea&Febiger; 1946:141-253.
6. York Pei, Daniel Cattran, and Celia Greenwood Predicting chronic renal insufficiency in idiopathic membranous glomerulonephritis *Kidney International*, Vol. 42 (1992), pp. 960—966
7. Glassock R.: The therapy of idiopathic membranous glomerulonephritis. *Sem Nephrol* 2:138—147, 1991
8. Short C., Mallick N.: Membranous glomerulopathy, *Textbook of Nephrology*, edited by MASSRY S, GLAssocK R, (2nd ed) Baltimore, Williams and Wilkins Co., 1989, pp 638—644
9. Noel L., Zanetti M., Droz D.: Long-term prognosis of idiopathic membranous glomerulonephritis. *Am J Med* 66:82—90, 1979

10. Davison A., Cameron J., Kerr D., Ogg C., Wilkinson R. W.: The natural history of renal function in untreated idiopathic membranous glomerulonephritis in adults. *Clin Nephrol* 22:61—67, 1984
11. Murphy B., Fairley K., Kincaid-Smith P.: Idiopathic membranous glomerulonephritis: Long-term follow-up in 139 cases. *Clin Nephrol* 30:175—181, 1988
12. Donadio J., Torres V., Velosa J., Wagoner R., Holley K., Okamura M., Ilstrup D., Chu C.: Idiopathic membranous nephropathy: The natural history of untreated patients. *Kidney int* 33:708—715, 1988
13. Wehrmann M., Borle A., Bogenschutz O., Eissele R., Freislederer A., Ohlschlegel C., Sci-Iumm G., Batz C., Gartner H.: Long-term prognosis of chronic idiopathic membranous glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 31:67—76, 1989
14. Ponticelli C., Passerini P., Altieri P., Locatelli F., Pappalètera M. Remissions and relapses in idiopathic membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 1992;7 Suppl 1:85-90.
15. Tu W., Petitti D., Biava C., Tulunay O., Hopper J.: Membranous nephropathy: Predictors of terminal renal failure. *Nephron* 36:118—124, 1984
16. Kida H., Asamoto T., Yokoyama H., Tomosugi N., Hattori N.: Long-term prognosis of membranous nephropathy. *Clin Nephrol* 25:64—69, 1986
17. Honkanen E.: Survival in idiopathic membranous glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 25:122—128, 1986
18. Julia M. Hofstra, Amanda J. W. Branten, Joris J. J. M. Wirtz, Ton C. Noordzij, Peggy W. G. du Buf-Vereijken and Jack F. M. Wetzels Early versus late start of immunosuppressive therapy in idiopathic membranous nephropathy: a randomized controlled trial *Nephrol Dial Transplant* (2010) 25: 129–136

19. Torres A., Dominguez-Gil B., Carreno A. et al. Conservative versus immunosuppressive treatment of patients with idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int* 2002; 61: 219–227
20. Fervenza F. C., Sethi S., Specks U. Idiopathic membranous nephropathy: diagnosis and treatment. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 905–919
21. Ruggenti P., Chiurciu C., Abbate M. et al. Rituximab for idiopathic membranous nephropathy: who can benefit? *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 738–748
22. Cattran D. C. Management of membranous nephropathy: when and what for treatment. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1188–1194
23. Wei Ling Laia, Ting Hao Yeha, Ping Min Chen, Chieh Kai Chan, Wen Chih Chiang, Yung Ming Chen, Kwan Dun Wu, Tun Jun Tsaia Membranous nephropathy: A review on the pathogenesis, diagnosis, and treatment doi:10.1016/j.jfma. 2014.11.002
24. Beck L. H. et al. M-Type Phospholipase A2 Receptor as Target Antigen in Idiopathic Membranous Nephropathy. *N Engl J Med*. 2009;361(1):11-21
25. Whitworth J. A., Leibowitz S., Kennedy M. C. et al. Absence of glomerular renal tubular epithelial antigen in membranous glomerulonephritis. *Clin Nephrol*. 1976; 5: 159–162
26. Pardo V., Strauss J., Kramer H., Ozawa T., and McIntosh R. M. Nephropathy associated with sickle cell anemia: an autologous immune complex nephritis (II. Clinicopathologic study of seven patients). *Am J Med*. 1975; 59: 650–659
27. Heymann W., Hackel D.B., Harwood S., Wilson S.G., and Hunter J.L. Production of nephrotic syndrome in rats by Freund's adjuvant and rat kidney suspensions. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1959; 100: 660–664

28. Feenstra H., van den Lee R., Greben H. A., Arends A., and Hoedemaeker P. J. Experimental glomerulonephritis in the rat induced by antibodies directed against tubular antigens (I. The natural history: a histologic and immunohistologic study at the light microscopic and the ultrastructural level). *Lab Invest.* 1975; 32: 235–242
29. Fleuren G. J., Lee R., Greben H. A., Van Damme B. J., and Hoedemaeker P. J. Experimental glomerulonephritis in the rat induced by antibodies directed against tubular antigens (IV. Investigations into the pathogenesis of the model). *Lab Invest.* 1978; 38: 496–501
30. Farquhar M. G., Saito A., Kerjaschi D., and Orlando R. A. The Heymann nephritis antigen complex: megalin (gp330) and RAP. *J Am Soc Nephrol.* 1995; 6: 35–47
31. Huang J. and Makker S. Role of receptor-associated 39/45 kD protein in active Heymann nephritis. *Kidney Int.* 1995; 47: 432–441
32. The Pathogenesis of Idiopathic Membranous Nephropathy: A 50-Year Odyssey Richard J. Glassock, MD, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, CA DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2010.01.008>
33. Debiec H., Guignon V., Mougenot B. et al. Antenatal membranous glomerulonephritis due to anti-neutral endopeptidase antibodies. *N Engl J Med.* 2002; 346: 2053–2060
34. Ronco P. and Debiec H. Target antigens and nephritogenic antibodies in membranous nephropathy: of rats and men. *Semin Immunopathol.* 2007; 29: 445–458
35. Debiec H., Nauta J., Coulet F. et al. Role of truncating mutations in MME gene in fetomaternal alloimmunisation and antenatal glomerulopathies. *Lancet.* 2004; 364: 1252–1259

36. Kerjaschki D. Pathomechanisms and molecular basis of membranous nephropathy. *Lancet*. 2004; 364: 1194–1196
37. W. Qin, L. H. Beck Jr., C. Zeng, Z. Chen, S. Li, K. Zuo, et al. Anti-phospholipase A2 receptor antibody in membranous nephropathy *J Am Soc Nephrol*, 22 (2011), pp. 1137–1143
38. E. Hoxha, U. Kneißler, G. Stege, G. Zahner, I. Thiele, U. Panzer, et al. Enhanced expression of the M-type phospholipase A2 receptor in glomeruli correlates with serum receptor antibodies in primary membranous nephropathy *Kidney Int*, 82 (2012), pp. 797–804
39. J. M. Hofstra, J. F. Wetzels Anti-PLA2R antibodies in membranous nephropathy: ready for routine clinical practice? *Neth J Med*, 70 (2012), pp. 109–113
40. J. M. Hofstra, L. H. Beck Jr., D. M. Beck, J. F. Wetzels, D. J. Salant Anti-phospholipase A2 receptor antibodies correlate with clinical status in idiopathic membranous nephropathy *Clin J Am Soc Nephrol*, 6 (2011), pp. 1286–1291
41. J. M. Hofstra, H. Debiec, C. D. Short, T. Pellé, R. Kleta, P. W. Mathieson, et al. Antiphospholipase A2 receptor antibody titer and subclass in idiopathic membranous nephropathy *J Am Soc Nephrol*, 23 (2012), pp. 1735–1743
42. H. Wakui, H. Imai, A. Komatsuda, A. B. Miura Circulating antibodies against alpha-enolase in patients with primary membranous nephropathy (MN) *Clin Exp Immunol*, 118 (1999), pp. 445–450
43. M. Prunotto, M. L. Carnevali, G. Candiano, C. Murtas, M. Bruschi, E. Corradini, et al. Autoimmunity in membranous nephropathy targets aldose reductase and SOD2 *J Am Soc Nephrol*, 21 (2010), pp. 507–519

44. C. Murtas, M. Bruschi, G. Candiano, G. Moroni, R. Magistroni, A. Magnano, et al. Coexistence of different circulating anti-podocyte antibodies in membranous nephropathy *Clin J Am Soc Nephrol*, 7 (2012), pp. 1394–1400
45. A. V. Cybulsky, R. J. Quigg, D. J. Salant The membrane attack complex in complement-mediated glomerular epithelial cell injury: formation and stability of C5b-9 and C5b-7 in rat membranous nephropathy *J Immunol*, 137 (1986), pp. 1511–1516
46. G. C. Groggel, S. Adler, H. G. Rennke, W. G. Couser, D. J. Salant Role of the terminal complement pathway in experimental membranous nephropathy in the rabbit *J Clin Invest*, 72 (1983), pp. 1948–1957
47. D. Koffler, G. Biesecker, B. Noble, G. A. Andres, A. Martinez-Hernandez Localization of the membrane attack complex (MAC) in experimental immune complex glomerulonephritis *J Exp Med*, 157 (1983), pp. 1885–1905
48. Walport M. J. Complement. First of two parts *N Engl J Med*, 344 (2001), pp. 1058–1066
49. S. Adler, P. J. Baker, R. J. Johnson, R. F. Ochi, P. Pritzl, W. G. Couser Complement membrane attack complex stimulates production of reactive oxygen metabolites by cultured rat mesangial cells *J Clin Invest*, 77 (1986), pp. 762–767
50. T. J. Neale, R. Ullrich, P. Ojha, H. Poczewski, A. J. Verhoeven, D. Kerjaschki Reactive oxygen species and neutrophil respiratory burst cytochrome b558 are produced by kidney glomerular cells in passive Heymann nephritis *Proc Natl Acad Sci USA*, 90 (1993), pp. 3645–3649
51. I. Torbohm, M. Schönermark, A. M. Wingen, B. Berger, K. Rother, G. M. Hänsch C5b-8 and C5b-9 modulate the collagen release of human glomerular epithelial cells *Kidney Int*, 37 (1990), pp. 1098–1104

52. J. I. McMillan, J. W. Riordan, W. G. Couser, A. S. Pollock, D. H. Lovett Characterization of a glomerular epithelial cell metalloproteinase as matrix metalloproteinase-9 with enhanced expression in a model of membranous nephropathy *J Clin Invest*, 97 (1996), pp. 1094–1101
53. A. M. Saran, H. Yuan, E. Takeuchi, M. McLaughlin, D. J. Salant Complement mediates nephrin redistribution and actin dissociation in experimental membranous nephropathy *Kidney Int*, 64 (2003), pp. 2072–2078
54. P. S. Topham, S. A. Haydar, R. Kuphal, J. D. Lightfoot, D. J. Salant Complement-mediated injury reversibly disrupts glomerular epithelial cell actin microfilaments and focal adhesions *Kidney Int*, 55 (1999), pp. 1763–1775
55. H. Yuan, E. Takeuchi, G. A. Taylor, M. McLaughlin, D. Brown, D. J. Salant Nephrin dissociates from actin, and its expression is reduced in early experimental membranous nephropathy *J Am Soc Nephrol*, 13 (2002), pp. 946–956
56. M. Schiffer, M. Bitzer, I. S. Roberts, J. B. Kopp, P. ten Dijke, P. Mundel, et al. Apoptosis in podocytes induced by TGF-beta and Smad7 *J Clin Invest*, 108 (2001), pp. 807–816
57. A. T. Petermann, R. Krofft, M. Blonski, K. Hiromura, M. Vaughn, R. Pichler, et al. Podocytes that detach in experimental membranous nephropathy are viable *Kidney Int*, 64 (2003), pp. 1222–1231
58. T. Doi, M. Mayumi, K. Kanatsu, F. Suehiro, Y. Hamashima Distribution of IgG subclasses in membranous nephropathy *Clin Exp Immunol*, 58 (1984), pp. 57–62
59. Y. Segawa, S. Hisano, M. Matsushita, T. Fujita, S. Hirose, M. Takeshita, et al. IgG subclasses and complement pathway in segmental and global membranous nephropathy *Pediatr Nephrol*, 25 (2010), pp. 1091–1099

60. R. Zhang, Z. Y. Zheng, J. S. Lin, L. J. Qu, F. Zheng The continual presence of C3d but not IgG glomerular capillary deposition in stage I idiopathic membranous nephropathy in patients receiving corticosteroid treatment *Diagn Pathol*, 7 (2012), p. 109
61. M. Espinosa-Hernández, R. Ortega-Salas, M. López-Andreu, J. M. Gómez-Carrasco, M. J. Pérez-Sáez, C. Pérez-Seoane, et al. C4d as a diagnostic tool in membranous nephropathy *Nefrologia*, 32 (2012), pp. 295–299
62. T. Doi, K. Kanatsu, H. Nagai, F. Suehiro, T. Kuwahara, Y. Hamashima Demonstration of C3d deposits in membranous nephropathy *Nephron*. 1984; 37(4):232-5.
63. Y. Kusunoki, N. Itami, H. Tochimaru, Y. Takekoshi, S. Nagasawa, T. Yoshiki Glomerular deposition of C4 cleavage fragment (C4d) and C4-binding protein in idiopathic membranous glomerulonephritis *Nephron*, 51 (1989), pp. 17–19
64. A. Roos, L. H. Bouwman, D. J. van Gijlswijk-Janssen, M. C. Faber-Krol, G. L. Stahl, M. R. Daha Human IgA activates the complement system via the mannan-binding lectin pathway *J Immunol*, 167 (2001), pp. 2861–2868
65. C. C. Huang, A. Lehman, A. Albawardi, A. Satoskar, S. Brodsky, G. Nadasdy, et al. IgG subclass staining in renal biopsies with membranous glomerulonephritis indicates subclass switch during disease progression *Mod Pathol*, 26 (2013), pp. 799–805
66. J. Churg, T. Ehrenreich Membranous nephropathy *Perspect Nephrol Hypertens*, 1 (1973), pp. 443–448
67. P. H. Nachman, J. C. Jennette, R. J. Falk Primary glomerular disease M. W. Taal, B. M. Brenner, F. C. Rector (Eds.), *Brenner and Rector's the kidney* (9th ed.), Elsevier/Saunders, Philadelphia, PA (2012), pp. 1100–1191

68. Stokes M. B., Alpers C. E. Combined membranous nephropathy and IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 1998 Oct;32(4):649-56
69. Shree G. Sharma,* Andrew S. Bomback,† Jai Radhakrishnan,† Leal C. Herlitz,‡ Michael B. Stokes,‡ Glen S. Markowitz,‡ and Vivette D. D'Agati The Modern Spectrum of Renal Biopsy Findings in Patients with Diabetes *Clin J Am Soc Nephrol* 8: 1718–1724, October, 2013
70. Teresa Yuk Hwa Wong, Paul Cheung Lung Choi, Chun Cheuk Szeto, Ka Fai To, Nelson Leung Sang Tang, Anthony Wing Hung Chan, Philip Kam Tao Li, Fernand Mac-Moune Lai, Renal Outcome in Type 2 Diabetic Patients With or Without Coexisting Nondiabetic Nephropathies, *Diabetes Care*, Volume 25, Number 5, May 2002, 900-905
71. Samih H. Nasr,* Samar M. Said,* Anthony M. Valeri,† Michael B. Stokes,* Naveed N. Masani,‡ Vivette D. D'Agati,* and Glen S. Markowitz* Membranous Glomerulonephritis with ANCA-Associated Necrotizing and Crescentic Glomerulonephritis *Clin J Am Soc Nephrol* 4: 299 –308, 2009. doi: 10.2215/CJN.04060808
72. Kei Matsumoto, Hirokazu Honda, Takanori Shibata, Daisuke Sanada, Yukihiro Wada, Eijin Ashikaga, Aki Kuroki, Kozo Kitazawa and Tadao Akizawa MPO-ANCA crescentic glomerulonephritis complicated by membranous nephropathy: MPO demonstrated in epimembranous deposits, *NDT Plus* (2009) 2: 461–465 doi: 10.1093/ndtplus/sfp112
73. Amanda Walton Basford,* Julia Lewis,* Jamie P. Dwyer,* and Agnes B. Fogo*† Membranous Nephropathy with Crescents *J Am Soc Nephrol* 22: 1804 – 1808, 2011. doi: 10.1681/ASN.2010090923

74. Rodriguez E. F., Nasr S. H., Larsen C. P., Sethi S., Fidler M. E., Cornell L. D. Membranous nephropathy with crescents: a series of 19 cases. *Am J Kidney Dis.* 2014 Jul; 64(1):66-73. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.02.018. Epub 2014 Apr 4.
75. Cattran D. C.: Idiopathic membranous glomerulonephritis. *Kidney Int* 59: 1983–1994, 2001
76. Michelle A. Hladunewich, Stephan Troyanov, Jennifer Calafati, The Natural History of the Non-Nephrotic Membranous Nephropathy Patient for the Metropolitan Toronto Glomerulonephritis Registry, Daniel C. Management Clin J Am Soc Nephrol. 2009 September; 4(9): 1417–1422. doi: 10.2215/CJN.01330209
77. Couser W. G., Shankland S. J.: Membranous nephropathy. In: *Comprehensive Clinical Nephrology*, 2nd Ed., edited by Johnson R. J., Feehally J., Philadelphia, Elsevier, 2003, pp 295–307
78. Lionaki S., V. Derebail, S. Hogan et al Venous Thromboembolism in Patients with Membranous Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012 January; 7(1): 43–51.
79. Marx B. E., Marx M.: Prediction in idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int* 56: 666 – 673, 1999
80. Glasscock R. J.: The treatment of idiopathic membranous nephropathy: A dilemma or a conundrum? *Am J Kidney Dis* 44: 562–566, 2004
81. Reichert L. J., Koene R. A., Wetzels J. F.: Urinary IgG excretion as a prognostic factor in idiopathic membranous nephropathy. *Clin Nephrol* 48: 79 – 84, 1997
82. Reichert L. J., Koene R. A., Wetzels J. F.: Urinary excretion of beta 2-microglobulin predicts renal outcome in patients with idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 6: 1666 –1669, 1995
83. Branten A. J., du Buf-Vereijken P. W., Klasen I. S., Bosch F. H., Feith G. W., Hollander D. A., Wetzels J. F.: Urinary excretion of beta2-microglobulin and IgG predict prognosis in idiopathic membranous nephropathy: A validation study. *J Am Soc Nephrol* 16: 169 –174, 2005

84. Bakoush O., Torffvit O., Rippe B., Tencer J.: Renal function in proteinuric glomerular diseases correlates to the changes in urine IgM excretion but not to the changes in the degree of albuminuria. *Clin Nephrol* 59: 345–352, 2003
85. Bazzi C., Petrini C., Rizza V., Arrigo G., Beltrame A., Pisano L., D'Amico G.: Urinary excretion of IgG and alpha(1)-microglobulin predicts clinical course better than extent of proteinuria in membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis* 38: 240–248, 2001
86. Cattran D. C., Pei Y., Greenwood C. M., Ponticelli C., Passerini P., Honkanen E.: Validation of a predictive model of idiopathic membranous nephropathy: Its clinical and research implications. *Kidney Int* 51: 901–907, 1997
87. Troyanov S. W., Miller J. A., Scholey J. W., Cattran D. C.: Idiopathic membranous nephropathy: Definition and relevance of a partial remission. *Kidney Int* 66: 1199–1205, 2004
88. Peterson J. C., Adler S., Burkart J. M., Greene T., Hebert L. A., Hunsicker L. G., King A. J., Klahr S., Massry S. G., Seifter J. L.: Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med* 123: 754–762, 1995
89. Giordano M., De Feo P., Lucidi P., DePascale E., Giordano G., Cirillo D., Dardo G., Signorelli S. S., Castellino P.: Effects of dietary protein restriction on fibrinogen and albumin metabolism in nephrotic patients. *Kidney Int* 60: 235–242, 2001
90. Jafar T. H., Stark P. C., Schmid C. H., Landa M., Maschio G., de Jong P. E., de Zeeuw D., Shahinfar S., Toto R., Levey A. S., Group AS: Progression of chronic kidney disease: The role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin converting enzyme inhibition—A patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 139: 244–252, 2003
91. Apperloo A. J., de Zeeuw D., de Jong P. E.: Short-term antiproteinuric response to antihypertensive treatment predicts long-term GFR decline in patients with non-diabetic renal disease. *Kidney Int Suppl* 45: S174–S178, 1994
92. Rossing P., Hommel E., Smidt U. M., Parving H. H.: Reduction in albuminuria predicts diminished progression in diabetic nephropathy. *Kidney Int Suppl* 45: S145–S149, 1994

93. Keane W. F., Brenner B. M., de Zeeuw D., Grunfeld J. P., McGill J., Mitch W. E., Ribeiro A. B., Shahinfar S., Simpson R. L., Snapinn S. M., Toto R., RENAAL Study Investigators: The risk of developing end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy: The RENAAL study. *Kidney Int* 63: 1499–1507, 2003
94. Gansevoort R. T., Heeg J. E., Vriesendorp R., de Zeeuw D., de Jong P. E.: Antiproteinuric drugs in patients with idiopathic membranous glomerulopathy. *Nephrol Dial Transplant* 7[Suppl 1]: 91–96, 1992
95. Ruggenenti P., Mosconi L., Vendramin G., Moriggi M., Remuzzi A., Sangalli F., Remuzzi G.: ACE inhibition improves glomerular size selectivity in patients with idiopathic membranous nephropathy and persistent nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 35: 381–391, 2000
96. Ambalavanan S., Fauvel J. P., Sibley R. K., Myers B. D.: Mechanism of the antiproteinuric effect of cyclosporine in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 7: 290–298, 1996
97. Rostoker G., Ben Maadi A., Remy P., Lang P., Lagrue G., Weil B.: Low-dose angiotensin-converting-enzyme inhibitor captopril to reduce proteinuria in adult idiopathic membranous nephropathy: A prospective study of long-term treatment. *Nephrol Dial Transplant* 10: 25–29, 1995
98. du Buf-Vereijken P. W., Branten A. J., Wetzels J. F.: Idiopathic membranous nephropathy: Outline and rationale of a treatment strategy. *Am J Kidney Dis* 46: 1012–1029, 2005
99. Praga M., Borstein B., Andres A., Arenas J., Oliet A., Montoyo C., Ruilope L. M., Rodicio J. L.: Nephrotic proteinuria without hypoalbuminemia: Clinical characteristics and response to angiotensin-converting enzyme inhibition. *Am J Kidney Dis* 17: 330–338, 1991
100. Praga M., Hernandez E., Montoyo C., Andres A., Ruilope L. M., Rodicio J. L.: Long-term beneficial effects of angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with nephrotic proteinuria. *Am J Kidney Dis* 20: 240–248, 1992
101. Fried L. F., Orchard T. J., Kasiske B. L.: Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: A meta-analysis. *Kidney Int* 59: 260–269, 2001

102. Bianchi S., Bigazzi R., Caiazza A., Campese V. M.: A controlled, prospective study of the effects of atorvastatin on proteinuria and progression of kidney disease. *Am J Kidney Dis* 41: 565–570, 2003
103. Hogan S. L., Muller K. E., Jennette J. C., Falk R. J. A review of therapeutic studies of idiopathic membranous glomerulopathy. *Am J Kidney Dis*. 1995 Jun; 25(6):862-75.
104. Cattran D. C., Delmore T., Roscoe J., Cole E., Cardella C., Charron R., Ritchie S. A randomized controlled trial of prednisone in patients with idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med*. 1989 Jan 26; 320(4):210-5.
105. Muirhead N. Management of idiopathic membranous nephropathy: evidence-based recommendations. *Kidney Int Suppl*. 1999 Jun; 70:S47-55.
106. KDIGO Glomerulonephritis Work Group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney Int*. 2012; 2: 186–197
107. Richard C.W. Hall, "Psychiatric Adverse Drug Reactions: Steroid Psychosis". Director of Research Monarch Health Corporation Marblehead, Massachusetts. , *Clinical Advances Treatment Psychiatric disorder*, 1991.
108. Korte S. M. (2001). "Corticosteroids in relation to fear, anxiety and psychopathology". *Neurosci Biobehav Rev* 25 (2): 117–42. doi:10.1016/S0149-7634(01)00002-1. PMID 11323078.
109. C. R. Swinburn, J. M. Wakefield, S. P. Newman, and P. W. Jones Evidence of prednisolone induced mood change ('steroid euphoria') in patients with chronic obstructive airways disease" *Br J Clin Pharmacol* 1988 December; 26(6) 709–713.
110. Per-Olof Hasselgren, Nima Alamdari, Zaira Aversa, Patricia Gonnella, Ira J. Smith, and Steven Tizio. Corticosteroids and Muscle Wasting Role of Transcription Factors, Nuclear Cofactors, and Hyperacetylation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010 July; 13(4): 423–428.
111. Donihi A. C., Raval D., Saul M., Korytkowski M. T., DeVita M. A. (2006). "Prevalence and predictors of corticosteroid-related hyperglycemia in hospitalized patients". *Endocr Pract* 12 (4): 358–62.
112. Blackburn D., Hux J., Mamdani M. (2007). "Quantification of the risk of corticosteroid-induced diabetes mellitus among the elderly". *Journal of General Internal Medicine* 17 (9): 1525–1497.

113. Ponticelli C., Zucchelli P., Passerini P., Cagnoli L., Cesana B., Pozzi C., Pasquali S., Imbasciati E., Grassi C., Redaelli B., Sasdelli M., Locatelli F.: A randomized trial of methylprednisolone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 320: 8–13, 1989
114. Ponticelli C., Zucchelli P., Passerini P., Cesana B., Locatelli F., Pasquali S., Sasdelli M., Redaelli B., Grassi C., Pozzi C., Bizzarri D., Banfi G.: A 10-year follow-up of a randomized study with methylprednisolone and chlorambucil in membranous nephropathy. *Kidney Int* 48:1600–1604, 1995
115. Jha V., Ganguli A., Saha T. K., Kohli H. S., Sud K., Gupta K. L., Joshi K., Sakhuja V.: A randomized, controlled trial of steroids and cyclophosphamide in adults with nephrotic syndrome caused by idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 18: 1899–1904, 2007
116. du Buf-Vereijken P. W., Branten A. J., Wetzels J. F.; Membranous Nephropathy Study Group: Cytotoxic therapy for membranous nephropathy and renal insufficiency: Improved renal survival but high relapse rate. *Nephrol Dial Transplant* 19: 1142–1148, 2004
117. Ponticelli C., Altieri P., Scolari F., Passerini P., Roccatello D., Cesana B., Melis P., Valzorio B., Sasdelli M., Pasquali S., Pozzi C., Piccoli G., Lupo A., Segagni S., Antonucci F., Dugo M., Minari M., Scalia A., Pedrini L., Pisano G., Grassi C., Farina M., Bellazzi R.: A randomized study comparing methylprednisolone plus chlorambucil versus methylprednisolone plus cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 9: 444–450, 1998
118. Julia M. Hofstra and Jack F. M. Wetzels Alkylating agents in membranous nephropathy: efficacy proven beyond doubt *Nephrol Dial Transplant* (2010) 25: 1760–1766
119. Branten A. J. W., Reichert L. J. M., Koene R. A. P. et al. Oral cyclophosphamide versus chlorambucil in the treatment of patients with membranous nephropathy and renal insufficiency. *Q J Med* 1998; 91: 359–366
120. Wetzels J. F. Cyclophosphamide-induced gonadal toxicity: a treatment dilemma in patients with lupus nephritis? *Neth J Med* 2004; 62:347–352

121. Mok C. C., Lau C. S., Wong R. W. Risk factors for ovarian failure in patients with systemic lupus erythematosus receiving cyclophosphamide therapy. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 831–837
122. Knight A., Askling J., Granath F. et al. Urinary bladder cancer in Wegener's granulomatosis: risks and relation to cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1307–1311
123. Faurschou M., Sorensen I. J., Mellekjaer L. et al. Malignancies in Wegener's granulomatosis: incidence and relation to cyclophosphamide therapy in a cohort of 293 patients. *The Journal of Rheumatology* 2007; 35: 100–105
124. Plotz P. H., Klippel J. H., Decker J. L. et al. Bladder complications in patients receiving cyclophosphamide for systemic lupus erythematosus or rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 1979; 91: 221–223
125. Talar-Williams C., Hijazi Y. M., Walther M. M. et al. Cyclophosphamide induced cystitis and bladder cancer in patients with Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med* 1996; 124: 477–484
126. Knight A., Askling J., Ekblom A. Cancer incidence in a population based cohort of patients with Wegener's granulomatosis. *Int J Cancer* 2002; 100: 82–85
127. Travis L. B., Curtis R. E., Glimelius B. et al. Bladder and kidney cancer following cyclophosphamide therapy for non-Hodgkin's lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 524–530
128. Cattran D. C., Alexopoulos E., Heering P., Hoyer P. F., Johnston A., Meyrier A., Ponticelli C., Saito T., Choukroun G., Nachman P., Praga M., Yoshikawa N.: Cyclosporine in idiopathic glomerular disease associated with the nephrotic syndrome: Workshop recommendations. *Kidney Int* 72: 1429–1447, 2007
129. Praga M., Barrio V., Juárez G. F., Luño J.; Grupo Español de Estudio de la Nefropatía Membranosa: Tacrolimus monotherapy in membranous nephropathy: A randomized controlled trial. *Kidney Int* 71: 924–930, 2007
130. Chen M., Li H., Li X. Y., Lu F. M., Ni Z. H., Xu F. F., Li X. W., Chen J. H., Wang H. Y.; Chinese Nephropathy Membranous Study Group: Tacrolimus combined with corticosteroids in treatment of nephrotic idiopathic membranous

nephropathy: A multicenter randomized controlled trial. *Am J Med Sci* 339: 233–238, 2010

131. Cattran D. C., Appel G. B., Hebert L. A., Hunsicker L. G., Pohl M. A., Hoy W. E., Maxwell D. R., Kunis C. L.; North America Nephrotic Syndrome Study Group: Cyclosporine in patients with steroid resistant membranous nephropathy: A randomized trial. *Kidney Int* 59: 1484–1490, 2001

132. Naumovic R., Jovanovic D., Pavlovic S., Stosovic M., Marinkovic J., Basta-Jovanovic G: Cyclosporine versus azathioprine therapy in high-risk idiopathic membranous nephropathy patients: A 3-year prospective study. *Biomed Pharmacother* 65: 105–110, 2011

133. Fritsche L., Budde K., Färber L., Charissé G., Kunz R., Gaedeke J., Neumayer H. H.: Treatment of membranous glomerulopathy with cyclosporin A: Howmuch patience is required? *Nephrol Dial Transplant* 14: 1036–1038, 1999

134. DeSanto N. G., Capodicasa G., Giordano C.: Treatment of idiopathic membranous nephropathy unresponsive to methylprednisolone and chlorambucil with cyclosporin. *Am J Nephrol* 7: 74–76, 1987

135. Alexopoulos E., Papagianni A., Tsamelashvili M., Leontsini M., Memmos D.: Induction and long-term treatment with cyclosporine in membranous nephropathy with the nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 21: 3127–3132, 2006

136. Cattran D. C., Greenwood C., Ritchie S., Bernstein K., Churchill D. N., Clark W. F., Morrin P. A., Lavoie S.; Canadian Glomerulonephritis Study Group: A controlled trial of cyclosporine in patients with progressive membranous nephropathy. *Kidney Int* 47: 1130–1135, 1995

137. Rostoker G., Belghiti D., Ben Maadi A., Rémy P., Lang P., Weil B., Lagrue G.: Long-term cyclosporine A therapy for severe idiopathic membranous nephropathy. *Nephron* 63: 335–341, 1993

138. du Buf-Vereijken P. W., Feith G. W., Hollander D., Gerlag P. G., Wirtz J. J., Noordzij T. C., Wetzels J. F.; Membranous Nephropathy Study Group: Restrictive use of immunosuppressive treatment in patients with idiopathic membranous nephropathy: High renal survival in a large patient cohort. *QJM* 97: 353–360, 2004

139. Pisoni R., Grinyo J. M., Salvadori M., Laurens W., Garini G., Oliver Y. A., Mezzano S., Ruggenti P., Remuzzi G.: Cyclosporine versus conservative therapy in patients with idiopathic membranous nephropathy and deteriorating renal function: Results of the CYCLOMEN trial. *J Am Soc Nephrol* 11: 0514A, 2000
140. Ezgi Coskun Yenigun, Didem Turgut, Serhan Piskinpasa, Ramazan Ozturk, Fatih Dede, Ali Riza Odabas Cyclosporine is not inferior to cyclophosphamide in the treatment of idiopathic membranous glomerulonephritis: single centre experience. *Int J Clin Exp Med* 2016;9(1):316-322
141. Goumenos D. S., Katopodis K. P., Passadakis P., Vardaki E., Liakopoulos V., Dafnis E., Stefanidis I., Vargemezis V., Vlachojannis J. G., Siamopoulos K. C.: Corticosteroids and ciclosporin A in idiopathic membranous nephropathy: Higher remission rates of nephrotic syndrome and less adverse reactions than after traditional treatment with cytotoxic drugs. *Am J Nephrol* 27: 226–231, 2007
142. Naim Issa and William E. Braun Common Medical Problems in Renal Transplantation *Current Clinical Medicine*, 857-863, 2010
143. Miller G., Zimmerman R. 3rd, Radhakrishnan J., Appel G.: Use of mycophenolate mofetil in resistant membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis* 36: 250–256, 2000
144. Choi M. J., Eustace J. A., Gimenez L. F., Atta M. G., Scheel P. J., Sothinathan R., Briggs W. A.: Mycophenolate mofetil treatment for primary glomerular diseases. *Kidney Int* 61: 1098–1114, 2002
145. Polenakovic M., Grcevska L., Dzikova S.: Mycophenolate mofetil in treatment of idiopathic stages III-IV membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 18: 1233–1234, 2003
146. Dussol B., Morange S., Burtey S., Indreies M., Cassuto E., Mourad G., Villar E., Pouteil-Noble C., Karaaslan H., Sichez H., Lasseur C., Delmas Y., Nogier M. B., Fathallah M., Loundou A., Mayor V., Berland Y.: Mycophenolate mofetil monotherapy in membranous nephropathy: A 1-year randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 52: 699–705, 2008
147. Chan T. M., Lin A. W., Tang S. C., Qian J. Q., Lam M. F., Ho Y. W., Tse K. C., Chan K. W., Lai K. N., Tang C. S.: Prospective controlled study on mycophenolate mofetil and prednisolone in the treatment of membranous nephropathy with nephrotic syndrome. *Nephrology (Carlton)* 12: 576–581, 2007

148. Branten A. J., du Buf-Vereijken P. W., Vervloet M., Wetzels J. F.: Mycophenolate mofetil in idiopathic membranous nephropathy: A clinical trial with comparison to a historic control group treated with cyclophosphamide. *Am J Kidney Dis* 50: 248–256, 2007
149. Chan T. M., Li F. K., Tang C. S., Wong R. W., Fang G. X., Ji Y. L., Lau C. S., Wong A. K., Tong M. K., Chan K. W., Lai K. N.; Hong Kong-Guangzhou Nephrology Study Group: Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 343: 1156–1162, 2000
150. Rivera T. L., Belmont H. M., Malani S., Latorre M., Benton L., Weisstuch J., Barisoni L., Tseng C. E., Izmirly P. M., Buyon J. P., Askanase A. D.: Current therapies for lupus nephritis in an ethnically heterogeneous cohort. *J Rheumatol* 36: 298–305, 2009
151. Yau W. P., Vathsala A., Lou H. X., Chan E.: Is a standard fixed dose of mycophenolate mofetil ideal for all patients? *Nephrol Dial Transplant* 22: 3638–3645, 2007
152. Ballarin J., Poveda R., Ara J., Pérez L., Calero F., Grinyó J. M., Romero R.: Treatment of idiopathic membranous nephropathy with the combination of steroids, tacrolimus and mycophenolate mofetil: Results of a pilot study. *Nephrol Dial Transplant* 22: 3196–3201, 2007
153. Remuzzi G., Chiurciu C., Abbate M., Brusegan V., Bontempelli M., Ruggenti P.: Rituximab for idiopathic membranous nephropathy. *Lancet* 360: 923–924, 2002
154. Ruggenti P., Chiurciu C., Brusegan V., Abbate M., Perna A., Filippi C., Remuzzi G.: Rituximab in idiopathic membranous nephropathy: A one-year prospective study. *J Am Soc Nephrol* 14: 1851–1857, 2003
155. Cravedi P., Ruggenti P., Sghirlanzoni M. C., Remuzzi G.: Titrating rituximab to circulating B cells to optimize lymphocytolytic therapy in idiopathic membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2: 932–937, 2007
156. Cravedi P., Sghirlanzoni M. C., Marasà M., Salerno A., Remuzzi G., Ruggenti P.: Efficacy and safety of rituximab second-line therapy for membranous nephropathy: A prospective, matched-cohort study. *Am J Nephrol* 33: 461–468, 2011

157. Fervenza F. C., Cosio F. G., Erickson S. B., Specks U., Herzenberg A. M., Dillon J. J., Leung N., Cohen I. M., Wochos D. N., Bergstralh E., Hladunewich M., Cattran D. C.: Rituximab treatment of idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int* 73: 117–125, 2008
158. Fervenza F. C., Abraham R. S., Erickson S. B., Irazabal M. V., Eirin A., Specks U., Nachman P. H., Bergstralh E. J., Leung N., Cosio F. G., Hogan M. C., Dillon J. J., Hickson L. J., Li X., Cattran D. C.; Mayo Nephrology Collaborative Group: Rituximab therapy in idiopathic membranous nephropathy: A 2-year study. *Clin J Am Soc Nephrol* 5: 2188–2198, 2010
159. Ruggenti P., Cravedi P., Sghirlanzoni M. C., Gagliardini E., Conti S., Gaspari F., Marchetti G., Abbate M., Remuzzi G.: Effects of rituximab on morphofunctional abnormalities of membranous glomerulopathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 3: 1652–1659, 2008
160. Beck L. H. Jr., Fervenza F. C., Beck D. M., Bonegio R. G., Malik F. A., Erickson S. B., Cosio F. G., Cattran D. C., Salant D. J.: Rituximab-induced depletion of anti-PLA2R autoantibodies predicts response in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 22: 1543–1550, 2011
161. Berg A. L., Nilsson-Ehle P., Arnadottir M.: Beneficial effects of ACTH on the serum lipoprotein profile and glomerular function in patients with membranous nephropathy. *Kidney Int* 56: 1534–1543, 1999
162. Rauen T., Michaelis A., Floege J., Mertens P. R.: Case series of idiopathic membranous nephropathy with long-term beneficial effects of ACTH peptide 1-24. *Clin Nephrol* 71: 637–642, 2009
163. Berg A. L., Arnadottir M.: ACTH-induced improvement in the nephrotic syndrome in patients with a variety of diagnoses. *Nephrol Dial Transplant* 19: 1305–1307, 2004
164. Picardi L., Villa G., Galli F., Piazza V., Bovio G., Efficace E., Montagna G., Semeraro L., Segagni S., Salvadeo A.: ACTH therapy in nephrotic syndrome induced by idiopathic membranous nephropathy. *Clin Nephrol* 62: 403–404, 2004
165. Lindskog A., Ebefors K., Johansson M. E., Stefánsson B., Granqvist A., Arnadottir M., Berg A. L., Nyström J., Haraldsson B.: Melanocortin 1 receptor agonists reduce proteinuria. *J Am Soc Nephrol* 21: 1290–1298, 2010

166. Ponticelli C., Passerini P., Salvadori M., Manno C., Viola B. F., Pasquali S., Mandolfo S., Messa P.: A randomized pilot trial comparing methylprednisolone plus a cytotoxic agent versus synthetic adrenocorticotrophic hormone in idiopathic membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis* 47: 233–240, 2006
167. Hofstra J., Brink H., Van de Kerkhof J., Wetzels J.: Synthetic ACTH is less effective than cyclophosphamide in patients with idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 22: A773, 2011
168. Bomback A. S., Radhakrishnan J.: Treatment of nephrotic syndrome with adrenocorticotrophic hormone (ACTH). *Discov Med* 12: 91–96, 2011
169. Daniel C. Cattran, Heather N. Reich, Heather J. Beanlands, Judith A. Miller, James W. Scholey and Stephan Troyanov for the Genes, Gender and Glomerulonephritis Group The impact of sex in primary glomerulonephritis *Nephrol Dial Transplant* (2008) 23: 2247–2253
170. Joel Neugarten, Anjali Acharya, and Sharon R. Silbiger Effect of Gender on the Progression of Nondiabetic Renal Disease: A Meta-Analysis *J Am Soc Nephrol* 11: 319–329, 2000
171. Coggins C. H., Lewis J. B., Caggiula A. W., Castaldo L. S., Klahr S., Wang S. R.: Differences between women and men with chronic renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 13: 1430–1437, 1998
172. J. Caro, E. Gutiérrez-Solís, J. Rojas-Rivera, I. Agraz, N. Ramos, C. Rabasco, M. Espinosa, A. Valera, M. Martín, M. Ángel Frutos, L. Perea, G. Fernández Juárez, J. Ocaña, D. Arroyo, M. Goicoechea, L. Fernández, A. Oliet, Y. Hernández, A. Romera, A. Segarra and M. Praga,13 for the Grupo de Estudio de las Enfermedades Glomerulares de la Sociedad Española de Nefrología (GLOSEN) Predictors of response and relapse in patients with idiopathic membranous nephropathy treated with tacrolimus *Nephrol Dial Transplant* (2015) 30: 467–474
173. Emily P. McQuarrie, Catherine M. Stirling, Colin C. Geddes Idiopathic membranous nephropathy and nephrotic syndrome: outcome in the era of evidence-based therapy *Nephrol Dial Transplant* (2012) 27 (1): 235-242.
174. N. Polanco, E. Gutiérrez, A. Covarsí, F. Ariza, A. Carreño, A. Vigil, J. Baltar, G. Fernández-Fresnedo, C. Martín, S. Pons, D. Lorenzo, C. Bernis, P. Arrizabalaga, G. Fernández-Juárez, V. Barrio, M. Sierra, I. Castellanos, M. Espinosa, F. Rivera, A. Oliet, F. Fernández-Vega, M. Praga, corresponding author

and for the Grupo de Estudio de las Enfermedades Glomerulares de la Sociedad Española de Nefrología Spontaneous Remission of Nephrotic Syndrome in Idiopathic Membranous Nephropathy J Am Soc Nephrol. 2010 Apr; 21(4): 697–704.

175. Cai-Hong Zeng, Hui-mei Chen, Rui-Shi Wang, Yan Chen, Su-Hua Zhang, Li Liu, Lei-Shi Li, Zhi-Hong Liu, Etiology and Clinical Characteristics of Membranous Nephropathy in Chinese Patients American Journal of Kidney Diseases 2008 Oct , Volume 52 , Issue 4 , 691 – 698

176. Melvin C. Gluck, Gloria Gallo, Lowenstein Jerome, David S. Baldwin, Membranous Glomerulonephritis: Evolution of Clinical and Pathologic Features Ann Intern Med. 1973;78(1):1-12.

177. М. Николова, А. Илиев, Г. Венков, Б. Богов, Т. Тодоров, Р. Джераси и Б. Киперова. Съчетание на захарен диабет тип 2 и мембранозен гломерулонефрит, медицински преглед, 2006, 42, 3, 100-102.

178. Kibriya M.G., Tishkov, Nikolov Immunosuppressive therapy with cyclophosphamide and prednisolone in severe idiopathic membranous nephropathy. Nephrol Dial Transplant. 1994;9(2):138-43.