МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

КАТЕДРА ПО ВЪТРЕШНИ БОЛЕСТИ

Д-р Ива Красимирова Костадинова

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧНА ОЦЕНКА НА АКТИВНОСТТА И МОДЕЛ НА ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ИгА-ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

Научен ръководител:

Проф. Мила Любомирова, дм

ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД

За присъждане на образователна и научна степен „*Доктор*“

ДОКТОРСКА ПРОГРАМА „НЕФРОЛОГИЯ”

София, 2024г.

Абревиатури

На кирилица

Гд-ИгА	Галактозо-дефицитен имуноглобулин А
ГН	Гломерулонефрит
ГИТ	Гастроинтестинален тракт
ИгА	Имуноглобулин А
ИгАН	Имуноглобулин А нефропатия
ИгГ	Имуноглобулин Г
ИгЕ	Имуноглобулин Е
ИгМ	Имуноглобулин М
ИК	Имунни комплекси
КС	Кортикостероид
МАЛТ	Мукозо-асоциираната лимфоидна тъкан
Микро-РНК	Микро рибонуклеинова киселина
ММФ	Микофенолат мофетил
мИгА	Мономерна форма на имуноглобулин А
ОБЗ	Остро бъбречно заболяване
ОБУ	Остра бъбречна увреда
ОСГС	Огнищно-сегментна гломерулна склероза
ПББ	Пункционна бъбречна биопсия
пИгА	Полимерна форма на имуноглобулин А
РААС	Ренин-ангиотензин-алдостеронова система
СЗО	Световната здравна организация
СК	Система на комплемента
ХБЗ	Хронично бъбречно заболяване

ХБН	Хронична бъбречна недостатъчност
ХХК	Хидроксихлороквин

На латиница

ACEI	Инхибиторите на ангиотензин - конвертиращия ензим
APRIL	Индуциращ пролиферацията лиганд
ARBs	Ангиотензин-рецепторни блокери
ATG	Анти-тимоцитен глобулин
BAFF	В-клетъчен активиращ фактор
BMI	Индекс на телесна маса
CDR	Комплемент определящ регион
DEFA	Дефензин α
ELISA	Ензимно - свързан имуносорбентен анализ
eGFR	Изчисляване на гломерулна филтрация
FDA	Агенция за контрол на храните и лекарствата на САЩ
IL-6	Интерлевкин 6
GWAS	Геномни асоциативни проучвания
TGF-β	Трансформиращ растежен фактор-β
uPCR	Протеин/креатинин съотношение в урина

СЪДЪРЖАНИЕ

Абревиатури *2*

1 Въведение *14*

2 Литературен обзор *16*

2.1 Епидемиология **16**

2.1.1 Социално-икономически статус 18

2.1.2 Генетична предиспозиция 18

2.1.3 Възраст 18

2.1.4 Пол 19

2.2 ИгА - имуноглобулин А **19**

2.3 Патофизиология **20**

2.3.1 Хипотеза 1: Галактозо-дефицитни ИгА1 20

2.3.2 Хипотеза 2: микроРНКи 24

2.3.3 Хипотеза 3: Хиперсензитивна реакция към храни: 30

2.4 Генетика **31**

2.5 Клинико-лабораторна констелация **35**

2.5.1 Хематурия 35

2.5.2 Протеинурия 36

2.5.3 Влошена бъбречна функция: 36

2.5.4 Хипертония 37

2.5.5 Серумна концентрация на ИгА 37

2.5.6 Серумни нива на Гд-ИгА1 38

2.5.7 Неспецифични оплаквания 38

2.6 Хистопатологични характеристики на болестта и класификации на ИгАН **39**

2.6.1 Ранни хистопатологични класификации 40

2.6.2 Oxford MEST – C класификация 45

2.7 Диференциална диагноза 48

2.8 Терапия 48

2.8.1 Поддържащо лечение: 48

2.8.2 Имуносупресивна терапия 52

2.8.3 Бъдещи перспективи в терапевтичните режими 61

2.9 Рецидив в бъбречния трансплантат 64

2.10 Изход от болестта 65

2.11 Качество на живот 66

2.12 Заключение 66

3 Цел и задачи 68

3.1 Цел 68

3.2 Основни задачи 68

4 Материали и методи 69

4.1 Изследвани лица и биологичен материал 70

4.1.1 Подбор на пациенти с ИгА нефропатия 70

4.2 Методи за изследване на биомаркери при пациентите с ИгАН и здравите контроли 73

4.2.1 Изследване на Гд-ИгА1, BAFF, APRIL 73

4.2.2 Изследване на имуноглобулин А (ИгА) 77

4.2.3 Изследване на серумен комплемент – С3 фракция 77

4.3 Статистически методи за обработка на получените резултати 78

4.3.1 Дескриптивна статистика 78

4.3.2 Графичен анализи 78

4.3.3 Fisher's exact тест, Fisher-Freeman-Halton exact тест и тест χ^2 78

4.3.4 Непараметричен тест на Колмогоров-Смирнов и Шапиро-Уилк 78

4.3.5 Еднофакторен дисперсионен анализ (ANOVA) 78

4.3.6 Тест за свързани извадки - Т-критерий на Стюдън 78

4.3.7 Непараметричен тест на Крускал-Уолис 78

4.3.8 Непараметричен тест на Ман-Уитни 78
4.3.9 Множествен бинарен логистичен регресионен анализ 79
5 Резултати 80
5.1 Епидемиологична и клинична характеристика на пациентите с ИгАН 80
5.2 Среден период на проследяване 85
5.3 Патоморфологична характеристика на материала от ПБб сред пациентите с ИгАН88
5.3.1 Класификацията по Haas....88
5.3.2 Класификацията по OXFORD – MEST-C....90
5.3.3 Имунофлуоресцентно изследване 90
5.4 Оценка на фактори влияещи върху тежестта на заболяването при поставяне на диагнозата....91
5.4.1 Корелационна зависимост между клинико-лабораторните характеристики и хистологичния стадий при поставяне на диагнозата 91
5.4.2 Корелационна зависимост между ехографския образ и степента на ХБ3 по KDIGO при поставяне на диагнозата....99
5.5 Оценка на фактори влияещи върху прогресията на болестта 100
5.5.1 Корелационна зависимост между клинико-лабораторните характеристики и прогресията на болестта....100
5.5.2 Корелационна зависимост между хистологичните промени и прогресията на болестта ..102
5.6 Оценка на биомаркери, асоциирани с патогенезата на болестта, тяхната диагностична и прогностична роля....106
5.6.1 Серумни нива на ИгА при пациенти с ИгАН и здрави контроли 106
5.6.2 Серумни нива на Гд-ИгА1 при пациенти с ИгАН и здрави контроли 108
5.6.3 Серумни нива на С3 при пациенти с ИгАН и здрави контроли....110
5.6.4 ИгА/С3 и Гд-ИгА1/ИгА съотношение при пациенти с ИгАН и здрави контроли....111
5.6.5 Серумните биомаркери и прогресия на болестта 112
5.6.6 Серумни нива на BAFF при пациенти с ИгАН и здрави контроли....113
5.6.7 Серумни нива на APRIL при пациенти с ИгАН и здрави контроли....113
5.7 Оценка на ефективността от проведените терапевтични протоколи 114

5.7.1 Лечение с ACEi/ARB 115
5.7.2 Лечение само с кортикостероид 115
5.7.3 Лечение с кортикостероид и ACEi/ARB 116
5.7.4 Лечение с кортикостероид и циклофосфамид 118
5.7.5 Лечение с комбинация с кортикостероид и азатиоприн 119
5.7.6 Ефект от прилаганите терапевтични режими и степента на протеинурия 120
6 Обсъждане 122
7 Изводи 136
8 Приноси 137
9 Препоръки 138
10 Публикации и участия в научни прояви 139
11 Библиография 141

Таблици

Таблица 3-1ИгАН GWAS локуси и тяхната роля в интестиналния имунитет и възпалението (цитирана с позволение) [76] 33
Таблица 3-2 Хистологична класификация на ИгАН по Lee 41
Таблица 3-3 Хистологична класификация на ИгАН по Haas 42
Таблица 3-4 Хистологична класификация при ИгАН по Chrug и Sobin 44
Таблица 3-5 Класификация по Oxford - MEST 46
Таблица 3-6 Препоръки кога кортикостероидната терапия трябва да бъде избягвана или прилагана с много голямо внимание 54
Таблица 3-7 Препоръки за употреба, при ИгАН, на различните фармакологични агенти според KDIGO 2021[120] 56
Таблица 6-1 Обобщени данни за придружаващи заболявания при пациенти с биопсично доказан ИгАН, при първа хоспитализация в клиниката 82
Таблица 6-2 Клинични характеристики на пациентите с ИгАН 83
Таблица 6-3 Таблица със средните стойности на серумен креатинин при поставяне на диагнозата - CR-0, на първа - CR-1, трета - CR-3, пета CR-5 и седма година- CR-7 от проследяване на пациентите с ИгАН 86
Таблица 6-4 еГФР на пациентите с ИгАН при поставяне на диагнозата GFR-0, през първата - GFR-1, третата - GFR-3, петата - GFR-5, седмата - GFR-7 87
Таблица 6-5 Зависимост между придружаващите заболявания артериална хипертония, обрив, гърлени инфекции в миналото, хепатит и хистологичния стадий на болестта. 92
Таблица 6-6 Зависимост между артериална хипертония и промени в артериолите. 93
Таблица 6-7 Зависимост между придружаващите заболявания: артериална хипертония, обрив, чести гърлени инфекции в миналото, хепатит и хистологичния стадий на болестта (MEST>2) 93
Таблица 6-8 Зависимост между стойностите на серумния креатинин при поставяне на диагнозата и хистологичния стадий на болестта. 94
Таблица 6-9 Зависимост между стойностите на серумния креатинин при поставяне на диагнозата и MEST>2. 95
Таблица 6-10 Зависимост между наличието на кръв в урината, епизод на макроскопска хематурия и хистологичния стадий на болестта 96
Таблица 6-11 Зависимост между наличието на кръв в урината, епизод на макроскопска хематурия и хистологичния стадий на болестта (MEST>2) 97
Таблица 6-12 Зависимост между давност на оплакванията и хистологичния стадий на болестта по Haas 97
Таблица 6-13 Зависимост между давност на оплакванията и MEST>2 98
Таблица 6-14 Зависимост между хиперурикемия и промени в тубулите (p=0,908) 98
Таблица 6-15 Зависимост между промени в артериолите и отлагането на C3 в артериоли. 99
Таблица 6-16 Зависимост между ехографския стадий на болестта и стойностите на серумния креатинин при поставяне на диагнозата. 100

Таблица 6-17 Зависимост между давност на оплакванията (в месеци) и стойностите на серумния креатинин при поставяне на диагнозата 100
Таблица 6-18 Зависимост между давност на оплакванията (в месеци) и прогресия на болестта на базата на ГФР през годините. 101
Таблица 6-19 Зависимост между давност на оплакванията (в месеци) и прогресия на болестта на базата на удвояване стойностите на серумния креатинин 101
Таблица 6-20 Зависимост между пол и прогресия на болестта на базата еГФР. 102
Таблица 6-21 Зависимост между пол и прогресия на болестта на базата на удвояване стойностите на серумния креатинин. 102
Таблица 6-22 Зависимост между стадия на ПББ по Haas и прогресията на болестта на базата на ГФР през годините. 102
Таблица 6-23 Зависимост между стадия на ПББ по MEST>2 и прогресия на болестта на базата на GFR през годините. 103
Таблица 6-24 Зависимост между прогресията на болестта и мезангиалното отлагане на С3 104
Таблица 6-25 Зависимост между прогресията на болестта и промени в артериолите. 104
Таблица 6-26 Зависимост между прогресията на болестта и отлагане на фибрин. 105
Таблица 6-27 Зависимост между прогресията на болестта и отлагането на С3 в артериоли. 105
Таблица 6-28 Зависимост между прогресията на болестта и псевдолинеарно отлагане на други имунни комплекси. 105
Таблица 6-29 Зависимост между серумните концентрации на Гд-ИгА1, ИгА и С3, отношенията Гд-ИгА1/ИгА и ИгА/С3, и принадлежността към контролите или групата на болните. 106
Таблица 6-30 Чувствителност и специфичност за серумната концентрация на ИгА. 107
Таблица 6-31 Зависимост между серумните концентрации на Гд-ИгА1, ИгА и С3, отношенията Гд-ИгА1/ИгА и ИгА/С3, и принадлежността към контролите или групата на болните. 108
Таблица 6-32 Зависимост между серумните концентрации наГд-ИгА1 и ИгА, и прогресия на болестта на базата на ГФР през годините. 112
Таблица 6-33 Зависимост между прогресията на болестта и лечението с АСЕ. 115
Таблица 6-34 Зависимост между прогресията на болестта и лечението с КС. 116
Таблица 6-35 Зависимост между приложената терапия и прогресия на болестта на базата на GFR през годините. 117
Таблица 6-36 Зависимост между приложената терапия и прогресия на болестта на базата на удвояване стойностите на серумния креатинин. 117
Таблица 6-37 Зависимост между прогресията на болестта и лечението с Азатиоприн 119
Таблица 6-38 Зависимост между приложената терапия и прогресия на болестта на базата на GFR през годините. 119
Таблица 6-39 Зависимост между приложената терапия и прогресия на болестта на базата на удвояване стойностите на серумния креатинин. 120

Таблица 6-40 Зависимост между приложената терапия и отговор (протеинурията на първа година, сравнено с нивото на протеинурия при поставяне на диагнозата). 121
Таблица 7-1 Сравнение между клинико/патологични характеристики сред пациенти с ИгАН, описани в настоящия научен друг и други големи клинични проучвания 125

Фигури

Фигура 1 Разпределение на пациентите с ИгАН в някои ключови региони на света. Разпределението е показано като процент от първичните ГН, след проведена ПББ.; ИгАН – имуноглобулин А нефропатия; ГН – гломерулонефрит; ПББ – пункционна бъбречна биопсия 17

Фигура 2 А- Структура на имуноглобулин А; В - Структура на хиндж региона със съставящите го аминокиселини. 20

Фигура 3 Основни стъпки в процеса на гликозилиране 21

Фигура 4 Промени настъпващи в бъбречния гломерул при ИгАН, сравнено с нормална структура на бъбречен гломерул. 24

Фигура 5 microRNA корелиращи със степента на бъбречна увреда;*eGFR – базова стойност на гломерулната филтрация; Scr – серумен креатинин 28

Фигура 6 МикроРНКи и възпаление при ИгАН. Възпалението е важен фактор в прогресията на ИгАН. Голям брой микроРНКи влияят върху различни клетки, като крайният резултат е освобождаването на фактори на възпалението. В подоцитите и бъбречните тубулни клетки, намалени нива на miR-200bc/429, чийто таргет е TWEAK, води до отделянето на възпалителни цитокини. В мезангиалните клетки, намалени нива на miR-100-3p и miR-877-3p води до отделянето на IL-8 и IL-1β. Намалени нива на miR-233 води до пролиферация на гломерулните ендотелни клетки. В подоцитите, бъбречните тубулни клетки, повишените нива на miR-21 и mi-148b води до подоцитна и тубулна увреда чрез влияние върху PTEN и мегалин. 29

Фигура 7 миРНК и тяхната роля в развитието на интерстициална фиброза при пациенти с ИгАН. Намалени нива на miR-29 води до развитието на интерстициална фиброза, като таргет са TPM1 и COL2A1. Повишени нива на miR-382 допринасят за прогресията на бъбречната тубулоинтерстициална фиброза, като таргет е HSPD1. MiR-21-5p, miR-199a-5p, miR-214-3p са "фибро миРНК", като те, както и miR-192 водят до интерстициална фиброза чрез повлияване на TGF-β/Smad сигналния път. MiR-21, miR-93,miR-93,miR-377 и miR-216a са ключови микроРНК в развитието на интерстициална фиброза 30

Фигура 8 Кандидат гени, асоциирани с развитието на ИгАН. Външен кръг: кандидат гени , Вътрешен кръг: системи, където съответните синтезирани протеини изпълняват своята функция 32

Фигура 9 Материал от ПББ на пациент с ИгАН. (А) Светлинна микроскопия на пациент с ИгАН. Демонстрира се мезангиален хиперцелуларитет (★), увеличаване на мезангиалния матрикс (★★). (Б) Имунофлуоресцентно оцветяване на гломерул показващ отлагането на ИгА депозити с гломерулния мезангиум. 40

Фигура 10 Светлинно микроскопски образ на гломерул. Наблюдава се дифузна мезангиална пролиферация и дифузно увеличение на матрикса. С една звезда – зона с мезангиално-клетъчна пролиферация, две звезди – зони с увеличена матриксна субстанция. 48

Фигура 11 Препоръки за ръководене на терапевтичния режим при пациенти с ИгАН, с висок риск от прогресия на болестта, въпреки проведената поддържаща терапия. 56

Фигура 12 Обобщен поглед върху патогенезата на ИгАН и евентуални места за действие на бъдещи терапии. (1) Лигавичните инфекции стимулират В клетките да се превърнат в ИгА+ антитяло-секретиращи клетки. Това може да се случи по два пътя: Т-клетъчно зависим (цитокин медииран) или по Т-клетъчно независим (Toll-like receptor (TLR))път. (2) Някои ИгА+ секретиращи клетки попадат в системния компартмент. (3) ИгА+ секретиращите клетки отделят Гд-ИгА1 в системното кръвообращение. (4)Секрецията на ИгА1 може да се стимулира от патогени, навлезли в системния компартмент, чрез свързването с TLR. (5) ИгА1 съдържащи имунни комплекси се формират в системната циркулация, като Гд-ИгА1 са основен субстрат на тези ИК: (а) ИгГ и ИгА1 автоантитела се свързват с Гд-ИгА1; (в) антигенна мимикрия - базирана на синтеза на антитела, насочени срещу въглехидратните участъци от клетъчната стена на микроорганизмите, същевременно и срещу неоепитопи в хиндж региона на Гд-ИгА1. (с) отделяне на разтворим CD89 от миелоидните клетки, в отговор на свързването е полимерни ИгА1. (6) Отлагането на ИК в бъбречния мезангиум, което води до редица реакции с краен резултат – гломерулна и тубулна увреда. Фигурата се използва с разрешението на See Cheng Yeo et al. [150] 62

Фигура 13 Стандартна крива, изобразяваща зависимостта между абсорбцията (OD) и концентрацията на антителата срещу Гд-ИгА1 в използваните калибратори. Зависимостта следва логистично разпределение. Приложено е регресионно уравнение с четири параметъра, R2=1,000, p=0,001 75

Фигура 14 Стандартна крива, изобразяваща зависимостта между абсорбцията (OD) и концентрацията на антителата срещу BAFF в използваните калибратори. Зависимостта следва логистично разпределение. Приложено е регресионно уравнение с четири параметъра, R2=0,9977, p=0,001 76

Фигура 15 Стандартна крива, изобразяваща зависимостта между абсорбцията (OD) и концентрацията на антителата срещу APRIL в използваните калибратори. Зависимостта следва логистично разпределение. Приложено е регресионно уравнение с четири параметъра, R2=0,9993, p=0,001 76

Фигура 16 Кръгова диаграма показваща съотношение мъже: жени при пациентите с ИгА нефропатия. 80

Фигура 17 Популационна пирамида показваща разпределение на пациентите с ИгА нефропатия по пол и възрастови групи. 81

Фигура 18 Кръгова диаграма показваща честотно разпределение на изследвания контингент по основни групи. 81

Фигура 19 Разпределение по възраст между двете изследвани групи – пациенти с ИгА нефропатия и здрави контроли. 82

Фигура 20 Кръгова диаграма представяща придружаващите заболявания/състояние сред пациентите с ИгАН, при поставяне на диагнозата. 83

Фигура 21 Разпределение на пациентите с ИгАН според стадия на ХБЗ по KDIGO, при поставяне на диагнозата 85

Фигура 22 Бокс-плот диаграма със средни стойности на серумен креатинин при поставяне на диагнозата - Cr-0, на първа - Cr-1, трета - Cr-3, пета Cr-5 и седма година- Cr-7 от проследяване на пациентите с ИгАН 86

Фигура 23 Бокс-плот диаграма илюстрираща данните от еГФР на пациентите с ИгАН при поставяне на диагнозата - GFR-0, през първата GFR-1, третата GFR-3, петата GFR-5 и седмата GFR-7 от проследяване 87

Фигура 24 Хистологичен анализ на резултата от ПББ, класифициран по Haas 89

Фигура 25 Наблюдавани хистологични промени в артериолите при пациенти с ИгАН 89

Фигура 26 Разпределение на патохистологичните характеристики на 125 бъбречни биопсии на базата на класификацията по OXFORD- MEST-C 90
Фигура 27 Отлагане на С3 с мезангиум и стени на артериоли 91
Фигура 28 Имунофлуоресцентно отлагане в мезангиум на ИгГ и ИгМ 91
Фигура 29 Серумни нива на ИгА при пациенти с ИгАН и здрави контроли. 107
Фигура 30 ROC анализ на базата на серумните концентрации на ИгА. 108
Фигура 31 Серумни нива на Гд-ИгА1 при пациенти с ИгАН и здрави контроли 108
Фигура 32 ROC анализ на базата на серумните концентрации на Гд-ИгА1 110
Фигура 33 Серумни нива на С3 при пациенти с ИгАН и здрави контроли 111
Фигура 34 Съотношение ИгА/С3 сред пациенти с ИгАН и здрави контроли 111
Фигура 35 ROC анализ на базата на серумната концентрация на ИгА/С3 112
Фигура 36 Серумни нива на BAFF при пациенти с ИгАН и здрави контроли 113
Фигура 37 Серумни нива на APRIL при пациенти с ИгАН и здрави контроли 114

1 Въведение

Имуноглобулин А нефропатия (ИгАН), или още известна в литературата като болест на Berge, е един от, ако ли не, най-честият първичен гломерулонефрит. Честотата варира в широки граници спрямо географските райони, като най-висока е за Азия. Заболеваемостта обхваща 8-30 пациенти на милион годишно (пмг) за страните в южна Европа (Испания, Италия, Франция), сравнено с повече от 140 пмг в Япония.

Болестта се проявява във всички възрасти, но най-често между второ-трето десетилетие, като характерно е превалиране на мъжки пол в отношение 2:1 до 6:1, и изключително рядко при деца под 10 годишна възраст. В световен мащаб близо 80% от пациентите са на възраст между 16 и 35 години, при провеждането на пункционна бъбречна биопсия (ПББ).

Клинично заболяването може да се прояви с редица симптоми, от безсимптомна микроскопска хематурия до остра бъбречна увреда и бързо влошаване на бъбречната функция.

Въпреки високата честота на заболяването, както и провеждането на множество клинични проучвания, патогенезата остава все още ненапълно установена. Биохимични и генетични проучвания, през последните две десетилетия, установяват повишена продукция на неправилно гликозилирани ИгА1. Тези променени имуноглобулини се характеризират с липсата на галактоза, която нормално се добавя към О-свързаните гликани, намиращи се в шарнирната област на молекулата. Разпознати като чужди, тези галактозо-дефицитни ИгА1, се свързват с образуваните към тях автоантитела, водещо до изграждането на циркулиращи имунни комплекси, отлагащи се в бъбречния гломерул. Резултатът е „дразнене“ на мезангиалните клетки, повишена продукция на цитокини, хемокини, както и активиране на системата на комплемента, водещо до бъбречна увреда.

Новите разкрития в патогенезата на заболяването стимулират изследването на много потенциални биомаркери, имащи за цел неинвазивната диагностика на болестта, като насочват вниманието към нови таргетни терапии с изключително значение и интерес през последните години. За да се постави диагнозата все още златен стандарт е провеждането на пункционна бъбречна биопсия (ПББ), инвазивен метод, с последващо задължително имунофлуоресцентно изследване на материала.

Въпреки бавната прогресия на болестта, както и разглеждането на това заболяване в миналото като „доброкачествено“, на база на дълго проследяване на пациенти, се установява, че при 30-40% от болните с ИгАН се поставя диагнозата хронично бъбречно заболяване – терминален стадий, изискващо започването на хрониодиализано лечение, около 10 години след поставянето на диагнозата.

На този етап не съществува специфична терапия, като основна цел е добрият контрол на артериалното налягане, провеждане на поддържащо лечение с антипротеинурични медикаменти.

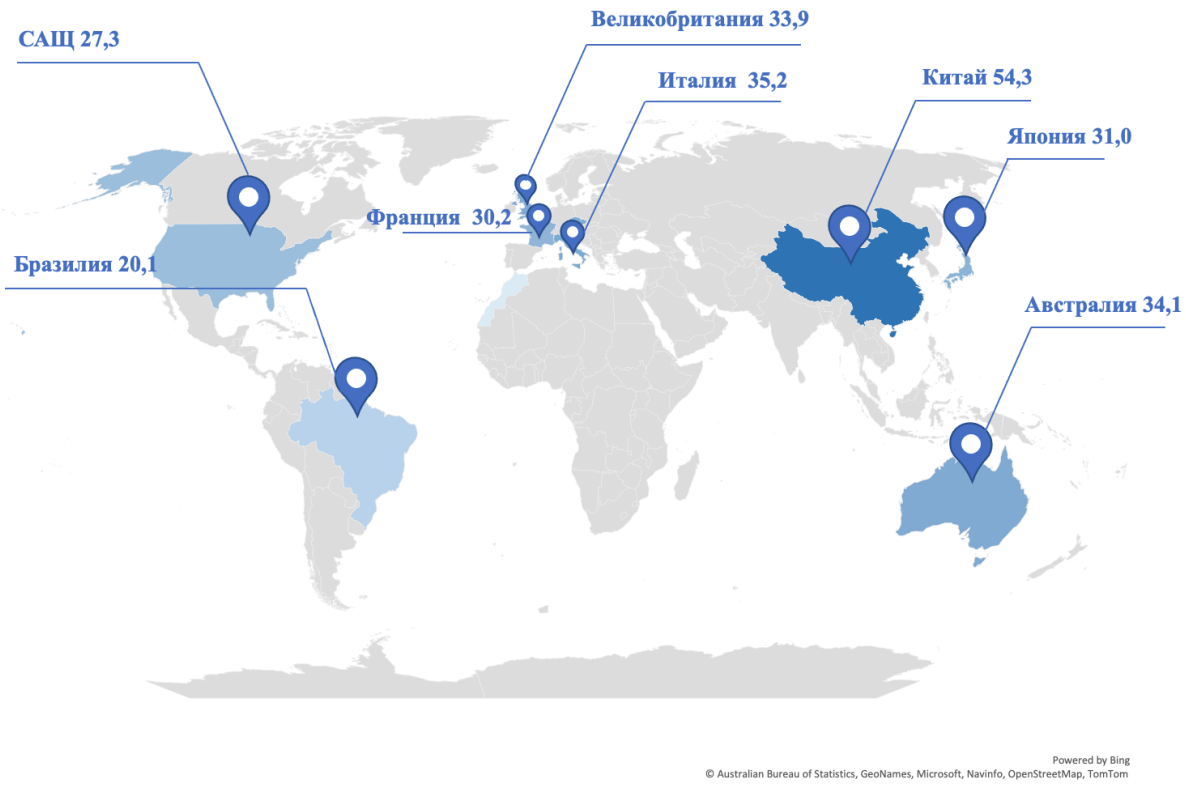
Настоящият дисертационен труд демонстрира подробен и всеобхватен ретроспективен анализ на честотата, клиничните прояви, патоморфологичните характеристики на болестта, както и модели на терапевтично поведение при пациентите с ИгАН, диагностицирани в един нефрологичен център в България. За първи път, сред популация от български пациенти, се обследват нови потенциални биомаркери за активност на заболяването, с критична оценка за техния потенциал да заменят провеждания досега инвазивен метод на диагностика – ПББ. Новите таргетни терапии, проучващи се през последните години, а някои от тях вече и налагащи се в клиничната практика, показва изключителната актуалност на проблема, както и значимостта на познаването на хода на болестта и оценка на активността.

2 Литературен обзор

ИгАН е най-честият първичен гломерулонефрит по цял свят и е една от водещите причини за бъбречна недостатъчност. Историята на тази болест се свързва с много известни имена в медицината. През 1801 година Heberden (“Heberden’s nodes – Хебърденови възли”) описва заболяване при 5-годишно дете, проявило се с коремна болка, хематурия, пурпура по краката. След което, през 1937, Johann Schönlein и Eduard Henoch надграждат тези открития, като допълнително изучават заболяването сред педиатричната популация и разясняват неговите характеристики. Едва през 1968 година се разкрива патогенната роля на депозитите ИгА от френския патолог Jean Berger.[1] Неговите открития се потвърждават и от Nicole Hinglais, използващ електронната микроскопия. Заболяването може да се прояви във всяка възраст и популация. Известно е, че има големи различия в географското епидемиологично разпределение. Районите в най-южните части на Азия, където съществува скрининг при деца, показват най-висока честота.

2.1 Епидемиология

Базирайки се на регионални регистри, както и резултати от едноцентрови и мултицентрови проучвания, данните показват значими различния в честотата на пациентите с ИгАН. Най-ниска е за САЩ (10-20% от първичните гломерулонефрити), по-висока за Европа (20-30%) и най-висока в развитите азиатски държави (40-50%).[2] В някои развиващи се страни причината за по-малкото описани случаи е фактът, че провеждането на ПББ не е конвенционална практика при пациенти с микроскопска хематурия и нискостепенна протеинуруя.[3] Честотата на ИгАН е изключително ниска в Африка, но данните са противоречиви, тъй като скринингов анализ на урина не е извършван сред населението там – Wyatt et al [4], а честотата сред афро-американци и афро-европейци е сходна с тази при останалата част от населението. Освен изключителна вариация в отделните страни, представена на Фигура 1, наблюдава се такава и в отделните райони на една и съща страна.[5]



Фигура 1 Разпределение на пациентите с ИгАН в някои ключови региони на света. Разпределението е показано като процент от първичните ГН, след проведена ПББ.; ИгАН – имуноглобулин А нефропатия; ГН – гломерулонефрит; ПББ – пункционна бъбречна биопсия

Два основни фактора се обсъждат като потенциални причини за това, а именно: икономически и политически различия във възможността за достъп до медицински услуги (включително здравна застраховка и/или здравна осигурителна такса), а втората: липсата на строги критериите за провеждането на ПББ.[5] Липсата на лесен и бърз достъп до медицинска помощ в голяма част от развиващите се страни може частично да обясни ниската честота на ИгАН в тези райони.[2] Като контраст, в развитите страни честотата е изключително висока поради ранното диагностициране и пренасочването на пациентите към специалисти. В някои Азиатски страни (Япония, Корея, Тайван) се провежда задължителен скрининг на уринна проба при постъпването в училище, военна служба, както и при назначаването на служители в някои определение западни компании, обясняващо високата честота на заболяването по тези места.[6,7] Различните критерии за провеждането на ПББ не е фактор за подценяване. Във Великобритания първият публикуван обзор от Sissons et al.[8] показва честота на ИгАН около 4%, по-късно Power et al.[9] демонстрират покачване на честотата до 38% от първичните гломерулонефрити, след разширяване на критериите за провеждане на ПББ.[9] Нещо

повече, подобрението в медицинската апаратура, при провеждането на бъбречна биопсия, увеличава безопасността на метода, намалява усложненията, водещо до повишаване на честота на провеждане на манипулацията.[9] По този начин се покачва броя на биопсираните пациенти с нормален серум креатинин и/или изчислена гломерулна филтрация, но с микроскопска хематурия, установена при профилактично изследване. Liu et al.[10] установяват, че 43% от тези пациенти са с ИгАН.

Увеличението в честотата на ИгАН с времето, може да бъде обяснена и с подобрението в диагностичните методи. Използването на имунофлуоресценция и имунохистохимия е задължително за поставянето на диагнозата ИгАН.

Фактори, които могат да окажат влияние върху епидемиологичността на заболяването, са: социално-икономическият статус, генетична предиспозиция, пол и възраст.

2.1.1 Социално-икономически статус

Социално-икономическия статус определено има влияние върху възможността за медицинска помощ, здравна култура и индивидуалното отношения на пациентите към собствено им здраве.[11] В развиващите се страни, населението с персистираща, но безсимптомна хематурия (най-често срещана клинична изява на ИгАН) не са препращани към специалисти, тъй като здравната система е ангажирана с по-тежките клинични изяви, като например острия нефритен или нефрозен синдром. Без провеждането на рутинен скрининг или изследване на уринен седимент, ранната диагностика на ИгАН може да бъде много лесно изпусната.

2.1.2 Генетична предиспозиция

Етническите различия определено допринасят за различията в епидемиологичната семантика на ИгАН. Genome-wide association studies (GWAS) е група от клинични проучвания, установяващи кандидат гени, асоцииращи се с риск за развитието на ИгАН, както и разкриването на потенциални протективни алелили.[12,13]Последните данни за кандидат гени, асоциирани с развитието на ИгАН, са разгледани подробно в раздел 2.4 Генетика.

2.1.3 Възраст

Известно е, че ИгАН има висока честота сред децата и млади възрастни (между 20-30 годишна възраст).[14,15] Въпреки че тази по-висока честота отново се базира на по-широко провежданите профилактични изследвания в посочените групи.

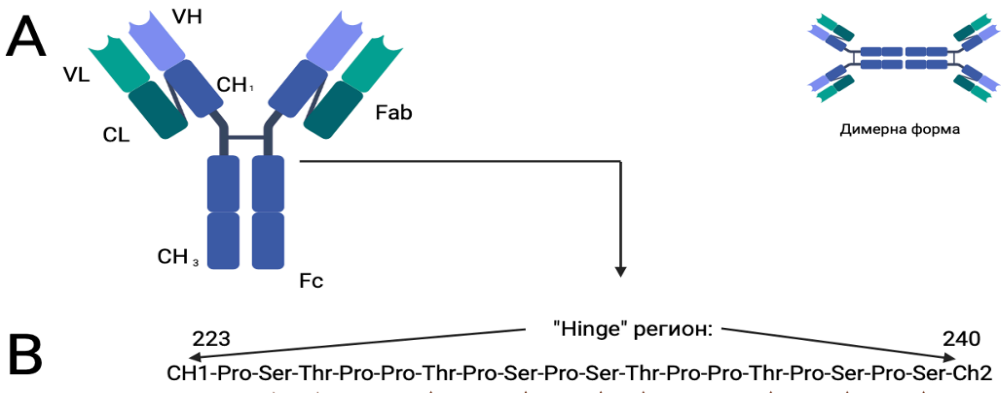
2.1.4 Пол

По-ранните медицински доклади асоциират болестта повече с мъжкия пол[16], но на този етап няма клинично проучване, включващо пациенти от азиатките региони, което да подкрепя тези данни.[17]

През 2021година се публикува литературен обзор върху епидемиологията на ИгАН, обхващащ периода януари 2010 до юни 2020г, включващ 5466 пациенти.[18] В посочения литературен анализ цитираната честота за ИгАН е 6,3% до 29,7% сред биопсираните възрастни и деца, като при 12,5 до 23% от пациентите в САЩ за период от 3-3,9 години се наблюдава прогресия на болестта до краен стадий бъбречна увреда, нараства до 53% при 19 годишно проследяване. Този процент за европейските страни е изключително по-малък, едва 9%, като страната с най-висок процент на прогресия на болестта е Испания (16,6 – 23,3%). Заболеваемостта от ИгАН сред възрастни е оценена ≥2,5/100 000/годишно.[19]

2.2 ИгА - имуноглобулин А

Молекулата на имуноглобулин А (ИгА) има важна роля в мукозната лигавична секреция, основно защитна функция, и е представена относително слабо в серума. При човека съществуват два субкласа ИгА: ИгА1 и ИгА2, като и двата изотипа могат да съществуват в мономерна (мИгА) и полимерна форма (пИгА). Секреторният ИгА е предимно в полимерна форма, приблизително около 90%. Серумният ИгА е предимно от ИгА1 субклас (приблизително около 85% от всички серумни ИгА) и е основно в мономерна форма, само около 10 % е полимерна.[5] Той се продуцира от костния мозък, лимфните възли, плазматичните клетки или слезката. ИгА1 молекулата притежава 13 повтарящи се аминокиселини в свързващата, „хиндж“ зона, между CH_1 и CH_2 домейните на тежката верига, Фигура 2. Тези аминокиселини са: пролин, серин и треонин, като към молекулата на аминокиселините серин и треонин са добавени О-свързани карбохидратни вериги. Именно О-свързаните захари правят молекулата на ИгА1 относително голяма и предимно негативно заредена, поради сиаловата киселина добавена към въглехидратните. Тази структура в „хиндж“ региона липсва в молекулата на ИгА2 имуноглобулина.



Фигура 2 А- Структура на имуноглобулин А; В - Структура на хиндж региона със съставящите го аминокиселини.

Мукозната лигавична система секретира в около 60 % ИгА2. Секреторният ИгА е продуциран предимно от плазматичните клетки, в полимерна форма, която съдържа поне два или повече мономери, свързани чрез J-верига (17-kDa полипептид, свързващ два или повече мономера ИгА). Те се секретира през лигавицата, свързани с други секреторни компоненти, предпазващи молекулата от протеолитични ензими.[5]

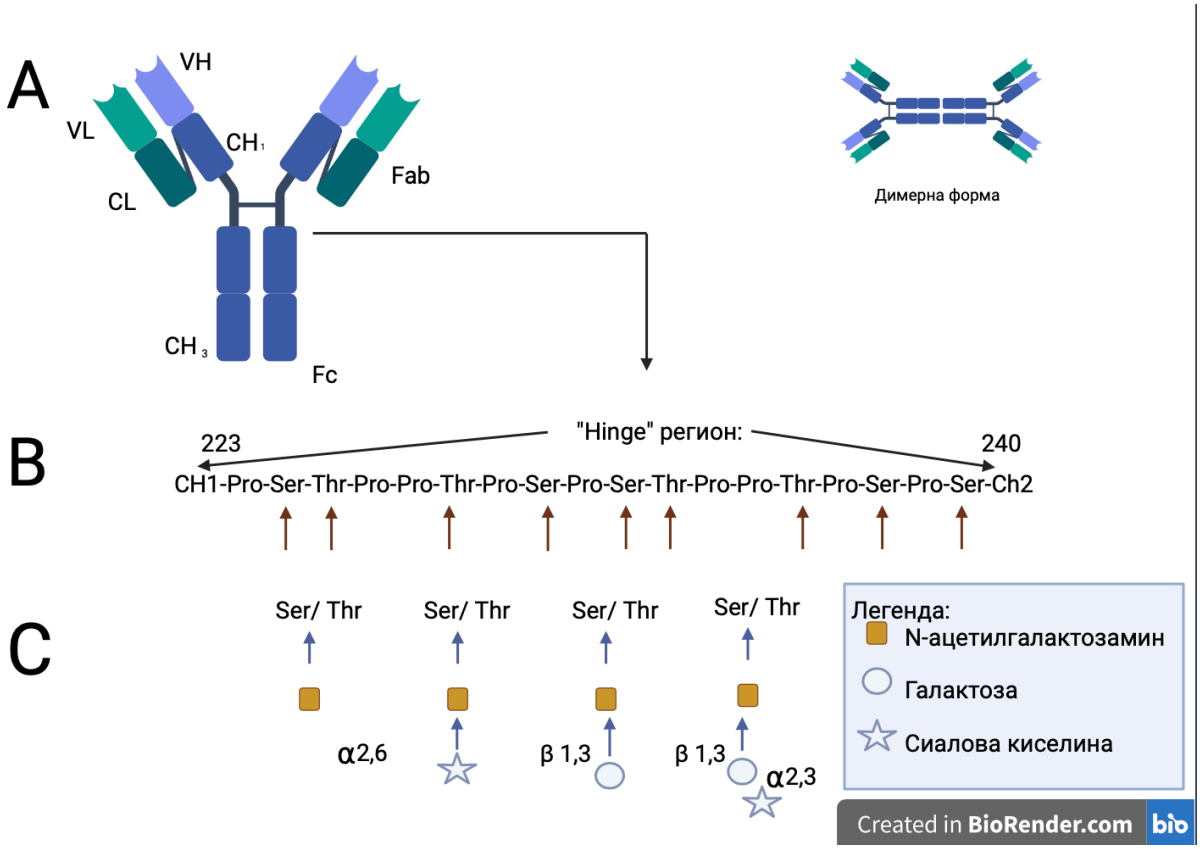
2.3 Патофизиология

Въпреки високата честота на заболяването, както и провеждането на множество клинични проучвания, патогенезата остава все още ненапълно установена. Една от причините е липсата на подходящ животински модел, който да се доближава до особеностите и характеристиките на човешкия имуноглобулин А. Основната пречка в използването на подходящ модел е фактът, че при ИгАН се отлага именно ИгА1 изотип. Само хората и приматите притежават ИгА1, докато дребните животни като плъхове и мишки притежават само един клас ИгА, които е по-близък до този на ИгА2. През последните петнайсет години са проведени много нови проучвания в търсене на патофизиологични механизми лежащи в основата на ИгАН. По дефиниция диагностика на заболяването се базира на депозити на ИгА в бъбречния гломерул. Интересен е фактът, че приблизително при 4-16% от популацията се откриват гломерулни депозити на ИгА, установено при анализирането на донорски бъбреци.[20] Безспорно едно от най-интересните открития е установяването на връзката между неправилно гликозилираните ИгА1 и развитието на нефрита.

2.3.1 Хипотеза 1: Галактозо-дефицитни ИгА1

Различни автори съобщават за установяването на непълно гликозилиране в шарнирната част на ИгА1 молекулата, по-конкретно липсата на галактозни участъци, водещо до наименуването на тези молекули като – галактозо-дефицитни ИгА1 (Гд-ИгА1). [12–14]

Както беше описано по-горе, в шарнирния регион на тежката верига на имуноглобулиновата верига на ИгА1 има девет места за потенциално добавяне на О-свързан гликан към кислородния атом на пептидните вериги на аминокиселините: серин/треонин. Основните стъпки на процеса на гликозилирането са добре познати, Фигура 3.



Фигура 3 Основни стъпки в процеса на гликозилиране

Най-често се започва с добавяне на N-ацетилгалактозамин (N-acetylgalactosamine GalNAc), като първи захарид, но може да се започне директно и с добавяне на галактоза.[21,22] Процеса се осъществява с помощта на ензима β–1,3-галактозилтрансфераза (β–1,3-galactosyltransferase, познат още като гликопротеин-N-ацетилгалактозамин 3-β-галактозилтрансфераза, кодиран от гена C1GALT1). Като резултат това води до образуването на Gal-GalNAc. След което към всеки захарид може да се добави и сиалова киселина: N-ацетилгалактозамин свързан със сиалова киселина или галактоза свързана със сиалова киселина, като ензимът участващ в този процес е α

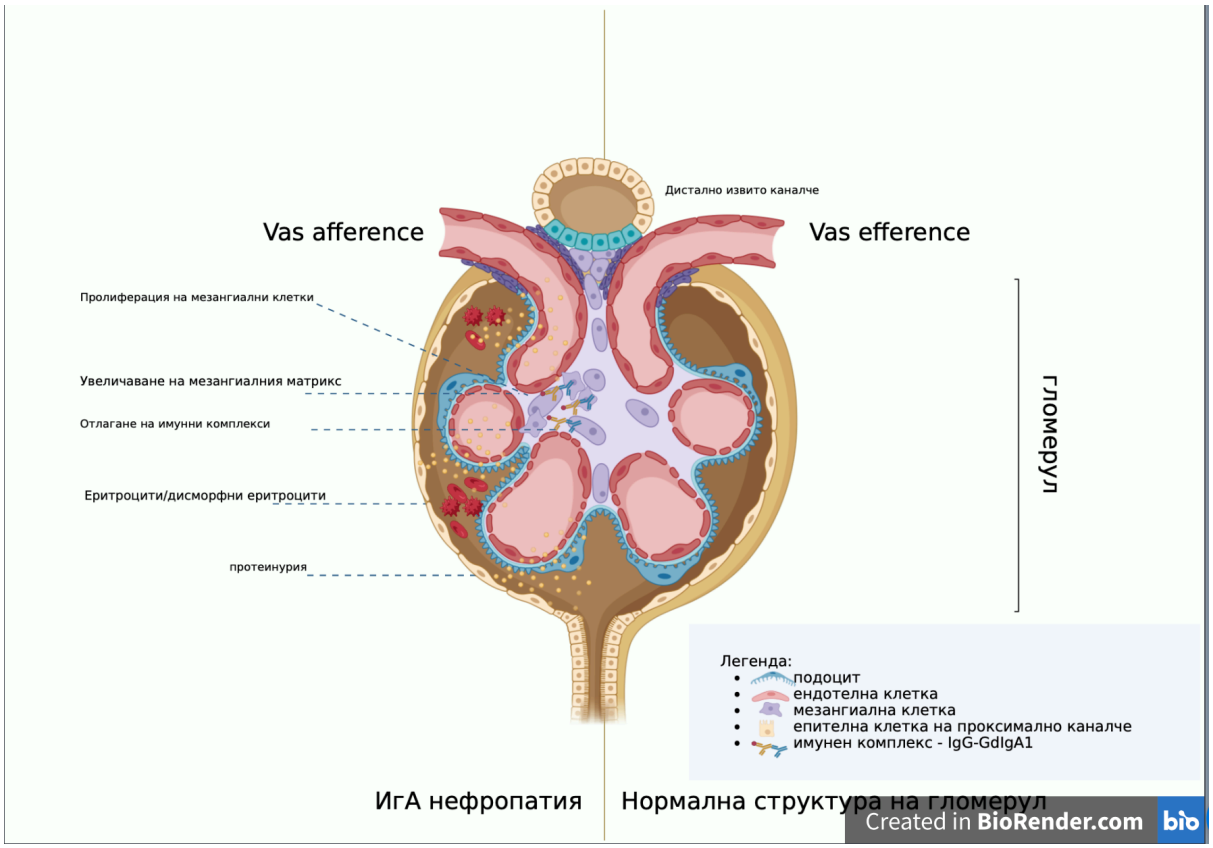
- 2,6 сиалилтраснфераза (α-N-acetylgalactosaminide, α–2,3-sialyltransferase 2, кодиран от гена ST6GALNAC2). Установява се, че намалената експресия и активност на ензима β–1,3-галактозилтрансфераза или повишена експресия и активност на α–2,6-сиалилтрансфераза 2 (водещо до преждевременно сиализиране на молекулата и блокиране на процеса на добавяне на галактоза) се асоциират с повишени нива на Гд-ИгА1.[23,24] Също така, експресията на ядрения β–1,3-галактозилтраснфераза-специфичен шаперон 1 (кодиран от COSMC, също познат като C1GALT1C1), необходим за стабилизиране на ензимната активност, е намалена.[25] Интересен факт е, че експресията на тези ензими се регулира от някои цитокини, включително интерлевкин 6 (IL-6), което може да обясни връзката на болестта с възпалителни процеси.[26] Специфични микро рибонуклеинови киселини (микроРНКи, miRNAs) също регулират експресията на гените, което вторично повлиява и експресията на специфичните гликозилтрансферази, подробно разгледано по-надолу.[27] Гд-ИгА1 с тяхната променената структура, липсата на галактоза в терминалният край на N-ацетилгалактозаминови остатъци, се разпознават „като чужди“, водещо до образуването на автоантитела – от клас имуноглобулин Г (ИгГ) или ИгА1 , след което и на имунни комплекси (ИК). Тези имунни комплекси не могат да бъдат разпознати от асиалогликопротеиновите рецептори върху хепатоцитите, което води до увеличаване на серумната им концентрация, след което и отлагане в бъбречния мезангиум поради повишената им възможност за свързване с извънклетъчни матриксни протеини, както и със специфични мезангиални рецептори. Също така Гд-ИгА1 имат повишена способност да се свързват помежду си и да образуват полимерни агрегати с други ИгА1 молекули, които се отлагат в мезангиума.

Разбиранията за патогенезата на ИгАН се базират на клинични проучвания използващи клонирани клетъчни линии, деривати от пациенти с доказан ИгАН. Секвенционен анализ на структурата на тежките и леките вериги, предимно в участъците, където се залавят автоантитела ИгГ, насочени към Гд-ИгА1, установяват интересни различия в структурата на комплемент-определящ регион 3 (complementarity-determining regions - CDR3). Нормално, аминокиселината на трета позиция е аланин, докато при пациентите с ИгАН се установява, че на тази позиция аминокиселината е серин.[28] Допълнителни проучвания с рекомбинантни гликан-специфични ИгГ, установяват, че за да се свърже ИгГ антитяло към Гд-ИгА1 е необходим именно серинов остатък.[28] Друг интересен

факт е, че серумната концентрация на тези автоантитела, от клас ИгГ, се асоциират с активност и оценка на прогресията на болестта.

ИгА1 автоантитела също могат да се свързват към Гд-ИгА1, водещо до образуването на ИК, активиращи системата на комплемента (СК) по алтернативния или лектинов път.[29] Рецепторите на повърхността на мезангиалните клетки, свързващи имунните комплекси, все още не са добре познати.[30] Има няколко клинични проучвания, които определят трансфериновия рецептор (CD71) като ключов за свързването на Гд-ИгА1 и ИК, водещо до освобождаването на редица цитокини, ангиотензин II, а резултатът е гломерулна увреда.[31] CD71 рецепторът нормало се експресира в малки количества върху повърхността на мезангиалните клетки. Установено е, че при пациентите с ИгАН се наблюдава повишена експресия на този рецептор, като той има способността да свързва само полимерни ИгА1, но не и мономерни ИгА1.[32] Има няколко експериментални проучвания показващи възможността на полимерните ИгА-CD71 връзки да водят до активация на мезангиалните клетки, с последваща пролиферация и производство на IL-6, трансформиращ растежен фактор-β (TGF-β) и други цитокини, както и намалена продукция на съдов ендотелин растежен фактор, променящ експресията на интегрин, както и повишената синтеза на екстрацелуларен матриксен компонент.[33] Интересен е фактът, че освен мезангиална увреда, при пациентите с ИгА нефропатия се наблюдава и подоцитна.[34] Установена е намалена експресия на нефрин mRNA предимно при пациентите с ИгАН и високостепенна протеинурия.[35] Подоцитите могат да се свързват с ИК – Гд-ИгА1-ИгГ, но с много по-малък афинитет от мезангиалните клетки, тъй като те не екпресират по повърхността си трансферинов рецептор. Предполага се обаче, че притежават на повърхността си друг рецептор отговорен за свързването на ИК, водещо до намалената експресия на нефрин, което е водеща причина за структурните и функционални промени на подоцита, манифестиращо се с заличаване на техните крачета, както и с повишена гломерулна пропускливост.[36] Гломерулосклерозата при пациенти с ИгАН се асоциира с подоцитопения, както и с промяна в част от подоцитните компоненти, като подокаликсин (, чиято функция е да държи съседните подоцитни крачета разделени) и дендрин (компонент на Slit diaphragm). [37,38] Настъпилата увреда във филтрационната бариера на гломерула води до повишаване на количеството ИК и в проксималния тубул (41). Установява се, че проксималните тубулни клетки също могат да свързват ИгА-ИК, с нисък афинитет. Предполага се, че тази връзка се осъществява чрез експресията на полимерен

имуноглобулинор рецептор - Fca/μ.[36] Този рецептор свързва както ИгА, така и ИгМ, като е представен предимно върху тубулните клетки, не и върху структурите на гломерула.[36] Фигура 4 представя описания патофизиологичен механизъм.



Фигура 4 Промени настъпващи в бъбречния гломерул при ИгАН, сравнено с нормална структура на бъбречен гломерул.

Нормално ИгА1 се елиминира от циркулацията през черни дроб, чрез асиалогликопротеинов рецептор. Ето защо дефект в галактозилирането може да доведе до намалено елиминиране на ИгА1 и последващо натрупване в бъбречния гломерул.

2.3.2 Хипотеза 2: микроРНКи

Проучването върху микроРНКи при пациенти с ИгАН започва през 2010г. от Wang et al.[39] В това проучване се представя връзката между miR-200, miR-205 и miR-192, установени в уринния седимент, и тежестта на бъбречна увреда при пациентите с ИгАН. Впоследствие, през 2012г., Serino et al[40] представят ключовата зависимост между дерегулацията на miR-148b, като ключов механизъм в патогенезата на ИгАН, като резултатът е Гд-ИгА1. От тогава, проучванията върху микроРНКи се фокусира върху механизма, по който те повлияват патогенезата, връзката им с тежестта и прогнозата на

болестта. През последните години се набляга върху използването им като биомаркер, особено установените в уринния седимент.

Генът C1GALT1 регулира продукцията на Гд-ИгА1[41,42], като Serino et al установяват, че C1GALT1 е потенциален таргет за miR-148b. Откриват, че при пациентите с ИгАН има повишена продукцията на miR-148b в мононуклеарни клетки, т.е. че повишените нива на miR-148b може да доведат до редукция в експресията на C1GALT1. По същото време откриват, че 1365 Г/А полиморфизъм в структурата на гена C1GALT1 3′-UTR влияе върху свързването му с miR-148b, като биоизчислителен анализ показва, че 1365G алела подобрява свързването на miR-148b. Резултатът е доказателството за ключовото участие на miR-148b в патогенезата на болестта, връзката между повишената продукция на miR-148b и серумната концентрация на Гд-ИгА1.[41,42]

Същият екип открива и друга микроРНКи – let-7b, участваща в патогенезата на ИгАН, отново със сигнификантно по-високи концентрации в периферните мононуклеарни клетки. Те установяват, че потенциален таргет за микроРНКи - let-7b е ензимът GALNT2, ключов ензими в гликозилирането на ИгА1. Използвайки qRT-PCR и western blot анализ се установява, че ензимът GALNT2 е с подтисната продукция, като по-високите нива на let-7b се асоциират с ниски нива на GALNT2.

Други микроРНКи, най-вероятно участващи в патогенезата на ИгАН, са miR-155, miR-590, miR320, но са необходими още допълнителни изследвания, уточняващи връзката им с нарушената имунна регулация в пролиферацията на В клетките и дисфункцията на Т клетките[43,44].

Редица микроРНКи се асоциират с патогенезата при други хронични бъбречни заболявания, но е установена и ролята им при ИгАН. Това са miR 106b 5p, miR 175p, участващи в регулацията на клетъчната апоптоза и клетъчния цикъл[45,46] Установена е и зависимост между повишената експресия на miR 106b5p и miR 175p, установена при пациентите с ИгАН, и тяхната роля в мезангиалната пролиферация. Има и нови доказателства показващи ключовата роля между miR 133a, miR 133b, miR 185 и мезангиалните депозити на ИгА1.

MiR-29 играе важна роля в прогресията на ИгАН. В клинично проучване, върху мишки, показва, че регулация надолу на miR-29 се асоциира с развитието на бъбречна интерстициална фиброза, докато повишена експресия дори и до намаляване на фиброзната тъкан. Потенциални таргети на MiR-29 са TPM1 и COL2A1. Real-time PCR

анализ показва, че експресията на miR-29 е сигнификатно намалена при пациенти с ИгАН с бъбречна интерстициална фиброза, като имунохистохимичния анализ показва, че степента на интерстициална фиброза е директно пропорционална на нивата на TPM1 и COL2A1[47]. Hennino et al.[48] установяват връзката между MiR-21-5p, miR-214-3п, miR-199a-5p и патоморфологичните промени при ИгАН. При пациентите с гломерулосклероза и интерстициална фиброза, експресията на посочените микроРНКи е много висока.

Възпалението играе важна роля за прогресията на ИгАН[49,50]. Гд-ИгА1 и техните специфични автоантитела, образуващи циркулиращ комплекс, отлагащ се в гломерулния мезангиум е пусков механизъм за бъбречна увреда. Това води до последваща пролиферация на мезангиални клетки и освобождаването на редица възпалителни и профибротични медиатори. Установено е, че микроРНКи участват във възпалителния отговор при пациентите с ИгАН, чрез активиране на редица възпалителни фактори.[50,51] Един такъв пример е miR-146a, чиято експресия положително корелира с експресията на Cxcl2, Cxcl-3, IL–1b, IL-10.

Проучвана е и връзката между miRNAs и тежестта на бъбречна увреда, като група от клинични проучвания показват, че някои от тези микроРНКи са строго специфични за настъпващата бъбречна увреда при ИгАН, сравнено с други нефропатии. Установено е, че уринните концентрации на miR-200a, miR-200b, miR-429 имат негативна корелация с протеинурията.[39] Друго проучване показва предимството на miR-200b като биомаркер за бъбречна фиброза. На Фигура 5 е представена обобщена картина на изследваните до този момент микроРНКи и тяхната корелация с тежестта на бъбречна увреда.

miRNA	*Изследователи*	*Година*	*Пациенти*		*miRNA/Изследване от*	*miRNA ниво*	*Индикация*
			ИгАН	Контроли			
miR-200a	Wang G et al.[52]	2010	43	13	Урина	↓	Протеинурия
miR-200b	Wang G et al.[52]	2010	43	13	Урина	↓	Протеинурия/ц

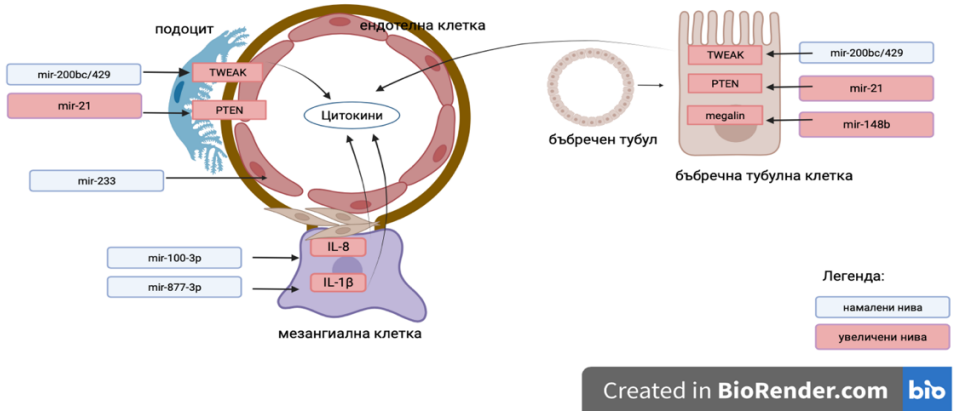
miR-429	Wang G et al.[52]	2010	43	13	Урина	↓	Протеинурия/eGFR*
miR-200C	Wang G et al.[53]	2009	43	13	Урина/Интраренално	↓	Протеинурия
miR-205	Wang G et al.[53]	2009	43	13	Интраренално	↑	eGFR*/Степен на гломерулосклероза
miR-192	Wang G et al.[53] FAN Q et al.[54]	2009	43	13	Интраренално	↑	Гломерулосклероза
miR-146a	Wang G et al.[55]	2011	50	25	Интраренално	↓	eGFR*/Интерстициална и тубулна фиброза
miR-155	Wang G et al. [55]	2011	43	13	Урина/интраренално	↑	Протеинурия/ eGFR*
miR-21	Wang G et al.[56] Bao H	2012 2014	43 20	13 10	Урина/ Интраренално	↓ ↑	Протеинурия/eGFR*
miR-29	Wang G et al.[56]	2012	43	13	Урина	↓	Протеинурия
miR-93	Wang G et al. [56]	2012	43	13	Урина	↑	Гломерулосклероза
miR-17	Cheuk-Chun Szetoa [57]	2012	17	39	Урина	↑	eGFR*

miR-223	Bao H[58]	2014	30	20	Интраренално	↓	Протеинурия/Scr
miR-26a	Osamu Ichii[59]	2014			Интраренално	↓	Протеинурия
miR-374b	Yang B	2015	30	15	В клетки/ кръв	↑	Протеинурия
miR-3613-3p	Wang N [60]	2015	18	14	Урина	↓	Протеинурия
miR-4668-5p	Wang N [60]	2015	18	14	Урина	↓	Протеинурия eGFR
miR-214-3p	Marie-Flore Hennino	2016	56		Интраренално	↑	T скор по MEST
miR-199-5p	Marie-Flore Hennino	2016	56		Интраренално	↑	T скор по MEST

*Фигура 5 microRNA корелиращи със степента на бъбречна увреда;*eGFR – базова стойност на гломерулната филтрация; Scr – серумен креатинин*

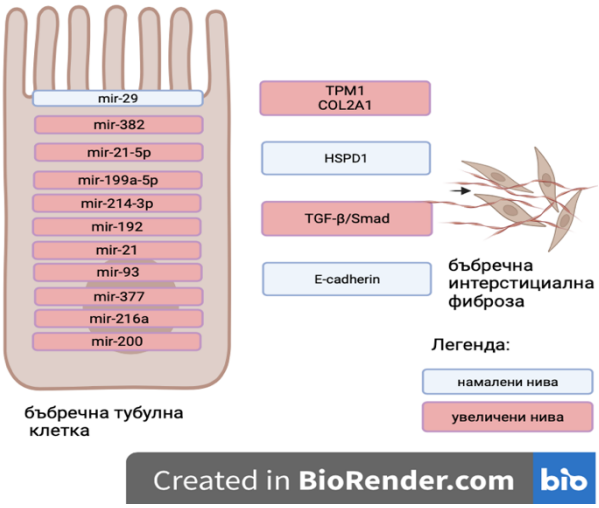
Много клинични проучвания изследват микроРНКи, като потенциални диагностични биомаркери, които да заменят бъбречната биопсия, представляваща все още златен стандарт за диагностиката на това заболяване. Serino et al изследват диагностичната стойности на две класически микроРНКи: miR-148b и let-7b. Комбинираното изследване на тези две микроРНКи показва изключително висока диагностична стойност, с AUC 0.82 и гранична стойност 0.19 (чувствителност 76%, специфичност 75%).[61] Интересен е и фактът, че авторите изследват и възможността, дали комбинацията от тези две микроРНКи може да разграничи ИгАН от други първични гломерулонефрити, като базирайки се на техните резултати, отговорът е – да. Други проучвани miRNAs, като потенциален биомаркер са: miR-148a-3p, miR-150-5p, miR-20-a-5p, miR-425-3p. Освен

серумните концентрации на микроРНКи, през последните години се установяват и редица микроРНКи установени в урина, като те имат дори по-голямо предимство, поради по-лесната възможност да бъдат изследвания, както и поради по-удобните технологии за установяването им. Пример за микроРНКи с висока експресия при ИгАН, установени в урина, са: miR-25-3p, miR-144-3p, miR-486-5p. Тези три miRNAs имат висока специфичност и чувствителност за диагностиката на ИгАН, AUC 0.940. В заключение, микроРНКи участват в патогенезата на ИгАН и то по няколко механизма. Основни техни таргети са C1GalT1, Cosms, FOXP3, PTEN. Обобщена връзка между микроРНКи и патогенезата на ИгАН е показана на Фигура 6.



Фигура 6 МикроРНКи и възпаление при ИгАН. Възпалението е важен фактор в прогресията на ИгАН. Голям брой микроРНКи влияят върху различни клетки, като крайният резултат е освобождаването на фактори на възпалението. В подоцитите и бъбречните тубулни клетки, намалени нива на miR-200bc/429, чийто таргет е TWEAK, води до отделянето на възпалителни цитокини. В мезангиалните клетки, намалени нива на miR-100-3p и mir-877-3p води до отделянето на Il-8 и IL-1β. Намалени нива на miR-233 води до пролиферация на гломерулните ендотелни клетки. В подоцитите, бъбречните тубулни клетки, повишените нива на miR-21 и mi-148b води до подоцитна и тубулна увреда чрез влияние върху PTEN и мегалин.

Зависимостта между микроРНКи и развитието на бъбречната интерстициална фиброза, както и връзката им настъпващите възпалителни промени на Фигура 7.



Фигура 7 миРНК и тяхната роля в развитието на интерстициална фиброза при пациенти с ИгАН. Намалени нива на miR-29 води до развитието на интерстициална фиброза, като таргет са TPM1 и COL2A1. Повишени нива на miR-382 допринасят за прогресията на бъбречната тубулоинтерстициална фиброза, като таргет е HSPD1. MiR-21-5p, miR-199a-5p, miR-214-3p са "фибро миРНК", като те, както и miR-192 водят до интерстициална фиброза чрез повлияване на TGF-β/Smad сигналния път. MiR-21, miR-93,miR-93,miR-377 и miR-216a са ключови микроРНК в развитието на интерстициална фиброза

Има изключителен прогрес в проучването на микроРНКи при пациентите с ИгАН от 2010, включително тяхната връзка с патогенезата, прогресията на болестта, както и възможността да бъдат използвани като потенциални биомаркери за диагностиката и прогресията на болестта. Въпреки това все още има редица проблеми, които трябва да бъдат решени. На първо място патогенетичните механизми, регулирани от микроРНКи, предстой да бъдат още напълно изяснени. На второ място достоверността на получените резултати поради малкия брой участници включени в провежданите клинични проучвания. На трето място оптимизиране и стандартизиране на методите за изследване на микроРНКи. В допълнение микроРНКи имат и огромен потенциал като таргетна терапия.

2.3.3 Хипотеза 3: Хиперсензитивна реакция към храни:

Връзката между рецидивиращи инфекции на горните дихателни пътища и гастроинтестиналния тракт водещи до имунна лигавична реакция се наблюдава често.[62]

Екзогенни антигени, персистиращи поради дефект в процеса на имунно „почистване" е важен за патогенезата на ИгАН.[63] През 80-те години на 20-ти век са предложени потенциални антигени, асоциирани с ИгАН,[64,65] като още тогава се обръща голямо

внимание на глутена, соята, оризовия протеин.[66–68] Приблизително 4% от пациентите с ИгАН имат и глутенова ентеропатия, сравнено с една 0.5-1% в общата популация.[69] Sato et al демонстрират, че антигени към соевото зърно се установяват при 21 от 28 пациенти с ИгАН, а антигени към казеина при 11 от 28 пациенти.[70]

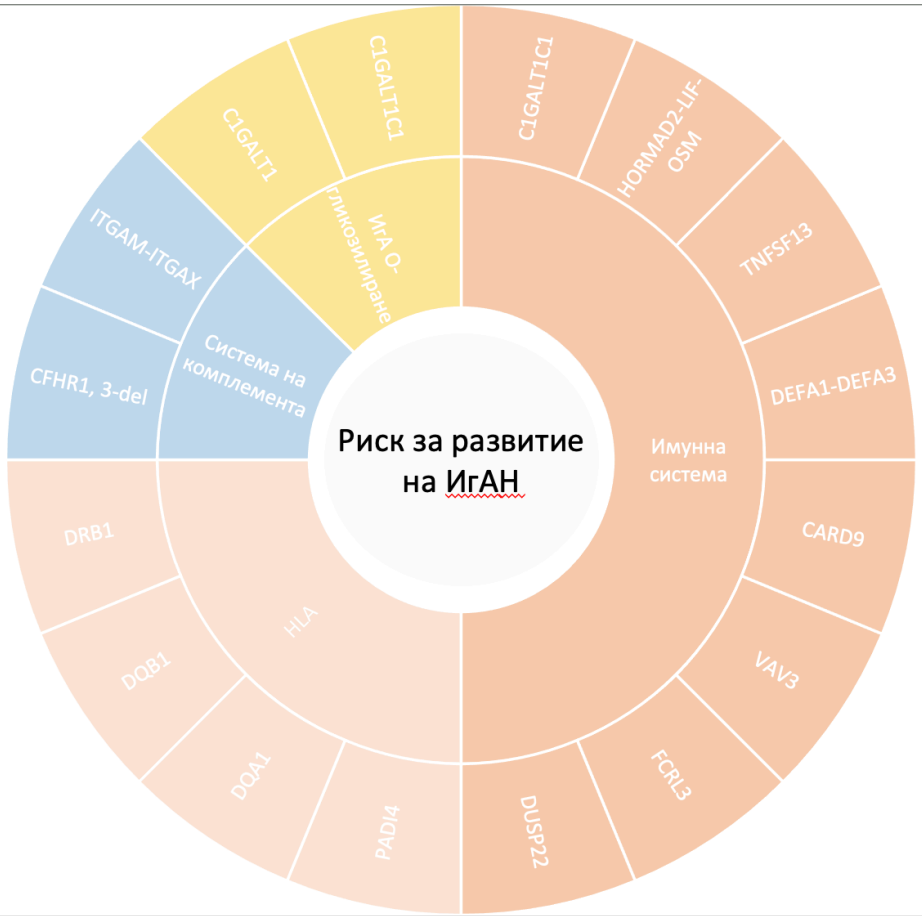
Хиперсензитивните реакции към храни се класифицират в две групи: хранителна алергия, която е имунно-медиирана реакция, и хранителен интолеранс, който има различни патофизиологични механизми.[71] От своя страна хранителните алергии се разделят на имуноглобулин Е (ИгЕ)-медиирани и не-ИгЕ-медиирани реакции, като глутеновата ентеропатия (цьолиакия) най-добре описва не-ИгЕ-медиираните хранителни алергии.

Една от хипотезите е, че хранителни антигени, които могат да се асоциират с ИгАН, също стимулират не-ИгЕ-медиирана реакция, въпреки че механизмът остава все още ненапълно изяснен. Докато ИгЕ-медиираните реакции се диагностицират чрез кожно-алергична проба „prick“ тест или измерване на ИгЕ-антителата към даден антиген, то не-ИгЕ-медиираните реакции са трудни за диагностициране, при тях обикновено се уповаваме на елиминиране на съответната храна от диетата, след което проследяване на пациентка, или „food challenge test“ – прием на съответната храна, след което се пациентът се проследява за появата на нови клинични оплаквания, симптоми.[72,73] Изключително интересни са проведените проучвания през последните години в насока връзката между ИгА нефропатията и хиперсензитивна реакция към определени храни – проучването на H.K.Smerud и колектив (Acta Universitatis Upsaliensis Uppsala). В споменатия дисертационен труд се представя установена ректална мукозна хиперсензитивност към глутен в приблизително 1/3 от пациентите с ИгА нефропатия, както и ректална мукозна хиперсензитивност към соя или краве мляко при приблизително ½ от пациентите.[74] В проучването са участвали общо 28 души с установена ИгАН (чрез ПББ), както и 18 здрави контроли. Средната възраст на пациентите е била 42 години (между 23-70годишна възраст), а средната възраст на контролната група 31 години (между 19-58години).[75]

2.4 Генетика

ИгАН може да се прояви спорадично в около 90-95%, а при 5-10% се установява фамилност. Пациентите, с известна наследственост, имат по-лоша прогноза и по-висок риск от прогресия, въпреки че това заключение остава противоречиво спрямо

резултатите на няколко клинични проучвания. Установява се, че пациентите с фамилна форма на ИгАН имат по-висока серумна концентрация на Гд-ИгА1, сравнено с пациентите със спорадична форма.[5] Полиморфизъм в редица гени, включващи тези кодиращи ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE), ангиотензин, ангиотензин II рецептор, Т клетъчен рецептор, IL-1, IL рецептор антагонист, манозо-свързващ лектин, утероглобин, азотен оксид синтетаза, са установени като потенциални, както за проява на болестта, така и за нейната прогресия. Фигура 8 представя голям брой от кандидат гените, асоциирани с развитието на ИгАН.



Фигура 8 Кандидат гени, асоциирани с развитието на ИгАН. Външен кръг: кандидат гени , Вътрешен кръг: системи, където съответните синтезирани протеини изпълняват своята функция

Голям брой клинични проучвания установяват специфични локуси и гени характерни за ИгАН, като понастоящем те са 18, установени от Геномните асоциативни проучвания (Genome-wide association studies – GWAS), Таблица 2-1.

Таблица 2-1ИгАН GWAS локуси и тяхната роля в интестиналния имунитет и възпалението (цитирана с позволение) [76]

Table 3 IgAN GWAS loci and their role in intestinal immunity and inflammation

Locus (gene)	Canonical pathway[a]	Function and role in intestinal mucosal immunity
ITGAM, *ITGAX*	Granulocyte pathway, monocyte pathway, cell adhesion molecules (CAMs), hematopoietic cell lineage, *Leishmania* infection, leukocyte transendothelial migration, regulation of actin cytoskeleton	*ITGAM* and *ITGAX* encode integrins αM and αX that mark intestinal dendritic cells that maintain the balance between inflammation and tolerance. ITGAM and ITGAX also combine with the integrin β2 chain to form leukocyte-specific complement receptors 3 and 4 (CR3 and CR4, respectively). *ITGAM* is involved in the regulation of intestinal IgA-producing plasma cells in mice[36]. Integrin αM–positive IgA plasma cells reside in Peyer's patches, require microbial stimulation for development and exhibit more proliferation and more IgA production than integrin αM–negative cells[36]. In mice, intestinal dendritic cells that express high level of both the αM and αX integrins are $CD103^+$, express TLR5, produce retinoic acid and induce T cell–independent IgA class-switch recombination[52,53]. Schistosome infection specifically impairs the ability of ITGAM-positive ($CD11b^+$) dendritic cells to stimulate $CD4^+$ T cells[49].
CARD9	NOD-like receptor signaling pathway, innate immune system, tuberculosis, fungal infection	*CARD9* encodes a molecular scaffold for the assembly of a BCL10 signaling complex that activates NF-κB signaling, which is responsible for both innate and adaptive immune responses[54]. The rs4077515 risk allele is associated with increased expression of *CARD9* and has a known association with increased risk of ulcerative colitis and Crohn's disease[11,12,34,55,56]. Conversely, a rare protein-truncating splice-site variant in *CARD9* confers additive protection from IBD[56,57]. Familial CARD9 deficiency predisposes to invasive fungal infections[58]. CARD9 mediates intestinal repair, T helper 17 responses and control of bacterial infection after intestinal epithelial injury in mice[41].
VAV3	Chemokine signaling pathway, focal adhesion, natural killer cell–mediated cytotoxicity, T cell receptor signaling pathway, B cell receptor signaling pathway, FcεRI signaling pathway, FcγR-mediated phagocytosis, leukocyte transendothelial migration, regulation of actin cytoskeleton	VAV proteins (VAV1, VAV2 and VAV3) are guanine nucleotide exchange factors essential for adaptive immune function[13,14]and NF-κB activation in B cells, in a process that stimulates IgA production[43]. VAV proteins are also required for the proper differentiation of colonic enterocytes and the prevention of spontaneous ulcerations of intestinal mucosa[42]. VAV3 is a positional candidate QTL for mouse intestinal inflammation in a parasite-induced (*Trichuris muris*) model of infection[59].
DEFA1, *DEFA3*, *DEFA4*, *DEFA5*, *DEFA6*	Innate immune system	α-defensins are antimicrobial peptides involved in mucosal defense. The *DEFA5* and *DEFA6* genes are expressed by intestinal Paneth cells. Deficiencies in α-defensins 5 and 6 have been associated with Crohn's disease[39,40]. Whereas α-defensin 5 is broadly antimicrobial, α-defensin 6 promotes mucosal innate immunity through self-assembled peptide nanonets[60].
TNFSF13	Cytokine-cytokine receptor interaction, intestinal immune network for IgA production	*TNFSF13* encodes APRIL, a powerful B cell–stimulating cytokine that promotes CD40-independent IgA class switching[35]. The IgAN risk allele is associated with increased IgA levels[4]. *TNFSF13* is induced by intestinal bacteria, resulting in IgA class switching. APRIL levels are elevated in some individuals with IgAN[61]. Mutations in the gene for the TNFSF13 receptor (*TACI*) result in IgA deficiency or combined variable immunodeficiency, with an increased propensity to mucosal infections[62].
LIF, *OSM*, *HORMAD2*, *MTMR3*	Cytokine-cytokine receptor interaction, JAK-STAT signaling pathway	The IgAN risk allele at this locus is protective against Crohn's disease[11,12,33] and is associated with increased serum IgA levels[3]. LIF and OSM are interleukin (IL)-6–related cytokines that use gp130 for signal transduction and have previously been implicated in mucosal immunity[63,64]. Genetic disruption of gp130 signaling leads to gastrointestinal ulceration and inflammatory joint disease in mice[65]. LIF is secreted by pericrypt fibroblasts[66] and might be critical for the proliferation and renewal of enterocytes[67].
PSMB8, *PSMB9*, *TAP1*, *TAP2*	Phagosome pathway, antigen processing and presentation, primary immunodeficiency, proteasome, activation of NF-κB in B cells	PSMB8 and PSMB9 are interferon-induced subunits of the immunoproteasome that mediate intestinal NF-κB activation in IBD[68]. PSMB8 is upregulated in human intestinal tissue with active IBD lesions[69]. Treatment with bortezomib (a PSMB8 inhibitor) or *psmb8* deletion in mice attenuates experimental colitis[70].
HLA-DQA1, *HLA-DQB1*, *HLA-DRB1*	Antigen processing and presentation, adaptive immune system, intestinal immune network for IgA production, allograft rejection, graft versus host disease, asthma, autoimmune thyroid disease, *Leishmania* infection	The IgAN risk allele is associated with increased risk of celiac disease[71,72] and increased risk of IgA deficiency[24]. The IgAN risk allele has an opposing (protective) effect on risk for ulcerative colitis[27,73].

[a]Canonical pathways are based on those in the Molecular Signature Database (KEGG, Biocarta and Reactome).

Кодираните гени модулират различни етапи по дългия път от патофизиологични механизми водещи до развитието на болестта, например дефект в гликозилиране на ИгА1, придобития имунитет, вродения мукозен имунитет, както и пътя на активация на системата на комплемента.

Liu et al.[76] проучват десет фамилии с ИгАН, използвайки екзомно секвениране. В тези фамилии се установяват няколко променени варианта на четири гена, асоциирани с развитието на ИгАН: дефензин α 4 (defensin alpha 4 – DEFA 4), MYC таргет 1 (MYCT1),

каспаза-8 (caspase recruitment domain family member 8 – CARD8) и цинк-пръст протеин 543 (zinc-finger protein 543 – ZNF543).[76] Гените DEFA кодират дефензин α, антимикробен пептид, участващ с защитната бариера на лигавичния имунитет, поддържащ интестиналната хомеостаза, като мутации в тези гени се асоциират както със спорадичните случаи, така и с фамилните форми на ИгАН.[76]

Изява на болестта се свързва и с промени в гените, „отговорни“ за обработката на антигени и тяхното представяне върху повърхността на клетката (локуси на Главният комплекс на тъканната съвместимост – MHC – major histocompatibility complex locus).[77] Освен познатите локуси HLA-DQ, HLA-DR и DEFA, се установяват и нови три локуса върху VAV3, CARD9 и ITGAM-ITGAX.[78] Всички тези гени са изключително важни за поддържането на интестиналната епителна бариера и регулацията на лигавичния имунитет. ITGAM и ITGAX кодират интегрините αM и αX, компоненти включени в редица имунни пътища.

Изключително интригуващ е фактът, че делеция в гена кодиращ фактор H, от системата на комплемента (CFHR3 и CFHR1) се асоциира с развитието на ИгАН, факт, подкрепящ автоимунната природа на болестта.[79]

В световен мащаб разпределението на рискови варианти са: ST6GAL1, ACCS и DEFA.[80] Генът C1GALT1, намиращ се в 7ма хромозома, кодира ядрения ензим 1 бета 1,3-галактозилтрансфераза, както вече беше обяснено, ключов ензим отговорен за добавянето на галактоза към шарнирната област на тежката верига на ИгА1, а генът C1GALT1C1 кодира трансмембранен протеин, сходен до 1 бета 1,3-галактозилтрансфераза.[81] Проведените клинични проучвания установяват, че около 7% от случаите на ИгАН в Европа могат да бъдат асоциирани с тези локуси, но този процент в източна Азия е едва 2%.[82,83]

Синтезът на ИгА зависи от наличието на В-клетъчен активиращ фактор (B-cell activating factor - BAFF), както и от индуциращ пролиферацията лиганд (A proliferation-inducing ligand - APRIL), необходими за активиране на В клетката.[84] Плазмените нива на APRIL са завишени при пациентите с ИгАН, също така повишена експресия на APRIL корелира с повишена продукция на Гд-ИгА1 и по-тежка клинична проява.[85] Проучване през 2019г. върху миши модели с ИгАН установя, че инхибирането на APRIL води до намаляване на серумните концентрации на ИгА, на имунните комплекси, както и на гломерулните депозити на ИгА.[86] Таргетни терапии с моноклонално антитяло,

инхибиращо синтеза на BAFF и APRIL, са обещаващи, като няколко клинични проучвания се провеждат през последните години. [87]

2.5 Клинико-лабораторна констелация

Клиничната картина при ИгАН е изключително разнообразна, като болестта може да се прояви с редица симптоми, като асимптомна микроскопска хематурия, постоянна протеинурия, артериална хипертония.

Честа клинична изява	Нечеста клинична изява на болестта
Макроскопска хематурия, след прекарана гърлена инфекция	Малигнена хипертония
Микроскопска хематурия	Остър нефритен синдром
Хипертония	ОБУ
ХБЗ	Нефротичен синдром

2.5.1 Хематурия

Една от първите изяви на болестта е микроскопската хематурия, която може да бъде установена след внимателен анализ на уринна проба (първа сутрешна урина, анализирана чрез фазово-контрастна микроскопия или светлинно-микроскопско изследване). При около 40-50% от пациентите първа изява е макроскоспката хематурия, като типично това е в хода на инфекция на горни дихателни пътища, включително тонзилити и фарингити, най-често 1-2 дни от клиничната изява на гърлената инфекция. Тази връзка между двете състояние е позната като синфарингитна хематурия (syn – връзка). Хематурията обичайно е безболкова, но често е в комбинация със системни оплаквания, като: температура, неразположение, отпадналост, мускулна слабост, тъпа болка в кръста. Много по-редки са случаите на появата на макроскопска хематурия и инфекции на отделителната система или на гастроинтестиналния тракт (ГИТ).

Макрокоспската хематурия, в контекста на ИгАН, се проявява предимно при деца или млади индивиди, като практически почти никога не се наблюдава при лица над 40

годишна възраст. При възрастните пациенти винаги трябва да се мисли за други по-чести причини, като: нефролитиаза или малигнени заболявания.

Изявата на болестта с асимптомна микроскопска хематурия, с или без протеинурия, е при около 30 – 40% от пациентите, като 25% от болните тя е непостоянна.

Установяването на еритроцитни цилиндри и дизморфни еритроцити са специфични за хематурия от гломерулен произход, изследване, което би спестило на пациентите допълнително провеждане на цистоскопия. Установяването на хематурия от гломерулен произход не е специфично само и единствено за ИгАН. Тук диференциално-диагностичното обсъждане може да включат и редици наследствени нефрити: Х-свързан синдром на Алпорт (X-linked Alport syndrome), както и болест на тънките мембрани (thin basement membrane lesion, често се използва и наименованието – фамилна хематурия).

2.5.2 Протеинурия

При пациентите с ИгАН също така се установява и вариращa по степен протеинурия, която може да бъде изследвана в единична проба или след колекция на 24 часова диуреза. По-малко от 30% от пациентите имат протеинурия повече от 1г/дневно.

В база данни на Торонто, за пациенти с гломерулонефрити, включваща повече от 500 пациенти, показва, че болните с ИгАН, с тежка протеинурия, които достигат до частична ремисия (протеинурия под 1г/дневно) имат сходна прогноза относно прогресия на болестта с тези, които имат протеинурия под 1г/при изявата на болестта.[88] Друго клинично проучване, проведено с Хонконг (Hong Kong), демонстрира, че редукция на албумин/креатинин съотношение е самостоятелен и независим предиктор за прогресията на болестта, при 6 годишно проследяване на пациентите.[89] Клинично проучване в Испания демонстрира много добра дългосрочната прогноза на пациентите с ИгАН, които имат нискостепенна протеинурия и нормална бъбречна функция, за период от 20-годишно проследяване.

2.5.3 Влошена бъбречна функция:

Определяне на бъбречната функция при поставяне на диагнозата, чрез ендогенен креатининов клирънс и/или изчисление на гломерулната филтрация (eGFR), е от важно значение, тъй като е важен прогностичен белег. Установено е, че пациентите с eGFR под 60mil/min/1.73m2), при провеждане на ПББ, имат по-лоша прогноза от тези с нормална стойност на eGFR (90-120ml/min/1.73m2).

Един от най-големите мета-анализи, включващ 16 публикации от САЩ, Испания, Франция, Полша, Норвегия, Италия и Швеция, успява да класифицира стадия на ХБЗ при пациентите с ИгАН, при поставянето на диагнозата или провеждането на бъбречна биопсия (таблица).[18]Според посочените проучвания най-голям е процентът на пациентите с ХБЗ I стадий (21.8 до 57%), следван от пациентите с ХБЗ II стадий (20.0 до 44.4%).

Проведените през последните години клинични проучвания показват, че изявата на ИгАН с остра бъбречна увреда (ОБУ) не е рядка. Под ОБУ разбираме намаляване на eGFR с ≥35% или повишаване на стойностите на серумния креатинин ≥50%, за период по-малък от 3 месеца (критерии предложени от KDIGO за ОБЗ). В проучване на Wang et al[90], включващо 1320 пациенти с ИгАН, се установява ОБУ при 8.8% от ново диагностицираните болни. Също така е установено, че изявата на болестта с ОБУ е самостоятелен и независим рисков фактор за по-лоша прогноза. Като най-честа причина за ОБУ е цитирана малигнената хипертония (при около 24.1%), следваната от асоциираната с хематурия ОБУ (12.9%), приемът на нефротоксични медикаменти (12.1%), полулунен ИгАН (11.2%). Като допълнителен анализ, класифицира пациентите с малигнена хипертония, като най-високо рискови за бърза прогресия на болестта.

При малка група от пациенти, предимно деца, заболяването се манифестира с нефротичен синдром, а от светлинната микроскопия се установяват хистологични характеристики на нефропатия с минимални промени. В тези случаи, най-често се касае за „overlapping syndrome“ – синдром на припокриване на две заболявания – ИгАН и нефропатия с минимални промени (minimal change disease).[91] Рядко ИгАН може да се прояви и с тромботична микроангиопатия (тромбоцитопения, микроангиопатична хемолитична анемия, микроваскуларна оклузия).

2.5.4 Хипертония

При голяма част от пациентите с ИгАН ново диагностицираната хипертонията е един от най-ранните симптоми на болестта. ИгАН е една от водещите причини за хипертония сред младите пациенти. Както вече беше споменато, малигнената хипертония е една от най-драматичните изява на ИгАН.

2.5.5 Серумна концентрация на ИгА

Установява се, че серумната концентрация на ИгА е повишена в около 33-50% от пациентите, на базата на повишена ендогенна продукция на ИгА или редуциран

катаболизъм, но нито един от тези процеси не е достатъчно чувствителен или специфичен.

2.5.6 Серумни нива на Гд-ИгА1

За да се избегне ПББ, като инвазивна манипулация, се увеличава търсенето на нови биомаркери, които могат да спомогнат за поставяне на диагнозата, базирайки се само на серологични изследвания. Едни от първите резултати са от 2007 година на Z Moldoveanu и екип, използвайки ензимно-свързан имуносорбентен анализ (ELISA), за да се измерят серумните концентрации на Гд-ИгА1. Средната серумна концентрация, в това проучване, е 3943μg/ml (норма 1 171-11 713 μg/ml) при 153 пациенти с ИгА, които не са с ХБЗ – терминален стадий, сравнено със средна стойност 2 843μg/ml (норма 886-8185) при 150 здрави контроли (P<0.0001). Тези резултати показват 32.7% чувствителност и 90% специфичност на метода с позитивна предиктивна стойност 76.9% и негативна предиктивна стойност 56.7%.[92] Тези резултати, както и други подобни публикации, показват незадоволителни резултати за връзката между серумните ИгА и диагнозата.[93]

В САЩ се установява, че серумните нива на Гд-ИгА1 имат 90% специфичност и около 76% чувствителност за диагнозата ИгАН – спорадичен вариант.[94] Въпреки че повишените нива на Gd-IgA1 са чест маркер, не е достатъчна причина за появата на болестта, необходими са и допълнителни ко-фактори.

2.5.7 Неспецифични оплаквания

Отпадналост и болка са едни от основните симптоми, които пациентите посочват като причина за нарушената на физическата активност.[95] Също така съобщават за депресия, страх от прогресия на болестта до краен стадий, изискващ провеждането на хрониодиализно лечение или бъбречна трансплантация. [95] Пациентите с гломерулонефрит са по-предразположени към депресия от здравите контроли (p=0.002), като протеинурията.[96] В едно интернационално клинично проучване, обхващащи деца и възрастни с първични гломерулонефрити (126/478 деца и 344/1115 възрастни с ИгАН) се установява, че отокът е един от основните симптоми, притесняващ пациентите и водещ до намаляване качеството на живот.[97] Други неспецифични оплаквания са: умора, гадене, болка в поясната област.

Рискови фактори за прогресия на болестта са: персистираща хематурия, хипертония, намалена гломерулна филтрация, протеинурия над 1г/24часа, както и нефротичния

синдром.[98,99] Като е важно да се отбележи, че ОБУ, асоциирано с епизоди на макроскопска хематурия водеща до тубулна увреда, не повлиява прогнозата на болестта.

Спонтанната ремисия е много рядка, при повечето пациенти болестта има бавен прогресиращ ход.

На този етап в познанието на ИгАН, няма лабораторно изследване, с което да се постави диагнозата. Ето защо неизменна част от диагностиката е провеждането на ПББ и хистологичното изследване.

2.6 Хистопатологични характеристики на болестта и класификации на ИгАН

Въпреки натрупаните познания, напредъкът в разбирането на патофизиологичните механизми за развитието на ИгАН, както и търсенето на нови биомаркери за поставянето на диагнозата, все още ПББ е неизменна и единствен сигурен начин за установяването на болестта и остава златен стандарт.

ИгАН може да доведе до всяка от светлинно микроскопските характеристики на пролиферативните гломерулонефрити или дори да се прояви без видими хистологични промени. Отличителен белег е мезангиалният хиперцелуларитет, както и увеличаване на мезангиалния матрикс, но също така могат да бъдат наблюдавани и други промени в бъбречния гломерул, тубули и интерстициум. Тежестта на тубулоинтерстициалните промени корелира със степента на намалената бъбречна функция, както и с дългосрочната прогноза. Различните критерии за провеждане на ПББ водят до голяма вариация в честотата на отделните хистологични варианти на ИгАН. Анализ на 668 ПББ в UNC Nephropathology Laboratory установяват : 4% без хистологични промени от светлинната микроскопия, 13% предимно мезангиопролиферативен ГН, 37% огнищен пролиферативен гломерулонефрит (като 25% от тези са имали <50% полулуния), 25% дифузен пролиферативен ГН (45% са имали <50% полулуния), 4% полулунен ГН (с ≥50% полулуния), 6% огнищен склерозиращ гломерулонефрит без пролиферация, 6% дифузен хроничен склерозиращ ГН, при 2 % лезиите не са могли да бъдат класифицирани в нито една от групите.

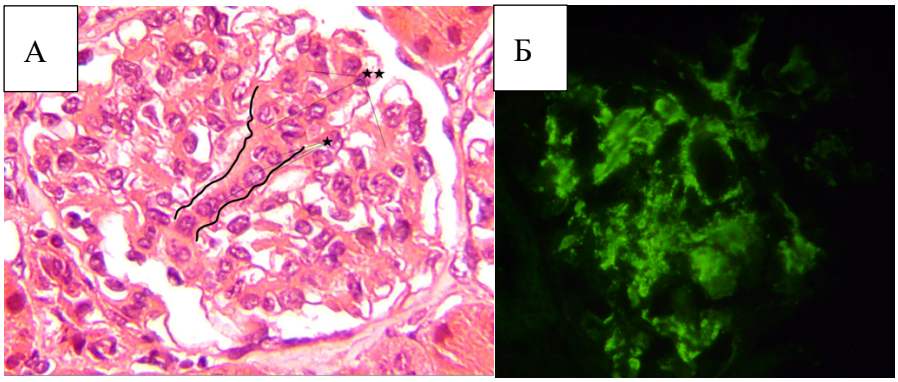
Имунофлуоресцентното изследване показва предоминиращо отлагане на ИгА в мезангиума и С3, като може да има и отлагане на ИгГ и имуноглобулин М (ИгМ),

обичайно по-слабо от отложения ИгА. [100] C1q обичайно е отрицателно. Kappa и lambda леки вериги също могат да бъдат установени мезангиално, като обичайно в по-голяма степен lambda.[18]

Установяването на ИгА в кръвоносните съдове, тубули и интерстициум е необичайно, докато тубулните цилиндри почти винаги дават положителен резултат за ИгА или друг вид имуноглобулин, дори и при пациенти без данни за гломерулно заболяване.[101]

Основната характеристика, при електронната микроскопия, е установяването на мезангиални и парамезангиални електронно-плътни депозити, кореспондиращи на имунни комплекси от имунохистохимичния анализ. Субендотелни и субепителни депозити се установяват в около 30% от случаите, корелиращи с E1 стадирането от светлинната микроскопия.[101] Има няколко проучвания, които показват изтъняване на гломерулната базална мембрана, промени виждащи се при синдрома на Алпорт.

За коректното и правилно поставяне на диагнозата, както и за адекватна и точна оценка на хистологичния материал, бъбречната биопсия при ИгАН трябва да е анализирана чрез светлинна, електронна микроскопия, както и имунофлуоресцентно изследване, Фигура 9.



Фигура 9 Материал от ПББ на пациент с ИгАН. (А) Светлинна микроскопия на пациент с ИгАН. Демонстрира се мезангиален хиперцелуларитет (★), увеличаване на мезангиалния матрикс (★★). (Б) Имунофлуоресцентно оцветяване на гломерул показващ отлагането на ИгА депозити с гломерулния мезангиум.

2.6.1 Ранни хистопатологични класификации

2.6.1.1 Класификация по Lee

През 1982година, Lee SM et al[102] оценяват клиничните и патологични характеристики на болестта при 20 пациенти с ИгАН. 13 от тях били проследявани за период от 1.5 до 5 години (средно 2.8 години), като активността и тежестта на хистологичните промени са

били степенувани според вече съществуващата класификация на Meadow et al[103] за нефропатията при Henoch-Schonlein Purpura. Резултатите разкриват корелационна зависимост между хистологичните промени и изхода от болестта: пациентите с по-лек хистологичен стадий (стадий II) или умерен (стадий III) имат по-добра прогноза, докато пациентите с хистологичен стадий IV и V, развиват краен стадий на ХБЗ. Като авторите правят заключение, че хистологичното стадиране на болестта, при провеждането на ПББ при поставяне на диагнозата, дава възможност за прогноза на клинични изход на заболяването. Класификацията по Lee е показана на Таблица 2-2 Хистологична класификация на ИгАН по Lee

Таблица 2-2 Хистологична класификация на ИгАН по Lee

Хистологична класификация на ИгАН по Lee		
Хистологичен стадий	Гломерулни промени	Тубулни и интерстициални промени
I	Предимно нормални гломерули, евентуално може да се наблюдава леко увеличаване на мезангиалния матрикс без да се наблюдава мезангиален хиперцелуларитет	Липсват
II	При по-малко от 50% от гломерулите се наблюдава мезангиална пролиферация и склероза, рядко малки полулуния	Липсват
III	Дифузна мезангиална пролиферация с дифузна или огнищна изява на полулуние	Огнищен интерстициален оток и инфилтрация, тубулна атрофия - рядко
IV	Дифузна мезангиална пролиферация и склероза,	Тубулна атрофия, интерстициално възпаление и

	полулуния <45% от гломерулите	евентуално интерстициални пенести
V	Подобни промени като стадий IV, като полулунията са в >45% от гломерулите	Подобно на стадий IV, но по-тежки
Lee SM, Rao VM, Franklin WA, Schiffer MS, Aronson AJ, Spargo BH, Katz AI: IgA nephropathy: Morphologic predictors of progressive renal disease. Hum Pathol13: 314–322, 1982		

2.6.1.2 Класификация по Hass

Mark Hass et al[104], през 1997година, публикуват нова класификационна система, базирайки се на проучвания на 244 бъбречни биопсии на пациенти с ИгАН, като са изключили всички случай на Schonlein-Henoch нефрит. Класификацията е показана на Таблица 2-3.

Таблица 2-3 Хистологична класификация на ИгАН по Haas

Субклас I
Минимални хистологични промени
В гломерулите се наблюдава минимално увеличаване на мезангиалния целуларитет, без данни за сегметна склероза или полулуния
Субклас II
Огнищно-сегментна гломерулосклероза
В гломерулите се наблюдава огнищна и сегметна гломерулосклероза, по модел наподобяващ промените при първична огнищно-сегметна гломерулосклероза, с минимално увеличаване на мезангиалния хиперцелуларитет, без да се наблюдават полулуния

Субклас III
Огнищно пролиферативен гломерулонефрит
Наблюдава се хиперцелуларитет при 50% или по-малко от гломерулите. Хиперцелуларитетът може да е ограничен само в мезангиума или да се наблюдава обструкция на гломерулни капилярни бримки от пролиферация на ендокапилярни клетки. Полулуния могат да се наблюдават. Въпреки, че най-характерната прояви на субклас III е сегметната пролиферация в гломерулите, това не е задължителна хистолочна лезия, за да се класифицира биопсията към този вариант.
Субклас IV
Дифузен пролиферативен гломерулонефрит
При повече от 50% от гломерулите се наблюдава хиперцелуларитет. Както при клас III, хиперцелуларитетът може да бъде сегментен или глобален, както и полулуния могат да бъдат наблюдавани.
Субклас V
Напреднал склеротичен гломерулонефрит
40% или повече от гломерулите са глобално склеротични и/или се наблюдава дифузна тубулна атрофия

Mark Hass et al[104] установяват статистически зависима връзка между хистологичния субклас и "бъбречната преживяемост" в следния ред: субклас I,II (най-висока преживяемост)>III>IV, V. Установяват, че наличието на полулуния е сигнификантен белег за влошаване на бъбречната функция и намалена бъбречна преживяемост при клас III, но не и при субклас IV. От страна на клиничната изява на болестта, установяват, че хипертония и протеинурия над 2г/24 часа са белег за значително намалена бъбречна преживяемост.

2.6.1.3 Класификация по Chrug и Sobin

Класификация по Chrug и Sobin[105] от 1982 година е била приета от Световната здравна организация (СЗО) през 1995 година и ревизирана през 2000 година. Тази класификация е леко модифицирана от Pirani и Salinas – Marrigal[106] през 1968 година. Базирана на тежестта на клетъчната пролиферация и гломерулосклерозата, броя полулуния и наличието или липсата на тубулна атрофия, клетъчна интерстициална инфилтрация и фиброза. Тази класификация разделя хистологичните промени на 3 групи: G1 – леки хистологични промени, G2 умерени, G3 тежки, класификацията е показана на Таблица 2-4.

Таблица 2-4 Хистологична класификация при ИгАН по Chrug и Sobin

Хистологична класификация при ИгАН по Chrug и Sobin. Одобрена от СЗО през 1995 година			
Стадий	Клас	Гломерулни промени	Тубуло-интерстициални промени
I	A	Нормални гломерули	
	B	Лек мезангиален хиперцелуларитет	
	C	Леко увеличение на мезангиалния матрикс	
II	A	>25% от гломерулите са с умерена огнищна и сегментна мезангиална пролиферация и рядко склероза. Рядко полулуния	Евентуално огнищна мононуклеарна инфилтрация
	B	До 50% от гломерулите са с умерена огнищна и сегментна мезангиална пролиферация и склероза. Наблюдава се обструкция на капилярни бримки от ендокапилярна клетъчна пролиферация. Адхезии и клетъчни полулуния могат да се наблюдават при по-малко от 25% от гломерулите.	Огнищна инфилтрация в по-малко от 25% от кортикалната област
	C	>50% от гломерулите са с сегментна пролиферация и склероза. Адхезия и	Тубулна атрофия и интерстициална инфилтрация се

		клетъчни полулуния могат да се наблюдават в до 50% от гломерулите	наблюдава в до 50% от кортикалната област
III	A	>25%от гломерулите са с огнищна и сегментна или глобална гломерулосклероза. Адхезии и фиброзни полулуния се наблюдават в по-малко от 25% от гломерулите	Тубулна атрофия, интерстициална инфилтрация или склероза се наблюдава в по-малко от 25% от кортикалната област
	B	Склероза в до 50% от гломерулите. Адхезии и фиброзни полулуния се наблюдават в до 50% от гломерулите	Тубулна атрофия, интерстициална инфилтрация и склероза се наблюдават в до 50% от кортикалната област
	C	Склероза в повече от 50% от гломерулите. Адхезии и фиброзни полулуния в повече от 50% от гломерулите	Тубулна атрофия и интерстициална инфилтрация и склероза се наблюдава с повече от 50% от кортикалната област

2.6.2 Oxford MEST – C класификация

Дали хистологичните характеристики, наблюдавани в материала от ПББ, могат да бъдат използвани като предиктори за прогресията на ИгАН, е обследвано от много години.

Работна група включваща Интернационалната ИгАН мрежа и нефропатолози, начело с Daniel C. Cattran, Rosanna Coppo, H. Terence Cook, Ian S.D. Roberts, John Feehally публикуват тази нова класификация 2009 година.[107] Целта е да се установят специфични патологични характеристики, които по-точно могат да предскажат риска от

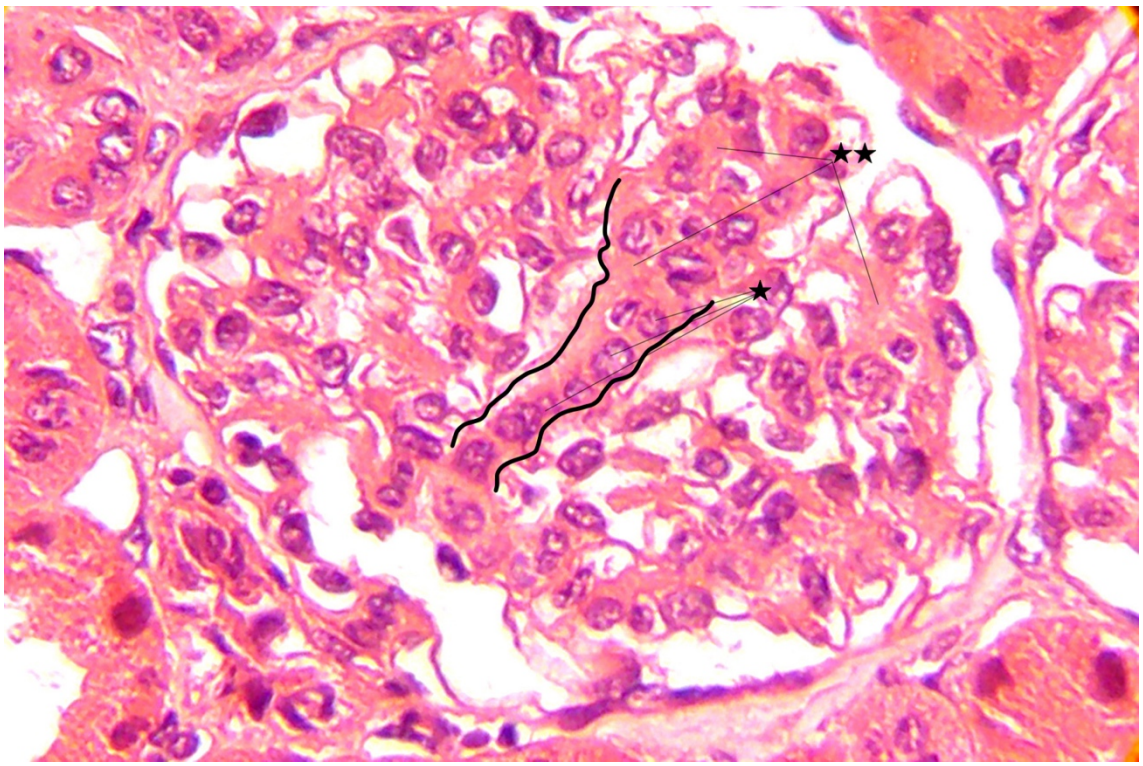
прогресия при ИгАН. Провеждат ретроспективен анализ, включващ 265 възрастни и деца с ИгАН, които са проследявани за среден период от 5 години. Материалът от бъбречната биопсия е бил разглеждан от нефропатолози, които не са имали данни за клиничните характеристики на пациентите. Оксфордската класификация (The Oxford Classification of IgAN), установява четири хистологични характеристики, които, независимо от клиничната картина, могат да помогнат в определяне риска от прогресия на заболяването до хронична бъбречна недостатъчност (ХБН).[108] Таблица 2-5 показва характеристиките, включени в посочената класификация, които са: мезангиален хиперцелуларитет (M), ендокапилярен хиперцелуларитет (E), сегментна склероза на капилярното клъбце (S) и тубулна атрофия/ интерстициална фиброза (T), обобщено MEST.

Таблица 2-5 Класификация по Oxford - MEST

Характеристики на хистологичните промени включени в Oxford MEST класификация при ИгАН		
Хистологични промени	Характеристика на наблюдаваните промени	Скор (Точкова оценка)
Мезангиален хиперцелуларитет	<4 мезангиални клетки/ мезангиална област=0	Mo < 0.5
	4-5 мезангиални клетки/ мезангиална област=1	M1>0.5
	6-7 мезангиални клетки/ мезангиална област = 2	
	>8 мезангиални клетки/ мезангиална област = 3	
Крайната точкова оценка за мезангиален хиперцелуларитет представлява средна за всички гломерули		
Сегментна гломерулосклероза	Всяко наличие на гломерулосклероза, но не включваща цялото	S0 = липсва S1 = има налична

	гломерулно калъбце или наличието на адхезии	
Ендокапилярен хиперцелуларитет	Хиперцелуларитет поради наличието на увеличен брой клетки в капилярния лумен, водещо до стеснение на лумена	E0 = липсва E1 = има наличен
Тубулна атрофия/ интерстициална фиброза	Процент от кортикалната област, където се наблюдава тубулна атрофия и интерстициална фиброза, което се наблюдава в по-голяма степен	0-25% - T0 26-50% - T1 >50% - T2

Описанието на бъбречната биопсия, използвайки „The MEST score“, позволява да се оцени риска и времето до достигане на ХБЗ 5-ти стадий , както и намаляването на бъбречната функция с 50%.[109] Описаната класификация е валидирана както за деца, така и за възрастни. [110]



Фигура 10 Светлинно микроскопски образ на гломерул. Наблюдава се дифузна мезангиална пролиферация и дифузно увеличение на матрикса. С една звезда – зона с мезангиално-клетъчна пролиферация, две звезди – зони с увеличена матриксна субстанция.

Няколко години по-късно, към разгледаните четири хистологични характеристики, се добавя и пета – наличието на полулуния. Това разширява класификацията до MEST-C , C – cresent – полулуние.

2.7 Диференциална диагноза

Диагнозата ИгАН обичайно не е затруднена, тъй като много малко гломерулни заболявания се характеризират с доминиращо мезангиално отлагане на ИгА.

ИгА васкулита не може да бъде от диференциран от ИгАН, базирайки се на бъбречната биопсия.

Лупусният нефрит често показва ИгА депозити от имунофлуоресцентното изследване, както и мезангиален хиперцелуларитет при II клас лупусен нефрит, но клиничната изява и серологичните изследвания ни дават допълнителна информация, с която разграничаването на двете заболяване е категорично.

HIV-асоциирания нефрит показва отлагане на ИгА и е добре известна причина за вторичен ИгА нефрит.

2.8 Терапия

Клиничните проучвания, свързани с терапията при пациентите с ИгАН, отбелязват необходимостта от индивидуален подход. Въпреки това обсъждайки лечението при пациенти с ИгАН винаги започваме от класифицирането на възможните терапевтични режими като: поддържащо и патогенетично лечение.

2.8.1 Поддържащо лечение:

The Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 2021 препоръчва при възрастните пациентите с ИгАН, като таргет за систолно артериално налягане <120 mmHg.[111] Вторият крайъгълен камък е антипротеинурична терапия, тъй като редукция на протеинурията е маркер за по-добър ход на болестта.[112] При пациентите с ИгАН целева стойност на протеинурия е под 1г/24 часа, като естествено най-добре е постигането на пълна ремисия. Ето защо терапията с блокери на ренин-ангиотензин-

алдостероновата система (РААС) е една от препоръките според KDIGO, при пациенти с протеинурия > 0.5г/25 часа (Grade 1B – препоръка с висока стойност на достоверност). "Блокери на калциевите канали" (дихидропиридинови производни) не са препоръчителни поради вазодилататирен ефект върху аферентната артериола, водещо до повишена протеинурия. VALIGA[113] е клинично проучване, имащо за цел валидиране на Оксфордската класификация на ИгАН и в европейска кохорта (To validate the Oxford Classification of IgA - VALIGA) включващо и пациенти със захарен диабет и ХБЗ. То потвърждава ползите от редукция на протеинурията, като обхваща 1147 пациенти от 13 европейски държави, средната продължителност на проследяване е 4.7 години, като 86% от болните са приемали блокери на ренин-ангиотензиновата система, а 42% имуносупресивна терапия/КС.

2.8.1.1 Блокери на ренин-ангиотензин-алдостеронова система

Инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACEI) са едни от най-често използваните медикаменти при пациентите с ИгАН. Мета анализ, включващ 585 пациенти от 11 рандомизирани клинични проучвания показват значим ренопротективен ефект, както на АСЕ-инхибиторите, така и на ангиотензин рецепторни блокери (angiotensin receptor blockers - ARBs), дължащ се основно на намаляване на протеинурията. По-ефективният антипротеинуричен ефект на ACEI се наблюдава при пациентите носители на АСЕ ген, генотип DD. Установява се също така, че по-висока доза ACEI води до допълнителна ренопротективна функция. В клинично проучване, включващо 207 пациенти, разпределени в следните групи: приемащи ARB в по-висока доза (Losartan, 200mg/дневно), ARB в нормална терапевтична доза (Losartan, 100mg/дневно), ACEI (Enalapril, 20мг/дневно), ACEI (Enalapril, 10мг/дневно), се установява най-добър антипротеинуричен ефект в групата приемаща максимална доза ARB. Нещо повече, наблюдава се и най-бавна прогресия на болестта, изследвана чрез проследяване на eGFR. Ето защо настоящите препоръки са започване на терапия с ARB, като първи избор на медикамент, при всички пациенти с ИгАН и протеинурия повече от 500мг/дневно.

Ретроспективни данни от големи регистри разкриха, че пациенти с IgAN, лекувани с инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACEi) за подобряване контрола на артериалното налягане, имат по-нисък процент на влошаване на бъбречна функция/годишно, отколкото подобни пациенти, които не са лекувани с ACEi или ангиотензин II рецепторен блокер (ARB) [114]. Клинично проучване върху 109 азиатски

пациенти с IgAN показва по-голямо намаляване на протеинурията и забавяне на скоростта на бъбречно влошаване с валсартан в сравнение с плацебо.[115] Друго изследване върху 44 пациенти с IgAN, сравняващо еналаприл с други антихипертензивни средства (нифедипин, амлодипин, атенолол, диуретици и доксазозин), демонстрира по-добра преживяемост и намаляване на протеинурията.[116] Въпреки това, липсват проучвания, оценяващи ефикасността на блокадата на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (RAAS) при IgAN с умерено повишена албуминурия (30-300 mg/ден) и нормално кръвно налягане.

Насоките на KDIGO препоръчват всички пациенти с протеинурия > 0,5 г/ден, независимо дали имат или не хипертония, да бъдат лекувани или с ACEi, или с ARB като препоръка от категория 1B (1: препоръчваме, B: умерени доказателства, което означава истинският ефект вероятно ще бъде близък до оценката на ефекта, но има възможност той да е съществено различен). Трябва да се използват максимално поносими дози инхибитори на RAAS. Не е доказана полза от двойната блокада (13). Целта на лечението е намаляване на протеинурията до < 1 g/ден.

Алискирен е перорален директен инхибитор на ренина, водещо до пълна супресия на PAAC, за разлика от терапия с ACEI и ARBs (лечение водещо до реактивно повишаване на нивата на рениновата активност). До този момент има само две клинични проучвания, проведени в Хонконг, изследвали употребата на Алискирен при пациенти с ИгАН, показващи антипротеинуричен ефект в комбинация с ACEI и ARB. При пациентите с напреднало ХБЗ се наблюдава хиперкалиемия, като страничен ефект при терапия с алискирен. По-продължително наблюдение не е съобщавано.

2.8.1.2 Натриево-глюкозен котранспортер-2 - SGLT-2

Инхибиторите на натриево-глюкозен котранспортер-2 (SGLT2 инхибитори) показват обещаващи резултати при пациенти с ХБН в проучванията DIAMOND, DAPA-CKD и EMPA-KIDNEY.[117] Анализ на проучването DAPA-CKD установява, че при 270 пациенти с ИгАН (254 потвърдена диагнозата и с бъбречна биопсия) добавянето на SGLT2 към терапия с ангиотензин-конвертиращ ензим (ACE)/АРБ значително намалява риска от прогресия на ХБЗ. Резултатите сочат намаляване на еГФР с > 50%, краен стадий на бъбречно заболяване или смърт, свързана с бъбречното заболяване едва при 4% от участниците лекувани с дапаглифлозин и при 15% от участниците на плацебо (HR 0,29; 95% CI 0,12 до 0,73). Средните скорости на понижение на еГФР с дапаглифлозин и

плацебо са съответно –3,5 и –4,7 mL/min/1,73 m2/година. Данните регистрират намаляване на съотношението албумин/креатинин в урината с 26% в групата с дапаглифлозин в сравнение с плацебо. Нежеланите реакции, довели до спиране на проучваното лекарство, са сходни и в двете групи.[118] Проучването EMPA-KIDNEY включва 1669 пациенти с гломерулно заболяване, като резултатите сочат значително намаляване на риска от прогресия на ХБЗ в групата с емпаглифлозин.

Насоките на KDIGO 2021 не препоръчват инхибитори на SGLT2, тъй като предхождат посочените по-горе изпитвания. С посочените заключения, SGLT2 инхибиторите вероятно ще станат стандарт за лечение на ИгАН в световен мащаб.

2.8.1.3 Sparsentan – двоен ендотелинов и ангиотензин II рецепторен антагонист

Спарсентан е перорален двоен ендотелинов и ангиотензин II рецепторен антагонист, който наскоро е одобрен от Администрацията по храните и лекарствата (FDA) за пациенти с ИгАН, с висок риск от прогресия. Проучването PROTECT (Фаза III) сравнява спарсентан 400 мг с ирбесартан 300 мг при 404 пациенти с протеинурия ≥ 1 г/дневно, след 3-месечен период на въвеждане (16). Съотношението протеин към креатинин в урината (uPCR) намалява с 49,8% (средно процентно намаление спрямо изходното ниво) в групата на спарсентан в сравнение с 15,1% в групата на ирбесартан, на 36-та седмица (относително намаление между групите от 41%, p < 0 ,0001). Нежеланите реакции са сходни и в двете групи, без установени данни за хепатотоксичност, сърдечна недостатъчност или оток. Ч Препоръките са редовно проследяване на чернодробните ензими и общия билирубин - ежемесечно в продължение на 12 месеца, последвано от всеки 3 месеца по време на лечението. Данните при животни показват сериозни вродени дефекти, свързани с употребата на спарсентан по време на бременност, категорично е необходим тест за бременност преди, по време и след лечението, а жените в детеродна възраст трябва да използват ефективна контрацепция преди започване на лечението, по време на лечението и в продължение на 1 месец след лечението.

2.8.1.4 Омега-3 мастни киселини

Рибеното масло съдържа омега-3 полиненаситени мастни киселини, водещи до намаляване на възпалителния отговор, чрез редукция на възпалителни цитокини и ейкозаноиди при пациентите с ИгАН. Първото проучване, оценяващо ефекта от лечението с Омега-3 мастни киселини, е публикувано през 1994година.[119] През

последните години повечето публикации показват незначителен ефект от терапията с Омега-3.

В публикуваните препоръки за лечение на ИгАН от KDIGO, 2021, не се препоръчва добавяне на Omega-3 мастни киселини към поддържащото лечение.[120]

2.8.1.5 Тонзилектомия

Установената зависимост между активност на ИгАН и инфекциите, обхващащи горни дихателни пътища, води до идеята, че тонзилектомията може да бъде полезна при тези пациенти. Отстраняването на тонзилите е предпоставка за премахване на източници на патогени, както и на имуногенни макрофаги и В клетки, които изобилстват в лимфоидните тонзилни фоликули. Мета-анализ от седем нерандомизирани клинични проучвания, предимно проведени в Япония, обхващащ 858 пациенти (534 тонзилектомирани и 324, които не са) показва, че тонзилектомията в комбинация с КС терапия (конвенционална или пулс) води до по-висока честота на ремисия, както и по-добра прогноза.[121] По-скорошно рандомизирано клинично проучване, отново проведено в Япония, показва, че тонзилектомията в комбинация с КС пулс терапия няма по-големи ползи в постигането на ремисия или редукция на епизодите на макроскопска хематурия, сравнено с провеждането на терапия само с КС, въпреки че антипротеинуричният ефект в първата група е по-голям. [122]

Според последните препоръки на KDIGO, 2021 година, тонзилектомията не се препоръчва при пациенти с ИгАН.[120] Тези препоръки са различни за Япония и Китай поради описаните положителни ефекти.

Корекция на рисковите фактори, както и диетичния режим също са препоръчителни. Ползите от терапията с рибено масло, антикоагуланти и тонзилектомия са все още дискутабилни. Пациентите с нормално артериално налягане, запазена гломерулна филтрация и с минимални изменения от уринния седимент, обикновено имат добър клиничен ход на болестта, като препоръките при тези пациенти е само периодично наблюдение от специалист.

2.8.2 Имуносупресивна терапия

Моделът на лечение на ИгАН варира в различните страни. Най-честата терапевтична схема включва провеждането на имуносупресивна терапия с кортикостероид (КС) в комбинация с блокери на РААС. В САЩ процентът пациенти с ИгАН, лекувани с

имуносупресивна терапия, е между 47,2 до 61,5, а процентът на пациенти провеждащи поддържаща терапия между 80-90,5% (67,7 с ACE инхибитори и 37,9 с ARB).[123,124]

Преднизон е един от най-широко използваните имуносупресивни медикаменти за лечение на ИгАН, близо 100% през 2000г до 89.3% през 2012.[125] През това време използването на азатиоприн, като медикамент на избор, намалява от 50.0% до 11.9%, докато честотата на циклофосфамид се променя от 25.0% до 4.8%.[125] Одобрението на нови медикаменти през същия период от време, които са с подобрена ефективност и по-малка токсичност, като например микофенолат мофетил, калциневринови инхибитори, моноклонални антитела, може да е допринесло за намалената употреба на посочените по-горе медикаменти.[125] Като през последните години ползите от имуносупресивната терапия при пациенти с ИгАН остава да бъде сериозен дебат. [126]

2.8.2.1 Кортикостероидна терапия

Употребата на кортикостероиди при ИгАН започва още през 1980година и остава и до сега терапевтичен вариант при пациентите с умерена до тежка протеинурия. Мета-анализ от 9 рандомизирани клинични проучвания, включващи 536 пациенти с протеинурия над 1г/за 24 часа и запазена бъбречна функция показват, че високата доза кортикостероиди, за кратък период, води до сигнификантно намаляване на протеинурията, за разлика от продължителното кортикостероидно лечение.[127]

The TESTING[128] е едно от най-популярните клинични проучвания, имащо за цел определяне ефекта от пероралната кортикостероидна терапия при пациенти с ИгАН и протеинурия над 1г/ 24часа (или по-висока), получаващи максимална поддържаща терапия. Това е рандомизирано клинично проучване, мултицентрово, двойно-сляпо, включващо 503 пациенти, с eGFR между 20 – 120мл/мин/1.73m^2 и протеинурия над 1г/24 часа, след поне 3 месечен курс от поддържаща терапия.[129] Пациентите са от 67 центъра в Австралия, Канада, Китай, Индия, Мала Азия, а периодът е: май 2012 – ноември 2019 година, с период на проследяване до юни 2021г.[129] Пациентите са били рандомизирани в отношение 1:1, съответно приемащи метилпреднизолон (първоначална доза 0.6-0.8мг/кг/дневно, до максимална доза 48мг/дневно, с постепенно намаляване на дозата с 8мг/дневно/месечно, брой на пациентите n=136) или плацебо (n=126). Резултът е сигнификатно по-нисък риск от прогресия на болестта, сигнификатно по-нисък риск от влошаване на бъбречната функция, сигнификантно по-нисък риск от започване на хрониохемодиализно лечение или бъбречна трансплантация в групата от пациенти,

провеждащи терапия с КС, сравнено с плацебо групата. Трябва да се отбележи и фактът, че сериозни странични събития от прилаганата терапия са установени при 28 от пациентите, рандомизирани в групата провеждащи лечение с КС, сравнено само с 7 при плацебо групата. Основните странични ефекти от лечение са свързани с появата на инфекции.

В друго емблематично клиничното проучване, оценяващо имуносупресивната терапия при пациенти с ИгАН, е STOP-IgAN[25]. Германско проучване, включващо възрастни пациенти с ИгАН и eGFR>30ml/min/1.73m^2 и с персистираща протеинурия над 0.75г/дневно, въпреки 6 месечна поддържаща терапия (проведена с блокери на РААС, с таргет на артериалното налягане < 125/75mmHg). Участниците са били разпределени в две групи: приемащи единствено поддържаща терапия или втора група – поддържаща терапия в комбинация с имуносупресивна (кортикостероиди – самостоятелно, ако eGFR е между 60-89мл/мин/1.73мм, или в комбинация с циклофосфамид за първите 3 месеца, след което азатиоприн, ако eGFR е между 30-59 ml/min/1.73m^2). От 154 пациенти, които са били рандомизирани и за завършили три годишното проследяване, повече пациенти от групата, провеждаща имуносупресивна терапия, са постигнали пълна клинико-лабораторна ремисия (съотношение протеин креатинин в урина, urine protein creatinine ratio - uPCR под 0.2). На 12-я месец от проследяването на пациентите, отново групата провеждаща имуносупресивна терапия, има сигнификантно по-ниска средна стойност на протеинурия. Интересен факт е, че тази разлика изчезва на 36 месец от проследяването. Крайното заключение на това клинично проучване е, че провеждането на имуносупресивна терапия (КС, или комбинацията КС+Циклофосфамид) не подобрява сигнификантно изхода от болестта, но може да доведе до проява на странични ефекти.

Последните препоръки на KDIGO[120] за лечение на ИгАН от 2021година, свързани с употребата на КС са:

- Клинични ползи от КС терапия при ИгАН са неустановени, а тяхната употреба трябва да бъде с повишено внимание и напълно избягвана при следните ситуации Таблица 2-6

Таблица 2-6 Препоръки кога кортикостероидната терапия трябва да бъде избягвана или прилагана с много голямо внимание

eGFR<30 ml/min/1.73 m^2

Диабет
Обезитет (BMI >30 kg/m^2)
Латентна инфекция (хепатит, туберкулоза и др.)
Вторична болест (цироза и др.)
Активна язва
Неконтролирана психиатрична болест
Тежка остеопороза

- Няма достатъчно данни, които да подкрепят използването на Оксфордската класификация – MEST-C в определянето на това дали КС трябва да бъде започната
- Няма данни, които да подкрепят ефикасността или намалената токсичност на алтернириращия протоколен режим, или на протоколи с намалена доза
- Където е подходящо, лечението с КС (Преднизолон ≥0.5мг/кг/дневно) трябва да бъде включена и профилактична терапия срещу Pneumocystit pneumonia, заедно с гастропротективна и костнопротективна терапия, според локалните препоръки

Фигура 11 представя препоръките за лечение при пациенти с ИгАН публикувани през 2021г. от KDIGO.[120]



Фигура 11 Препоръки за ръководене на терапевтичния режим при пациенти с ИгАН, с висок риск от прогресия на болестта, въпреки проведената поддържаща терапия.

2.8.2.2 Кортикостероид и циклофосфамид

При пациентите, които не са от китайски произход, комбинираната терапия КС и циклофосфамид показва добър ефект, особено при пациентите с висок риск за развитието на краен стадий хронично бъбречно заболяване, основно тези с полулуния и бърза прогресия в клиничния курс.[130,131] Много клинични проучвания в Китай показват, че ИгА нефропатия с полулуния от хистологичния резултат, има лоша прогноза. Сред 113 пациенти, от 8 различни центрове в Китай, не се установява разлика в степента на прогресия до краен стадий бъбречна недостатъчност сред пациентите провеждали терапия (комбинирана КС + циклофосфамид) и тези, при които не е провеждана имуносупресивно лечение.[132] Установява се обаче, че имуносупресивната терапия намалява риска за развитието на ХБЗ – 5ти терминален стадий при пациентите с полулуния (клетъчни или клетъчно-фиброзни > 50%).[132]

Заключението, от последните препоръки на KDIGO - 2021[120] за употребата на циклофосфамид при лечение на ИгАН, е – не се препоръчва, освен при бързо-прогресираща форма на ИгАН, Таблица 2-7.

Таблица 2-7 Препоръки за употреба, при ИгАН, на различните фармакологични агенти според KDIGO 2021[120]

Терапевтичен агент	Препоръка за употреба	Забележка
Антиагреганти	Не се препоръчва	Няма документирани данни за ефикасност
Антикоагуланти	Не се препоръчва	Няма документирани данни за ефикасност
Азатиоприн	Не се препоръчва	Няма документирани данни за ефикасност, както като монотерапия, така и при комбинация с КС
Циклофосфамид	Не се препоръчва	Освен при бързо-прогресиращ ИгАН

Калциневринов инхибитор	Не се препоръчва	Няма документирани данни за ефикасност
Ритуксимаб	Не се препоръчва	Няма документирани данни за ефикасност
Омега-3 мастни киселини	Не се препоръчва	Пациентите, които желаят да приемат Омега-3 мастни киселини, трябва да бъдат посъветвани за дозата, употребявана в публикуваните клинични проучвания, които съобщават за ефикасност.
ММФ	Има недостатъчно данни за употребата на ММФ	В РКП, при пациенти, които не са китайци, няма доказателства за ефикасността на ММФ, като монотерапия.
ХХК	Има недостатъчно данни за употребата на ХХК	Полза на ХХК не е установена при пациенти, които не са от китайски произход.

2.8.2.3 Азатиоприн

Ferraro et[133] установяват в клинично проучване, включващо 207 пациенти с ИгА нефропатия, като 106 провеждали само КС терапия, а 101 комбинирана терапия КС+азатиоприн за период от 6 месеца, не показва ползи от комбинираното лечение във втората група, а напротив повече странични ефекти, предимно хепатотоксичност, анемия, гастроинтестинални симптоми.

Заключението, от последните препоръки на KDIGO- 2021[120] за употребата на азатиоприн при лечение на ИгАН, е – не се препоръчва, Таблица 2-7.

2.8.2.4 Микофенолат мофетил

Има три клинични проучвания проведени в Китай, които показват полза от имуносупресивна терапия с Микофенолат мофетил (ММФ). Първото клинично проучване включва 62 пациенти с ИгАН и протеинурия над 2г/дневно, като пациентите, лекувани с ММФ, имат сигнифакантно намаляване на количеството протеинурия, както и подобрен липиден статус, сравнено с пациентите провеждали терапия единствено с КС.[134]

Второто клинично проучване включва 40 пациенти с леки тубулоинтерстициални лезии и персистираща протеинурия над 1г/дневно, въпреки проведената терапия с ACEI, като резултатите показват, че шест месечното лечението с ММФ сигнификантно намалява протеинурията и подобрява стабилността на бъбречната функция в 6 годишно проследяване, сравнено с ACEI.

Третото клинично проучване сравнява ефекта от провежданото лечение с микофенолат мофетил + кортикостероид, от една страна, и циклофосфамид + кортикостероид, от друга. По-добрите резултати: редукция на протеинурията и подобрение в бъбречната функция, както и по-малко странични ефекти, са в първата група (микофенолат мофетил + кортикостероид).

Други три клинични проучвания, провеждани в Белгия и САЩ, показват смесени резултати. Първото клинично проучване, провеждано в Белгия, включващо 34 пациенти, всички приемащи ACEI, не показва ползи от лечението с микофенолат мофетил при рандомизираните 21 пациенти.[135] Второто клинично проучване, позиционирано с САЩ, включва пациенти с напреднала бъбречна увреда, като всички пациенти са провеждали терапия с ACEI или ARB, а около 35% са провеждали предходна терапия с омега -3 мастни кисели или КД. Тук групата, провеждала лечение с Микофенолат мофетил, има по-незадоволителни резултати.[136] Третото клинично проучване, неконтролирано, включва италиански пациенти с ИгАН, лекувани с КС + ММФ за период от 6 месеца, като резултатите показват ремисия в протеинурията и подобрение на бъбречната функция.[137] По-скорошно клинични проучване, проведено в САЩ и Канада, включващо 52 пациенти с ИгАН (деца и възрастни) е преустановено преждевременно, тъй като резултатите не са показали намаляване в степента на

протеинурия в групата, провеждала терапия с Микофенолат мофетил.[138] Всички пациенти са провеждали терапия с ACEi (Лизиноприл) или ARB (Лосартан), в допълнение и Омега-3 мастни киселини, за период от 3 месеца, преди да бъдат рандомизирани. Само тези, с персистиращо албумин/креатинин съотношение > 0.6 (за мъже) и 0.8 (за жени) са били рандомизирани.

Заключението, от последните препоръки на KDIGO-2021[120] за употребата на ММФ за лечение на ИгАН, е – има недостатъчно доказателства за ползата от монотерапия с ММФ, Таблица 2-7.

2.8.2.5 Хидроксихлороквин

Хидроксихлороквинът (ХХК), като агент с имуномодулаторен и противовъзпалителен ефект, е терапевтичен вариант при редица автоимунни и ревматологични заболявания, като системен лупус еритематозус и ревматоиден артрит. Ефектът на този медикамент, върху намаляване на протеинурията при пациенти с ИгАН, е дискутабилен. Jialing Zhang и екип провеждат задълбочен мета-анализ върху всички проучвания, публикувани в PubMed и Embase до юни 2021, сравняващи ефекта от терапия с ХХК и други медикаменти върху протеинурията, при пациенти с ИгАН.[139] След продължително търсене и селектиране, само 5 от публикуваните проучвания отговарят на зададените критерии и са включени в проведения мета-анализ, целящ определяне ефектът на ХХК върху протеинурията при пациенти с ИгАН. Резултатът показва, че пациентите с ИгАН, приемащо ХХК не показват сигнификантна намаляване на протеинурията, сравнена с контролните групи (пациенти приемали ACEI или КС). Като плюс може да се отбележи, че терапията с ХХК е понесена добре от всички пациенти, не са описани странични ефекти.

В проучване на Liu et al[139], включващо 30 пациенти с ИгАН, се установява сигнификатно понижаване в нивото на протеинурия, при пациентите лекувани с ХХК, но самият механизъм на действие не е напълно установен. Медикаментът се абсорбира през гастроинтестиналния тракт и се елиминира през бъбреците. Широко разпространена е идеята, че акумулира в лизозомите, което води до повишаване на pH на средата и инхибиране на тяхната функция, което може да включва процеса на антигенно представяне, както и представянето на MHC клас II.[140] От друга страна, ХХК може да блокира директно Toll-like рецептори, водещо до потискане на вродения

имунитет. Също така е и потвърден и ефектът му върху В клетъчната диференциация и Т клетъчната активация.[141,142]

Заключението, от последните препоръки на KDIGO-2021[120] за употребата на ХХК за лечение на ИгАН, е – не се препоръчва, няма достатъчно данни да докаже положителен ефект от употребата на медикамента.

2.8.2.6 В клетъчна инхибиция

Rituximab: Продукцията на ИгА от специфичен клон В клетки, логично е интересът към специфична таргетна терапията към В клетките. В клинично проучване, включващо малък брой пациенти, еднократна доза CD20-специфично антитяло – Rituximab не показва ефект върху протеинурията (не води до редукция) сравнено с конвенционалното лечение.

Заключението, от последните препоръки на KDIGO-2021[120] за употребата на Rituximab при лечение на ИгАН, е – не се препоръчва, няма достатъчно данни за ползата от терапията, Таблица 2-7.

Blisibimod: Това е селективен антагонист на В-клетъчния-активиращ фактор (B cell-activating factor BAFF), който може да бъде прилаган подкожно. Първоначалният ефект от лечението с инхибитори на BAFF е при пациентите със системен лупус еритематозус,[143] като клиничното проучване BRIGHT-SC[144] започва през 2013 година и включва пациенти от Азия и Европа. Резултатите излизат през 2016г. със заключение, че Blisibimod-медиираната BAFF инхибиция може да доведат до намаляване на uPCR при пациентите с ИгАН. На този етап KDIGO няма препоръки за провеждане на терапия с Blisibimod.

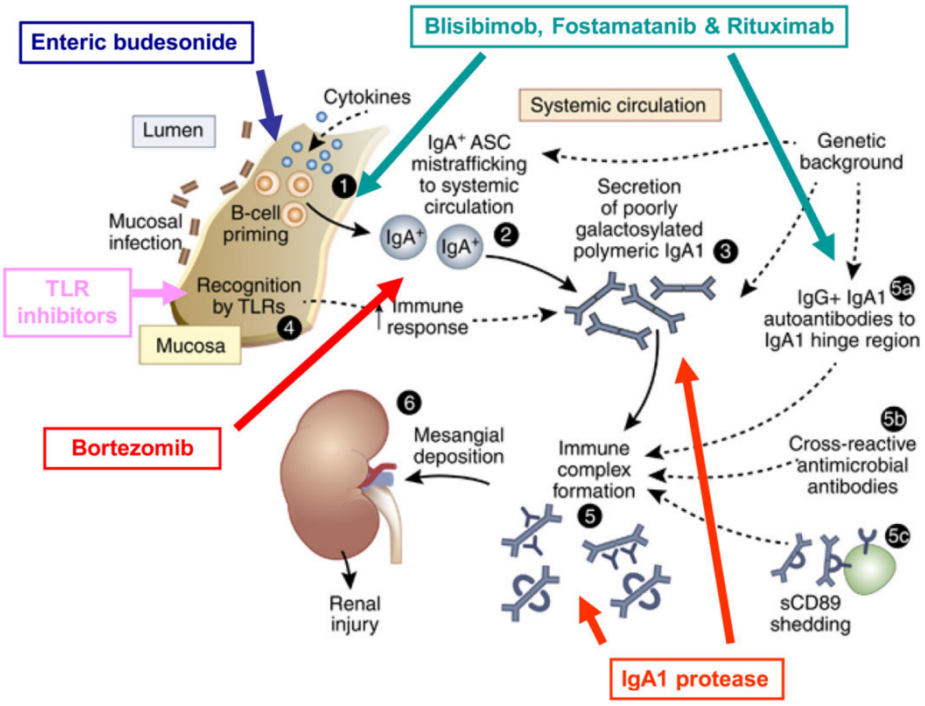
2.8.2.7 Будезонид

Както вече беше споменато, има голям брой доказателства, че мукозо-асоциираната лимфоидна тъкан (МАЛТ), намираща се в гастроинтестиналния, има важна роля в патогенезата на ИгАН, чрез секрецията на Гд-ИгА1. Пластирите на Peyer представляват група от лимфни фоликули, разположение в мукозния слой на червата, предимно концентрирани в илеума.[145] Те са част от МАЛТ и „играят“ роля на антиген-представяща структура, както и важен източник на В клетки, секретиращи Гд-ИгА1.[146–148] Познавайки ролята на Гд-ИгА1 в патогенезата на ИгАН, през последните години се развива идеята за специфична таргетна терапия, имаща за цел намаляване на продукцията им от МАЛТ. Нова формула на оралния будезонид (Nefecon;

Calliditas Therapeutics AB) е специфично създадена, да достигне илеума, и да осъществи локален кортикостероиден ефект върху МАЛТ. Терапевтичният ефект на Nefecon се представя в клиничното проучване NefIgAn “The Effect of Nefecon in Patients With Primary IgA Nephropathy at Risk of Developing End-stage Renal Disease”.[149] Това е рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано, мултицентрово клинично проучване, в което се сравнява деветмесечна терапия с Nefecon (8 мг или 16 мг, еднократно дневно) с плацебо при пациенти с ИгАН, класифицирани като рискови за прогресия на бъбречното заболяване поради персистираща протеинурия, въпреки проведена терапия с РААС блокери. Всички пациенти са били с биопсично доказан ИгАН, eGFR 35mL/min/1.73 m^2, протеинурия 1/дневно, на фона на максимално поносима доза на РААС инхибитор. Заключението е, че пациентите, провеждали терапия с Nefecon 16 мг, достигат до по-значително намаляване на протеинурията, както и по-малко намаляване на eGFR, сравнено с плацебо групата.[149] Последват следващите фази на клиничното проучване, а крайният резултат е одобрението на първия и единствен специфичен продукт от US Food and Drug Administration (FDA) за лечение на ИгАН през декември 2021години, под търговското име TARPEYO.

2.8.3 Бъдещи перспективи в терапевтичните режими

Въпреки напредъка в разбирането ни за ИгА през последното десетилетие, в момента няма специфични терапии, които да могат да таргетират ключовите пътища, участващи в патогенезата на заболяването, фигура. Последните проучвания обаче предоставиха нови прозрения за важни молекулярни пътища, които вероятно ще бъдат подходящи за терапевтична манипулация в бъдеще. По-конкретно, по-дълбокото разбиране на ролята на мукозния имунитет, активацията на В-клетките и активацията на мезангиалните клетки в IgAN даде тласък на редица вълнуващи фаза II/III клинични изпитвания в IgAN.



Фигура 12 Обобщен поглед върху патогенезата на ИгАН и евентуални места за действие на бъдещи терапии. (1) Лигавичните инфекции стимулират В клетките да се превърнат в ИгА+ антитяло-секретиращи клетки. Това може да се случи по два пътя: Т-клетъчно зависим (цитокин медииран) или по Т-клетъчно независим (Toll-like receptor (TLR))път. (2) Някои ИгА+ секретиращи клетки попадат в системния компартмент. (3) ИгА+ секретиращите клетки отделят Гд-ИгА1 в системното кръвообращение. (4)Секрецията на ИгА1 може да се стимулира от патогени, навлезли в системния компартмент, чрез свързването с TLR. (5) ИгА1 съдържащи имунни комплекси се формират в системната циркулация, като Гд-ИгА1 са основен субстрат на тези ИК: (a) ИгГ и ИгА1 автоантитела се свързват с Гд-ИгА1; (b) антигенна мимикрия - базирана на синтеза на антитела, насочени срещу въглехидратните участъци от клетъчната стена на микроорганизмите, същевременно и срещу неоепитопи в хиндж региона на Гд-ИгА1. (c) отделяне на разтворим CD89 от миелоидните клетки, в отговор на свързването е полимерни ИгА1. (6) Отлагането на ИК в бъбречния мезангиум, което води до редица реакции с краен резултат – гломерулна и тубулна увреда. Фигурата се използва с разрешението на See Cheng Yeo et al. [150]

2.8.3.1 Инхибиция на BAFF и APRIL – Povetacicept

Инхибицията на BAFF и APRIL са обещаващ път към терапията на редица автоимунни заболявания, това се показва от редица клинични проучвания включващи пациенти с ИгАН, системен лупус еритематозус, мембранозния гломерулонефрит. Povetacicept представлява модифициран TACI-Fc свързващ протеин, като по този начин инхибира както BAFF, така и APRIL. Скоро се публикуваха последните резултати от проучването RUBY-3 (NCT05732402), което продължава и понастоящем (открито клинично проучване, фаза 1b/2a, с приложението на Povetacicept 80 или 240мг). Последните данни

от април 2024 година демонстрират, че подкожната администрация на Povetacicept 80mg/на всеки 4 седмици има обещаващи резултати в намаляването на протеин/креатинин съотношението (uPCR), както и намаляване на серумните нива на Гд-ИгА1 при пациенти с ИгАН. На този етап са включени едва 12 пациенти с ИгАН, като при 7 (52,6%) се демонстрира намаляване на uPCR, стабилна бъбречна функция, без данни за тежки инфекции, без данни за тежка хипогамаглобулинемия (ИгГ<3 g/л).[151]

2.8.3.2 Инхибиция на APRIL – Sibeprenlimab\Zigakibar

APRIL (A proliferation-inducing ligand) е част от патогенезата на ИгАН. Ето защо през последните години, редица клинични проучвания имат за цел да определят ефективността от инхибицията на APRIL. Едно от тези клинични проучвания се базира на интравенозно приложение на Sibeprenlimab – хуманизирано ИгГ2 моноклонална антитяло, което има за цел чрез свързването си с APRIL да доведе до инхибиция на В клетката, с последваща редукция и на Гд-ИгА1. Сред 155 пациенти, след рандомизация, 38 са получили Sibeprenlimab в доза 2 мг/кг, 41 са получили Sibeprenlimab 4мг/кг, 38 са получили Sibeprenlimab в доза 8 мг/кг и 38 са получили плацебо. След 12 месечно проследяване, намаляването на uPCR от базовата е съответно 47,2±8,2%, 58,8±6,1%, 62,0±5,7% и 20,0±12,6%. Това са резултатите от едва 2 фаза на това клинично проуване, ето защо резултатите и изводите ще станат ясни в близкото бъдеще, но все още препаратът не е разрешен за употреба.

Обещаващо е и лечението представено в клиничното проучване BEYOND, включващо терапия със Zigakibart (BION-1301) – хуманизирано ИгГ4 моноклонално антитяло, блокиращо APRIL. Моделът на клиничното проучване фаза 3 се представи на ERA 2023, ASN 2023, предстои и демонстрация на резултатите.

2.8.3.3 Блокиране на системата на комплемента на различни нива

Доказано е, че активирането на системата на комплемента при IgAN, с повишено отлагане на C3 в мезангиума, съответно - намаляване на серумния C3, се свързва с влошаване на бъбречната функция, както и с прогресия на заболяването при пациенти с IgAN (Nam et al., 2020; Wyatt and Julian, 1988). Ето защо редица клинични проучвания през последните години се фокусират върху блокиране на системата на комплемента. Скорошно проучване оценява ефекта от блокирането на регулатора на алтернативния

път, фактор B (NCT03373461), като резултатите показват значителна редукция на протеинуриятa при пациентите с ИгАН, в сравнение с плацебо (Perkovic et al., 2021).

Установено е, че при ИгАН се наблюдава и значително количество на отлагане в мезангиума на манозо-свързващ протеин, MASP, L-фиколин, C4d, което предполага и потенциално участие на системата на комплемента, но активирана и по лектиновия път (Roos et al., 2006; Endo et al., 1998). Narsoplimab (OMS721) е човешко моноклонално антитяло срещу MASP2, оценено във фаза 2 на клинично проучване (NCT02682407), като резултатите показаха, че OMS721 се понася добре и води до значително намаляване на 24-часовата протеинурия, стабилизиране на eGFR за 30-54 седмици от лечение при 8 пациенти с IgAN (Lafayette et al., 2020). Ефикасността на Narsoplimab сега се установява и при пациенти с IgAN с протеинурия (>1 g/ден) във фаза 3, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване (NCT03608033); резултатите от това проучване се очакват скоро.

Фаза 2, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване (NCT04564339) вече набира участници за оценка на Ravulizumab (анти-C5) при пациенти с IgAN (McKeage and Duggan, 2019), като резултатите също се очакват скоро.

2.9 Рецидив в бъбречния трансплантат

Появата на рецидив или de novo гломерулонефрит в бъбречния алографт е важна причина за преждевременна загуба на графт.[152] Всички гломерулонефрити потенциално могат да рецидивират след бъбречна трансплантация, като най-голям е рискът при пациентите с ИгАН, идиопатичен мембранозен гломерулонефрит, Огнищно-сегментна гломерулна склероза (ОСГС) и мембранопролиферативен гломерулонефрит (МПГН).[153–157] Точното определяне на честотата е много трудна задача поради редица фактори, например: разлика в практиките за провеждане на протоколни биопсии, различен период на проследяване, според първичното бъбречно заболяване, комбинация с други фактори водещи до загуба на графта. Рискът за рецидив на основното заболяване обичайно нараства с времето след бъбречната трансплантация, като по-висока е честотата при МПГН и ОСГС, като загуба на графта може да се наблюдава между 3-5 година от бъбречната трансплантация.

ИгАН рецидивира в бъбречния трансплантат, като процентът варират между 30-60[158,159], като честотата според някои автори е едва 3-15%. [157,158]. Тази огромна

разлика се дължи отново на различните практики и индикации за провеждане на ПББ, различния периода на проследяване, както и относително леките клинични прояви на болестта – микроскопска хематурия. Въпреки високия процент, ИгАН води до загуба на графта в по-малко от 5% от пациентите. В Канадско епидемиологично проучване, включващо 2 026 бъбречно-трансплантирани пациенти, рецидив на ИгАН се установен в 25,3% от пациентите, за период от 15 години, но рискът от загуба на графта е под 7,45.[160] В САЩ, анализът на 32 131 пациенти с ХБЗ 5-ти терминален стадий на базата на ИгАН, загуба на графта, в резултат на рецидив на болестта, е около 1,6% за пациентите с ИгАН, като този процент е 5,6%, 2,7%, и 3,3%, съответно за болните с МПГН, ОСГС и идиопатичен мембранозен ГН.

Като рискови фактора за рецидив на болестта се отбелязват: по-млада възраст, реципиенти от жив донор на 0-HLA-несъответстващи, бързо намаляване и/или бързо преустановяване на терапията с КС, не провеждането на индукционна терапия (анти-тимоцитен глобулин - ATG), определени HLA субтипове, полулунен ИгА.[159,161–163]

Има няколко неспецифични серумни и уринни биомаркери, които могат да бъдат използвани като предиктори за развитието на рецидив, като все още нито един от тях не е валидиран.

Оптималният терапевтичен режим при рецидив остава неясен, но настоящите препоръки са за поддържане или смяна на терапията към: калциневринов-инхибитор и КС, като добавка към антипротеинурична терапия. В случай на бързо прогресиращ-полулунен ИгАН се обсъжда по-агресивна имуносупресивна терапия: циклофосфамид или ритуксимаб, но все още тези схеми на лечение остават ненапълно затвърдени. [164–167]

2.10 Изход от болестта

Заболяването има бавен, но безмилостен клиничен ход с евентуален изход – краен стадий бъбречна недостатъчност, в приблизително 30-40% от пациентите в рамките на 20-30 години от поставянето на диагнозата.

MEST-C системата по Oxford в комбинация с клиничните параметри: артериална хипертония, uPCR, eГФР се използва от нефролозите по цял свят за да може да се оцени рискът от прогресия на болестта, както и за преценка на терапевтичния режим.[168]

През 2019 година е разработен инструмент за прогнозиране на риска от прогресия на ИгАН, известен като международен инструмент за прогнозиране на риска – International IgAN risk prediction tool (IIgANPT), който използва параметри, включително възраст, пол и етническа принадлежност, както и MEST-C резултата. За да изчисли риска от прогресия на IgAN.[169] Смята се, че това е най-точният модел за оценка на изхода от болестта, но е валиден само по време на провеждането на ПББ - https://qxmd.com/calculate/calculator_499/international-igan-prediction-tool-at-biopsy-adults.

2.11 Качество на живот

За много пациенти с доказан ИгАН, в крайна сметка, качеството на живот е засегнато минимално. Оценка за качеството на живот може да бъде направена по много начини, както и да се използват различни въпросници, но един от най-лесните и най-разпространени е 36-кратка-здравна анкета.[170]

Безпокойството, провокирано от диагностицирането на ХБЗ, може да бъде много обезпокоително и може да има неблагоприятни последици по отношение на заетостта, преместване в чужбина (посещения с удължен престой) и получаване на здравна застраховка. Често възникват опасения за предаване на болестта в потомството.

Нефрозният синдром, въпреки че е относително рядък при изявата на ИгАН, носи специфични характеристики като: оток, асцит, серозит, тромбофилия, ускорена атерогенеза, водещо до нарушаване на качеството на живот, тъй като изисква съвсем различен терапевтичен подход, сравнено с пациентите, при които болестта протича с асимптомна хематурия и умерена протеинурия.

Най-сериозно се нарушава качеството на живот при пациентите с прогресия на болестта до ХБЗ 4 и 5ти стадий, изискващо провеждането на хрониодиализно лечение. [171] Последиците са: депресия, сексуална дисфункция, гадене, слабост, безсъние, анорексия, нарушение във вкусовото усещане (метален, гранив вкус в устата), мускулни крампи, сърбеж, болки в мускулите и костите, когнитивни нарушения, нарушение в зрението, невропатия.[172,173]

2.12 Заключение

Въпреки големия прогрес в разбиране патогенезата на ИгАН през последните 40 години все още има редица дискусионни въпроси относно клиничната картина, етиологията, генетиката на болестта, които остават предизвикателство. Въпреки промените, в структурата на ИгА1 молекулата, да са добре познати, подлежащият молекулен механизъм, водещ до тези аномалии остава ненапълно изяснен.

Бъбречната биопсия, инвазивна процедура, остава единствен метод за диагностиката на ИгАН. Неинвазивния подход, включващ серумни и уринни биомаркери, би довел до нови диагностични критерии за пациентите суспектни за ИгАН, като Гд-ИгА1 са едни от най-обещаващите.[174,175]

Увеличаващите се познания в патогенетичните механизми при ИгАН, предимно в насока ролята на мукозния имунитет и активацията на В клетките, даде импулс за няколко нови клинични проучвания.

-Budesonide :няколко клинични проучвания показаха колко важна е роля на мукозния имунитет в продукцията на ИгА1. Nefecon (Pharmalink AB, Stockholm, Sweden) е будезонид с модифицирано освобождаване. Nefecon води до намаляване на протеинурията в 23% и леко повишаване на eGFR в 8% в група от 16 пациенти (с протеинурия над 0.5г/24часа и серумен креатинин <200mmol/l), които са били лекувани за период от 6 месеца, последвано от 3 месечно проследяване.[176] На базата на тези окуражаващи резултати, клиничното проучване с NEFIGAN преминава във Фаза IIB през 2012 година, в 10 европейски страни.

3 Цел и задачи

3.1 Цел

Да се оценят клинико-лабораторни прояви и морфологични белези характеризиращи активността на ИгА нефропатия, както и определяне на модели на терапевтично поведение.

3.2 Основни задачи

1. Да се проведе епидемиологична характеристика на пациентите с ИгА нефропатия

- честота на заболяването, сред проведените ПББ за посочения период

- средна възраст на пациентите при поставянето на диагнозата

- среден период между появата на първите симптоми на заболяването и поставянето на диагнозата чрез ПББ

2. Да се определят основните клинико-лабораторни и патоморфологични признаци на ИгАН и тяхната честота

3. Да се оцени ролята на придружаващите заболявания и провокиращи фактори върху прогресията на болестта

- честота на гърлени инфекции – рисков фактори за рецидив на болестта

- честота на рецидивиращи уроинфекции – рисков фактор за бъбречна увреда

- честота на вторичната артериална хипертония - рисков фактор за бъбречна увреда

- хронични чернодробни заболявания – рисков фактор за рецидив на болестта

- тонзилектомия, асоциацията с редукция честотата на рецидиви на болестта

-оценка на рисковите фактори: анемия, хиперхолестеролемия, хиперлипидемия, хиперурикемия върху прогресията на болестта

4. Да се проучат биомаркери, асоциирани с патогенезата на болестта, както и тяхната роля като потенциални имунологични критерии за активност на заболяването и неговата прогресия

5. Анализ на хистоморфологичния резултат на проведените ПББ за посочения период

- честота на различните стадий на ИгАН по Haas

- прекласифициране на хистологичния резултат по MEST-C

- съпоставяне на двете класификации (Haas и Oxford – MEST-C), оценка на прогностичната им стойности

- търсенето на корелация между хистоморфологичния резултат и степента на бъбречна увреда при поставянето на диагнозата

6. Да се оцени ефективността на проведения терапевтичен протокол, чрез:

- оценка на бъбречната функция през годините

- степен на протеинурия през годините

- честота на рецидив през годините

7. Да се проследи еволюцията на ИгАН за период от 1,3,5,7 години, след поставяне на диагнозата.

4 Материали и методи

Научното изследване е проведено на два етапа. Първи етап - ретроспективно кохортно проучване, проведено в Клиника по нефрология, УМБАЛ „Александровска“ за периода

2010-2020г., период от 10 години. Втори етап – проспективно кохортно проучване обхващащо всички новодиагностицирани пациенти с ИгА нефропатия в Клиника по нефрология, УМБАЛ „Александровска“, за период от 4 години. Протоколът на настоящото проучване е одобрен от етичната комисия на Медицински университет – София, №10,23.01.2019г.

4.1 Изследвани лица и биологичен материал

4.1.1 Подбор на пациенти с ИгА нефропатия

Подборът и клиничната оценка на пациентите, включени в дисертационния труд, са извършени в Клиника по нефрология на УМБАЛ „Александровска“ – София. При всички болни диагнозата е поставена от екипа на клиниката, след което са проследявани периодично в медицинското звено. Всички пациентски досиета към Клиника по нефрология, УМБАЛ „Александровска“, за периода януари 2010 – декември 2020, при които е проведена ПББ, са обстойно проучени. Медицинската документация на пациентите с патоморфомологичен резултат – ИгА нефропатия са включени в това проучване. Това са 125 пациенти с диагнозата ИгА нефропатия или 16,3% от всички проведени биопсии (общ брой 765). Събрани и обобщени са пълните анамнестични, клинични и лабораторни данни на пациентите, като на 50 пациенти с ИгАН и на 30 здрави контроли са проведени допълнителни имунологични изследвания включващи: Гд-ИгА1, ИгА, С3, Гд-ИгА1/ИгА, ИгА/С3, BAFF, APRIL. Селектирането на подходящите пациенти, включени в проведения анализ, е базирано на apriori зададени включващи и изключващи критерии. В дисертационния труд са включени само пациентите с биопсично доказан ИгАН, при които е проведена ПББ в УМБАЛ „Александровска“. Всички пациенти с недостатъчен материал от ПББ, брой гломерули под 10, както и всички пациенти с вторична ИгА или друга нефропатия, са изключени от анализа.

4.1.1.1 Включващи и изключващи критерии

∨ Критерии за включване на пациенти с ИгА нефропатия

- Мъже и жени на възраст ≥ 18 години;
  - Поставена диагноза ИгАН, проведена ПББ в Клиника по нефрология, УМБАЛ „Александровска“ – София, с достатъчен патоморфологичен материал.

Светлинно-микроскопско и имунофлуоресцентно изследване е проведено от доц. Т.Тодоров, проф. В. Минкова;

- Лица, желаещи и способни да подпишат информирано съгласие за участие в научното изследване, включително за вземане на биологичен материал – периферна венозна кръв;

⊗ Критерии за изключване

- Диагностицирана вторична ИгАН или друго гломерулно заболяване;
- Наличието на хронично чернодробно заболяване – доказан хроничен вирусен хепатит;
- Наличие на възпалително чревно заболяване: Крон, ХУК;
- Недостатъчен патоморфологичен материал от ПББ, подлагащо на съмнение диагнозата ИгАН
- Липсата на имунофлуоресцентно изследване от проведената ПББ

4.1.1.2 Демографски и клинико-лабораторни данни

Проведе се ретроспективен анализ на всички медицински досиета в клиника по нефрология, УМБАЛ „Александровска“ за посочения период от 2010 до 2020 година. Събрани са данни за демографските и клиничните характеристики на заболяването при всеки пациент към момента на поставянето на диагнозата, включително подробна анамнеза, давност на оплакванията, физикално изследване, лабораторни данни, както от времето на поставяне на диагнозата, така и през годините, при регулярното проследяване на пациентите в клиниката. Медицинските досиета са подробно проучени както за клиничната изява на болестта (възраст, давност на оплакванията, придружаващи заболявания, гърлени инфекции, епизод на макроскопска хематурия, клинични симптоми), така и за проведения панел от лабораторни изследвания, извършен на пациентите в клиниката. Кръвни изследвания включват изследване на: хемоглобин, серумен креатинин, урея, холестерол, триглицериди, общ белтък, албумин, пикочна киселина, хепатитни маркери – HbsAg, anti HCV, анализ на урина (изследване на уринен седимент, изследване на урина с тест лента (dipstick test), 24 часа/ протеинурия). Проведен е подробен анализ на хистопатологичния резултат от ПББ (светлинна микроскопия, имунофлуоресцентно изследване), период на проследяване и не на последно място терапевтичния режим.

Хипертония се определи като систолично кръвно налягане ≥140mm Hg и/или диастолично кръвно налягане ≥90mm Hg или лечение с антихипертензивни

медикаменти. Анемия се определи чрез специфични за пола критерии за серумна концентрация на хемоглобин: <120 g/l при мъже и <110 g/l при жени. Хиперурикемия се определи от специфични за пола критерии за серумна нива на пикочна киселина >420 μmol/l при мъже и >360 μmol/l при жени. Хиперхолестеролемия се определи като ниво на общ холестерол ≥5,2 mmol/l, а хипертриглицеридемия като ниво на триглицериди ≥1,7 mmol/l.

Креатининовият клирънс е калкулиран на базата на формулата CKD-EPI GFR (The Chronic kidney disease Epidemiology Collaboration for glomerular filtration rate). Пациентите са разделени на две групи: „прогресори“ и „непрогресори“. Като в групата на „прогресори“ са включени всички пациенти, при които е установено влошаване в категорията на ХБЗ според класификацията на KDIGO, т.е намаляване на еГФР спрямо стойността установена при провеждането на ПББ, или тези пациенти, при които се наблюдава удвояване на стойностите на сер. креатинин, спрямо базовата, отново установена при поставянето на диагнозата чрез ПББ. Като „непрогресори“ са категоризирани всички пациенти със стабилна бъбречна функция, без влошаване в стадия на ХБЗ по класификацията на KDIGO или тези, при които се установява подобрение в стойността на ГФР или серумния креатинин, спрямо базовите резултати, при провеждането ПББ.

В допълнение на 50 новодиагностицирани пациенти с ИгАН и 30 здрави контроли, са извършени и имунологични изследвания за определяне на серумната концентрация на биомаркерите: Гд-ИгА1, ИгА, С3, Гд-ИгА1/ИгА, ИгА/С3, BAFF, APRIL. Пробите са изработени със съдействието на Клиника по имунология, УМБАЛ „Св. Иван Рилски“ – София, д-р Г. Василев, д-р Е. Куртева, проф. Д. Кюркчиев.

При всички пациенти резултатът от ПББ е анализиран и класифициран по Haas. Поради заложения златен стандарт в световен мащаб от 2009 година, всички бъбречни биопсии са преразгледани и прекласифицирани и по „OXFORD MEST-C score“ системата. Това даде възможност да се проведе подробен анализ между двете класификации, както и да се определят техните предимства и недостатъци.

Всички включени в това проучване пациенти са проследени за среден период от 69 ± 29,19 месеца.

4.1.1.3 Информирано съгласие и вземане на биологичен материал от изследваните пациенти с ИгАН и здрави контроли

Всички участници са запознати с целите на изследването и доброволно са подписали информирано съгласие според Декларацията на Хелзинки. Проучването е одобрено от Комисия по етика на научните изследвания към Медицински университет – София. Личните данни и резултатите от изследването са съхранявани, обработвани и представяни в съответствие със Закона за защита на личните данни, в сила от 01.01.2002г., изм. ДВ. Бр. 57 от 13 юли 2007г. и с Регламент (ЕС) 2016/679 на Европейския парламент и на Съвета, от 27 април 2016 година, относно защита на физическите лица във връзка с обработването на личните данни и относно свободното движение на такива данни, като е спазен действащия понастоящем Кодекс на професионалната етика – Раздел IV; Лекарска тайна; чл. 51 и чл.55.

С цел изследване на диагностичния и прогностичния потенциал на посочените биомаркери: Гд-ИгА1, ИгА, С3, Гд-ИгА1/ИгА, ИгА/С3, BAFF, APRIL, е събран биологичен материал – периферна венозна кръв - кръвен серум. След рутинна венепункция е взета периферна венозна кръв с вакутейнер за серум (BD Vacutainer®, CATREF 367955, 5ml). Серумите са отделени съобразно стандартната оперативна процедура в Клиника по нефрология, УМБАЛ „Александровска“ – София, описани и съхранявани на t - 80^0C, според изискванията за добра клинична лабораторна практика и според инструкциите на търговските китове. Кръвните проби на всички лица са изследвани в Лаборатория по клинична имунология към УМБАЛ „Св. Иван Рилски“ – София.

4.2 Методи за изследване на биомаркери при пациентите с ИгАН и здравите контроли

4.2.1 Изследване на Гд-ИгА1, BAFF, APRIL

С цел да се определи серумната концентрация на Гд-ИгА1, BAFF, APRIL се проведе изследване по имуноензимен метод Enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA).

- Материал за обработка: серум
- Необходими реактиви и консумативи: кит. Наборът се съхранява при температура от 2 до 8^O и е стабилен до изтичане срока на годност
- Необходима апаратура: ELISA reader, Microplate Photometer MPP-96 (Biosan, USA).
- Принцип на метода

Използваните в настоящия дисертационен труд китове са твърдофазови ELISA за in vitro количествено определяне на автоантитела в биологични материали. При този метод гнездата на съответната микротитърна плака са натоварени с антигени, носители на епитопи, разпознавани от паратопите на анти-Gd-IgA1 и съответно анти-BAFF, анти-APRIL автоантитела. След добавянето на изследваните проби, съответните автоантитела се свързват към фиксираните върху гнездата на плаките антигени. След това се добавя биотинилирано антитяло, което също се свързва специфично с FC фрагмента на антителата. Като детекционна система се използва конюгат на horse-radish peroxidase (HRP) със стрептавидин, който се свързва с биотина и след добавянето на субстрата тетраметилбензидин (TMB) протича ензимна реакция с образуването на цветен продукт. Ензимната реакция се стопира с H_2SO4, след което се извършва спектрофотометрично отчитане. Интензитетът на цветния продукт е в зависимост от количеството антиген в биологичната проба. Построява се крива според калибраторите на всеки кит и по нея се определя количеството на търсения фактор в тестваните проби.

- Изпълнените на метода

  Изследваните серуми, разредени 1:101, бяха накапани заедно с предоставените в кита калибратори (от A до E с концентрации съответно 15.625,), две положителни и една отрицателна контрола. Оптичната плътност беше отчита при дължина на вълната 450/630nm на ELISA reader (Microplate Photometer MPP-96, Biosan, USA).

- Вътрешен качествен контрол, калибрация и интерпретация на резултатите

  Тестът бе приет за валиден тогава, когато бяха изпълнение следните критерии:

  -абсорбция (OD) на високоположителната контрола (A) трябва да е много по-висока от нискоположителната контрола, а тя на свой ред да е по-висока от отрицателната контрола.

  -OD на калибратора A (15.625 U/ml)>1.0

  -OD на отрицателната контролна ≤ 0.2

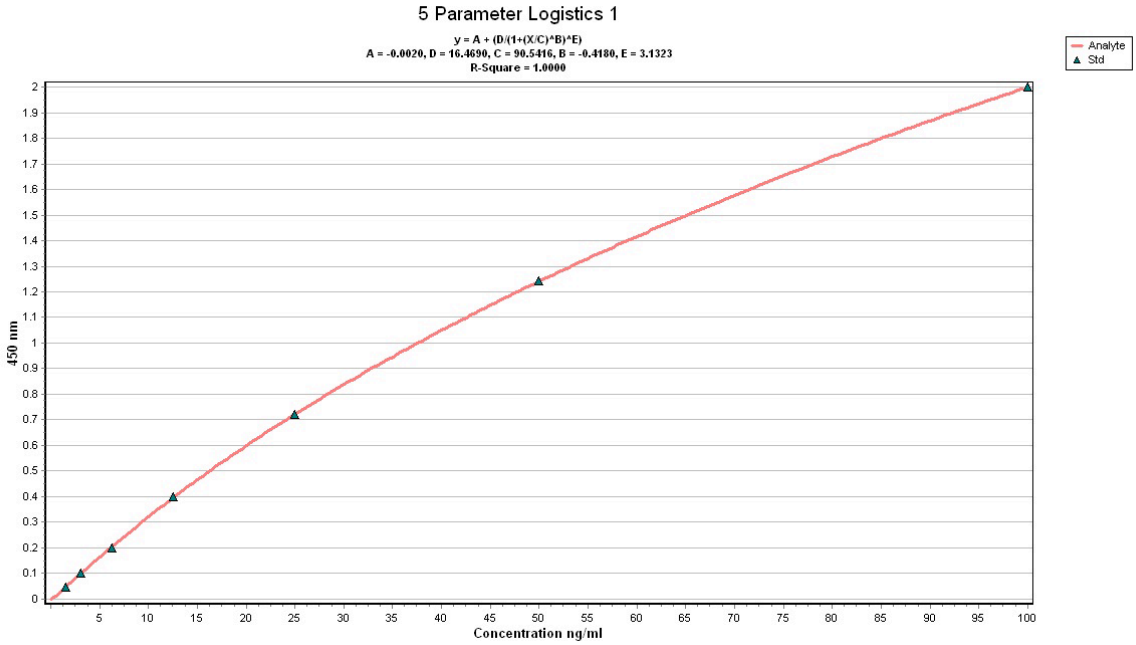
  -OD на нискоположителната контрола трябва да е 2 пъти повече от OD на (-) контролна или ≥0.25

- Изчисление

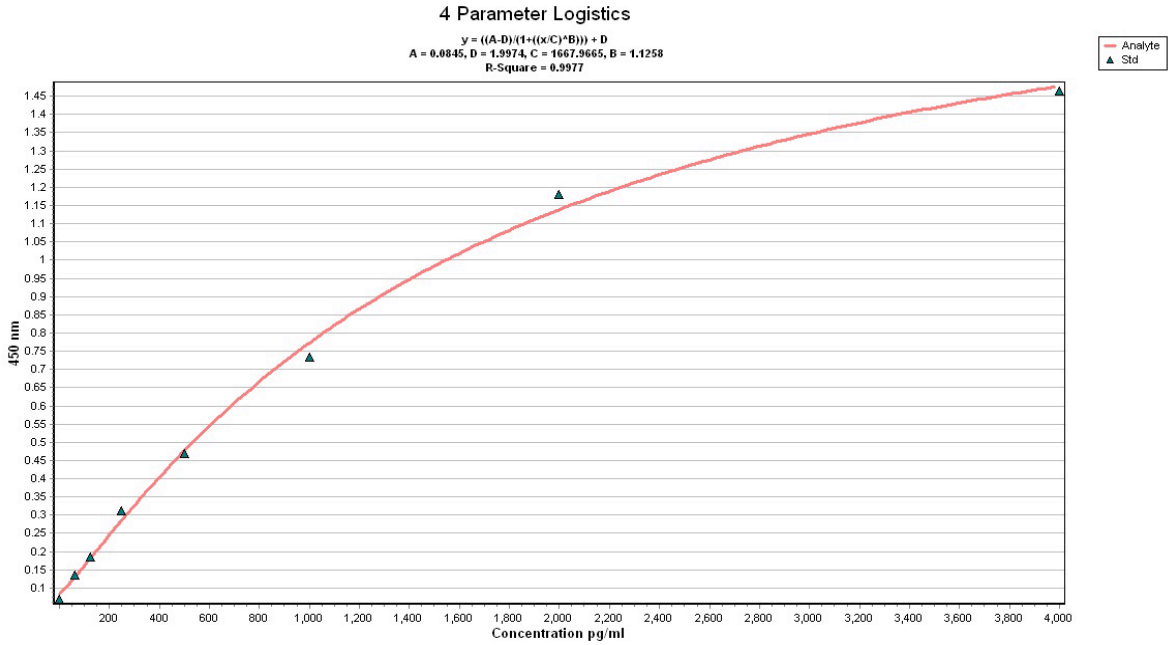
  Индивидуалните стойности на антителата бяха изчислени след построяването на стандартна крива с предоставените в кита калибратори. Отчетените резултати

бяха анализирани с Mean% CV функция в програмата за биостатистическа обработка GraphPadPrism 6. За построяването на стандартната крива използвахме четирипараметричен логистичен модел, съгласно указанията на производителя. В допълнение, той бе предпочетен като най-подходящ ($p < 0.05$), спрямо другите математически методи, тъй като имаше най-висок коефициент на корелация ($R^2 = 1,000$) (Фигура 13, Фигура 14, Фигура 15). За серумите с OD, по-малка от най-малкия стандарт, без позволена екстраполация, чрез използването на построеното регресионно уравнение, а серумите с OD, по-високо от най-големия калибратор, са разредени и повторна анализирани.

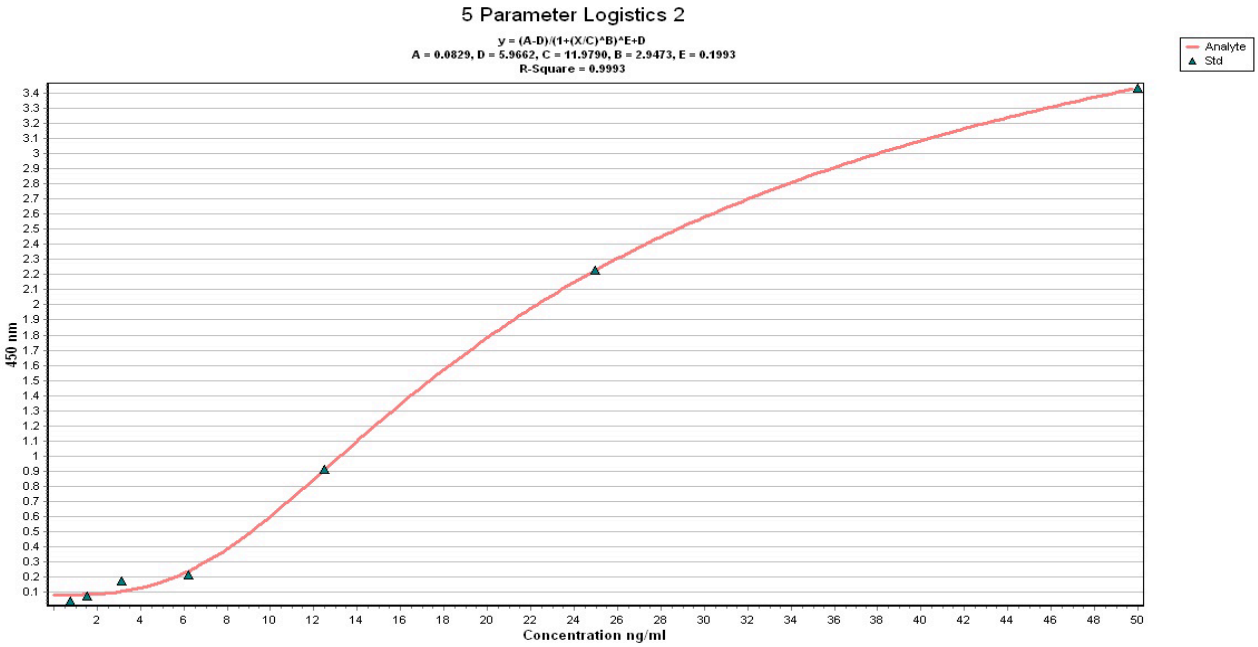
- Тълкуване на референтните интервали
- Граница на откриване 1UI/ml
- Диагностична стойност на теста: специфичност (95% CI, 96-99%)



Фигура 13 Стандартна крива, изобразяваща зависимостта между абсорбцията (OD) и концентрацията на антителата срещу Гд-ИгА1 в използваните калибратори. Зависимостта следва логистично разпределение. Приложено е регресионно уравнение с четири параметъра, R2=1,000, p=0,001



Фигура 14 Стандартна крива, изобразяваща зависимостта между абсорбцията (OD) и концентрацията на антителата срещу BAFF в използваните калибратори. Зависимостта следва логистично разпределение. Приложено е регресионно уравнение с четири параметъра, R2=0,9977, p=0,001



Фигура 15 Стандартна крива, изобразяваща зависимостта между абсорбцията (OD) и концентрацията на антителата срещу APRIL в използваните калибратори.

Зависимостта следва логистично разпределение. Приложено е регресионно уравнение с четири параметъра, R2=0,9993, p=0,001

4.2.2 Изследване на имуноглобулин А (ИгА)

С цел определяне серумната концентрация на ИгА се проведе изследване по ELISA

- Материал за обработка: серум

4.2.3 Изследване на серумен комплемент – С3 фракция

- Материал за обработка: серум

4.3 Статистически методи за обработка на получените резултати

Необходими консумативи: Програма за биостатистическа обработка на данни: IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0 и Mac, Version 29.0 (Armonk, USA); MedCalc Version 19.6.3; Excel, Office 2023; GraphPad Prism 9 for Mac (GraphPad Software, LLC).

4.3.1 Дескриптивна статистика

Използвахме методите на дескриптивната статистика за описание на демографската и клиничната характеристика на пациентите, както и за представяне на данните от изследваните имунологични параметри с показалите на централната тенденция.

4.3.2 Графичен анализи

За визуализация на получените резултати

4.3.3 Fisher's exact тест, Fisher-Freeman-Halton exact тест и тест χ^2

За проверка на хипотези за наличие на зависимост между категориините променливи

4.3.4 Непараметричен тест на Колмогоров-Смирнов и Шапиро-Уилк

Извършихме проверка на нормалност на разпределението на променливите посредством теста на Колмогоров-Смирнов (Kolmogorov-Smirnov) и Шапиро-Уилк (Shapiro-Wilk). Типът разпределение определени дали да бъдат използвани параметрични или непараметрични тестове за сравнение на извадките.

4.3.5 Еднофакторен дисперсионен анализ (ANOVA)

За проверка на хипотези за различие между средните аритметични на повече от две независими извадки.

4.3.6 Тест за свързани извадки - Т-критерий на Стюдън

За сравняване на средните аритметични на две независими извадки изпозлвацхме тест за свързани извадки – Т-тест на Стюдън (Student)

4.3.7 Непараметричен тест на Крускал-Уолис

За проверка на хипотези за различие между средните аритметични на повече от две независими извадки.

4.3.8 Непараметричен тест на Ман-Уитни

За проверка на хипотези за различие между две независими извадки.

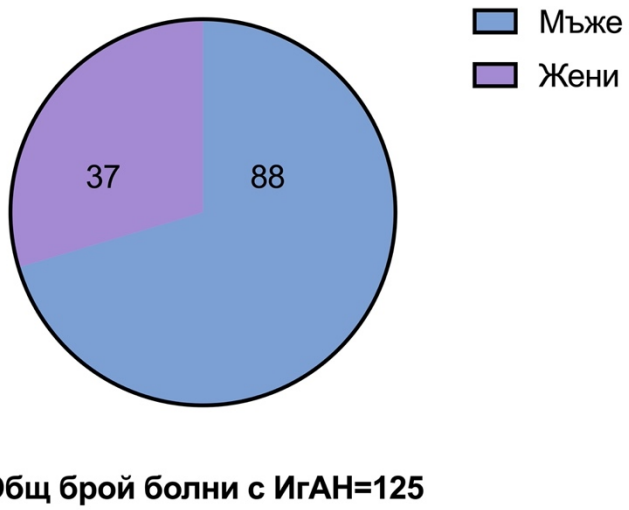
4.3.9 Множествен бинарен логистичен регресионен анализ

За установяване на факторите за изследваното събитие и количествена оценка на тяхното влияние.

5 Резултати

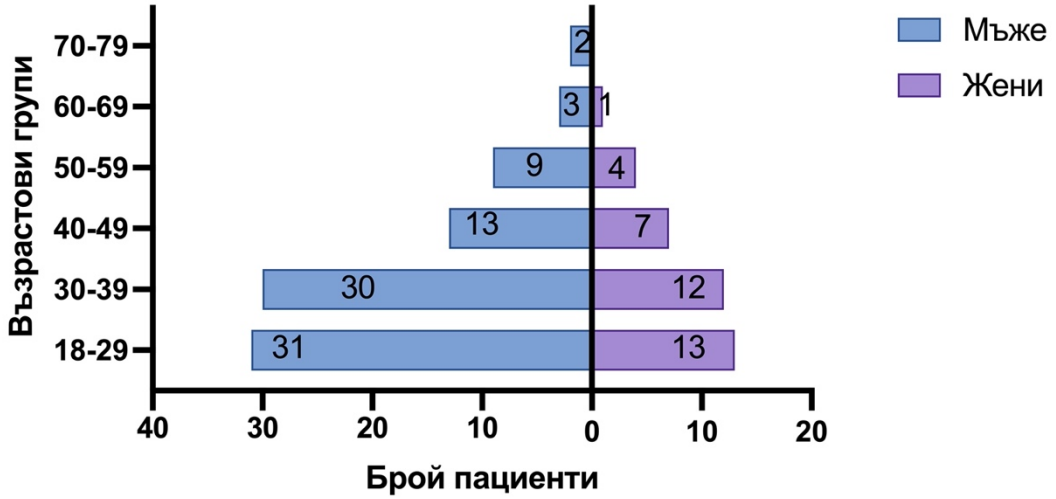
5.1 Епидемиологична и клинична характеристика на пациентите с ИгАН

За периода януари 2010 до декември 2020 година са проведени 765 бъбречни биопсии, като от тях 125 (16,3%) са с хистологичен резултат ИгА нефропатия. Това са 88 мъже и 37 жени, съотношение 2,4:1, Фигура 16.



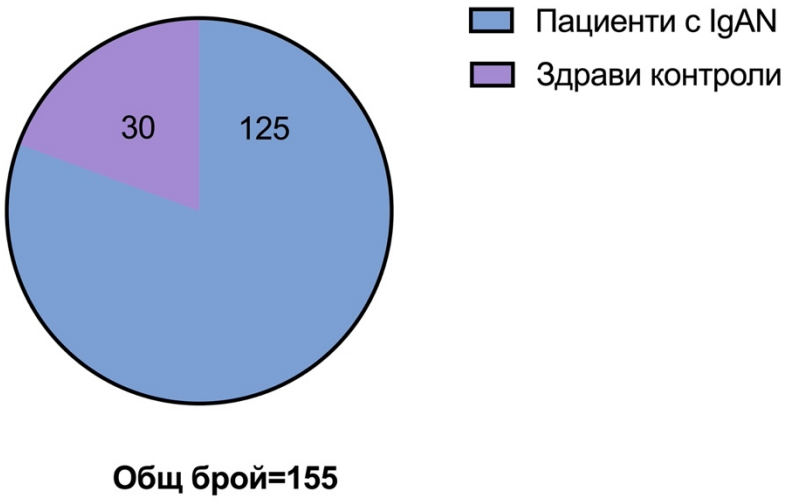
Фигура 16 Кръгова диаграма показваща съотношение мъже: жени при пациентите с ИгА нефропатия.

Възрастта на пациентите при поставяне на диагнозата е между 18 и 73 години, средна възраст 35,94±11,91. Фигура 17 показва разпределението на пациентите по възраст и пол, като се вижда, че при пациентите от мъжки пол с най-голяма численост (31) са от възрастовата група 18-29 години, следвани от 30-39 с 30, а най-малко (2) са във възрастовия диапазон 70-73 години. При пациентите от женски пол отново най-голяма е числеността (13) от възрастова група 18-29 години, следвани от 30-39 с 12, а най-малко (0) – 70-73 години. И сред двата пола най-висока е честотата на пациентите в третата и четвъртата декада.

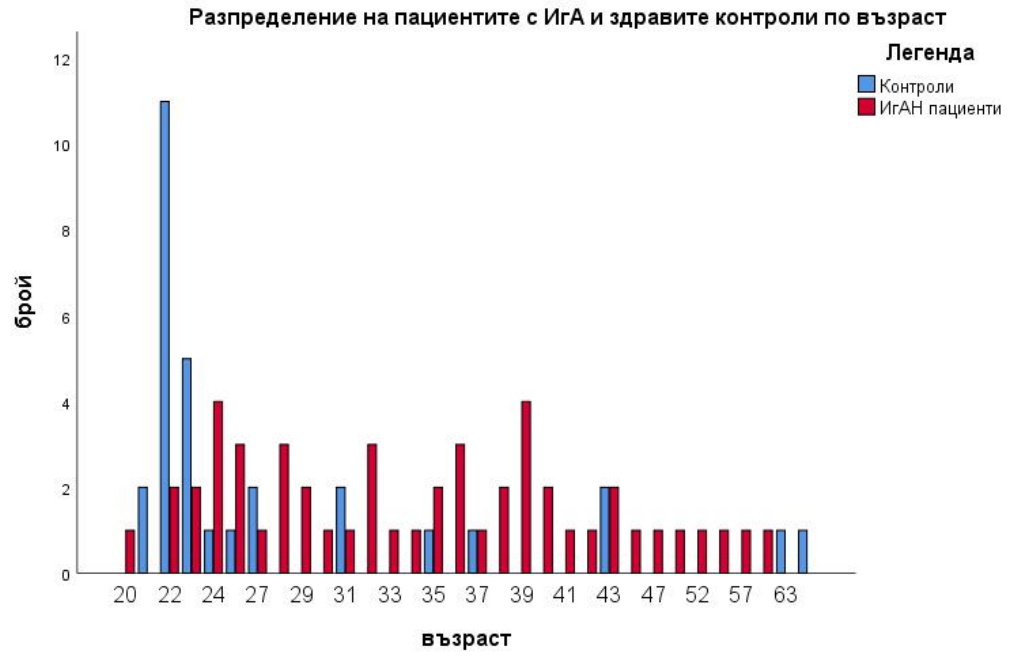


Фигура 17 Популационна пирамида показваща разпределение на пациентите с ИгА нефропатия по пол и възрастови групи.

Всички пациенти с вторична ИгА нефропатия са изключени от проведеното проучване. Това са общо 17 болни, от които 10 с пурпура на Henoch-Schönlein, 2 с доказано чернодробно заболяване – вирусен хепатит, както и 5 пациенти с възпалителни заболявания на червата – Крон (2) и улцерозен колит (3). В проучването са включени и 30 здрави контроли на средна възраст 28,33±11,38. Фигура 18 показва съотношението между пациентите с ИгАН и здравите контроли, а Фигура 19 разпределението по възраст между двете групи .



Фигура 18 Кръгова диаграма показваща честотно разпределение на изследвания контингент по основни групи.

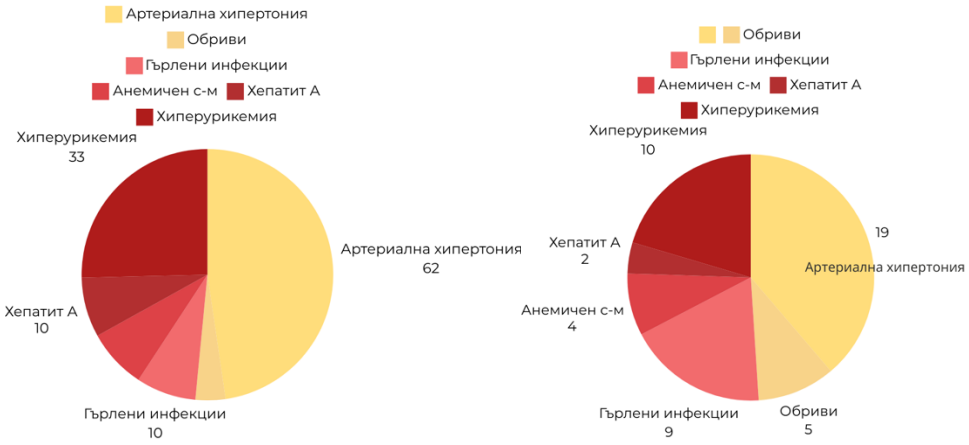


Фигура 19 Разпределение по възраст между двете изследвани групи – пациенти с ИгА нефропатия и здрави контроли.

От 125 пациенти с ИгАН 81 (64,8%) са с анамнеза за артериална хипертония, или е установена такава при първа хоспитализация в клиниката. При 37 (29,6%) от болните има данни за чести гърлени инфекции в миналото. Таблица 5-1 показва обобщени данни за придружаващите заболявания при пациентите с ИгАН, при поставяне на диагнозата, данните са представени и чрез кръгова диаграма, Фигура 20.

Таблица 5-1 Обобщени данни за придружаващи заболявания при пациенти с биопсично доказан ИгАН, при първа хоспитализация в клиниката

		АРТЕРИАЛНА ХИПЕРТОНИЯ		ТОНЗИЛЕКТОМИЯ		ОБРИВ		ЧЕСТИ ГЪРЛЕНИ ИНФЕКЦИИ		АНЕМИЧЕН СИНДРОМ		ХЕПАТИТ А		ХИПЕРУРИКЕМИЯ	
ПОЛ		Не	Да	Не	Да	Не	Да	Не	Да	Не	Да	Не	Да	Не	Да
	мъж	26	62	82	6	83	5	60	28	76	12	75	13	55	33
	жена	18	19	34	3	32	5	28	9	33	4	35	2	27	10



Фигура 20 Кръгова диаграма представяща придружаващите заболявания/състояние сред пациентите с ИгАН, при поставяне на диагнозата.

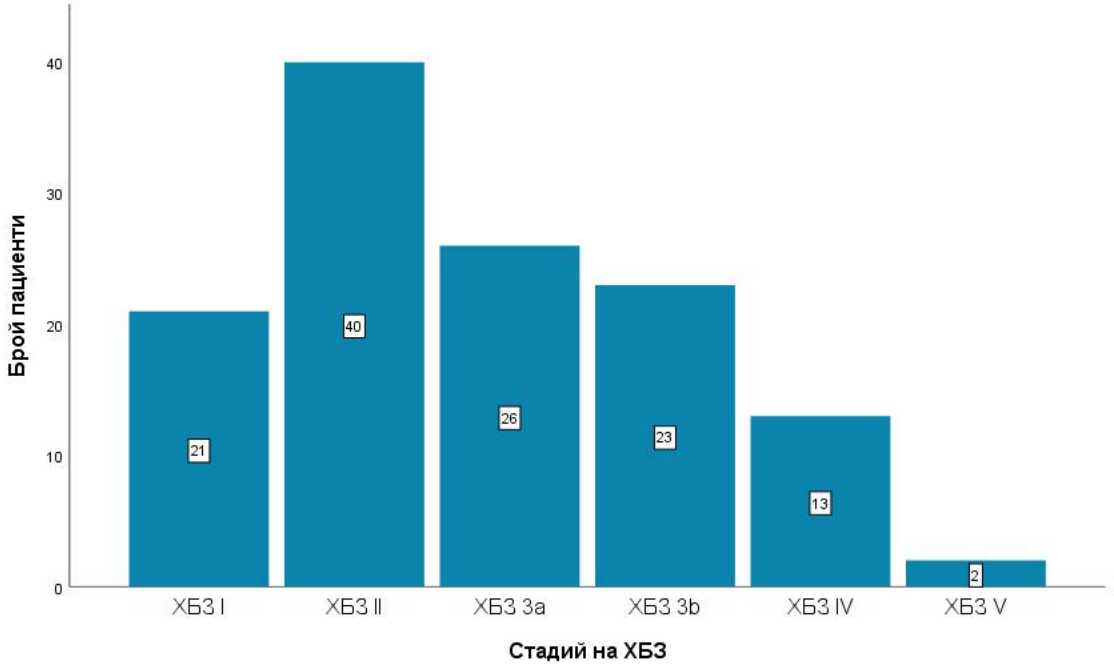
При всички пациенти с ИгАН са изследвани следните параметри: хемоглобин, холестерол, триглицериди, пикочна киселина, общ белтък, албумин, анализ на уринен седимент, протеинурия, серумен креатинин, изчислена скорост на гломерулна филтрация по формулата CKD-EPI, на базата на която пациентите се разпределиха и по стадий на ХБЗ по KDIGO. Клиничните характеристики на пациентите са обобщени в Таблица 5-2.

Таблица 5-2 Клинични характеристики на пациентите с ИгАН

	Общ брой пациенти (n=125)
Възраст (години) (Mean±SD) (Range)	35,94 ± 11,91
Пол (М: Ж) (n)	88:37
Hb (g/l) (Mean±SD)	141,37 ± 19,49
Холестерол (mmol/l) (Mean±SD)	5,17 ± 1,45
Триглицериди (mmol/) (Mean±SD)	1,43 ± 0,78
Пикочна киселина (µmol/l) (Mean±SD)	373,7 ± 112,91
Общ белтък (g/l) (Mean±SD)	69,58 ± 6,69
Албумин (g/l) (Mean±SD)	42,03 ± 5,49
Хематурия (n)	

+	62
++	12
+++	46
Макроскопска хематурия (епизод)	50
Протеинурия (g/day) (Mean±SD)	1,34 ± 1,16
Сер. креатинин (μmol/l) (Mean±SD)	125,71 ± 67,83
eGFR (ml/min/1.73 m^2) (Mean±SD)	61,78 ± 27,72
ХБЗ стадий по KDIGO	
1	21
2	40
3a	26
3b	23
4	13
5	2
Давност на оплакванията	24,22 ± 32,9
Период на проследяване	69,60 ± 22,19

От таблицата се вижда, че 50 (40%) от пациентите са с анамнеза за поне един епизод на макроскопска хематурия. При 120 (96%) се установява положителна уринна проба от тест лента за кръв. Средната стойности на изчислената 24часа/протеинурия е 1,34±1,16 г/24часа. Средната изчислена изходна скорост на гломерулна филтрация (еГФР), изчислена с помощта на формулата CKD-EPI, е 61,78 ± 27,72 ml/min/1,73 m2, а средният диапазон на серумния креатинин при поставяне на диагнозата е 126±67.83 μmol/l. Сред пациентите 64 (51,2%) са имали eGFR под 60 ml/min, което показва ХБЗ стадий 3 или по-напреднал, според класификацията на KDIGO. Разпределението на пациентите по стадий на ХБЗ, при поставяне на диагнозата ИгАН, е показано на Фигура 21.

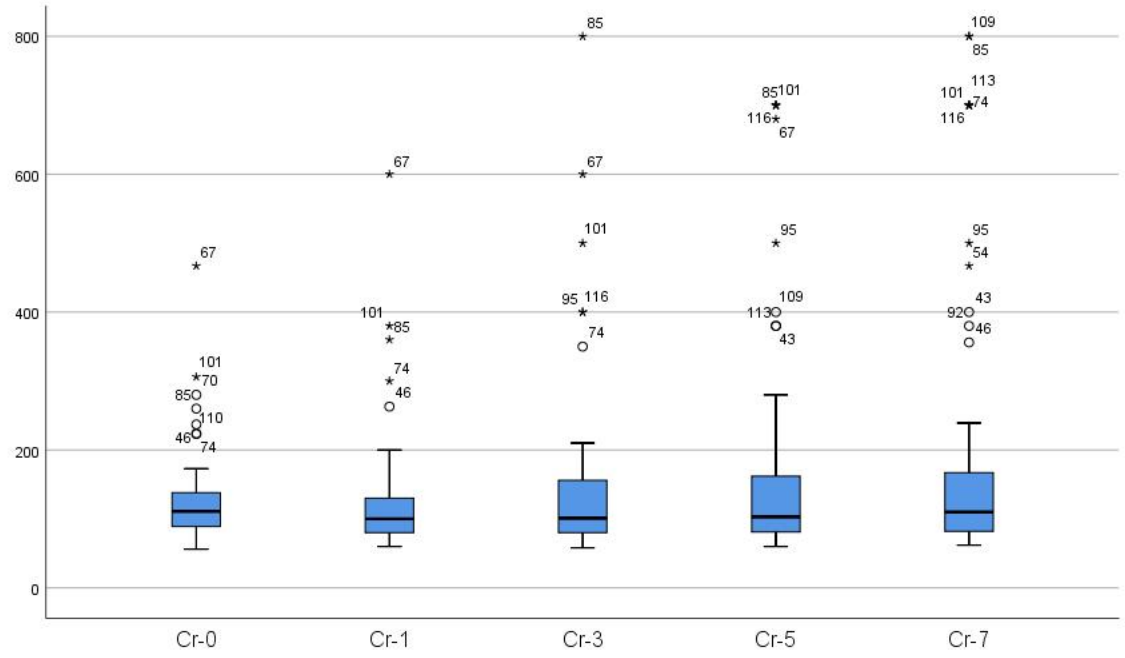


Фигура 21 Разпределение на пациентите с ИгАН според стадия на ХБЗ по KDIGO, при поставяне на диагнозата

Голямо значение и внимание трябва да се обърне на големия брой болни с еГФР под 60мл/мин, повече от половината болни. Това са 26 с ХБЗ IIIа стадий по KDIGO, 23 с ХБЗ IIIб стадий, 13 с ХБЗ IV стадий и 2 с ХБЗ V стадий. Това може да се дължи на продължителния период от първите симптоми на болестта до времето на провеждане на пункционна бъбречната биопсия, което е приблизително 24,22 ± 32,9 месеца, както и на липсата на скринингова програма в България.

5.2 Среден период на проследяване

Пациентите са проследявани регулярно, според протокола на клиниката, на 1, 3, 5, 7 година от провеждането на ПББ. Средният период на проследяване е 69,60 ± 22,19 месеца, като при всички пациенти е проведен панел от изследвания при всеки контролен преглед, включващ: хемоглобин, серумен креатинин, общ белтък, албумин, изследване на уринен седимент, стерилна урина, 24часа/ протеинурия. Фигура 22 показва средните стойности на серумния креатинин при проследяваните пациенти през годините, при поставяне на диагнозата 126,71 ± 67,83 μmol/l, на седмата година 189 ± 81 μmol/l.



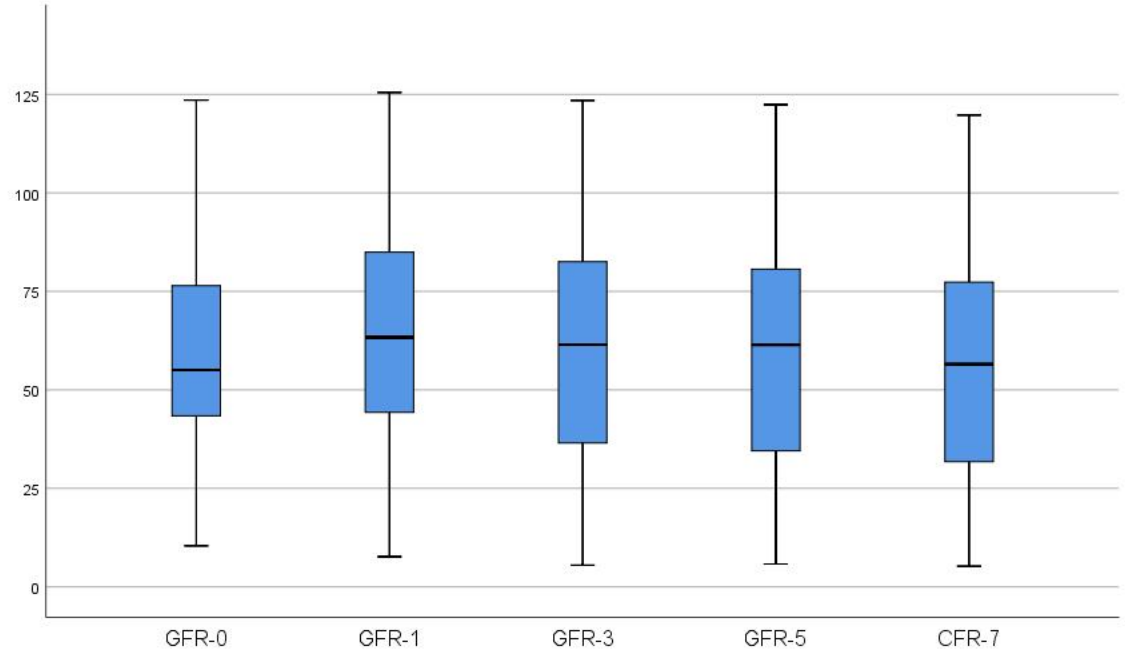
Фигура 22 Бокс-плот диаграма със средни стойности на серумен креатинин при поставяне на диагнозата - Cr-0, на първа - Cr-1, трета - Cr-3, пета Cr-5 и седма година- Cr-7 от проследяване на пациентите с ИгАН

Данните сочат влошаване на бъбречната функция на седмата година, с покачване на средните стойности на серумния креатинин до 189,81µmol/l. В Таблица 5-3 са отразени и подробни данни на броя болни, съответната година на проследяване, както и средна стойност на серумен креатинин.

Таблица 5-3 Таблица със средните стойности на серумен креатинин при поставяне на диагнозата - CR-0, на първа - CR-1, трета - CR-3, пета CR-5 и седма година- CR-7 от проследяване на пациентите с ИгАН

	БРОЙ ПАЦИЕНТИ N	**МИНИМУМ /MINIMUM/**	**МАКСИМУМ /MAXIMUM/**	**СРЕДНА СТОЙНОСТ /MEAN/**	**SD**
CR - 0	125	56	467	126,71	67,83
CR – 1	118	55	798	136,63	108,95
CR - 3	117	56	800	157,03	144,43
CR - 5	94	60	780	172,96	166,31
CR - 7	74	62	800	189,81	196,58

За да се оцени по-коректно и по-точно бъбречната функция, на Фигура 23, Таблица 5-4 са представени данните и от средната изчислена еГФР през годините на проследяване (изчислена по формулата CKD-EPI).



Фигура 23 Бокс-плот диаграма илюстрираща данните от еГФР на пациентите с ИгАН при поставяне на диагнозата - GFR-0, през първата GFR-1, третата GFR-3, петата GFR-5 и седмата GFR-7 от проследяване

Таблица 5-4 еГФР на пациентите с ИгАН при поставяне на диагнозата GFR-0, през първата - GFR-1, третата - GFR-3, петата - GFR-5, седмата - GFR-7

	Брой пациенти N	*Минимум /Minimum/*	*Максимум /Maximum/*	*Средна стойност /Mean/*	*Стандартно отклонение /SD/*
GFR-0	125	10,4	123,7	61,78	27,7
GFR-1	118	5,6	125,5	62,6	28,6
GFR-3	117	5,4	123,44	59,9	30,7
GFR-5	94	5,3	122,4	55,7	29,5
GFR-7	74	5,2	119,7	54,7	29,6

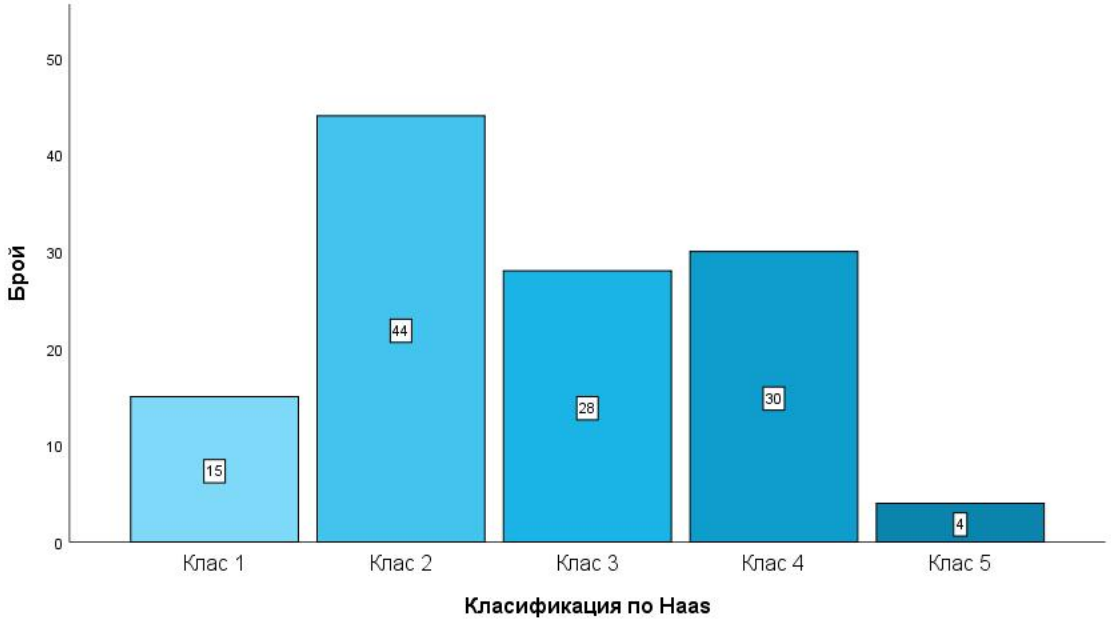
Данните показват влошаване на бъбречната функция, средна стойност на еГФР при поставяне на диагноза от 61,78 до 54,7 на еГФР през седмата година, напредване на стадия на ХБЗ от II по KDIGO до IIIa. Трябва да се отбележи, че в посочената таблица са включени само пациентите, които са продължили да се проследяват до 7 година, това са общо 74 пациенти. Останалите 51 не са добавени поради различни причини: напредване на ХБЗ до терминален стадий 23 (18,4), прекъснато проследяване от клиниката по собствено желание (12) или настъпването на фатален изход поради причина, несвързана с бъбречно заболяване (16).

5.3 Патоморфологична характеристика на материала от ПББ сред пациентите с ИгАН

За да се определят патоморфологичните промени, установени в материала от ПББ, всички бъбречни биопсии са класифицирани по двете най-разпространени патоморфологични класификации за ИгАН: класификацията по Haas, както и златния стандарт за анализ на ИгАН от 2009 година – класификацията по OXFORD – MEST - C.

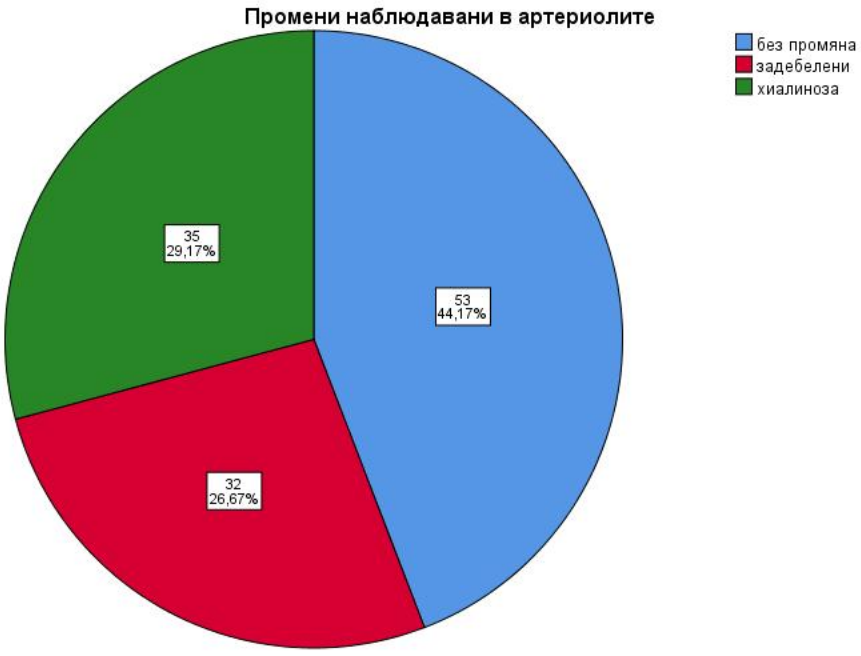
5.3.1 Класификацията по Haas

Според класификацията на Haas при 19 (15,2%) от пациентите е установен ИгАН - с минимални хистологични промени (лезии), при 44 (35,2%) – огнищно-сегментен склеротичен гломерулонефрит, при 28 (22,4%) – огнищно-сегментен пролиферативен гломерулонефрит, 30 (24%) – дифузен пролиферативен гломерулонефрит, 4 (3,2%) – напреднал склеротичен гломерулонефрит, Фигура 24.



Фигура 24 Хистологичен анализ на резултата от ПББ, класифициран по Haas

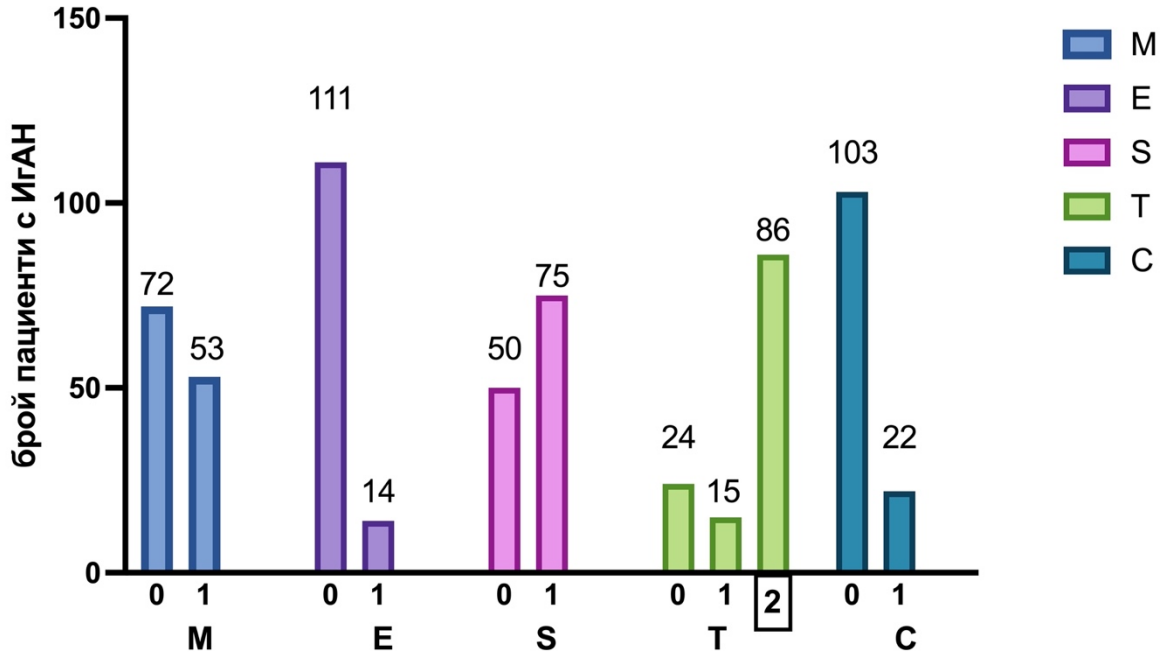
Един от минусите на класификацията по Haas е именно фокусиране само върху промените наблюдавани в бъбречния гломерул. Ето защо тук ще отбележим, че при пациентите, освен описаните промени в бъбречния гломерул, се наблюдават и редица такива в тубулите, както и в артериолите. Наблюдаваните промени в бъбречните артериоли са разпределени, както следва: без промяна 53 (42,4), задебелени 32 (25,6), хиалиноза (35), Фигура 25.



Фигура 25 Наблюдавани хистологични промени в артериолите при пациенти с ИгАН

5.3.2 Класификацията по OXFORD – MEST-C

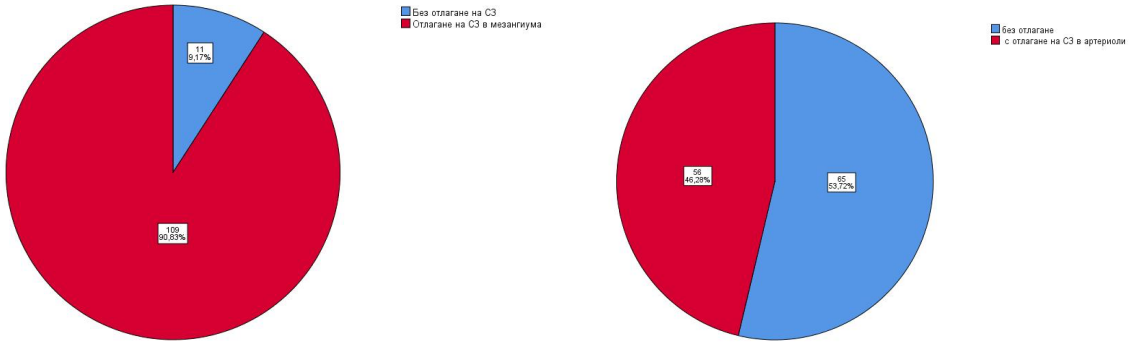
Хистологичният анализ, на базата на класификацията по OXFORD, е установил наличието на мезангиален хиперцелуларитет (M1) при 53 (42,4%) пациенти, ендокапилярен хиперцелуларитет (E1) при 14 (11,2%), сегментна гломерулосклероза (S1) при 75 (60.0%), а тубулна атрофия/интерстициална фиброза (T1/T2) при 101 (68.8%). Резултатите са представени на Фигура 26. При 22 (17,6%) от пациентите се установяват полулуния, като при 8 от тях болестта се изявява като бързо-прогресиращ гломерулонефрит.



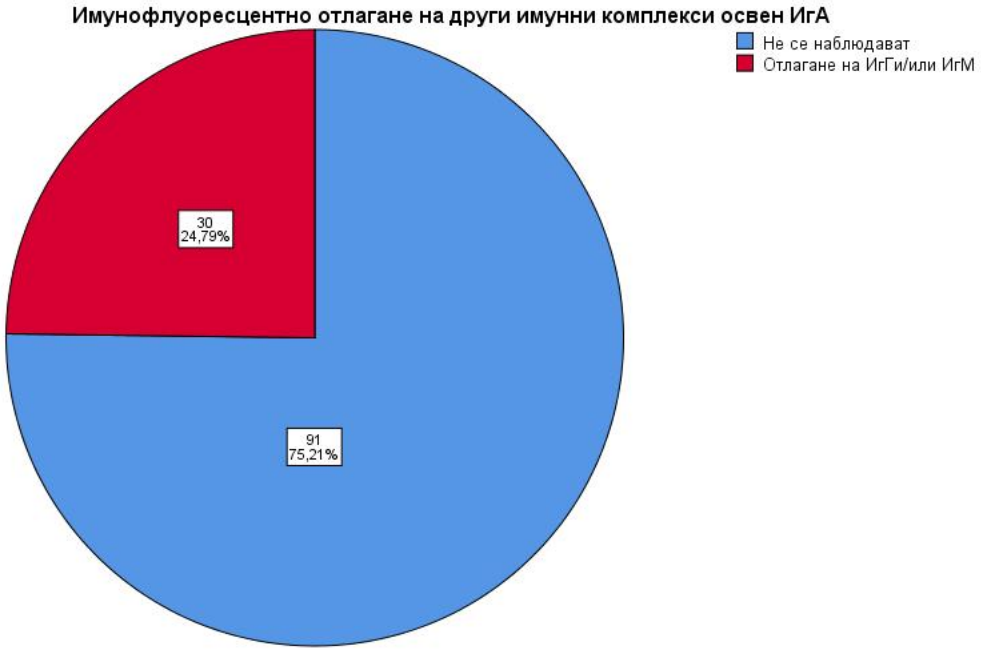
Фигура 26 Разпределение на патохистологичните характеристики на 125 бъбречни биопсии на базата на класификацията по OXFORD- MEST-C

5.3.3 Имунофлуоресцентно изследване

Диагнозата ИгАН е немислима без провеждането на имунофлуоресцентно изследване. При изследваната от нас кохорта болни при 100 % от тях е проведен анализ на материала от ПББ и чрез имунофлуоресценция. Резултатите показват, че при 100% от болните се установява отлагане на ИгА в мезангиума, при 109 (87,2) се установява отлагане на С3 в мезангиума, а при 56 (44,8) отлагане на С3 в стени на артериоли. При 31 (24,8) от болните, освен мезангиално отлагане на ИгА и С3 (Фигура 27), се установява и отлагане на ИгГ и/или ИгМ, Фигура 28.



Фигура 27 Отлагане на С3 с мезангиум и стени на артериоли



Фигура 28 Имунофлуоресцентно отлагане в мезангиум на ИгГ и ИгМ

5.4 Оценка на фактори влияещи върху тежестта на заболяването при поставяне на диагнозата

5.4.1 Корелационна зависимост между клинико-лабораторните характеристики и хистологичния стадий при поставяне на диагнозата

За да определим влиянието на определени клинико-лабораторни характеристики върху хистологичния вариант на болестта, проведохме няколко корелационни анализа. Проследяваните от нас пациенти имат анамнеза за редица придружаващи заболявания, като, както беше посочено на Таблица 5-1, най-висока е честотата на вторичната артериална хипертония, хиперурикемия, гърлени инфекции, прекаран вирусен хепатит

А. Доказано е, че дългогодишната артериална хипертония води до вторична нефропатия, като промените са предимно в артериолите. В анализа се добавиха всички пациенти с чести гърлени инфекции и прекаран вирусен хепатит, не само поради високата честота сред популацията, но и защото тези две състояния водят до дразнене на лигавичния имунитет, водещо до повишен имунен отговор и секреция на антитела. От Таблица 5-5 става ясно, че няма сигнификантна зависимост между наличието на артериална хипертония, анамнеза за обриви, анамнеза за гърлени инфекции в миналото, както и анамнеза за прекарана инфекция с хепатит и хистологичния стадий на болестта по Haas. Тук трябва да се уточни, че това са пациенти с анамнеза за прекаран вирусен хепатит, при които няма данни за активност на болестта, както и категорично е отхвърлено наличието на вирусна репликация. Този резултат разкрива една от слабостите на класификацията по Haas, а именно, че в нея не се включват промените в структурата на артериолите, най-типичния белег за хистологични промени при хипертония, а се фокусира единствено върху гломерулните промени.

Таблица 5-5 Зависимост между придружаващите заболявания артериална хипертония, обрив, гърлени инфекции в миналото, хепатит и хистологичния стадий на болестта.

Придружаващи заболявания	Чес-тота	Стадий на ПББ по Haas				
		Минимални хистологияни промени	Огнищно-сегментен склеротичен ГН	Огнищно-сегментен пролифе-ративен ГН	Дифузен пролифе-ративен ГН	Напреднал склеро-тичен
Артериална хипертония	n	8	26	19	22	4
	%	53,3[a]	59,1[a]	67,9[a]	73,3[a]	100,0[a]
Обрив	n	2	1	3	3	0
	%	13,3[a]	2,3[a]	10,7[a]	10,0[a]	0,0[a]
Гърлени инфекции в миналото	n	5	8	9	12	1
	%	33,3[a]	18,2[a]	32,1[a]	40,0[a]	25,0[a]
Хепатит	n	2	6	4	3	0
	%	13,3[a]	13,6[a]	14,3[a]	10,0[a]	0,0[a]

* - еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава (p<0,05); ГН, гломерулонефрит

Ето защо допълнително се проведе анализ за оценка зависимостта между наличието на артериална хипертония и наличието на хистологичните промени в артериолите, където се установи сигнификантна разлика, Таблица 5-6. Като относителният дял на пациентите имащи артериална хипертония е статистически достоверно по-висок при пациентите с хиалиноза спрямо тези без промени в артериолите, но не и спрямо пациентите имащи данни за задебеляване на артериоли, чийто процент не се различават статистически от тези на другите две категории.

Таблица 5-6 Зависимост между артериална хипертония и промени в артериолите.

Показател	Честота	Промени в артериолите		
		Запазени	Задебелени	Хиалиноза
Артериална хипертония	n	28	21	29
	%	52,8[a]	65,6[ac]	82,9[bc]

* еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава (p<0,05)

Проведе се и анализ между посочените параметри и класификацията по OXFORD-MEST-C. Пациентите се разделиха на две групи, съобразно получения резултат по Oxford-MEST-C, съответно тези с резултат <3 (MEST-C<3) и ≥3 (MEST-C≥3). Не се установи сигнификантна зависимост между наличието на артериална хипертония, анамнеза за обрив и гърлени инфекции в миналото, прекаран вирусен хепатит и хистологични стадий на болестта, класифициран по Oxford, MEST-C < 3 или MEST-C ≥3,Таблица 5-7.

Таблица 5-7 Зависимост между придружаващите заболявания: артериална хипертония, обрив, чести гърлени инфекции в миналото, хепатит и хистологичния стадий на болестта (MEST>2)

Придружаващи заболявания	Честота	MEST скор		P
		< 3	≥ 3	

Артериална хипертония	n	49	32	0,449
	%	68,1	60,4	
Обрив	n	4	6	0,321
	%	5,6	11,3	
Гърлени инфекции в миналото	n	23	14	0,556
	%	31,9	26,4	
Хепатит	n	10	5	0,581
	%	13,9	9,4	

Корелационна зависимост се потърси и между някои биохимични показатели и стадия на болестта. От лабораторните показатели се фокусирахме върху серумния креатинин, като фактор, даващ възможност за оценка на тежестта на болестта, спрямо хистологичните промени. Установихме статистически значима зависимост между хистологичния стадий и стойностите на серумния креатинин при поставяне на диагнозата, Таблица 5-8. При клас 2: огнищно-сегментен гломерулонефрит средната стойност е статистически достоверно по-висока спрямо тези при клас 1: минимални хистологични лезии и клас 4:дифузен пролиферативен, но не и спрямо клас 3: огнищен пролиферативен, чиято средна стойност не се различава статистически от тези на останалите категории. Това ни дава възможност за заключим, че при пациентите с по-високи стойности на серумния креатинин при поставяне на диагнозата, респективно по-напреднал стадий на бъбречно заболяване, може да очакваме предимно белези на хроничност, каквито са склеротичните гломерулни промени, характерни за клас 2, а не белези на активност: мезангиалната пролиферация или мезангиален хиперцелуларитет, типични за клас 3 и 4.

Таблица 5-8 Зависимост между стойностите на серумния креатинин при поставяне на диагнозата и хистологичния стадий на болестта.

Хистологичен стадий на болестта	Серумен креатинин при поставяне на диагнозата		
	n	$\overline{X}$	SD

Минимални хистологични промени	15	96,73[a]	24,93
Огнищно-сегментен склеротичен гломерулонефрит	44	135,09[bc]	53,24
Огнищен-сегментен пролиферативен	28	125,71[ac]	70,74
Дифузен пролиферативен	30	117,37[a]	69,32
Склеротичен*	4	271,25	132,46

* - еднаквите букви означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p<0,05$)

** - тази категория не участва в анализ поради липса на статистическа представителност

Липса на сигнификантна зависимост се наблюдава между стойностите на серумния креатинин, при поставяне на диагнозата, и хистологичния стадий на болестта по MEST, Таблица 5-9.

Таблица 5-9 Зависимост между стойностите на серумния креатинин при поставяне на диагнозата и MEST>2.

Показател	MEST скор						P
	< 3			≥ 3			
	n	$\overline{X}$	SD	n	$\overline{X}$	SD	
Серумен креатинин при поставяне на диагнозата (µmol/l)	72	121,63	61,91	53	133,62	75,19	0,560

Друг лабораторен показател, които оценихме като фактор, евентуален предиктор за тежестта на болестта, е наличието на хематурия. Въпреки значително по-високия брой пациенти (28) с данни за макроскопска хематурия в групата на клас II по Haas, не се установи сигнификантна зависимост между наличието на хематурия (микроскопска,

разделена в три класа според резултат от проведено изследване с тест лента - Dipstick - 1+ до 3+), анамнеза за епизод/епизоди на макроскопска хематурия и хистологични стадий на болестта, Таблица 5-10.

Таблица 5-10 Зависимост между наличието на кръв в урината, епизод на макроскопска хематурия и хистологичния стадий на болестта

Показатели		Чес-тота	Стадий на ПББ по Haas				
			Минимални хистологични промени	Огнищно-сегментен склеротичен	Огнищно-сегментен пролифе-ративен	Дифузен пролифе-ративен	Напреднал склеро-тичен
Кръв в урина							
	1+	n	8	28	11	10	3
		%	53,3[a]	63,6[a]	39,3[a]	33,3[a]	75,0[a]
	2+	n	1	6	3	6	1
		%	6,7[a]	13,6[a]	10,7[a]	20,0[a]	25,0[a]
	3+	n	6	10	14	14	0
		%	40,0[a]	22,7[a]	50,0[a]	46,7[a]	0,0[a]
Макроскопска хематурия (епизод)		n	6	28	18	17	3
		%	40,0[a]	63,6[a]	64,3[a]	56,7[a]	75,0[a]

* - еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p<0,05$)

Този резултат отново може да бъде асоцииран с липсата на специфична оценка на тубулните промени в класификацията по Haas. Ето защо проверихме и наличието на корелационната зависимост между наличието на хематурия (3 стадия, спрямо резултата от изследването на урина с помощта на тест лента) и хистологичните промени, класифицирани по OXFORD – MEST - C, където се включват тубулните изменения. От Таблица 5-10 става ясно, че липсва сигнификантна зависимост между наличието на кръв

в урината, епизод на макроскопска хематурия, и хистологичния стадий на болестта (по MEST>2).

Таблица 5-11 Зависимост между наличието на кръв в урината, епизод на макроскопска хематурия и хистологичния стадий на болестта (MEST>2)

Показатели	Честота	MEST скор		P
		< 3	≥ 3	
Кръв в урината				0,937
1+	n	36	26	
	%	50,0	49,1	
2+	n	9	8	
	%	12,5	15,1	
3+	n	27	19	
	%	37,5	35,8	
Макроскопска хематурия	n	42	33	0,714
	%	58,3	62,3	

И при двата способа на класификация на хистология стадий на болестта, по Haas и MEST -C, не се установява зависимост с давността на оплакванията, Таблица 5-12, Таблица 5-13.

Таблица 5-12 Зависимост между давност на оплакванията и хистологичния стадий на болестта по Haas

Хистологичен стадий на болестта	Давност на оплакванията (месеци)		
	n	$\overline{X}$	SD
Минимални хистологични промени	12	23,58[a]	23,19

Огнищно-сегментен склеротичен ГН	44	28,25[a]	34,75
Огнищно-сегментен пролиферативен ГН	26	25,90[a]	43,60
Дифузен пролиферативен	28	18,82[a]	24,88
Напреднал склеротичен*	4	15,00	6,00

* - еднаквите букви означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p<0,05$)

** - тази категория не участва в анализа поради липса на статистическа представителност

ГН, гломерулонефрит

Таблица 5-13 Зависимост между давност на оплакванията и MEST>2

Показател	MEST скор						P
	< 3			≥ 3			
	n	$\overline{X}$	SD	n	$\overline{X}$	SD	
Давност на оплакванията (месеци)	68	28,11	36,43	50	18,92	26,84	0,126

Не се установява статистически достоверна зависимост между наличието на хиперурикемия и промените в тубулите, Таблица 5-14.

Таблица 5-14 Зависимост между хиперурикемия и промени в тубулите (p=0,908)

Хиперурикемия	Честота	Промени в тубулите		
		Без изменения	25% фиброза	>25% фиброза
Не	n	12	56	9

	%	66,7[a]	65,1[a]	60,0[a]
Да	n	6	30	6
	%	33,3[a]	34,9[a]	40,0[a]

* еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава (p<0,05)

От Таблица 5-15 става ясно, че няма сигнификантна зависимост между описаните промени в артериолите и отлагането на C3 в тях.

Таблица 5-15 Зависимост между промени в артериолите и отлагането на C3 в артериоли.

Промени в артериолите	Честота	Отлагане на C3 в артериоли		P
		Няма	Има	
Запазени	n	5	48	0,287
	%	45,5	44,0	
Задебелени	n	1	31	
	%	9,1	28,4	
Хиалиноза	n	5	30	
	%	45,5	27,5	

5.4.2 Корелационна зависимост между ехографския образ и степента на ХБЗ по KDIGO при поставяне на диагнозата

На Таблица 5-16 се вижда, че:

- Съществува сигнификантно перманентно повишение на стойностите на серумния креатинин при поставяне на диагнозата с напредването на ехографския стадий на болестта;
- Подгрупата пациенти с напреднал дифузен бъбречен процес няма статистическа представителност, но подкрепя горното заключение.

Таблица 5-16 Зависимост между ехографския стадий на болестта и стойностите на серумния креатинин при поставяне на диагнозата.

Ехографски стадий на болестта	Стойност на серумния креатинин при поставяне на диагнозата		
	n	$\overline{X}$	SD
Нормален ехографски образ	23	102,78[a]	45,30
Дифузен бъбречен процес	96	124,99[b]	61,25
Напреднал дифузен бъбречен процес*	6	246,00[c]	118,35

* - еднаквите букви означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p<0,05$)

** - тази категория няма статистическа представителност

5.5 Оценка на фактори влияещи върху прогресията на болестта

5.5.1 Корелационна зависимост между клинико-лабораторните характеристики и прогресията на болестта

Оценихме зависимостта между давността на оплакванията, пола, като фактори, които евентуално биха имали влияние върху прогресията на болестта. Като прогресията на болестта се дефинира по два способа: влошаване на стадия на ХБЗ на базата на еГФР или удвояване стойностите на серумния креатинин. Проведеният статистически анализ не установи наличие на статистически достоверна зависимост между давността на оплакванията и показателите: серумен креатинин при поставяне на диагнозата, прогресия на болестта на базата на еГФР през годините и прогресия на болестта на базата на удвояване стойностите на серумния креатинин, Таблица 5-17, Таблица 5-18, Таблица 5-19.

Таблица 5-17 Зависимост между давност на оплакванията (в месеци) и стойностите на серумния креатинин при поставяне на диагнозата

Показател	Серумен креатинин при поставяне на диагнозата (μmol/l)	P

	≤ 104			> 104			
	n	$\overline{X}$	SD	n	$\overline{X}$	SD	
Давност на оплакванията (месеци)	54	22,18	31,24	64	25,94	34,39	0,395

Таблица 5-18 Зависимост между давност на оплакванията (в месеци) и прогресия на болестта на базата на ГФР през годините.

Показател	Прогресия на болестта на базата на GFR през годините						P
	Не			Да			
	n	$\overline{X}$	SD	n	$\overline{X}$	SD	
Давност на оплакванията (месеци)	60	20,94	25,60	53	27,81	38,74	0,831

Таблица 5-19 Зависимост между давност на оплакванията (в месеци) и прогресия на болестта на базата на удвояване стойностите на серумния креатинин

	Прогресия на болестта на базата на удвояване стойностите на серумния креатинин						P
	Не			Да			
	n	$\overline{X}$	SD	n	$\overline{X}$	SD	
Давност на оплакванията (месеци)	93	23,02	29,50	23	26,39	42,02	0,770

Показаните резултати на Таблица 5-20, Таблица 5-21 не дават основание да се твърди, че съществува сигнификантна зависимост между половата принадлежност и

прогресията на болестта оценена по два способа: на базата на ГФР през годините и на базата на удвояване стойностите на серумния креатинин.

Таблица 5-20 Зависимост между пол и прогресия на болестта на базата еГФР.

Пол	Честота	Прогресия на болестта на базата на GFR през годините		P
		Не	Да	
Мъже	n	42	40	0,423
	%	66,7	74,1	
Жени	n	21	14	
	%	33,3	25,9	

Таблица 5-21 Зависимост между пол и прогресия на болестта на базата на удвояване стойностите на серумния креатинин.

Пол	Честота	Прогресия на болестта на базата на удвояване стойностите на серумния креатинин		P
		Не	Да	
Мъже	n	71	15	0,613
	%	71,7	65,2	
Жени	n	28	8	
	%	28,3	34,8	

5.5.2 Корелационна зависимост между хистологичните промени и прогресията на болестта

Оценихме подробно връзката между описаните хистологични промени и прогресията на болестта, на базата на ГФР през годините. Резултатите сочат, че нито един от двата способа за класификация (по Haas и MEST-C) не корелира статистически достоверно с прогресията на болестта на базата на еГФР през годините, Таблица 5-22, Таблица 5-23.

Таблица 5-22 Зависимост между стадия на ПББ по Haas и прогресията на болестта на базата на ГФР през годините.

Стадий на ПББ по Haas	Честота	Прогресия на болестта на базата на ГФР през годините		P
		Не	Да	
Незначителни хистологични промени	n	9	5	
	%	14,8	9,6	
Огнищно-сегментен гломерулонефрит	n	23	20	
	%	37,7	38,5	
Огнищен пролиферативен	n	16	10	0,217
	%	26,2	19,2	
Дифузен пролиферативен	n	13	13	
	%	21,3	25,0	
Склеротичен	n	0	4	
	%	0,0	7,7	

Таблица 5-23 Зависимост между стадия на ПББ по MEST>2 и прогресия на болестта на базата на GFR през годините.

Класификация по MEST>2	Честота	Прогресия на болестта на базата на GFR през годините		P
		Не	Да	
< 3	n	41	27	
	%	65,1	50,0	0,133
≥ 3	n	22	27	
	%	34,9	50,0	

- Отлагане на C3 в мезангиума

Изследвахме връзката между отлагането на C3 в мезангиума и прогресията на болестта, отново оценена по два способа: на базата на прогресия на ХБЗ според еГФР или удвояване стойностите на серумния креатинин. Резултатите сочат статистически значима зависимост между отлагането на C3 в мезангиума и прогресия на болестта на базата на еГФР, Таблица 5-24, а именно при 49 от болните с установена прогресия се открива отлагане на C3 в мезангиума.

Таблица 5-24 Зависимост между прогресията на болестта и мезангиалното отлагане на C3

Показател	Честота	Отлагане на C3 в мезангиума		P
		Няма	Има	
Прогресия на болестта на базата на ГФР през годините	n	4	49	0,05
	%	36,4	48,5	
Прогресия на болестта на базата на удвояване стойностите на серумния креатинин	n	2	21	1,000
	%	18,2	19,8	

И двата способа за определяне на прогресията на болестта не са в статистически значима зависимост с:

- Промени в артериоли, Таблица 5-25

Таблица 5-25 Зависимост между прогресията на болестта и промени в артериолите.

Показател	Честота	Промени в артериолите		
		Запазени	Задебелени	Хиалиноза
Прогресия на болестта на базата на GFR през годините	n	25	13	15
	%	49,0[a]	44,8[a]	46,9[a]
Прогресия на болестта на базата на удвояване стойностите на серумния креатинин	n	12	7	4
	%	23,1[a]	21,9[a]	12,1[a]

* еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p<0,05$)

- Отлагане на фибрин, Таблица 5-26

Таблица 5-26 Зависимост между прогресията на болестта и отлагане на фибрин.

Показател	Честота	Отлагане на фибрин		P
		Няма	Има	
Прогресия на болестта на базата на GFR през годините	n	40	12	0,524
	%	48,2	40,0	
Прогресия на болестта на базата на удвояване стойностите на серумния креатинин	n	16	6	1,000
	%	18,6	18,8	

- Отлагане на C3 в артериолите, Таблица 5-27

Таблица 5-27 Зависимост между прогресията на болестта и отлагането на C3 в артериоли.

Показател	Честота	Отлагане на C3 в артериоли		P
		Няма	Има	
Прогресия на болестта на базата на GFR през годините	n	32	21	0,187
	%	53,3	39,6	
Прогресия на болестта на базата на удвояване стойностите на серумния креатинин	n	12	11	1,000
	%	19,0	20,0	

- Псевдолинеарно отлагане на други имунни комплекси, Таблица 5-28

Таблица 5-28 Зависимост между прогресията на болестта и псевдолинеарно отлагане на други имунни комплекси.

Показател	Честота	Псевдолинеарно отлагане на други имунни комплекси		P
		Няма	Има	
Прогресия на болестта на базата на ГФР през годините	n	42	10	0,502
	%	48,3	38,5	
Прогресия на болестта на базата на удвояване стойностите на серумния креатинин	n	15	7	0,415
	%	16,9	24,1	

5.6 Оценка на биомаркери, асоциирани с патогенезата на болестта, тяхната диагностична и прогностична роля

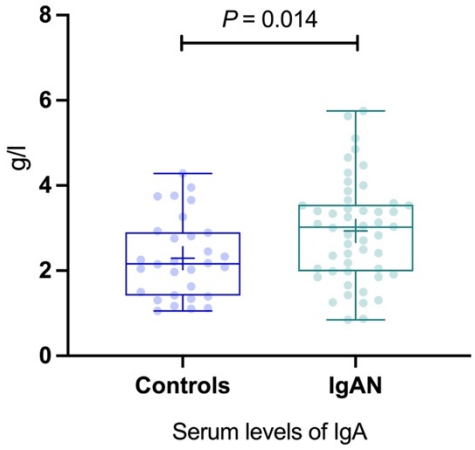
5.6.1 Серумни нива на ИгА при пациенти с ИгАН и здрави контроли

Много проучвания сочат, че серумните нива на ИгА са повишени при приблизително 60% от пациентите с ИгАН, сравнено със здрави доброволци.[177] Още повече, че при изследване на отложените ИгА в бъбречния гломерул се установява, че това са ИгА1 и Гд-ИгА1, което лежи в основата на патогенезата на болестта. За да потвърдим тези данни, описани в литературата, в нашето проучване се изследваха серумните нива на ИгА при 50 пациенти с ИгАН и 30 здрави контроли. В съответствие с констатации от други проучвания, се установи сигнификантна по-висока нива на ИгА (p=0,014) в групата на болните, Таблица 5-29, Фигура 29.

Таблица 5-29 Зависимост между серумните концентрации на Гд-ИгА1, ИгА и С3, отношенията Гд-ИгА1/ИгА и ИгА/С3, и принадлежността към контролите или групата на болните.

Показател	Основни групи						P
	Контроли			Болни			
	n	$\overline{X}$	SD	n	$\overline{X}$	SD	

Гд-ИгА1	30	6022,49	4421,79	50	11882,38	13724,19	<0,001
ИгА	30	2,29	0,94	50	2,93	1,18	0,014
C3	30	1,31	0,25	50	1,36	0,31	0,658
Гд-ИгА1/ИгА	30	2552,91	1249,81	50	4458,26	5486,84	0,022
ИгА/C3	30	1,84	0,88	50	2,26	0,97	0,047
BAFF	30	1804,23	956,73	50	2660,40	6925,67	0,432
APRIL	30	0,57	1,67	50	1,017	2,71	0,227



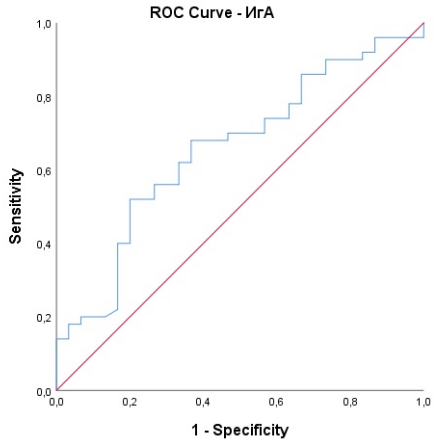
Фигура 29 Серумни нива на ИгА при пациенти с ИгАН и здрави контроли.

Проведе се и задълбочен анализ за оценка на диагностичната роля на серумните нива на ИгА. Данните сочат средното серумно ниво на ИгА 3,019 g/l (диапазон 0,849 - 5,749) за пациентите с ИгАН, в сравнение с 2,162 g/l (диапазон 1,056 - 4,281 g/l) за 30 здрави контроли (p=0,014). При 34 пациенти имаше серумна концентрация на IgA по-висока от 2,342 g/l. Това сочи чувствителност от 68,0% и специфичност от 63,3% с положителна предиктивна стойност от 75,6% и отрицателна предиктивна стойност от 54,3, Таблица 5-30.

Таблица 5-30 Чувствителност и специфичност за серумната концентрация на ИгА.

	КОНТРОЛИ		ПАЦИЕНТИ		ЧУВСТВИТЕЛНОСТ	СПЕЦИФИЧНОСТ	ПОЗИТИВНА ПРЕДИКТИВНА СТОЙНОСТ	НЕГАТИВНА ПРЕДИКТИВНА СТОЙНОСТ
	Да	Не	Да	Не				
ИгА>2.324	11	19	34	16	68.0%	63.3%	75.6%	54.3%

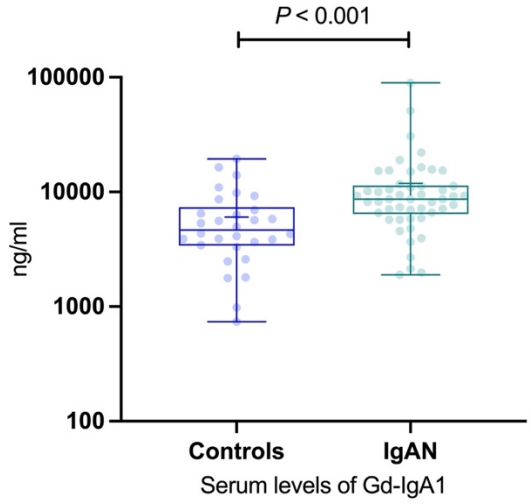
Отново, за да се илюстрира диагностичния потенциал, резултатите са представени и като ROC анализ, Фигура 30. Площта под кривата е 0,656 със стандартна грешка от 0,063, 95% доверителен интервал (CI) е 0,534-0,779 (p<000,1).



Фигура 30 ROC анализ на базата на серумните концентрации на ИгА.

5.6.2 Серумни нива на Гд-ИгА1 при пациенти с ИгАН и здрави контроли

За да се оцени диагностичната роля на Гд-ИгА1 се сравни серумната концентрация между двете популации: пациенти с ИгАН и здрави контроли. Резултатите сочат значително по-висока серумна концентрация на Гд-ИгА1 в групата на болните (p<0,001), Таблица 5-31, Фигура 31.



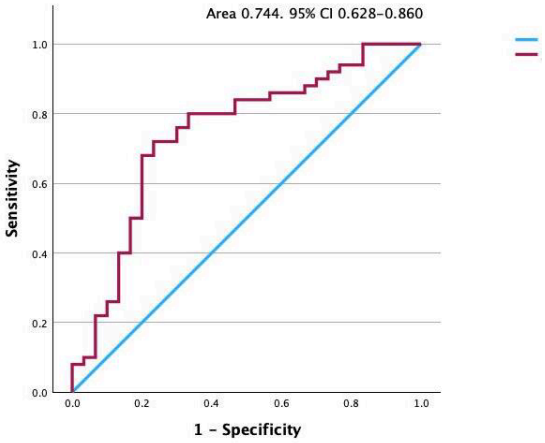
Фигура 31 Серумни нива на Гд-ИгА1 при пациенти с ИгАН и здрави контроли

Таблица 5-31 Зависимост между серумните концентрации на Гд-ИгА1, ИгА и С3, отношенията Гд-ИгА1/ИгА и ИгА/С3, и принадлежността към контролите или групата на болните.

Показател	Основни групи						P
	Контроли			Болни			
	n	$\overline{X}$	SD	n	$\overline{X}$	SD	
Гд-ИгА1	30	6022,49	4421,79	50	11882,38	13724,19	<0,001
ИгА	30	2,29	0,94	50	2,93	1,18	0,014
С3	30	1,31	0,25	50	1,36	0,31	0,658
Гд-ИгА1/ИгА	30	2552,91	1249,81	50	4458,26	5486,84	0,022
ИгА/С3	30	1,84	0,88	50	2,26	0,97	0,047

Средната серумна концентрация на Gd-IgA1 при пациентите с ИгАН е 8435 ng/mL (диапазон 1888–89 642ng/mL) е значително по-висока от тази при здравите контроли - 4315 ng/mL (диапазон 738–19 450 ng/mL), ($p < 0.001$). Серумното ниво на Gd-IgA е по-високо от 5698 ng/mL за 40 от 50 пациенти. Тези данни показват чувствителност от 80,0% и специфичност от 66,7%, с позитивна предиктивна стойност от 80,0% и негативна предиктивна стойност от 66,7%. Да се илюстрират потенциала на този анализ, резултатите също са представени с ROC крива на Фигура 32. Площта под кривата е 0,744 със стандартна грешка от 0,059, което показва, че процентът на истински положителни резултати е висок, а процентът на фалшиво положителни резултати е нисък. 95% доверителен интервал (CI) е 0,628–0,860 ($p <0,001$).

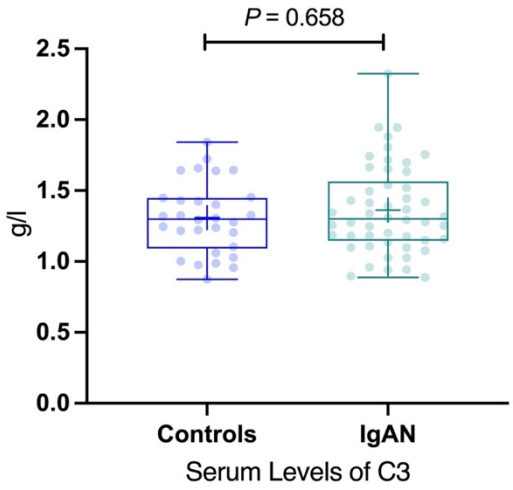
	КОНТРОЛИ		**ПАЦИЕНТИ**		**ЧУВСТВИТЕЛНОСТ**	**СПЕЦИФИЧНОСТ**	**ПОЗИТИВНА ПРЕДИКТИВНА СТОЙНОСТ**	**НЕГАТИВНА ПРЕДИКТИВНА СТОЙНОСТ**
	Да	Не	Да	Не				
Гд-ИгА1 >5698 ng/mL	11	19	40	10	80,0%	66,%	80,6%	66,7%



Фигура 32 ROC анализ на базата на серумните концентрации на Гд-ИгА1

5.6.3 Серумни нива на C3 при пациенти с ИгАН и здрави контроли

При много пациенти с ИгАН, в материала от ПББ, се установява както мезангиално отлагане на ИгА, така и компоненти от системата на комплемента, активирана по алтернативния или лектиновия път. При приблизително 90% от пациентите се наблюдава отлагане на C3 в бъбречния мезангиум, индикиращо важната роля на системата на комплемента в патогенезата на болестта. Има редица проучвания оценяващи ролята на C3 като евентуален предиктор на хода и тежестта на протичане. Корейско проучва сочи, че ниските циркулищи нива на C3 позитивно корелират с тежестта на отлагане на C3 в мезангиума, както и с риска от развитието на терминален стадий на хронично бъбречно заболяване. С оглед противоречивите данни в литературата, нашите резултати показване статистически независима разлика в серумните концентрации на C3 между пациентите с ИгАН и здрави контроли (p=0,658), Фигура 33.

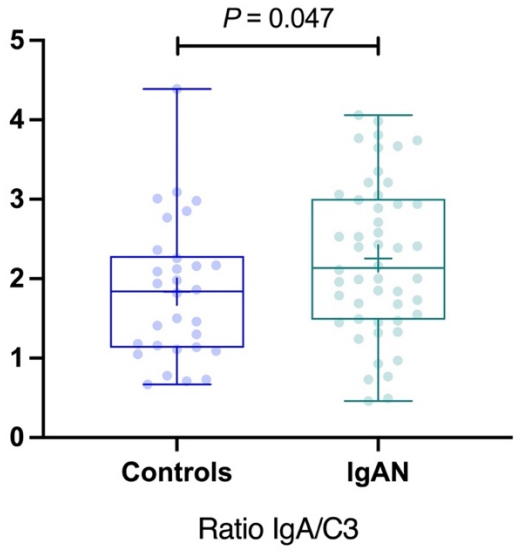


Фигура 33 Серумни нива на С3 при пациенти с ИгАН и здрави контроли

5.6.4 ИгА/С3 и Гд-ИгА1/ИгА съотношение при пациенти с ИгАН и здрави контроли

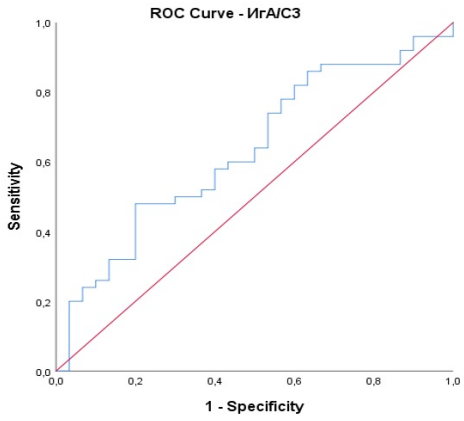
Тъй като при много пациенти с ИгАН има повишени серумни нива на ИгА, а в около 90% от случаите се наблюдава и мезангиално отлагане на С3, много клинични проучвания се фокусират върху съотношението ИгА/С3 като евентуален биомаркер, специфичен за болестта. Редица проучвания в Япония и Китай демонстрират завишени нива на ИгА/С3 при пациенти с ИгАН сравнено със здрави контроли или сравнено с пациенти с други гломерулни заболявания.[178–181]

В настоящия труд се проведе изследване на ИгА/С3 съотношение в двете популации. Резултатите сочат по-високи стойности за ИгА/С3 сред пациентите с ИгАН сравнено със здрави контроли (p=0,047), Таблица 5-31, Фигура 34.



Фигура 34 Съотношение ИгА/С3 сред пациенти с ИгАН и здрави контроли

При определяне съотношението ИгА/С3 средната стойност при пациентите с ИгАН е 2,137 (диапазон 0,461-4,062), отново значително по-ниска стойност за здравите контроли 1,84 (0,671-4,386), (p=0,047). Площта под кривата е 0,633 със стандартна грешка от 0,064, 95% CI - 0,508-0,758. Въпреки установената статистическа значима разлика между двете изследвани популации, резултатът не показва задоволителна чувствителност и специфичност, Фигура 35 ROC анализ на базата на серумната концентрация на ИгА/С3.



Фигура 35 ROC анализ на базата на серумната концентрация на ИгА/С3

5.6.5 Серумните биомаркери и прогресия на болестта

За да се изследва връзката между Гд-ИгА1, ИгА, ИгА/С3 и прогресията на болестта, пациентите се разделиха в две групи: „прогресори“ - пациенти, при които се установява намаляване на еГФР с 25% и/или влошаване на статия на ХБЗ по KDIGO, и втората група „непрогресори“ – съответно пациенти, при които не се изпълва нито един от посочените по горе критерии за влошаване на бъбречната функция. Характеристиките на двете групи е посочена на Таблица 5-32.

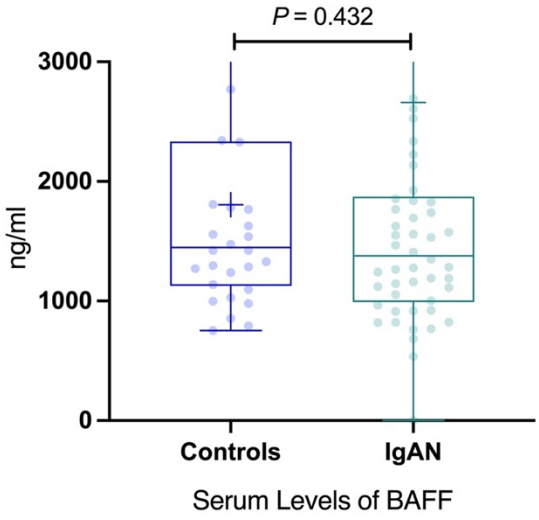
Таблица 5-32 Зависимост между серумните концентрации наГд-ИгА1 и ИгА, и прогресия на болестта на базата на ГФР през годините.

Показател	Прогресия на болестта на базата на GFR през годините						P
	Не			Да			
	n	$\overline{X}$	SD	n	$\overline{X}$	SD	
Гд-ИгА1	31	12353,24	16685,58	19	11114,14	6908,02	0,442
ИгА	31	2,79	1,23	19	3,16	1,10	0,407
Гд-ИгА1/ИгА	31	4905,12	6692,2	19	3729,16	2530,77	0,960
ИгА/С3	31	2,05	1,0	19	2,58	0.82	0,067

Както става ясно от таблица 5-29, сигнификантна зависимост между серумните концентрации на Гд-ИгА1, ИгА, Гд-ИгА1/ИгА, ИгА/С3 и IgA, и прогресия на болестта, на базата на еГФР през годините, не бе установена. Това предполага, че посочените маркери не могат да се асоциират като евентуални предиктори на хода на болестта.

5.6.6 Серумни нива на BAFF при пациенти с ИгАН и здрави контроли

В клетката преминава през последователен процес на узряване, важна част от придобития имунитет, за да се стартира процес на синтез на антитела към чужди антигени. Тя притежава способността да се диференцира в плазматична клетка (плазмобласт), с кратък живот, както и в плазма клетка с дълъг живот, отговорна за продукцията на имуноглобулини. В-клетъчния активиращ фактор (B-cell activating factor, BAFF) и пролиферация-стимулиращ лиганд (proliferation-inducing ligand, APRIL), играят ключова роля, както върху Т-клетъчния зависим, така и върху Т-клетъчния независим стимулиращ сигнал върху В клетката, за да започне продукцията на ИгА – вече от продуциращата ИгА+ В клетка. *In vitro* проучвания демонстрират, че култивирани В клетки, от пациенти с ИгА, при стимулация с APRIL и BAFF започват повишена продукция на Гд-ИгА1. На фона на тези резултати, както и големия брой клинични изпитвания на медикаменти, целящи блокирането на BAFF и APRIL, ние изследвахме серумните им концентрации сред 50 пациенти с ИгАН и 30 здрави контроли. Резултатите не установиха сигнификантно по-високи стойности на BAFF и APRIL сред пациентите с ИгАН, Фигура 36.

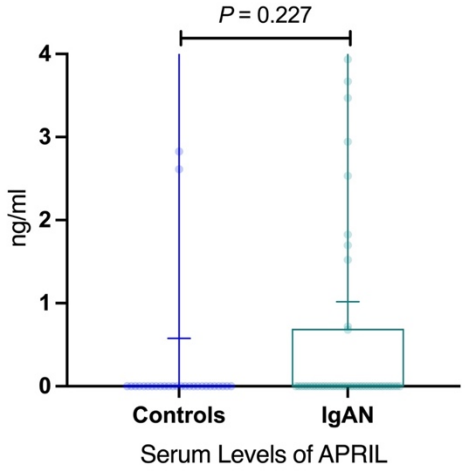


Фигура 36 Серумни нива на BAFF при пациенти с ИгАН и здрави контроли

5.6.7 Серумни нива на APRIL при пациенти с ИгАН и здрави контроли

APRIL също е от изключително важно значение за диференциацията на В клетката в плазма клетка, чрез свързването с TACI и/или BCMA.[182,183] Както Гд-ИгА1, така и анти-Гд-ИгА1 антитела се продуцират от плазма клетките, разположени в лигавицата, като е доказано, че APRIL води до стимулиране на В клетката в ИгА продуцираща. *In*

vitro проучвания демонстрират, че култивирани В клетки, от пациенти с ИгА, при стимулация с APRIL резултат е повишена продукция на Гд-ИгА1. Познавайки ключовата роля на BAFF и APRIL в продукцията на Гд-ИгА1, както и автоантителата насочени с/у Гд-ИгА1, логично е да се търсят терапевтични варианти насочени към блокирането им. Редица предклинични и клинични проучвания целят да установят ефективността от инхибицията на BAFF и APRIL. Няколко клинични проучвания сочат по-високи серумни нива на BAFF и APRIL сред пациенти с ИгАН (49,76,84,85). Установява се и връзка между серумната концентрация на APRIL и тежестта на ИгАН, както хистологично, така и клинично. Ние не установяваме по-високи серумни концентрации на APRIL сред пациентите с ИгАН, Фигура 37.



Фигура 37 Серумни нива на APRIL при пациенти с ИгАН и здрави контроли

5.7 Оценка на ефективността от проведените терапевтични протоколи

За да се оцени ефективността от проведените терапевтични протоколи, пациентите са разделени в седем групи в зависимост от прилаганото лечение: поддържаща терапия; АСЕ-инхибитори/АРБ; кортикостероид; комбинация АСЕ-инхибитори/АРБ и кортикостероид; комбинация с кортикостероид и циклофосфамид; комбинация кортикостероид и азатиоприн; комбинация кортикостероид, циклофосфамид, след което азатиоприн. Под „поддържаща терапия“ дефинираме: корекция на рискови фактори влияещи върху прогресията на болестта, промяна в качеството на живот, добър контрол на артериалното налягане с медикамент различен от АСЕ-инхибитори и/или АРБ. За да се оцени ефективността от проведените терапевтични схеми се сравни

прогресията на болестта в седемте групи. Прогресията се дефинира по два способа: удвояване на стойностите на серумния креатинин, от една страна , и от друга - влошаване в стадия на ХБЗ по KDIGO, базиран на , при проследяване на пациентите за период от 69±29,19месеца. Друг основен маркер за оценка на резултат от лечение, използван в литературата и препоръките за лечение на ИгАН, е и 24/часовата протеинурия. Ето защо допълнително се оцени степента на протеинурия в хода на терапията за всяка една група. Проведеният непараметричен анализ демонстрира следните резултати:

5.7.1 Лечение с ACEi/ARB

Лечението с ACEi/ARB, при пациентите с ИгАН, е заложено като стандарт според препоръките за добра клинична практика на KDIGO, при всички протеинурични пациенти, независимо от това дали имат или не хипертония. Сред проследената от нас популация, терапия с ACEi/ARB е приложена при 92 (73,6%), а съответно 33 (26,4) не са лекувани с тези медикаменти, по различни причини. Лечението с ACEi/ARB не е предпочетено поради намалена еГФР под 30мл/мин, непоносимост или лабораторни данни за хиперкалиемия. За да оценим ефективността от лечението с тази група, проведохме непараметричен корелационен анализ. Установи се статистически достоверна зависимост между липсата на прогресия на болестта и лечението с ACEi/ARB, сочещо че при 38 от болните лекувани с тези медикаменти не се установява прогресия на болестта, Таблица 5-33.

Таблица 5-33 Зависимост между прогресията на болестта и лечението с ACE.

Показател	Честота	Лечение с ACE		P
		Не	Да	
Прогресия на болестта на базата на ГФР през годините	n	15	38	0,05
	%	51,7	44,2	
Прогресия на болестта на базата на удвояване стойностите на серумния креатинин	n	9	13	0,099
	%	30,0	14,4	

5.7.2 Лечение само с кортикостероид

Терапевтичните схеми при пациентите с ИгАН се променят изключително интензивно през последните няколко години. Лечението с кортикостероид е дискутабилно. Последните препоръки за добра клинична практика на KDIGO от 2021година съветват добавянето на кортикостероид при пациенти с ИгАН да бъде обсъдено, след 90 дневен прием на ACEi/ARB и персистираща протеинурия над 1г/дневно. Поради установените ползи от терапията с ACEi/ARB, доказаният ренопротективен и антипротеинуричен ефект, сред проследените от нас пациенти, броят на болните, при които е провеждана терапия само с кортикостероид, без ACEi/ARB или друг имуносупресор, е нисък. 78 (62,4%) от болните е приложено лечение с кортикостероид, съответно при 47 (37,6) не е приложено. От проведени анализ не се установи статистически достоверна зависимост между прогресията на болестта и лечението с кортикостероид, Таблица 5-34

Таблица 5-34 Зависимост между прогресията на болестта и лечението с КС.

Показател	Честота	Лечение с кортикостероид		P
		Не	Да	
Прогресия на болестта на базата на ГФР през годините	n	17	37	0,130
	%	37,0	52,1	
Прогресия на болестта на базата на удвояване стойностите на серумния креатинин	n	8	15	0,813
	%	16,7	20,3	

5.7.3 Лечение с кортикостероид и ACEi/ARB

Комбинирана терапия с ACEi/ARB+кортикостероид е приложена при 24 (19,2) пациенти. Прогресията на болестта на базата на GFR през годините корелира статистически достоверно с проведеното лечение включващо 7 варианта: поддържаща терапия, лекувани само с ACEi/ARB, лекувани с КС, КС+ ACEi/ARB, КС+Азатиоприн, КС+Циклофосфамид и КС+Циклофосфамид+Азатиоприн. Зависимостта се изразява в по-висок относителен дял на лекуваните с ACEi/ARB +КС при нямащите прогресия и по-висок процент на лекуваните с КС+Циклофосфамид при имащите прогресия, Таблица 5-35.

Таблица 5-35 Зависимост между приложената терапия и прогресия на болестта на базата на GFR през годините.

Терапия	Честота	Прогресия на болестта на базата на еГФР през годините		
		Не	Да	
„Поддържаща т-я“	n	8	7	0,962
	%	12,7	13,0	
Само с АСЕ	n	19	10	0,146
	%	30,2	18,5	
Само с КС	n	2	1	0,661
	%	3,2	1,9	
ACEi/ARB +КС	n	15	4	0,017
	%	23,8	7,4	
КС+азатиоприн	n	4	3	0,874
	%	6,3	5,6	
КС+циклофосфамид	n	12	26	<0,001
	%	19,0	48,1	
КС+азатиоприн+циклофосфамид	n	3	3	0,846
	%	4,8	5,6	

Проведеният статистически анализ относно наличието на зависимост между прогресия на болестта на базата на удвояване стойностите на серумния креатинин и същата терапия със 7 варианта не установи сигнификантна такава, Таблица 5-36.

Таблица 5-36 Зависимост между приложената терапия и прогресия на болестта на базата на удвояване стойностите на серумния креатинин.

Терапия	Честота	Прогресия на болестта на базата на удвояване стойностите на серумния креатинин		P
		Не	Да	
„Поддържаща т-я“	n	12	4	0,101
	%	12,1	17,4	
ACEi/ARB	n	26	4	
	%	26,3	17,4	
КС	n	2	1	
	%	2,0	4,3	
КС+ ACEi/ARB	n	21	1	
	%	21,2	4,3	
КС+Азатиоприн	n	7	0	
	%	7,1	0,0	
КС+Циклофосфамид	n	27	11	
	%	27,3	47,8	
КС+Циклофосфамид+Азатиоприн	n	4	2	
	%	4,0	8,7	

5.7.4 Лечение с кортикостероид и циклофосфамид

Добавянето на циклофосфамид към терапията с кортикостероид е изключително дискутабилна при пациентите с ИгАН, като резултатите според различните клинични проучвания е разнородна. Ето защо препоръките се фокусират върху индивидуалния подход при всеки болен, строга оценка на тежестта на изява на болестта и

хистологичния резултат. Сред изследваната от нас популация, комбинация кортикостероид + циклофосфамид е приложена при 15 (12%) от пациентите. Резултатите сочат статистически достоверна зависимост между прогресията на болестта и лечението с кортикостероид + циклофосфамид, като е по-висок процент на лекуваните с КС+Циклофосфамид при имащите прогресия, Таблица 5-35.

5.7.5 Лечение с комбинация с кортикостероид и азатиоприн

Комбинацията кортикостероид + азатиоприн е приложена при 42 (33,6%). Сигнификантна зависимост се установява между прогресия на болестта на базата на еГФР през годините и лечението с азатиоприн – статистически значимо повече са лекуваните с този медикамент, но същият вид лечение не корелира с показателя прогресия на болестта на базата на удвояване стойностите на серумния креатинин, Таблица 5-37.

Таблица 5-37 Зависимост между прогресията на болестта и лечението с Азатиоприн

Показател	Честота	Лечение с Азатиоприн		P
		Не	Да	
Прогресия на болестта на базата на ГФР през годините	n	28	26	0,011
	%	37,3	63,4	
Прогресия на болестта на базата на удвояване стойностите на серумния креатинин	n	16	7	0,809
	%	20,0	17,1	

Прогресията на болестта на базата на ГФР през годините и на базата на удвояване стойностите на серумния креатинин не са в сигнификантна зависимост с проведената терапия включваща три варианта: поддържаща терапия, лекувани само с ACEi/ARB и лекувани с КС и азатиоприн, таблица Таблица 5-38, Таблица 5-39.

Таблица 5-38 Зависимост между приложената терапия и прогресия на болестта на базата на GFR през годините.

Терапия	Честота	Прогресия на болестта на базата на ГФР през годините	P

		Не	Да	
„Поддържаща т-я“	n	8	7	
	%	25,8	35,0	
Лекувани само с ACEi/ARB	n	19	10	0,721
	%	61,3	50,0	
Лекувани с КС+Азатиоприн	n	4	3	
	%	12,9	15,0	

Таблица 5-39 Зависимост между приложената терапия и прогресия на болестта на базата на удвояване стойностите на серумния креатинин.

Терапия	Честота	Прогресия на болестта на базата на удвояване стойностите на серумния креатинин		P
		Не	Да	
Поддържаща терапия	n	12	4	
	%	26,7	50,0	
Лекувани само с АСЕ/АРБ	n	26	4	0,362
	%	57,8	50,0	
Лекувани с КС+Азатиоприн	n	7	0	
	%	15,6	0,0	

5.7.6 Ефект от прилаганите терапевтични режими и степента на протеинурия

Статистически достоверна зависимост между приложената терапия (включваща 7 варианта: „поддържаща терапия“; с ACEi/ARB; с кортикостероид; комбинация с ACEi/ARB и кортикостероид; комбинация кортикостероид и циклофосфамид; комбинация кортикостероид и азатиоприн; комбинация кортикостероид,

циклофосфамид, след което азатиоприн) и степента на протеинурията на първа година, сравнено с нивото на протеинурия при поставяне на диагнозата - не бе установена, Таблица 5-40.

Таблица 5-40 Зависимост между приложената терапия и отговор (протеинурията на първа година, сравнено с нивото на протеинурия при поставяне на диагнозата).

Терапия	Честота	Отговор		P
		Не	Да	
Поддържаща терапия	n	3	11	
	%	15,8	11,8	
АСЕ/АРБ	n	6	22	
	%	31,6	23,7	
КС	n	1	2	
	%	5,3	2,2	
КС+АСЕ/АРБ	n	4	14	0,605
	%	21,1	15,1	
КС+Азатиоприн	n	0	8	
	%	0,0	8,6	
КС+Циклофосфамид	n	5	30	
	%	26,3	32,3	
КС+Циклофосфамид+Азатиоприн	n	0	6	
	%	0,0	6,5	

6 Обсъждане

ИгАН е гломерулонефритът с най-висока честота по света и водеща причина за хронично бъбречно заболяване и бъбречна недостатъчност. Новостите и научния интерес към болестта през последните години е изключителен. Въпреки високата честота, патогенезата на болестта остава все ненапълно изяснена, а терапевтичните режими и препоръки имат ондулиращ ход. Настоящият дисертационен труд е с голяма значимост предвид високата честота на пациентите, диагностицирани с това заболяване и в нашата страна. Получените резултати „хвърля светлина“ върху епидемиологичните, клиничните и морфологичните характеристики сред българската популация. Факт е, че Jean Berger описва болестта през 1968 и една от последните му статии "Worldwide Perspective of IgA Nephropathy“ – “Световни перспективи за ИгА нефропатия”, публикувана през 1988, включва споделени данни от българския нефролог, изследовател и автор на редица статии за ИгАН – проф. Беловеждов, данни от 1984.[184] Това е една от последните научни статии, включваща епидемиологични данни за българската популация. Друг бележит автор, споделящ научния и професионалния си опит във връзка с ИгАН, е проф. Киперова, със защитаването на дисертационен труд през 1990г. Този дълъг период категорично демонстрира необходимостта от осъвременяване на данните сред българската популация, предвид новите познания, класификации и препоръки за лечение на болестта.

Доказателство за актуалността на темата е и изключително високият брой клинични изпитвания, провеждащи се през последните години, в търсенето на специфична терапия (активните клинични изпитвания до юни 2024 години е около 22, приложение 1). Научната работа представя данни, базирани на проследяване на пациентите в период между 7 и 10 години (средно 69,6±22,19 месеца), което ни позволява да оценим задълбочено прогресията на болестта, провежданите терапевтични режими и категорично да заявим необходимостта от специфично лечение и индивидуален подход.

Проведеният ретроспективен моноцентричен анализ обхваща период от 10 години, от 2010 г. до 2020 г., и включва 125 пациенти с биопсично потвърдена диагноза – ИгАН, като всички пациенти са диагностицирани, биопсирани и проследявани от екипа на клиника по нефрология, УМБАЛ „Александровска“. Основни цели на нашето изследване са: да изучим епидемиологията на ИгАН, да разберем клиничната презентация, да установим фактори влияещи върху тежестта на заболяването, да

идентифицираме потенциални рискови фактори за прогресия и да оценим диагностичната и прогностичната роля на нови биомаркери. Изследването оценява използваните терапевтични режими, като дава възможност да се проследи и еволюцията на болестта на 1,3,5,7 година, след поставяне на диагнозата. Получените резултати дават възможност за актуализиране на научната информация сред българската популация.

ИгАН засяга и двата пола, като много клинични проучвания сочат значителен превес в честотата за мъжки пол. Нашите данни установената по-висока заболеваемост сред мъжете (70,4%), съотношение мъже : жени 2,4:1 (мъже 88, жени 37), както и изключително младата възраст на засегнатите (средна възраст 35,94 ± 11,91). Тези резултати припознават типичния профил на пациентите с ИгАН. В емблематични проучвания включваща пациенти с ИгАН, като VALIGA и OXFORD, отново преобладава мъжкият пол, съответно 73% и 72%. Това значително превъзходство в честотата подчертава възможността за хормонално или генетично влияние върху развитието на ИгАН. Проучвания сочат, че тестостеронът може да увеличи продукцията на Гд-ИгА1. Освен това, генетични различия в регулаторни гени, свързания с имунния отговор също могат да допринесат за половото различие в честотата на заболяването. Въпреки установената по-висока честота сред мъжете, ние не установяваме корелационна зависимост между пола и прогресията на болестта. Тези данни се потвърждават и от други автори, не откриващи връзка между пола и по-тежкото протичане на болестта при болните с ИгАН. Интересен факт е, че авторите сочат по-добър клиничен ход сред жените, при които е поставена диагнозата ОСГС или е доказан мембранозен гломерулонефрит, сравнено с мъжете, но не откриват разлика между двата пола при ИгАН. Данните също така установяват средна възраст на пациентите 35,94±11,91, както и най-висока честота (31) на болните във възрастовия интервал 18-29 години. Описаните епидемиологични характеристики още веднъж подчертава важността на научния труд, тъй като засегнатите са именно млади, пациенти в активна възраст, диагностицирани с хронично заболяване, имащо прогресивен ход.

Клинично ИгАН най-често се проявява с нефритен синдром: хематурия, артериална хипертония, олигурия, нискостепенна протеинурия. Типичен белег е асимптомната макроскопската хематурия, срещаща се в 40-50% от случаите, като първа изява на болестта. Много характерно е епизодът на макроскопската хематурия да се прояви в хода на инфекция на горни дихателни пътища, включително тонзилит или фарингит, много по-рядко след инфекция на отделителната система или гастроинтестиналния

тракт. Друг типичен симптом е лошият контрол на артериалното налягане, като при около 5% от пациентите първа изява може да е малигнена хипертония. В най-тежките случаи (по-малко от 10%), болестта може да се прояви под формата на остър гломерулонефрит, с клиниката на остра бъбречна увреда и недостатъчност. Системните симптоми са неспецифични, включват отпадналост, умора. При изследваната от нас популация от болни, вторична артериална хипертония се установява при 64,8% (81; мъже 62, жени 19). Чести гърлени инфекции, предхождащи епизод на хематурия, се установява при 37 (29,6) от болните. Хематурия (макроскопска и/или микроскопска) се наблюдава при 96%, а епизод на макроскопска при 50 (40%). Средната стойност на протеинурия е 1,34 ± 1,16г/24часа. Посочените резултати потвърждават характерните първи симптоми на болестта и сред проследените от нас болни, а именно: незадоволителен контрол на артериалното налягане, хематурия и умерена протеинурия. Трябва да се обърне внимание именно на данни за умерена протеинурия, а не нискостепенна такава. Това се асоциира с по-тежък клиничен ход и основен рисков фактор определящ прогресия на болестта.

През 2021 година KDIGO публикува последни актуални препоръки за добра клинична практика при лечение на ИгАН.[120,185] Трябва да се подчертае, че през последните години, когато се обсъжда ИгАН, често актуалните препоръки губят своя съвременен поглед много скоро поради изключително големите новости и търсенето на нови терапевтични възможност. Освен важността на поддържаща терапия, както и корекция на рисковите фактори, като тютюнопушене, обезитет, също така е обърнато и специално внимание на дългогодишна дискусията относно провеждането на тонзилектомия. Заключението е : „Тонзилектомия не се препоръчва за лечение на ИгАН“.[120,185] При рецидивиращи тонзилити, преценката за провеждане на манипулацията е според създадените национални напътствия. Насочва се вниманието и към няколко клинични проучвания в Япония, сочещи изключително добър резултат и постигането на пълна клинико-лабораторна ремисия след провеждането на тонзилектомия и пулс терапия с кортикостероид.[186,187] Подобни клинични проучвания, сред европеидната раса, не установяват положителен ефект върху бъбречната функция и прогресията на болестта, след провеждане на манипулацията.[188] При проследените от нас пациенти, препоръчана и проведена тонзилектомия се наблюдава само при 9. Поради малкия брой на случаи, не може да се направи статистически коректно заключение.

Проследените параметри, сред пациентите с ИгАН, са: хемоглобин, серумен креатинин, еГФР, пикочна киселина, холестерол, триглицериди, общ белтък, албумин, протеинурия, уринен седимент. Средна стойност на серумния креатинин е 125,71 ± 67,83, съответно изчислената средна стойност на еГФР 61,8мл/мин, при поставяне на диагнозата. Това отговаря на II стадий ХБЗ по KDIGO. Сравнено с други две големи проучвания включваща пациенти с ИгАН сред европеидната раса, нашите данни сочат значително по-ниска стойност на еГФР при поставяне на диагнозата, съответно 83 мл/мин при OXFORD Study и 73 мл/мин при VALIGA. „Червена лампа“ за значимостта на скринингови програма, както и необходимостта от повишаване на информираността на пациентите, е високия брой на болни 64 (51,2%) с еГФР под 60мл/мин, при поставяне на диагнозата. Фактът, че при повече от половината от пациентите, при поставяне на диагнозата, се установява и редукция на еГФР с ½ от нормалните стойности (ГФР 120мл/мин), категорично сочат за забавена диагностика. Това води след себе си и очакваните белези за хроничност, склероза от ПББ, данни за напредналост на болестта. При съпоставянето на данните ни и с други проучвания, включващи пациенти с ИгАН в Китай и Япония, съответно Zeng et al и Katafuch et al, разликата е още по-голяма, в негативен аспект. Авторите сочат средна стойност на еГФР - 85мл/мин от Zeng et al и 82мл/мин от Katafuch, при поставяне на диагнозата. По-ниската еГФР, сред изследваната от нас популация, съответно по-напредналия стадий на ХБЗ при поставяне на диагнозата, се базира на комбинация от фактори. Това може да се дължи на липсата на скринингови програми в страната, както и продължителния период между първата проява на симптомите и провеждането на ПББ – 24,22 ± 32,9 месеца. Тук отново ще подчертаем, че най-честият симптом, сред изследваната популация, е наличието на артериална хипертония. Диагноза, останала най-вероятно дълго време неразпозната, или лекувана под заключението есенциална, въпреки младата възраст на пациентите. Таблица 6-1 съпоставя нашите данни и тези, публикувани в едни от най-значимите трудове обхващащи пациенти с ИгАН в Европа и Азия. Получените от нас резултати и посочените клинични проучвания са сходни относно: възрастта на пациентите, по-високата честота сред мъжкия пол, средната стойност на протеинурия, периодът на проследяване, както и процентът болни, при които се наблюдава прогресията на болестта (18,4%), Таблица 6-1.

Таблица 6-1 Сравнение между клинико/патологични характеристики сред пациенти с ИгАН, описани в настоящия научен друг и други големи клинични проучвания

	НАСТОЯЩ НАУЧЕН ТРУД	OXFORD[189] STUDY	VALIGA[190] COHORT (ЕВРОПА)	ALAMARTINE ET AL.[191] (ФРАНЦИЯ)	ZENG ET AL.[192] (КИТАЙ)	KATAFUCHI ET AL. [193] (ЯПОНИЯ)
Брой пациенти (n)	125	265	1147	183	1026	702
Възраст (години, mean)	35.94	30	36	38	34	30
Мъже (%)	70.4	72	73	74,9	50	42
Протеинурия (g/day)	1.34	1.7	1.3	1.2	1.3	0.9
S Cr (µmol/l)	126.7					
eГФР (mL/min/1,73 m^2)	62	83	73	72	85	82
MEST lesions %						
M1	34.2	80	28	21	43	12
E1	9	42	11	14	11	42
S1	48.4	45	70	54	83	79
T1 and T2 (T2)	55.5 (9.7)		21 (3.6)	30 (10)	27.3 (3.3)	30 (12)
C1	14.2		11	5	48	63
Период на проследяване (месеци)	69.6	65	56	77	53	62
ACEi/ARB (%)	59.4	74	86	65	89	37
Имуносупресия (%)	38.4	29	46	30	31	32
Дефиниция на прогресия	Удвояване на S Cr	50 % ↓ eГФР или ХБЗ V	50 % ↓ eГФР или ХБЗ V	Удвояване на S Cr или ХБЗ V	50 % ↓ eГФР ил ХБЗ V	ХБЗ V
Прогресия (%)	18.4	22	16	20	15.5	12

Едва при 7 пациенти (5,6%) болестта се проявява с високостепенна протеинурия над 3,5г/24часа, като при 4 от тях се достига до терминален стадий бъбречна недостатъчност в рамките на 3 години, при двама - в рамките на 5. Само при 1 от болните, с високостепенна протеинурия, не се наблюдава прогресия на болестта, а стабилна бъбречна функция – стадий ХБЗ II по KDIGO в рамките на 7 годишно проследяване. В литературата процентът сред болните с ИгАН, при които болестта се проявява с нефрозна протеинурия, варира между 5 и 20%, като категорично това се счита за лош прогностичен белег.[194] Въпреки че броят на проследените от нас болни с високостепенна протеинурия е малък, ясно се вижда лошият клиничен ход и прогресията до терминален стадий на ХБЗ сред тази група от пациенти.

На този етап диагнозата ИгАН може да бъде поставена само след провеждането на ПББ. Заболяването може да доведе до всяка една от гломерулните увреди, типични за пролиферативните гломерулонефрити, наблюдавани на светлинна микроскопия. В ранните стадий на болестта може дори да няма промяна в структурата на гломерула. Най-често се среща огнищна (засягаща по-малко от 50% от гломерулите) или дифузна (>50% от гломерулите) мезангиална пролиферация, както и увеличаване на мезангиалния матрикс. В някои случаи лезиите се характеризират не само с промени в областта на мезангиума, но може да се наблюдава ендотелна пролиферация или левкоцитна инфилтрация, водещо до нарушаване на целостта на капилярния лумен и/или неговата облитерация. С времето тези възпалителни процеси в гломерула водят до огнищна гломерулна склероза, която не може да бъде разграничена от първичната форма на ОСГС, освен след провеждането на имунофлуоресцентно изследване. При пациентите с най-тежка форма на ИгАН, от хистологичното изследване, се наблюдава формирането на полулуния поради обширното разрушаване на капилярните бримки. Напредналите хронични лезии се характеризират с гломерулна склероза, белези за тубулна атрофия, интерстициална фиброза. Дали хистологичните промени дават възможност да се оцени риска от прогресия на болестта се изследва от много години. Ето защо в литературата могат да се срещнат различни хистологични класификации: класификация на Lee, класификация на Haas и други. На този етап е прието светлинно микроскопските промени, наблюдавани при ИгАН, да се оценяват по „Класификация на Oxford – MEST-C“ скалата за оценка на ИгАН. При всички пациенти, включени в този научен анализ, ПББ е проведена в клиниката, а материалът първоначално е класифициран по Hass. С оглед всички световни препоръки, както и приемането на класификацията по Oxford – MEST-C за златен стандарт от 2009 година, при разглеждането на биопсия с резултат ИгАН, всички резултати са прекласифицирани и по двата способа. Според класификацията по Haas, най-голям е делът на пациентите с хистологичен резултат – огнищно-сегментен склеротичен гломерулонефрит, 44 (35,2%). Причината за това е именно напредналия стадий на ХБЗ, при голяма част от пациентите, описан по-горе, данни за намалена еГФР. На второ място се подрежда -– дифузен пролиферативен гломерулонефрит, наблюдаван при 30 (24%), след което 28 (22,4%) – огнищно-сегментен пролиферативен гломерулонефрит. При 19 (15,2%) от пациентите е установен ИгАН - с минимални хистологични промени. Именно тези болни имат най-добър клиничен ход, тъй като степента на протеинурия е ниска, бъбречната функция е запазена и са подходящи за симптоматична терапия. Очаквано най-нисък е делът на

болните с хистологичен резултат – напреднал склеротичен гломерулонефрит 4 (3,2%). Нашите резултати от анализа на материала от ПББ класифицирани по Oxford-MEST-C е сравнен с тези, описани в литературата от големи проучвания сред пациенти с ИгА е Европа и Азия, Таблица 6-1. Вижда се, че има както сходство, така и разлики, естествено отново базиращи се на забавянето от поставянето на диагнозата и първите клинични прояви. Факт, който обяснява по-високия процент на тубулни лезии и склеротични промени в нашата кохорта, както и по-малкия брой на активни лезии – типичната мезангиална пролиферация и/или ендотелна пролиферация. Както стана ясно светлинно-микроскопските лезии при ИгАН не са специфични, могат да бъдат наблюдавани и при други гломерулонефрити, нямат строг патогномоничен белег. Ето защо, за да поставим диагнозата ИгАН е ЗАДЪЛЖИТЕЛНО провеждането на имунофлуоресцентна микрокопия. Имунофлуоресцентното изследване дава положително предимно и доминиращо оцветяване за ИгА, сравнено с ИгГ и ИгМ. Отлаганията са предимно в мезангиума, въпреки че в някои от случаите, предимно по-тежките, може да се наблюдава и светене в областта на капилярите. Винаги ИгА доминира, но може да се наблюдава и отлагане на ИгМ и ИгГ. Ние наблюдаваме отлагане на ИгМ и/или ИгГ при 30 (24,8%) пациенти. Трябва да се обърне внимание и на високия процент на отлагане на С3 в мезангиума 109 (90,8%) , което потвърждава участието на системата на комплемента в патофизиологичните механизми на болестта. Такива данни се разкриват и от други автори, които свързват степента на отлагане и като прогностичен фактор за по-тежко протичане на болестта. Нашите данни установяват корелация между отлагането на С3 и прогресията на болестта (p=0,05).

Преследвана утопия, през последните години, е желанието да се даде ясна прогноза на болестта, още при поставяне на диагнозата с провеждането на ПББ. Това се илюстрира с редица клинични проучвания, имащи за цел оценката на параметри, влияещи върху клиничния ход на болестта. Това води до използването и на калкулатори за оценка на риска - https://qxmd.com/calculate/calculator_499/international-igan-prediction-tool-at-biopsy-adults. В следващия абзац ще разгледаме оценените от нас фактори върху прогресия на ИгАН. Знаем, че дългогодишната артериална хипертония е самостоятелен рисков фактор за бъбречна увреда. В настоящия научен труд изследвахме връзката между анамнезата за незадоволителен контрол на артериалното налягане при пациенти с ИгА, както и установената такава, и връзката с хистологичните промени. Такава зависимост не бе установена, най-вероятно поради фактът, че промените в съдовете не

са включени в двете класификации - по Haas и Oxford. Допълнителен анализ установи корелационна зависимост между наличието на артериална хипертония и описаните хистологични промените в артериолите. Тези данни поставят въпроса за бъдещи дискусии, дали не трябва да се добавят и съдовите промени, като самостоятелен фактор към MEST-C, оценяващ прогресията на болестта. Серумният креатинин и изчислената еГФР са най-широко използвания показател за оценка на бъбречната функция. Проведеният корелационен анализ показва, че пациентите с повишени стойности на серумния креатинин имат повече склеротични гломерули. Установява се и връзка между повишените стойности на серумния креатинин и ехографските данни за напреднал дифузен бъбречен процес. Тези данни за очаквани и описани в литературата, но потвърдени и от нас.

Прогресията, в степента на бъбречна увреда сред пациентите с ИгАН , варира значително сред различните популация и е огромно предизвикателство пред лекуващия. Изключително трудно е да се предвиди при кои пациенти се очаква влошаване на ХБЗ, както и колко бързо това ще настъпи. Посочваме три примера, които илюстрират това. Норвежкият регистър за бъбречно биопсирани представя данните от проследяването на 145 пациентите с ИгАН, протеинурия <1 г/ 24 часа и еГФР>60мл/мин при поставяне на диагнозата, а средно болните са проследени за период от 22 години. При 19% се установява ≥ 50% намаляване на еГФР, като при 4 - ХБЗ – терминален стадий (1). При 29% се установява клинична ремисия (еГФР ≥60мл/мин, без данни за хематурия и микроалбуминурия, артериално налягане <140/90). Проучването не установява маркер, които да установи рискът от прогресия. Второто проучване е от Испания, включващо 141 пациенти, при които се установява нискостепенна протеинурия при изявата на болестта, като само при 3,5% от пациентите се установява >50% увеличаване на стойностите на серумния креатинин. Болните са проследени са среден период от време 9 години и нито един не е достигнал до диализа. Третото проучване – VALIGA е с период на проследяване от 7 години, включва 1130 болни, от 14 европейски държави, със средна стойност на протеинурията 1,2г/241аса и еГФР74мл/мин (22). Данните сочат, че при ¼ от пациентите се достига до терминален стадий на хронична бъбречна увреда или до 50% намаляване на еГФР. Големите различия между тези три проучвания подчертават колко важно е да се установят пациентите в риск от прогресия, както и да бъдат лекувани правилно. Потвърден е голям брой от клинични и хистологични данни за определяне риска от прогресия, при поставяне на диагнозата, но не е изследвана връзката им в

насока избор от лечение. На този етап не съществува валидиран прогностичен серумен или уринен биомаркер, освен еГФР и протеинурията. Нашите данни сочен, че серумният креатинин корелира с по-висока честота на склеротични промени, а по-високата степен на протеинурия с напредналите склеротични промени и наличието на полулуния. Установена е връзката между хипертонията (10), напредналата възраст, затлъстяването, дислипидемията с лошата прогноза на болестта, но те не са директно свързани с хистологичните промени, както и не са свързани с риска от намаляване на бъбречната функция. На този етап единствените маркери, които могат да бъдат използвани за оценка на прогресията на ИгАН, са еГФР и протеинурията (20). Трябва да се отбележи, че дори персистираща нискостепенна протеинурия (между >0.5 и <1.0г/24часа) може да се асоциира с прогресия. Това ясно се демонстрира от двете големи проучвания UK RaDaR IgA и VALIGA. Друго изследване, имащо потенциал да оцени прогнозата при ИгАН, е именно наличието на хематурия. Интересен факт е, че макроскопската хематурия се асоциира с по-нисък риск от прогресия на болестта, но тези данни могат да се дължат на фактът, че това е по-честа изява на болестта при деца, а при възрастни е симптом, които поради уплахата, „водят“ пациентът на преглед. Тук трябва да се обърне внимание, че рецидивиращата макроскоспка хематурия е лош прогностичен признак. Нашите данни потвърждават това твърдение, с установяването на корелационна зависимост между установени епизоди на макроскопска хематурия и прогресия на болестта.

Полът също може да влияе на прогресията на болестта. Някои проучвания показват кратък период до достигане на краен стадий бъбречна увреда и/или удвояване на стойностите на серумния креатинин сред мъжкия пол. В проучване на Hwang et al. (2013) се установяват по-високи нива на протеинурия и по-бърз темп на намаляване на еГФР сред мъжете. Това може да се дължи на различията в имунния отговор и възпалителните процеси между двата пола, както и на различни хормонални влияния. Нашите резултати не установяват зависимост между полът и прогресията на болестта.

Основен акцент на настоящия научен труд е изследването на биомаркери при ИгАН. Както беше подчертано, в основата на патогенезата на ИгАН е именно наличието на Гд-ИгА1, както и образуването на циркулиращи имунни комплекси и тяхното отлагане в бъбречния мезангиум. Ето защо настоящото проучване изследва серумни нива на Гд-ИгА1, ИгА, С3, , Гд-ИгА1/ИгА, ИгА/С3, BAFF и APRIL, според съответните специфичните методи, подробно описани в секция - „материали и методи“. Серумните нива на имуноглобулин А, галактозо-дефицитните ИгА1 и съотношението ИгА/С3 са

обещаващи маркери за неинвазивна диагностика и прогноза на клиничния ход на болестта. Смята се, че Гд-ИгА1 са в основата на патогенезата на болестта и ключ към специфична терапия, което е и причина за големия научен интерес в изследването им. Получените резултати показват сигнификантно по-високи стойности на серумните нива на Гд-ИгА1, ИгА, ИгА/С3, Гд-ИгА/ИгА сред пациентите с ИгАН сравнено със здрави контроли. Тези данни са описани в литературата [195,196], но се потвърждават за първи път и сред българската популация. Трябва да се отбележи, че въпреки установените статистически значими разлики за четири от посочени пет изследвани маркера, проведения допълнителен ROC анализ на данните показва AUROC крива над 0.7 единствено за Гд-ИгА1. Това заключва висока диагностична достоверност единствено за серумните нива на Гд-ИгА1, като точността на метода варира в различните проучвания. Нашите данни сочат чувствителност 80%, специфичност 66%. В настоящото изследване представяме данни от проучване, насочено към определяне и на диагностичната стойност на ИгА и ИгА/С3, за първи път сред българската популация. Установихме, че серумната концентрация на ИгА и съотношението ИгА/С3 имат място в диагнозата на ИгАН, но получената чувствителност и специфичност на метода е далеч от търсенето на биомаркер, надежден да замени ПББ при ИгАН. Получените от нас резултати, относно диагностичната стойност на серумната концентрация на ИгА, се потвърждава и от други автори. Atsuko Maeda et al[197] установяват, че микроскопската хематурия, протеинурията и серумните нива на ИгА, както и съотношението на ИгА/С3 са полезни за разграничаването на ИгАН от други първични бъбречни заболявания. Moldoveanu et al.[195] установяват, че серумните концентрации на ИгА са завишени при около половината от изследваните от тях пациенти, но не откриват задоволителен резултат относно диагностичната стойности на този биомаркер. Получените данни относно серумната концентрация на ИгА, като маркер на болестта, са близки до тези описани в литературата, но също така потвърждават необходимостта от допълнителни многоцентрови проучвания, както и продължаването на търсенето на други по-специфични биомаркери, с по-висока чувствителност. Още през 2000г. Yasuhiko et al установява, че серумните нива на ИгА/С3 съотношението може да бъде използвано както за поставяне на диагнозата ИгАН, но също така има и място в прогнозата на болестта.[179] Wen-yu Gong предоставят ясни доказателства, че съотношението ИгА/С3 е валиден диагностичен и прогностичен маркер за диагнозата ИгАН, особено при пациенти с протеинурия по-малко от 1г/ден, но също така потвърждават и нуждата от допълнителни проучвания в тази насока.[198] Относно ИгА/С3 нашите данни сочат

незадоволителност на метода, с по-ниска чувствителност и специфичност от описаната в литературата, най-вероятно поради малкият брой на участниците в изследването.

Разлика в серумните нива на C3 между двете изследвани групи не се установява, което се потвърждава и от други автори. [199,200]

Ключови медиатори в продукцията на Гд-ИгА1, както и стимули за синтеза на автоантитела насочени към Гд-ИгА1, са BAFF и APRIL, като всеки един от тях има изключително важна роля върху преживяемостта и активирането на В клетката, съответно и върху хуморалния имунитет. Голям брой предклинични и клинични проучвания подчертават ключовата роля на BAFF и APRIL в активирането на В клетката, както и последващата продукция на Гд-ИгА1 от ИгА+-В секретиращата плазма клетка. Завишени серумни нива на BAFF и APRIL са наблюдавани сред пациенти с ИгАН, както и корелация между тежестта на болестта и тяхната серумна концентрация. На тези данни се базират и изключително големия брой на клинични проучвания с медикаменти целящи инхибията на BAFF и APRIL. Нашите данни не установяват завишени серумни нива на BAFF и APRIL сред пациентите с ИгАН, сравнено със здрави контроли.

Освен диагностичната роля на посочените биомаркери, настоящият научен труд цели да оцени и тяхната прогностична. Със средна продължителност на проследяване на пациентите от 69 месеца, както и оценка на бъбречната им функция на базата на eGFR и класифициране на стадия на ХБЗ по KDIGO, болните се разпределиха в две групи – „прогресори“/“непрогресори“. Посочените резултати не установяват разлика в серумните нива на нито един от биомаркерите между двете групи. Нашите данни заключват, че Гд-ИгА1, ИгА, C3, ИгА/C3 не са достатъчно надеждни за оценка на прогностичния хода на болестта. Проучвания като тези на Rizk et al. (2019) също не намират силна прогностична стойност за Гд-ИгА1, въпреки че други изследвания предполагат обратното. Тези противоречиви резултати подчертават необходимостта от допълнителни изследвания, за да се уточни ролята на тези биомаркери не само в диагностиката, но и в прогнозирането на хода на заболяването.

Друг основен въпрос, които се разглежда в настоящия научен труд, е оценка на прилаганите терапевтични режими. Значителен брой проучвания подкрепят използването на ACE инхибитори и ARB като първа линия на лечение за пациенти с ИгАН. Настоящият стандарт за лечение на пациентите с ИгАН, с протеинурия над

0,5г/дневно включва блокада на ренин-ангиотензиновата система (РАС) с инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ инхибитор) и/или с ангиотензин рецепторен блокер (АРБ), независимо от това дали пациентът има клинични данни за хипертония.[201] Проучването на Praga et al. (2003) показва, че лечението с тези медикаменти води до значително намаляване на протеинурията и забавяне на прогресията при ИгАН. Това предполага, че тези медикаменти могат да бъдат ефективни при специфични подгрупи от пациенти, но също така подчертава необходимостта от индивидуален подход към терапията. Едва ли може да се дискутират терапевтични схеми при ИгАН и да не спомена клиничното проучване STOP-IgAN[202]. Резултатите описани в STOP-IgAN категорично подчертават плюсовете от прилагането на поддържаща терапия, включваща ACEi/ARB, както и предимствата им над имуносупресивната. Около 1/3 от пациентите с ИгАН, при които е променен диетичния режим, преустановено е тютюнопушенето, проведена е корекция на телесните килограми, се достига до спад на протеинурията, така че болните вече не отговарят на заложените препоръки за лечение с имуносупресивен медикамент (протеинурия над 1г/дневно). Настоящото проучване установява статистически значима ползва в забавяне прогресията на ИгАН сред пациентите, при които е проведена терапия единствено с ACEi и ARB. Сходни резултати са представени и от Barratt et al.[203] Трябва да подчертаем, че положителните резултати от лечението с ACEi и ARB са на фона на продължителен прием на медикаментите, в максимално поносима доза, със стриктно проследяване на лабораторните показатели, както и преценка риска от развитието на хиперкалиемия.

Употребата на кортикостероид при лечението на ИгАН е противоречиво, като има много неясноти, относно оптималната доза, продължителността, както и при кои пациенти. Настоящите препоръки за добра клинична практика от KDIGO предлагат пациентите с ИгАН и протеинурия над 1г/дневно, след проведено 90 дневно лечение с поддържаща терапия, да бъде обсъдено добавянето на кортикостероид към лечението, но само след подробно разглеждане на ползва/риск. Клиничното проучване - The Therapeutic Effects of Steroids in IgA Nephropathy (TESTING), демонстрира полза от лечението с кортикостероид (за период от 6-9 месеца) при пациенти с ИгАН сравнено с плацебо.[128] Резултатите отчитат забавяне в прогресията на болестта, намаляване честотата до терминален стадий бъбречна недостатъчност, както и редукция на честотата на смърт поради бъбречно заболяване. Ние отчитаме забавяне в прогресията на болестта в групата

от пациенти с ИгА, при които е приложена комбинация от кортикостероид и АСЕ/АРБ. Тези данни са в асоциация с терапевтичните схеми описани в това емблематично клинично проучване за ИгАН - TESTING. Pozzi et al. също демонстрират добри резултати от кортикостероидната терапия, при пациенти с високостепенна протеинурия и ИгАН.[204] Въпреки това, дългосрочната употреба носи значителни рискове от странични ефекти, включително стероиден диабет, хипертония, остеопороза, инфекции. Категорично трябва да спомена и установените странични ефекти от проведеното кортикостероидното лечение при пациентите с ИгАН в клиничното проучване TESTING , което демонстрира явен проблем при продължителната употреба на тези медикаменти.[205–207] Ето защо продължава да се търсят по-ефективни терапевтични режими. Настоящото проучване подчертава колко сложен е проблема в избора на терапевтичен подход сред болните с ИгА, както и необходимостта от индивидуална стратегия, съобразена със специфичните нужди на всеки пациенти.

Според някои клинични проучвания, комбинираната терапия кортикостероиди и циклофосфамид показва обещаващи резултати, особено при пациенти с висок риск от прогресия до краен стадий на хронично бъбречно заболяване, при установени полулуния от ПББ, както и наличието на високостепенна протеинурия. [130,131] Клиничните проучвания в Китай потвърждават, че ИгА нефропатията с полулуния се асоциира с лоша прогноза. В проучване, включващо 113 пациенти от осем центъра в Китай, няма значителна разлика в скоростта на прогресия до терминален стадий на ХБЗ между групата, получавала имуносупресивна терапия (комбинирана КС + циклофосфамид), и групата без такова лечение. [132] Установява се обаче, че имуносупресивната терапия намалява риска за развитието на ХБЗ – 5ти терминален стадий при пациентите с полулуния (клетъчни или клетъчно-фиброзни > 50%).[132] Насшите данни сочат най-висок процент на прогресия до термианлен стадий ХБЗ именно в групата от пациенти, при които е провеждано комбинирано лечение с КС и циклофосфамид. Тук трябва да подчертаем обаче, че именно тази комбинация е използвана поради хистологичните данни за активност, наличие на полулуния и/или липсата на ефект от лечение само с КС, както и персистирането на високостепенна протеинурия. Последните насоки на KDIGO - 2021 г. за употребата на циклофосфамид при лечението на ИгАН гласят, че не се препоръчва, освен при бързо прогресиращ ИгАН.

След резултатите, демонстрирани от клиничните проучвания The Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) и EMPA-

KIDNEY, натриево-глюкозен контранспортер-2 (SGLT2) инхибиторите излизат на преден план като потенциален терапевтичен вариант.[208–210] Настоящото клинично проучване не разглежда лечението с SGLT2, тъй като проследяването на пациентите обхваща период преди публикуването на резултатите от посочените по-горе клиничните проучвания. Лечението на ИгАН с SGLT2 е заложено като приоритет на бъдещи научни изследвания сред нашите пациенти.

7 Изводи

1. По-високата честота на ИгАН сред мъжкия пол и ниска средна възраст на изява.
2. Основните клинични прояви на ИгАН включват хематурия, артериална хипертония и умерена протеинурия.
3. Честите гърлени инфекции са предшестващ фактор за епизод на хематурия.
4. Фактори влияещи прогресията на болестта са: степента на протеинурия и степнета на ХБЗ при поставяне на диагнозата.
5. Галактозо-дефицитните-ИгА1 е нов диагностичен биомаркер при ИгАН
6. Съвременната хистологична верификация на ИгАН задължително трябва да е по MEST-C скор системата.
7. Използването на АСЕ/АРБ сред пациенти с ИгА има категоричен положителен ефект в/у всички пациенти с ИгА
8. Режимът - АСЕ/АРБ + кортикостероид при пациенти с ИгАН с клинично и хистологично данни за активност на болестта (протеинурия над 1г/24часа) има най-добър терапевтичен ефект, сравнено с останалите имуносупресивни режими
9. Процентът на прогресията на хроничната ИгА нефропатия е 18,4%, при адекватен диагностично-терапевтичен план
10. Категорична е необходимостта от търсенето на нови терапевтични схеми, индивидуален подход, за да се подобрят клиничните резултатите и качеството на живот на пациенти.

8 Приноси

- Първият в България задълбочен труд за ИгА нефропатия от 34 години.
- Научният труд предоставя цялостен анализ на клиничните и лабораторните характеристики на IgA нефропатията, предоставя ценни епидемиологични данни, които могат да подобрят разбирането на клиничния ход и прогресията сред българската популация.
- Установява темпа на прогресия сред българската популация
- Оценява диагностичната стойност на серумните нива на Gd-IgA1
- Идентифицира повишени нива на IgA, Gd-IgA1/IgA и IgA/C3 при пациенти с IgAN, като потенциален биомаркер
- Изследването фрагментирано оценява мястото и ефективността на прилаганите до момент терапевтични режими и подчертава необходимостта от нови.

9 Препоръки

- Редовен мониторинг и проследяване на всички пациентите с ИгАН с цел забавяне на прогресията на болестта и корекция на всички рискови фактори.
- Доброто познаване и прилагане на терапевтичните режими на KDIGO според активността на ИгА нефропатията, не трябва да изключва индивидуална клинична и терапевтична оценка на всеки отделен случай.
- Необходимо е търсенето на нови терапевтични схеми с оглед високия процент на прогресия, както и липсата на специфична терапия.
- Трябва да се насърчава търсенето на нови биомаркери и внедряването им в практиката

10 Публикации и участия в научни прояви

Публикации:

1. “IgA nephropathy beyond the standart” - „ИгА – нефрит – поглед зад стандарта“ – Ива Костадинова, Мила Любомирова, Борис Богов – списание „Нефрология, диализа и трансплантация“
2. „Clinical and Epidemiological Study of IgA Nephropathy in the Bulgarian population: Insight into Disease Presentation and potential Biomarkers“ -Iva Kostadinova, Mila Lubomirova, Boris Bogov, Ekaterina Kurteva, Dobroslav Kurkchiev, Todor Todorov - Journal of Personalized Medicine, **IF 3.4**
3. Диагностична роля на ИгА и ИгА/С3 при пациенти с ИгА нефропатия – И. Костадинова, М.Любомирова, Б. Богов, Е.Куртева, Д.Кюркчиев, Т.Тодоров, Списание „Нефрология, диализа и трансплантация“

Участия в национални и международни форуми:

1. Национална конференция по нефрология, 2018г. – ИгА нефропатия – настоящ опит и бъдещи перспективи
2. Национална конференция по нефрология, 2021г. – ИгА нефропатия. Нови биомаркери
3. Световен конгрес по нефрология, Банкок, Тайланд, 2023г. – Evaluation of novel biomarkers for IgA nephropathy in the Bulgarian population, **IF 7.1**
4. Световен конгрес по нефрология, Буенос Айрес, Аржентина, 2024г. – Treatment modalities and disease progression in IgA nephropathy: A ten-year retrospective analysis in Bulgaria, **IF 7.1**
5. Европейски конгрес по нефрология, Стокхолм, Швеция, 2024г. - Exploring BAFF, APRIL, and Clinical Characteristics in IgA Nephropathy: A Decade-Long Study in the Bulgarian Population

Участия в научни проекти по темата на дисертационния труд:

1. ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКА ПРОГРАМА към Медицински факултет, МУ-София, Конкурс „Млади ученени и постдокторанти“ – ГД-37/24.03.2020г., тема „Нови биомаркери при ИгА гломерулоенфрит“

2. ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИ ПРОЕКТ по програма за подпомагане на млади лекари към БЛС по проект “Нови биомаркери при IGA гломерулонефрит”, договор №10/04.11.2019 година.

11 Библиография

[1] Yang Z, Xu X, Dong Y, Zhang Y. The pathological and outcome characteristics of renal lesions in Crohn's disease. BMC Nephrol 2022;23:256. https://doi.org/10.1186/S12882-022-02883-8.

[2] Woo K-T, Chan C-M, Mooi CY, Choong H-L, Tan H-K, Foo M, et al. The changing pattern of primary glomerulonephritis in Singapore and other countries over the past 3 decades. Clin Nephrol 2010;74:372–83. https://doi.org/10.5414/cnp74372.

[3] Barsoum RS. Glomerulonephritis in populations. Clin Nephrol 2010;74.

[4] Wyatt RJ, Julian BA, Baehler RW, Stafford CC, Mcmorrow RG, Ferguson T, et al. Epidemiology of IgA nephropathy in central and eastern Kentucky for the period 1975 through 1994. Journal of the American Society of Nephrology 1998;9:853–8.

[5] KN L, SC T, FP S, J N, Y T, AB F, et al. IgA nephropathy. Nat Rev Dis Primers 2016;2. https://doi.org/10.1038/NRDP.2016.1.

[6] Imai E, Yamagata K, Iseki K, Iso H, Horio M, Mkino H, et al. Kidney disease screening program in Japan: History, outcome, and perspectives. Clinical Journal of the American Society of Nephrology 2007;2:1360–6. https://doi.org/10.2215/CJN.00980207.

[7] Cho B-S, Hahn W-H, Cheong HI, Lim I, Ko CW, Kim S-Y, et al. A nationwide study of mass urine screening tests on Korean school children and implications for chronic kidney disease management. Clin Exp Nephrol 2013;17:205–10. https://doi.org/10.1007/s10157-012-0672-9.

[8] Sissons JGP, Peters DK, Evans DJ, Gower PE, Sloper JC. Isolated glomerulonephritis with mesangial iga deposits. Br Med J 1975;3:611–4. https://doi.org/10.1136/bmj.3.5984.611.

[9] Power DA, Muirhead N, Simpson JG, Nicholls AJ, Horne CH, Catto GR, et al. IgA nephropathy is not a rare disease in the United Kingdom. Nephron 1985;40:180–4. https://doi.org/10.1159/000183457.

[10] Liu H, Peng Y, Liu H, Liu Y, Yuan S, Liu F, et al. Renal biopsy findings of patients presenting with isolated hematuria: Disease associations. Am J Nephrol 2012;36:377–85. https://doi.org/10.1159/000342233.

[11] McQuarrie EP, Mackinnon B, McNeice V, Fox JG, Geddes CC. The incidence of biopsy-proven IgA nephropathy is associated with multiple socioeconomic deprivation. Kidney Int 2014;85:198–203. https://doi.org/10.1038/ki.2013.329.

[12] Kiryluk K, Li Y, Scolari F, Sanna-Cherchi S, Choi M, Verbitsky M, et al. Discovery of new risk loci for IgA nephropathy implicates genes involved in immunity against intestinal pathogens. Nat Genet 2014;46:1187–96. https://doi.org/10.1038/ng.3118.

[13] Kiryluk K, Li Y, Sanna-Cherchi S, Rohanizadegan M, Suzuki H, Eitner F, et al. Geographic differences in genetic susceptibility to IgA nephropathy: GWAS replication study and geospatial risk analysis. PLoS Genet 2012;8. https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1002765.

[14] Yokoyama H, Sugiyama H, Sato H, Taguchi T, Nagata M, Matsuo S, et al. Renal disease in the elderly and the very elderly Japanese: Analysis of the Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR). Clin Exp Nephrol 2012;16:903–20. https://doi.org/10.1007/s10157-012-0673-8.

[15] Pontier PJ, Patel TG. Racial differences in the prevalence and presentation of glomerular disease in adults. Clin Nephrol 1994;42:79–84.

[16] Paolo Schena F. A retrospective analysis of the natural history of primary IgA nephropathy worldwide. Am J Med 1990;89:209–15. https://doi.org/10.1016/0002-9343(90)90300-3.

[17] Shen P, Ding X, Ten J, Ji J, Zou J, Fang Y. Clinicopathological characteristics and outcome of adult patients with hematuria and/or proteinuria found during routine examination. Nephron Clin Pract 2006;103. https://doi.org/10.1159/000092912.

[18] Kwon CS, Daniele P, Forsythe A, Ngai C. A systematic literature review of the epidemiology, health-related quality of life impact, and economic burden of immunoglobulin a nephropathy. J Health Econ Outcomes Res 2021;8:36–45. https://doi.org/10.36469/jheor.2021.26129.

[19] McGrogan A, Franssen CFM, de Vries CS. The incidence of primary glomerulonephritis worldwide: a systematic review of the literature. Nephrol Dial Transplant 2011;26:414–30. https://doi.org/10.1093/NDT/GFQ665.

[20] Suzuki K, Honda K, Tanabe K, Toma H, Nihei H, Yamaguchi Y. Incidence of latent mesangial IgA deposition in renal allograft donors in Japan. Kidney Int 2003;63:2286–94. https://doi.org/10.1046/J.1523-1755.63.6S.2.X.

[21] Coppo R, Amore A. Aberrant glycosylation in IgA nephropathy (IgAN). Kidney Int 2004;65:1544–7.

[22] Hiki Y, Tanaka A, Kokubo T, Iwase H, et al. Analyses of IgA1 hinge glycopeptides in IgA nephropathy by matrix-assisted laser - Google Търсене n.d. https://www.google.com/search?q=Hiki+Y%2C+Tanaka+A%2C+Kokubo+T%2C+Iwase+H%2C+et+al.+Analyses+of+IgA1+hinge+glycopeptides+in+IgA+nephropathy+by+matrix-assisted+laser&oq=Hiki+Y%2C+Tanaka+A%2C+Kokubo+T%2C+Iwase+H%2C+et+al.+Analyses+of+IgA1+hinge+glycopeptides+in+IgA+nephropathy+by+matrix-assisted+laser&aqs=chrome..69i57.2562j0j9&sourceid=chrome&ie=UTF-8 (accessed August 6, 2023).

[23] Suzuki H, Fan R, Zhang Z, Brown R, Hall S, Julian BA, et al. Aberrantly glycosylated IgA1 in IgA nephropathy patients is recognized by IgG antibodies with restricted heterogeneity. Journal of Clinical Investigation 2009;119:1668–77. https://doi.org/10.1172/JCI38468.

[24] Ju T, Cummings RD. A unique molecular chaperone cosmc required for activity of the mammalian core 1 β-galactosyltransferase. Proc Natl Acad Sci U S A 2002;99:16613–8. https://doi.org/10.1073/pnas.262438199.

[25] Qin W, Zhong X, Fan JM, Zhang YJ, Liu XR, Ma XY. External suppression causes the low expression of the Cosmc gene in IgA nephropathy. Nephrology Dialysis Transplantation 2008;23:1608–14. https://doi.org/10.1093/ndt/gfm781.

[26] Suzuki H, Raska M, Yamada K, Moldoveanu Z, Julian BA, Wyatt RJ, et al. Cytokines alter IgA1 O-glycosylation by dysregulating C1GalT1 and ST6GalNAc-II enzymes. Journal of Biological Chemistry 2014;289:5330–9. https://doi.org/10.1074/jbc.M113.512277.

[27] Szeto C-C, Li PK-T. MicroRNAs in IgA nephropathy. Nat Rev Nephrol 2014;10:249–56. https://doi.org/10.1038/nrneph.2014.50.

[28] Suzuki H, Moldoveanu Z, Hall S, Brown R, Vu HL, Novak L, et al. IgA1-secreting cell lines from patients with IgA nephropathy produce aberrantly glycosylated IgA1. Journal of Clinical Investigation 2008;118:629–39. https://doi.org/10.1172/JCI33189.

[29] Maillard N, Wyatt RJ, Julian BA, Kiryluk K, Gharavi A, Fremeaux-Bacchi V, et al. Current understanding of the role of complement in IgA nephropathy. Journal of the American Society of Nephrology 2015;26:1503–12. https://doi.org/10.1681/ASN.2014101000.

[30] Leung JCK, Tsang AWL, Chan DTM, Lai KN. Absence of CD89, polymeric immunoglobulin receptor, and asialoglycoprotein receptor on human mesangial cells. Journal of the American Society of Nephrology 2000;11:241–9.

[31] Lai KN, Tang SCW, Guh J-Y, Chuang T-D, Lam MF, Chan LYY, et al. Polymeric IgA1 from Patients with IgA Nephropathy Upregulates Transforming Growth Factor-β Synthesis and Signal Transduction in Human Mesangial Cells via the Renin-Angiotensin System. Journal of the American Society of Nephrology 2003;14:3127–37. https://doi.org/10.1097/01.ASN.0000095639.56212.BF.

[32] Sci-Hub | The Glomerular Response to IgA Deposition in IgA Nephropathy. Seminars in Nephrology, 28(1), 88–95 | 10.1016/j.semnephrol.2007.10.010 n.d. https://sci-hub.se/10.1016/j.semnephrol.2007.10.010 (accessed August 6, 2023).

[33] Amore A, Cirina P, Conti G, Brusa P, Peruzzi L, Coppo R. Glycosylation of circulating IgA in patients with IgA nephropathy modulates proliferation and apoptosis of mesangial cells. Journal of the American Society of Nephrology 2001;12:1862–71. https://doi.org/10.1681/ASN.V1291862.

[34] Lemley K V, Lafayette RA, Safai M, Derby G, Blouch K, Squarer A, et al. Podocytopenia and disease severity in IgA nephropathy. Kidney Int 2002;61:1475–85.

[35] Doublier S, Ruotsalainen V, Salvidio G, Lupia E, Biancone L, Conaldi PG, et al. Nephrin Redistribution on Podocytes Is a Potential Mechanism for Proteinuria in Patients with Primary Acquired Nephrotic Syndrome n.d.

[36] Kurita N, Honda S ichiro, Usui K, Shimizu Y, Miyamoto A, Tahara-Hanaoka S, et al. Identification of the Fcalpha/muR isoform specifically expressed in the kidney tubules. Mol Immunol 2009;46:749–53. https://doi.org/10.1016/J.MOLIMM.2008.10.002.

[37] Hishiki T, Shirato I, Takahashi Y, Funabiki K, Horikoshi S, Tomino Y. Podocyte injury predicts prognosis in patients with IgA nephropathy using a small amount of renal biopsy tissue. Kidney Blood Press Res 2001;24:99–104. https://doi.org/10.1159/000054214.

[38] Lemley KV, Lafayette RA, Safai M, Derby G, Blouch K, Squarer A, et al. Podocytopenia and disease severity in IgA nephropathy. Kidney Int 2002;61:1475–85. https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2002.00269.x.

[39] Wang G, Kwan BCH, Lai FMM, Chow KM, Kam-Tao Li P, Szeto CC. Expression of MicroRNAs in the Urinary Sediment of Patients with IgA Nephropathy. Dis Markers 2010;28:79. https://doi.org/10.3233/DMA-2010-0687.

[40] Serino G, Sallustio F, Cox SN, Pesce F, Schena FP. Abnormal miR-148b expression promotes aberrant glycosylation of IgA1 in IgA nephropathy. J Am Soc Nephrol 2012;23:814–24. https://doi.org/10.1681/ASN.2011060567.

[41] Kudot T, Iwai T, Kubota T, Iwasaki H, Takayma Y, Hiruma T, et al. Molecular cloning and characterization of a novel UDP-Gal:GalNAc(alpha) peptide beta 1,3-galactosyltransferase (C1Gal-T2), an enzyme synthesizing a core 1 structure of O-glycan. J Biol Chem 2002;277:47724–31. https://doi.org/10.1074/JBC.M205839200.

[42] Li GS, Zhang H, Lv JC, Shen Y, Wang HY. Variants of C1GALT1 gene are associated with the genetic susceptibility to IgA nephropathy. Kidney Int 2007;71:448–53. https://doi.org/10.1038/SJ.KI.5002088.

[43] Yang L, Zhang XY, Peng W, Wei M, Qin W. MicroRNA-155-induced T lymphocyte subgroup drifting in IgA nephropathy. Int Urol Nephrol 2017;49:353–61. https://doi.org/10.1007/S11255-016-1444-3.

[44] Li C, Shi J, Zhao Y. MiR-320 promotes B cell proliferation and the production of aberrant glycosylated IgA1 in IgA nephropathy. J Cell Biochem 2018;119:4607–14. https://doi.org/10.1002/JCB.26628.

[45] Tanzer A, Stadler PF. Molecular evolution of a microRNA cluster. J Mol Biol 2004;339:327–35. https://doi.org/10.1016/j.jmb.2004.03.065.

[46] Cloonan N, Brown MK, Steptoe AL, Wani S, Forrest ARR, Kolle G, et al. The miR-17-5p microRNA is a key regulator of the G1/S phase cell cycle transition. Genome Biol 2008;9:R127. https://doi.org/10.1186/GB-2008-9-8-R127.

[47] Pottier N, Cauffiez C, Perrais M, Barbry P, Mari B. FibromiRs: translating molecular discoveries into new anti-fibrotic drugs. Trends Pharmacol Sci 2014;35:119–26. https://doi.org/10.1016/J.TIPS.2014.01.003.

[48] Hennino MF, Buob D, van der Hauwaert C, Gnemmi V, Jomaa Z, Pottier N, et al. miR-21-5p renal expression is associated with fibrosis and renal survival in patients with IgA nephropathy. Sci Rep 2016;6. https://doi.org/10.1038/SREP27209.

[49] Eardley KS, Kubal C, Zehnder D, Quinkler M, Lepenies J, Savage CO, et al. The role of capillary density, macrophage infiltration and interstitial scarring in the pathogenesis of human chronic kidney disease. Kidney Int 2008;74:495–504. https://doi.org/10.1038/KI.2008.183.

[50] Ichii O, Otsuka S, Sasaki N, Namiki Y, Hashimoto Y, Kon Y. Altered expression of microRNA miR-146a correlates with the development of chronic renal inflammation. Kidney Int 2012;81:280–92. https://doi.org/10.1038/KI.2011.345.

[51] Liang Y, Zhao G, Tang L, Zhang J, Li T, Liu Z. MiR-100-3p and miR-877-3p regulate overproduction of IL-8 and IL-1β in mesangial cells activated by secretory IgA from IgA nephropathy patients. Exp Cell Res 2016;347:312–21. https://doi.org/10.1016/J.YEXCR.2016.08.011.

[52] Szeto CC, Li PKT. MicroRNAs in IgA nephropathy. Nat Rev Nephrol 2014;10:249–56. https://doi.org/10.1038/NRNEPH.2014.50.

[53] Liu Y, Taylor NE, Lu L, Usa K, Cowley AW, Ferreri NR, et al. Renal medullary microRNAs in Dahl salt-sensitive rats: miR-29b regulates several collagens and related genes. Hypertension 2010;55:974–82. https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.144428.

[54] Tang H, Tian E, Liu C, Wang Q, Deng H. Oxidative stress induces monocyte necrosis with enrichment of cell-bound albumin and overexpression of endoplasmic reticulum and mitochondrial chaperones. PLoS One 2013;8. https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0059610.

[55] Singh S, Rai G, Aggarwal A. Association of microRNA-146a and its target gene IRAK1 polymorphism with enthesitis related arthritis category of juvenile idiopathic arthritis. Rheumatol Int 2014;34:1395–400. https://doi.org/10.1007/S00296-014-3001-7.

[56] Wang G, Kwan BCH, Lai FMM, Chow KM, Li PKT, Szeto CC. Urinary miR-21, miR-29, and miR-93: novel biomarkers of fibrosis. Am J Nephrol 2012;36:412–8. https://doi.org/10.1159/000343452.

[57] Szeto C-C, Ching-Ha KB, Ka-Bik L, Mac-Moune LF, Cheung-Lung CP, Gang W, et al. Micro-RNA expression in the urinary sediment of patients with chronic kidney diseases. Dis Markers 2012;33:137–44. https://doi.org/10.1155/2012/842764.

[58] Liu LJ, Li GT, Zhou Y, Lu JC, Zhang H. Clinicopathologic features and outcomes in endocapillary proliferative IgA nephropathy. Nephron Clin Pract 2010;115. https://doi.org/10.1159/000312880.

[59] Ichii O, Otsuka-Kanazawa S, Horino T, Kimura J, Nakamura T, Matsumoto M, et al. Decreased miR-26a expression correlates with the progression of podocyte injury in autoimmune glomerulonephritis. PLoS One 2014;9. https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0110383.

[60] Wang N, Bu R, Duan Z, Zhang X, Chen P, Li Z, et al. Profiling and initial validation of urinary microRNAs as biomarkers in IgA nephropathy. PeerJ 2015;3. https://doi.org/10.7717/PEERJ.990.

[61] Serino G, Pesce F, Sallustio F, de Palma G, Cox SN, Curci C, et al. In a retrospective international study, circulating miR-148b and let-7b were found to be serum markers for detecting primary IgA nephropathy. Kidney Int 2016;89:683–92. https://doi.org/10.1038/KI.2015.333.

[62] Emancipator SN, Gallo GR, Lamm ME. IgA nephropathy: perspectives on pathogenesis and classification. Clin Nephrol 1985;24:161–79.

[63] Kajiyama T, Suzuki Y, Kihara M, Suzuki H, Horikoshi S, Tomino Y. Different Pathological Roles of Toll-Like Receptor 9 on Mucosal B Cells and Dendritic Cells in Murine IgA Nephropathy. Clin Dev Immunol 2011;2011. https://doi.org/10.1155/2011/819646.

[64] Experimental IgA nephropathy in mice - PubMed n.d. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3515045/ (accessed August 26, 2022).

[65] Emancipator SN, Gallo GR, Lamm ME. Experimental IgA nephropathy induced by oral immunization. J Exp Med 1983;157:572–82. https://doi.org/10.1084/JEM.157.2.572.

[66] R C, B B, C R, D R, G M, A A, et al. Dietary gluten and primary IgA nephropathy. N Engl J Med 1986;315:1167–8. https://doi.org/10.1056/NEJM198610303151819.

[67] Laurent J, Branellec A, Ileslan JM, Rostoker G, Bruneau C, André C, et al. An increase in circulating IgA antibodies to gliadin in IgA mesangial glomerulonephritis. Am J Nephrol 1987;7:178–83. https://doi.org/10.1159/000167460.

[68] Coppo R, Basolo B, Rollino Cet al. Dietary gluten and primary IgAnephropathy - Google Search n.d. https://www.google.com/search?client=safari&rls=en&q=Coppo+R%2C+Basolo+B%2C+Rollino+Cet+al.+Dietary+gluten+and+primary+IgAnephropathy&ie=UTF-8&oe=UTF-8 (accessed August 26, 2022).

[69] Collin P, Syrjanen J, Partanen J, Pasternack A, Kaukinen K, Mustonen J. Celiac disease and HLA DQ in patients with IgA nephropathy. Am J Gastroenterol 2002;97:2572–6. https://doi.org/10.1111/J.1572-0241.2002.06025.X.

[70] Sato Kojima MH. Eifects of neutral pepsin on the deposition of dietary antigens in glomeruli from IgA nephropathy. Clin t'\p Tmmunol n.d.;81:137–41. https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.1990.tb05304.x.

[71] Johansson SGO, Hourihane JOB, Bousquet J, Bruijnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. Allergy 2001;56:813–24. https://doi.org/10.1034/J.1398-9995.2001.T01-1-00001.X.

[72] Kristjánsson G, Venge P, Wanders A, Lööf L, Hällgren R. Clinical and subclinical intestinal inflammation assessed by the mucosal patch technique: studies of mucosal neutrophil and eosinophil activation in inflammatory bowel diseases and irritable bowel syndrome. Gut 2004;53:1806. https://doi.org/10.1136/GUT.2003.036418.

[73] Kristjánsson G, Högman M, Venge P, Hällgren R. Gut mucosal granulocyte activation precedes nitric oxide production: studies in coeliac patients challenged with gluten and corn. Gut 2005;54:769–74. https://doi.org/10.1136/GUT.2004.057174.

[74] Smerud HK, Fellström B, Hällgren R, Osagie S, Venge P, Kristjánsson G. Gluten sensitivity in patients with IgA nephropathy. Nephrology Dialysis Transplantation 2009;24:2476–81. https://doi.org/10.1093/NDT/GFP133.

[75] Sci-Hub | Gluten sensitivity in patients with IgA nephropathy. Nephrology Dialysis Transplantation, 24(8), 2476–2481 | 10.1093/ndt/gfp133 n.d. https://sci-hub.se/10.1093/ndt/gfp133 (accessed August 30, 2023).

[76] Liu R, Hu B, Li Q, Jing X, Zhong C, Chang Y, et al. Novel genes and variants associated with IgA nephropathy by co-segregating with the disease phenotypes in 10 IgAN families. Gene 2015;571:43–51. https://doi.org/10.1016/j.gene.2015.06.041.

[77] Kiryluk K, Li Y, Scolari F, Sanna-Cherchi S, Choi M, Verbitsky M, et al. Discovery of new risk loci for IgA nephropathy implicates genes involved in immunity against intestinal pathogens. Nat Genet 2014;46:1187–96. https://doi.org/10.1038/ng.3118.

[78] Kiryluk K, Li Y, Scolari F, Sanna-Cherchi S, Choi M, Verbitsky M, et al. Discovery of new risk loci for IgA nephropathy implicates genes involved in immunity against intestinal pathogens. Nat Genet 2014;46:1187–96. https://doi.org/10.1038/ng.3118.

[79] Suzuki H, Kiryluk K, Novak J, Moldoveanu Z, Herr AB, Renfrow MB, et al. The pathophysiology of IgA nephropathy. Journal of the American Society of Nephrology 2011;22:1795–803. https://doi.org/10.1681/ASN.2011050464.

[80] Li M, Foo J-N, Wang J-Q, Low H-Q, Tang X-Q, Toh K-Y, et al. Identification of new susceptibility loci for IgA nephropathy in Han Chinese. Nat Commun 2015;6. https://doi.org/10.1038/ncomms8270.

[81] Ju T, Cummings RD. A unique molecular chaperone cosmc required for activity of the mammalian core 1 β-galactosyltransferase. Proc Natl Acad Sci U S A 2002;99:16613–8. https://doi.org/10.1073/pnas.262438199.

[82] Gale DP, Molyneux K, Wimbury D, Higgins P, Levine AP, Caplin B, et al. Galactosylation of IgA1 Is Associated with Common Variation in C1GALT1. Journal of the American Society of Nephrology 2017;28:2158–66. https://doi.org/10.1681/ASN.2016091043.

[83] Kiryluk K, Li Y, Moldoveanu Z, Suzuki H, Reily C, Hou P, et al. GWAS for serum galactose-deficient IgA1 implicates critical genes of the O-glycosylation pathway. PLoS Genet 2017;13. https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1006609.

[84] Makita Y, Suzuki H, Kano T, Takahata A, Julian BA, Novak J, et al. TLR9 activation induces aberrant IgA glycosylation via APRIL- and IL-6–mediated pathways in IgA nephropathy. Kidney Int 2020;97:340–9. https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.08.022.

[85] Zhai Y-L, Zhu L, Shi S-F, Liu L-J, Lv J-C, Zhang H. Increased April expression induces IgA1 aberrant glycosylation in IgA nephropathy. Medicine (United States) 2016;95. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003099.

[86] Myette JR, Kano T, Suzuki H, Sloan SE, Szretter KJ, Ramakrishnan B, et al. A Proliferation Inducing Ligand (APRIL) targeted antibody is a safe and effective treatment of murine IgA nephropathy. Kidney Int 2019;96:104–16. https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.01.031.

[87] Maixnerova D, Zhang H, Rizk D v., el Mehdi D, Tesar V. New Treatment Strategies for IgA Nephropathy: Targeting Plasma Cells as the Main Source of Pathogenic Antibodies. J Clin Med 2022;11. https://doi.org/10.3390/JCM11102810.

[88] Reich HN, Troyanov S, Scholey JW, Cattran DC. Remission of proteinuria improves prognosis in IgA nephropathy. Journal of the American Society of Nephrology 2007;18:3177–83. https://doi.org/10.1681/ASN.2007050526.

[89] Tang SCW, Tang AWC, Wong SSH, Leung JCK, Ho YW, Lai KN. Long-term study of mycophenolate mofetil treatment in IgA nephropathy. Kidney Int 2010;77:543–9. https://doi.org/10.1038/ki.2009.499.

[90] Wang X, Guo Z, Huang B, Xie M, Ren J, Zhu Y, et al. IgA nephropathy with acute kidney disease: Characteristics, prognosis, and causes. Eur J Intern Med 2022;105:46–53. https://doi.org/10.1016/J.EJIM.2022.05.021.

[91] Lai KN, Lai FM, Chan KW, Ho CP, Leung AC, Vallance-Owen J. An overlapping syndrome of IgA nephropathy and lipoid nephrosis. Am J Clin Pathol 1986;86:716–23. https://doi.org/10.1093/ajcp/86.6.716.

[92] Patients with IgA nephropathy have increased serum galactose-deficient IgA1 levels | Read by QxMD n.d. https://read.qxmd.com/read/17342176/patients-with-iga-nephropathy-have-increased-serum-galactose-deficient-iga1-levels (accessed August 26, 2022).

[93] van der Boog PJM, van Kooten C, van Seggelen A, Mallat M, Klar-Mohamad N, de Fijter JW, et al. An increased polymeric IgA level is not a prognostic marker for progressive IgA nephropathy. Nephrology Dialysis Transplantation 2004;19:2487–93. https://doi.org/10.1093/NDT/GFH394.

[94] Moldoveanu Z, Wyatt RJ, Lee JY, Tomana M, Julian BA, Mestecky J, et al. Patients with IgA nephropathy have increased serum galactose-deficient IgA1 levels. Kidney Int 2007;71:1148–54. https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002185.

[95] Tyagi N ASCJGAZNPI for IA nephropathy (IgAN) USMListeningP at the: I-EN 2019; CD. Patient Insights for Immunoglobulin A nephropathy (IgAN) Using Social Media Listening. Presented at the: ISPOR-EU; November 2019; Copenhagen, Denmark., n.d.

[96] Libório AB, Santos JPL, Minete NFA, Diógenes C de A, Soares AP, Queiroz AL, et al. Proteinuria is associated with quality of life and depression in adults with primary glomerulopathy and preserved renal function. PLoS One 2012;7. https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0037763.

[97] Canetta PA, Troost JP, Mahoney S, Kogon AJ, Carlozzi N, Bartosh SM, et al. Health-related quality of life in glomerular disease. Kidney Int 2019;95:1209–24. https://doi.org/10.1016/J.KINT.2018.12.018.

[98] Radhakrishnan J, Cattran DC. The KDIGO practice guideline on glomerulonephritis: Reading between the (guide)lines-application to the individual patient. Kidney Int 2012;82:840–56. https://doi.org/10.1038/ki.2012.280.

[99] Thompson A, Carroll K, Inker LA, Floege J, Perkovic V, Boyer-Suavet S, et al. Proteinuria Reduction as a Surrogate End Point in Trials of IgA Nephropathy. Clin J Am Soc Nephrol 2019;14:469–81. https://doi.org/10.2215/CJN.08600718.

[100] Ji H, Wang YH, Yu Y, Chang SJ, Huang TP, Wang JJ, et al. Resveratrol inhibits progression of IgA nephropathy in rats by inhibiting proliferation of mesangial cells and down regulating expression of PDGF-B and TGF-β1. Chinese Pharmacological Bulletin 2021;37:516–22. https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-1978.2021.04.014.

[101] Liu Y, Yu H, Wu S, Yang X, Cao C, Wang F, et al. Plasma ST6GAL1 regulates IgG sialylation to control IgA nephropathy progression. Ther Adv Chronic Dis 2021;12. https://doi.org/10.1177/20406223211048644.

[102] Sci-Hub | IgA nephropathy: Morphologic predictors of progressive renal disease. Human Pathology, 13(4), 314–322 | 10.1016/s0046-8177(82)80221-9 n.d. https://sci-hub.se/10.1016/s0046-8177(82)80221-9 (accessed August 30, 2023).

[103] Meadow SR GEWRMMCJOCS. Schönlein-Henoch nephritis. 1972:241–58.

[104] Haas M. Histologic subclassification of IgA nephropathy: A clinicopathologic study of 244 cases. American Journal of Kidney Diseases 1997;29:829–42. https://doi.org/10.1016/S0272-6386(97)90456-X.

[105] Chrug J and SLHTNY :Igaku-S 1982. Renal disease.classification and atlas of glomerular disease. 1982.

[106] Pirani C and S –Marrigal, L. Evaluations of percutaneous renal biopsy. . Pathology Annual 3,249 1968.

[107] Cattran DC, Coppo R, Cook HT, Feehally J, Roberts ISD, Troyanov S, et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification A Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society 2009. https://doi.org/10.1038/ki.2009.243.

[108] Tian M, Luan J, Jiao C, Chang Q, Kopp JB, Zhou H. Co-occurrence of IgA nephropathy and IgG4-Tubulointersitial nephritis effectively treated with tacrolimus: a case report. BMC Nephrol 2021;22. https://doi.org/10.1186/s12882-021-02477-w.

[109] Malafronte P, Mastroianni-Kirsztajn G, Betoˆnicobetoˆnico GN, Egı´dio J, Romaõ E, Almerinda M, et al. Paulista registry of glomerulonephritis: 5-year data report n.d. https://doi.org/10.1093/ndt/gfl237.

[110] Sergi CM. Lupus nephritis and Zimmerhackl's legacy for histopathology: A milestone for clinical trials and reduction of interobserver disagreement. Lupus 2021;30:534–6. https://doi.org/10.1177/0961203320983916.

[111] Rovin BH, Adler SG, Barratt J, Bridoux F, Burdge KA, Chan TM, et al. Executive summary of the KDIGO 2021 Guideline for the Management of Glomerular Diseases. Kidney Int 2021;100:753–79.

[112] Thompson A, Carroll K, Inker LA, Floege J, Perkovic V, Boyer-Suavet S, et al. Proteinuria reduction as a surrogate end point in trials of IgA nephropathy. Clinical Journal of the American Society of Nephrology 2019;14:469–81. https://doi.org/10.2215/CJN.08600718/-/DCSUPPLEMENTAL.

[113] Smerud HK, Bárány P, Lindström K, Fernström A, Sandell A, Påhlsson P, et al. New treatment for IgA nephropathy: enteric budesonide targeted to the ileocecal region ameliorates proteinuria. Nephrol Dial Transplant 2011;26:3237–42. https://doi.org/10.1093/ndt/gfr052.

[114] Inker LA, Mondal H, Greene T, Masaschi T, Locatelli F, Schena FP, et al. Early Change in Urine Protein as a Surrogate End Point in Studies of IgA Nephropathy: An Individual-Patient Meta-analysis. American Journal of Kidney Diseases 2016;68:392–401. https://doi.org/10.1053/J.AJKD.2016.02.042.

[115] Li PKT, Leung CB, Chow KM, Cheng YL, Fung SKS, Mak SK, et al. Hong Kong Study Using Valsartan in IgA Nephropathy (HKVIN): A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. American Journal of Kidney Diseases 2006;47:751–60. https://doi.org/10.1053/J.AJKD.2006.01.017.

[116] Praga M, Gutiérrez E, González E, Morales E, Hernandez E. Treatment of IgA nephropathy with ace inhibitors: A randomized and controlled trial. Journal of the American Society of Nephrology 2003;14:1578–83. https://doi.org/10.1097/01.ASN.0000068460.37369.DC.

[117] Heerspink HJL, Stefánsson B V., Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou F-F, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. New England Journal of Medicine 2020;383:1436–46. https://doi.org/10.1056/NEJMOA2024816.

[118] Wheeler DC, Toto RD, Stefánsson B V., Jongs N, Chertow GM, Greene T, et al. A pre-specified analysis of the DAPA-CKD trial demonstrates the effects of dapagliflozin on major adverse kidney events in patients with IgA nephropathy. Kidney Int 2021;100:215–24. https://doi.org/10.1016/J.KINT.2021.03.033.

[119] Lv J, Yang Y, Zhang H, Chen W, Pan X, Guo Z, et al. Prediction of outcomes in crescentic IgA nephropathy in a multicenter cohort study. Journal of the American Society of Nephrology 2013;24:2118–25. https://doi.org/10.1681/ASN.2012101017.

[120] Rovin BH, Adler SG, Barratt J, Bridoux F, Burdge KA, Chan TM, et al. Executive summary of the KDIGO 2021 Guideline for the Management of Glomerular Diseases. Kidney Int 2021;100:753–79. https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.05.015.

[121] Chan LYY, Leung JCK, Tang SCW, Choy CBY, Lai KN. Tubular expression of angiotensin II receptors and their regulation in IgA nephropathy. Journal of the American Society of Nephrology 2005;16:2306–17. https://doi.org/10.1681/ASN.2004121117.

[122] Reid S, Cawthon PM, Craig JC, Samuels JA, Molony DA, Strippoli GF. Non-immunosuppressive treatment for IgA nephropathy. Cochrane Database of Systematic Reviews (Online) 2011;3.

[123] Sim JJ, Bhandari SK, Batech M, Hever A, Harrison TN, Shu YH, et al. End-Stage Renal Disease and Mortality Outcomes Across Different Glomerulonephropathies in a Large Diverse US Population. Mayo Clin Proc 2018;93:167–78. https://doi.org/10.1016/J.MAYOCP.2017.10.021.

[124] Hastings MC, Bursac Z, Julian BA, Villa Baca E, Featherston J, Woodford SY, et al. Life Expectancy for Patients From the Southeastern United States With IgA Nephropathy. Kidney Int Rep 2017;3:99–104. https://doi.org/10.1016/J.EKIR.2017.08.008.

[125] Barbour S, Lo C, Espino-Hernandez G, Sajjadi S, Feehally J, Klarenbach S, et al. The population-level costs of immunosuppression medications for the treatment of glomerulonephritis are increasing over time due to changing patterns of practice. Nephrol Dial Transplant 2018;33:626–34. https://doi.org/10.1093/NDT/GFX185.

[126] Hassler JR. IgA nephropathy: A brief review. Semin Diagn Pathol 2020;37:143–7. https://doi.org/10.1053/j.semdp.2020.03.001.

[127] Wagner J, Gehlen F, Ciechanowicz A, Ritz E. Angiotensin II receptor type 1 gene expression in human glomerulonephritis and diabetes mellitus. Journal of the American Society of Nephrology 1999;10:545–51.

[128] Geot Wong M, Lv J, Hladunewich Vivekanand Jha MA, Seong Hooi Helen Monaghan Minghui Zhao Sean Barbour Heather Reich Daniel Cattran Richard Glassock Adeera Levin Meg J Jardine David C Wheeler Mark Woodward LN, Billot Tak Mao Chan Zhi-Hong Liu David Johnson Alan Cass LW, Feehally Jürgen Floege Giuseppe Remuzzi Yangfeng Wu Rajiv Agarwal Hong Zhang Vlado Perkovic J, et al. The Therapeutic Evaluation of Steroids in IgA Nephropathy Global (TESTING) Study: Trial Design and Baseline Characteristics. Translational Research: Research Article Am J Nephrol 2021;52:827–36. https://doi.org/10.1159/000519812.

[129] Campbell KN. Oral Glucocorticoids for IgA Nephropathy. JAMA 2022;327:1872–4. https://doi.org/10.1001/JAMA.2022.4638.

[130] Asao R, Asanuma K, Kodama F, Akiba-Takagi M, Nagai-Hosoe Y, Seki T, et al. Relationships between levels of urinary podocalyxin, number of urinary podocytes, and histologic injury in adult patients with IgA nephropathy. Clinical Journal of the American Society of Nephrology 2012;7:1385–93. https://doi.org/10.2215/CJN.08110811.

[131] Stangou M, Alexopoulos E, Papagianni A, Pantzaki A, Bantis C, Dovas S, et al. Urinary levels of epidermal growth factor, interleukin-6 and monocyte chemoattractant protein-1 may act as predictor markers of renal function outcome in immunoglobulin A nephropathy. Nephrology 2009;14:613–20. https://doi.org/10.1111/j.1440-1797.2008.01051.x.

[132] Dillon JJ. Fish oil therapy for IgA nephropathy: Efficacy and interstudy variability. Journal of the American Society of Nephrology 1997;8:1739–44.

[133] Ferraro PM, Ferraccioli GF, Gambaro G, Fulignati P, Costanzi S. Combined treatment with renin-angiotensin system blockers and polyunsaturated fatty acids in proteinuric IgA nephropathy: A randomized controlled trial. Nephrology Dialysis Transplantation 2009;24:156–60. https://doi.org/10.1093/ndt/gfn454.

[134] D'Amico G. Clinical Features and Natural History in Adults With IgA Nephropathy. American Journal of Kidney Diseases 1988;12:353–7. https://doi.org/10.1016/S0272-6386(88)80023-4.

[135] Lai KN, Lai FM, Chan KW, Ho CP, Leung AC, Vallance-Owen J. An overlapping syndrome of IgA nephropathy and lipoid nephrosis. Am J Clin Pathol 1986;86:716–23. https://doi.org/10.1093/ajcp/86.6.716.

[136] Serino G, Pesce F, Sallustio F, de Palma G, Cox SN, Curci C, et al. In a retrospective international study, circulating MIR-148b and let-7b were found to be serum markers for detecting primary IgA nephropathy. Kidney Int 2016;89:683–92. https://doi.org/10.1038/ki.2015.333.

[137] Kim MJ, McDaid JP, McAdoo SP, Barratt J, Molyneux K, Masuda ES, et al. Spleen tyrosine kinase is important in the production of proinflammatory cytokines and cell proliferation in human mesangial cells following stimulation with IgA1 isolated from IgA nephropathy patients. Journal of Immunology 2012;189:3751–8. https://doi.org/10.4049/jimmunol.1102603.

[138] Das U, Dakshinamurty KV, Prayaga A. Pattern of biopsy-proven renal disease in a single center of south India: 19 years experience. Indian J Nephrol 2011;21:250–7. https://doi.org/10.4103/0971-4065.85482.

[139] Liu LJ, Yang Y zi, Shi SF, Bao YF, Yang C, Zhu SN, et al. Effects of Hydroxychloroquine on Proteinuria in IgA Nephropathy: A Randomized Controlled Trial. American Journal of Kidney Diseases 2019;74:15–22. https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.01.026.

[140] Frustaci A, Morgante E, Antuzzi D, Russo MA, Chimenti C. Inhibition of cardiomyocyte lysosomal activity in hydroxychloroquine cardiomyopathy. Int J Cardiol 2012;157:117–9. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.03.112.

[141] Torigoe M, Sakata K, Ishii A, Iwata S, Nakayamada S, Tanaka Y. Hydroxychloroquine efficiently suppresses inflammatory responses of human class-switched memory B cells via Toll-like receptor 9 inhibition. Clinical Immunology 2018;195:1–7. https://doi.org/10.1016/J.CLIM.2018.07.003.

[142] Wu SF, Chang C bin, Hsu JM, Lu MC, Lai NS, Li C, et al. Hydroxychloroquine inhibits CD154 expression in CD4+ T lymphocytes of systemic lupus erythematosus through NFAT, but not STAT5, signaling. Arthritis Res Ther 2017;19:1–14. https://doi.org/10.1186/S13075-017-1393-Y/FIGURES/7.

[143] Delclaux C, Kleinknecht D, Jacquot C, Callard P. Acute reversible renal failure with macroscopic haematuria in iga nephropathy. Nephrology Dialysis Transplantation 1993;8:195–9. https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.ndt.a092430.

[144] Lee H, Hwang JH, Paik JH, Ryu HJ, Kim DK, Chin HJ, et al. Long-term prognosis of clinically early IgA nephropathy is not always favorable. BMC Nephrol 2014;15. https://doi.org/10.1186/1471-2369-15-94.

[145] Boyd JK, Cheung CK, Molyneux K, Feehally J, Barratt J. An update on the pathogenesis and treatment of IgA nephropathy. Kidney Int 2012;81:833–43. https://doi.org/10.1038/KI.2011.501.

[146] Smith AC, Molyneux K, Feehally J, Barratt J. O-glycosylation of serum IgA1 antibodies against mucosal and systemic antigens in IgA nephropathy. J Am Soc Nephrol 2006;17:3520–8. https://doi.org/10.1681/ASN.2006060658.

[147] Suzuki H, Kiryluk K, Novak J, Moldoveanu Z, Herr AB, Renfrow MB, et al. The pathophysiology of IgA nephropathy. J Am Soc Nephrol 2011;22:1795–803. https://doi.org/10.1681/ASN.2011050464.

[148] Tomana M, Novak J, Julian BA, Matousovic K, Konecny K, Mestecky J. Circulating immune complexes in IgA nephropathy consist of IgA1 with galactose-deficient hinge region and antiglycan antibodies. J Clin Invest 1999;104:73–81. https://doi.org/10.1172/JCI5535.

[149] Fellström BC, Barratt J, Cook H, Coppo R, Feehally J, de Fijter JW, et al. Targeted-release budesonide versus placebo in patients with IgA nephropathy (NEFIGAN): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2b trial. Lancet 2017;389:2117–27. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30550-0.

[150] Sci-Hub | Emerging therapies in immunoglobulin A nephropathy. Nephrology, 20(11), 788–800 | 10.1111/nep.12527 n.d. https://sci-hub.se/10.1111/nep.12527 (accessed May 19, 2024).

[151] Tumlin J, Mandayam S, Madan A, Cortazar F, Han S-W, Kulkarni H, et al. WCN24-762 UPDATED RESULTS FROM THE RUBY-3 STUDY OF POVETACICEPT, AN ENHANCED DUAL BAFF/APRIL ANTAGONIST, IN AUTOANTIBODY-ASSOCIATED GLOMERULONEPHRITIS. Kidney Int Rep 2024;9:S505. https://doi.org/10.1016/j.ekir.2024.02.1411.

[152] El-Zoghby ZM, Stegall MD, Lager DJ, Kremers WK, Amer H, Gloor JM, et al. Identifying specific causes of kidney allograft loss. Am J Transplant 2009;9:527–35. https://doi.org/10.1111/J.1600-6143.2008.02519.X.

[153] Cosio FG, Cattran DC. Recent advances in our understanding of recurrent primary glomerulonephritis after kidney transplantation. Kidney Int 2017;91:304–14. https://doi.org/10.1016/J.KINT.2016.08.030.

[154] Golgert WA, Appel GB, Hariharan S. Recurrent glomerulonephritis after renal transplantation: an unsolved problem. Clin J Am Soc Nephrol 2008;3:800–7. https://doi.org/10.2215/CJN.04050907.

[155] Chailimpamontree W, Dmitrienko S, Li G, Balshaw R, Magil A, Shapiro RJ, et al. Probability, predictors, and prognosis of posttransplantation glomerulonephritis. Journal

of the American Society of Nephrology 2009;20:843–51. https://doi.org/10.1681/ASN.2008050454.

[156] Briganti EM, Russ GR, McNeil JJ, Atkins RC, Chadban SJ. Risk of renal allograft loss from recurrent glomerulonephritis. N Engl J Med 2002;347:103–9. https://doi.org/10.1056/NEJMOA013036.

[157] Lim WH, Shingde M, Wong G. Recurrent and de novo Glomerulonephritis After Kidney Transplantation. Front Immunol 2019;10. https://doi.org/10.3389/FIMMU.2019.01944.

[158] Ponticelli C, Moroni G, Glassock RJ. Recurrence of secondary glomerular disease after renal transplantation. Clin J Am Soc Nephrol 2011;6:1214–21. https://doi.org/10.2215/CJN.09381010.

[159] Leeaphorn N, Garg N, Khankin E v., Cardarelli F, Pavlakis M. Recurrence of IgA nephropathy after kidney transplantation in steroid continuation versus early steroid-withdrawal regimens: a retrospective analysis of the UNOS/OPTN database. Transpl Int 2018;31:175–86. https://doi.org/10.1111/TRI.13075.

[160] Chailimpamontree W, Dmitrienko S, Li G, Balshaw R, Magil A, Shapiro RJ, et al. Probability, Predictors, and Prognosis of Posttransplantation Glomerulonephritis. Journal of the American Society of Nephrology 2009;20:843–51. https://doi.org/10.1681/ASN.2008050454.

[161] Allen PJ, Chadban SJ, Craig JC, Lim WH, Allen RDM, Clayton PA, et al. Recurrent glomerulonephritis after kidney transplantation: risk factors and allograft outcomes. Kidney Int 2017;92:461–9. https://doi.org/10.1016/J.KINT.2017.03.015.

[162] Berthoux F, el Deeb S, Mariat C, Diconne E, Laurent B, Thibaudin L. Antithymocyte globulin (ATG) induction therapy and disease recurrence in renal transplant recipients with primary IgA nephropathy. Transplantation 2008;85:1505–7. https://doi.org/10.1097/TP.0B013E3181705AD4.

[163] Pippias M, Stel VS, Aresté-Fosalba N, Couchoud C, Fernandez-Fresnedo G, Finne P, et al. Long-term Kidney Transplant Outcomes in Primary Glomerulonephritis: Analysis From the ERA-EDTA Registry. Transplantation 2016;100:1955–62. https://doi.org/10.1097/TP.0000000000000962.

[164] Zagkotsis G, Vourlakou C, Paraskevopoulos A, Apostolou T. Recurrence of crescentic IgA nephropathy after renal transplantation. CEN Case Rep 2018;7:268–73. https://doi.org/10.1007/S13730-018-0341-2.

[165] Tang Z, Ji SM, Chen DR, Wen JQ, Chen JS, Liu ZH, et al. Recurrent or de novo IgA nephropathy with crescent formation after renal transplantation. Ren Fail 2008;30:611–6. https://doi.org/10.1080/08860220802134516.

[166] Lafayette RA, Canetta PA, Rovin BH, Appel GB, Novak J, Nath KA, et al. A Randomized, Controlled Trial of Rituximab in IgA Nephropathy with Proteinuria and Renal Dysfunction. J Am Soc Nephrol 2017;28:1306–13. https://doi.org/10.1681/ASN.2016060640.

[167] Courtney AE, McNamee PT, Nelson WE, Maxwell AP. Does angiotensin blockade influence graft outcome in renal transplant recipients with IgA nephropathy? Nephrol Dial Transplant 2006;21:3550–4. https://doi.org/10.1093/NDT/GFL506.

[168] Markowitz G. Glomerular disease: Updated Oxford Classification of IgA nephropathy: a new MEST-C score. Nat Rev Nephrol 2017;13:385–6. https://doi.org/10.1038/NRNEPH.2017.67.

[169] Barbour SJ, Coppo R, Zhang H, Liu ZH, Suzuki Y, Matsuzaki K, et al. Evaluating a New International Risk-Prediction Tool in IgA Nephropathy. JAMA Intern Med 2019;179. https://doi.org/10.1001/JAMAINTERNMED.2019.0600.

[170] Wang Y, Chen J, Wang Y, Chen Y, Wang L, Lv Y. A meta-analysis of the clinical remission rate and long-term efficacy of tonsillectomy in patients with IgA nephropathy. Nephrology Dialysis Transplantation 2011;26:1923–31. https://doi.org/10.1093/ndt/gfq674.

[171] Hastings MC, Moldoveanu Z, Suzuki H, Berthoux F, Julian BA, Sanders JT, et al. Biomarkers in IgA nephropathy: Relationship to pathogenetic hits. Expert Opin Med Diagn 2013;7:615–27. https://doi.org/10.1517/17530059.2013.856878.

[172] Kataoka H, Ohara M, Shibui K, Sato M, Suzuki T, Amemiya N, et al. Overweight and obesity accelerate the progression of IgA nephropathy: Prognostic utility of a combination of BMI and histopathological parameters. Clin Exp Nephrol 2012;16:706–12. https://doi.org/10.1007/s10157-012-0613-7.

[173] Mustonen J, Pasternack A, Helin H, Nikkilä M. Clinicopathologic correlations in a series of 143 patients with IgA glomerulonephritis. Am J Nephrol 1985;5:150–7. https://doi.org/10.1159/000166925.

[174] Serino G, Sallustio F, Curci C, Cox SN, Pesce F, de Palma G, et al. Role of let-7b in the regulation of N-acetylgalactosaminyltransferase 2 in IgA nephropathy. Nephrology Dialysis Transplantation 2015;30:1132–9. https://doi.org/10.1093/ndt/gfv032.

[175] Ibels LS, Györy AZ. IgA nephropathy: Analysis of the natural history, important factors in the progression of renal disease, and a review of the literature. Medicine (United States) 1994;73:79–102. https://doi.org/10.1097/00005792-199403000-00002.

[176] Leung JCK, Poon PYK, Lai KN. Increased sialylation of polymeric immunoglobulin A<inf>1</inf>: Mechanism of selective glomerular deposition in immunoglobulin A nephropathy? Journal of Laboratory and Clinical Medicine 1999;133:152–60. https://doi.org/10.1016/S0022-2143(99)90008-2.

[177] Van Der Boog PJM, Van Kooten C, De Fijter JW, Daha MR. Role of macromolecular IgA in IgA nephropathy. Kidney Int 2005;67:813–21. https://doi.org/10.1111/J.1523-1755.2005.00146.X.

[178] Gong WY, Liu M, Luo D, Liu FN, Yin LH, Li YQ, et al. High serum IgA/C3 ratio better predicts a diagnosis of IgA nephropathy among primary glomerular nephropathy patients with proteinuria ≤ 1 g/d: An observational cross-sectional study. BMC Nephrol 2019;20:1–12. https://doi.org/10.1186/S12882-019-1331-0/TABLES/5.

[179] Ishiguro C, Yaguchi Y, Funabiki K, Horikoshi S, Shirato I, Tomino Y. Serum IgA/C3 ratio may predict diagnosis and prognostic grading in patients with IgA nephropathy. Nephron 2002;91:755–8. https://doi.org/10.1159/000065043.

[180] Stefan G, Stancu S, Boitan B, Zugravu A, Petre N, Mircescu G. Is There a Role for IgA/C3 Ratio in IgA Nephropathy Prognosis? An Outcome Analysis on An European Population. Iran J Kidney Dis 2020;14:470–7.

[181] Mizerska-Wasiak M, Małdyk J, Rybi-Szumińska A, Wasilewska A, Miklaszewska M, Pietrzyk J, et al. Relationship between serum IgA/C3 ratio and severity of histological lesions using the Oxford classification in children with IgA nephropathy. Pediatr Nephrol 2015;30:1113. https://doi.org/10.1007/s00467-014-3024-z.

[182] Mackay F, Schneider P, Rennert P, Browning J. BAFF and APRIL: A tutorial on B cell survival. Annu Rev Immunol 2003;21:231–64. https://doi.org/10.1146/ANNUREV.IMMUNOL.21.120601.141152.

[183] Mackay F, Ambrose C. The TNF family members BAFF and APRIL: The growing complexity. Cytokine Growth Factor Rev 2003;14:311–24. https://doi.org/10.1016/S1359-6101(03)00023-6.

[184] Levy M, Berger J. Worldwide perspective of IgA nephropathy. Am J Kidney Dis 1988;12:340–7. https://doi.org/10.1016/S0272-6386(88)80021-0.

[185] Rovin BH, Adler SG, Barratt J, Bridoux F, Burdge KA, Chan TM, et al. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. Kidney Int 2021;100:S1–276. https://doi.org/10.1016/J.KINT.2021.05.021.

[186] Kawasaki Y, Takano K, Suyama K, Isome M, Suzuki H, Sakuma H, et al. Efficacy of tonsillectomy pulse therapy versus multiple-drug therapy for IgA nephropathy. Pediatric Nephrology 2006;21:1701–6. https://doi.org/10.1007/S00467-006-0272-6.

[187] Kawamura T, Yoshimura M, Miyazaki Y, Okamoto H, Kimura K, Hirano K, et al. A multicenter randomized controlled trial of tonsillectomy combined with steroid pulse therapy in patients with immunoglobulin A nephropathy. Nephrology Dialysis Transplantation 2014;29:1546–53. https://doi.org/10.1093/NDT/GFU020.

[188] Feehally J, Coppo R, Troyanov S, Bellur SS, Cattran D, Cook T, et al. Tonsillectomy in a European Cohort of 1,147 Patients with IgA Nephropathy. Nephron 2016;132:15–24. https://doi.org/10.1159/000441852.

[189] Trimarchi H, Barratt J, Cattran DC, Cook HT, Coppo R, Haas M, et al. Oxford Classification of IgA nephropathy 2016: an update from the IgA Nephropathy Classification Working Group on behalf of the IgAN Classification Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society 1 ; for Conference Participants 11 n.d. https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.02.003.

[190] Coppo R, Troyanov S, Bellur S, Cattran D, Cook HT, Feehally J, et al. Validation of the Oxford classification of IgA nephropathy in cohorts with different presentations and treatments. Kidney Int 2014;86:828–36. https://doi.org/10.1038/ki.2014.63.

[191] Alamartine E, Sauron C, Laurent B, Sury A, Seffert A, Mariat C. The use of the oxford classification of IgA nephropathy to predict renal survival. Clinical Journal of the

American Society of Nephrology 2011;6:2384–8. https://doi.org/10.2215/CJN.01170211.

[192] Zeng CH, Le W, Ni Z, Zhang M, Miao L, Luo P, et al. A multicenter application and evaluation of the oxford classification of iga nephropathy in adult Chinese patients. American Journal of Kidney Diseases 2012;60:812–20. https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2012.06.011.

[193] Katafuchi R, Ninomiya T, Nagata M, Mitsuiki K, Hirakata H. Validation study of Oxford classification of IgA nephropathy: The significance of extracapillary proliferation. Clinical Journal of the American Society of Nephrology 2011;6:2806–13. https://doi.org/10.2215/CJN.02890311.

[194] Zhao JL, Wang JJ, Huang GP, Feng CY, Park WY. Primary IgA nephropathy with nephrotic-range proteinuria in Chinese children. Medicine (United States) 2021;100:E26050. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000026050.

[195] Moldoveanu Z, Wyatt RJ, Lee JY, Tomana M, Julian BA, Mestecky J, et al. Patients with IgA nephropathy have increased serum galactose-deficient IgA1 levels 2007. https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002185.

[196] Elíasdóttir S, Khramova A, Saeed A, Guron G, Boi R, Mölne J, et al. Serum levels of galactose-deficient IgA are elevated in patients with IgA nephropathy but do not correlate to disease activity or progression. BMC Nephrol 2023;24:160. https://doi.org/10.1186/s12882-023-03198-y.

[197] Maeda A, Gohda T, Funabiki K, Horikoshi S, Shirato I, Tomino Y. Significance of serum IgA levels and serum IgA/C3 ratio in diagnostic analysis of patients with IgA nephropathy. J Clin Lab Anal 2003;17:73–6. https://doi.org/10.1002/jcla.10071.

[198] Gong W, Liu M, Luo D, Liu F, Yin L, Li Y, et al. High serum IgA/C3 ratio better predicts a diagnosis of IgA nephropathy among primary glomerular nephropathy patients with proteinuria ≤ 1 g/d: an observational cross-sectional study. BMC Nephrol 2019;20:150. https://doi.org/10.1186/s12882-019-1331-0.

[199] Rajasekaran A, Julian BA, Rizk D V. IgA Nephropathy: An Interesting Autoimmune Kidney Disease: IgA Nephropathy. American Journal of the Medical Sciences 2021;361:176–94. https://doi.org/10.1016/J.AMJMS.2020.10.003.

[200] Cheung CK, Dormer JP, Barratt J. The role of complement in glomerulonephritis - are novel therapies ready for prime time? Nephrology Dialysis Transplantation 2023;38:1789–97. https://doi.org/10.1093/NDT/GFAC296.

[201] Rovin BH, Adler SG, Barratt J, Bridoux F, Burdge KA, Chan TM, et al. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. Kidney Int 2021;100:S1–276. https://doi.org/10.1016/J.KINT.2021.05.021.

[202] Rauen T, Eitner F, Fitzner C, Sommerer C, Zeier M, Otte B, et al. Intensive Supportive Care plus Immunosuppression in IgA Nephropathy. New England Journal of Medicine 2015;373:2225–36. https://doi.org/10.1056/NEJMOA1415463/SUPPL_FILE/NEJMOA1415463_DISCLOSURES.PDF.

[203] Barratt J, Feehally J. Treatment of IgA nephropathy. Kidney Int 2006;69:1934–8. https://doi.org/10.1038/sj.ki.5000419.

[204] Pozzi C, Andrulli S, Del Vecchio L, Melis P, Fogazzi GB, Altieri P, et al. Corticosteroid Effectiveness in IgA Nephropathy: Long-Term Results of a Randomized, Controlled Trial. Journal of the American Society of Nephrology 2004;15:157–63. https://doi.org/10.1097/01.ASN.0000103869.08096.4F.

[205] Cheung CK, Rajasekaran A, Barratt J, Rizk D V. An update on the current state of management and clinical trials for iga nephropathy. J Clin Med 2021;10. https://doi.org/10.3390/JCM10112493.

[206] Floege J, Rauen T, Tang SCW. Current treatment of IgA nephropathy. Semin Immunopathol 2021;43:717–28. https://doi.org/10.1007/S00281-021-00888-3.

[207] Lv J, Liu L, Hao C, Li G, Fu P, Xing G, et al. Randomized Phase 2 Trial of Telitacicept in Patients With IgA Nephropathy With Persistent Proteinuria. Kidney Int Rep 2023;8:499–506. https://doi.org/10.1016/J.EKIR.2022.12.014.

[208] Barratt J, Floege J. SGLT-2 inhibition in IgA nephropathy: the new standard of care? Kidney Int 2021;100:24–6. https://doi.org/10.1016/J.KINT.2021.04.002.

[209] Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. New England Journal of Medicine 2023;388:117–27. https://doi.org/10.1056/NEJMOA2204233.

[210] Baigent C, Emberson JR, Haynes R, Herrington WG, Judge P, Landray MJ, et al. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney

outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. The Lancet 2022;400:1788–801. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02074-8.

Приложение 1 Активни клинични проучвания за ИгАН

NCT Number	Study Title	Study URL	Study Status	Conditions	Interventions	Study Type
NCT06350630	Therapeutic Effect of Hydroxychloroquine on Immunoglobulin A (IgA) Nephropathy Course QUIgAN Study	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06350630	NOT_YET_RECRUITING	IgA Nephropathy	DRUG: Hydroxychloroquine Oral Tablet|DRUG: Placebo oral tablet	INTERVENTIONAL
NCT06454110	Study of NM8074 in Patients With Immunoglobulin A Nephropathy (IgAN)	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06454110	NOT_YET_RECRUITING	IgA Nephropathy	DRUG: NM8074	INTERVENTIONAL
NCT05775042	Clinical Study of CM338 in the Treatment of Immunoglobulin A Nephropathy	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05775042	RECRUITING	IgA Nephropathy	BIOLOGICAL: CM338	INTERVENTIONAL
NCT05799287	A Study of Telitacicept in Patients With Primary IgA Nephropathy	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05799287	RECRUITING	IgA Nephropathy	BIOLOGICAL: Telitacicept|DRUG: Placebo	INTERVENTIONAL
NCT05190848	Correlation of Microbiome and Metabonomics With IgA Nephropathy	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05190848	RECRUITING	IgA Nephropathy		OBSERVATIONAL
NCT05596708	Study of Telitacicept in Patients With Refractory IgA Nephropathy	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05596708	NOT_YET_RECRUITING	IgA Nephropathy	DRUG: Telitacicept	INTERVENTIONAL
NCT05528991	Oxford Classification and Clinical Remission After Initial Treatments in Patients With IgA Nephropathy	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05528991	RECRUITING	IgA Nephropathy		OBSERVATIONAL

NCT04858724	The Chinese Registry of Prognostic Study of IgA Nephropathy (CRPIGA)	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04858724	RECRUITING	IgA Nephropathy		OBSERVATIONAL
NCT03001947	IgA Nephropathy Registration Initiative of High Quality (INSIGHT)	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03001947	RECRUITING	IgA Nephropathy	OTHER: No intervention	OBSERVATIONAL
NCT05182775	A Clinical Research on the Use of Fecal Bacteria Transplantation for Treatment of IgA Nephropathy	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05182775	RECRUITING	IgA Nephropathy	PROCEDURE: Fecal bacteria transplantation	INTERVENTIONAL
NCT05852938	A Study of BION-1301 in Adults With IgA Nephropathy	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05852938	RECRUITING	IgA Nephropathy|Immunoglobulin A Nephropathy	DRUG: BION-1301|DRUG: Placebo	INTERVENTIONAL
NCT05834738	Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Crossover Study of Atrasentan in Subjects With IgA Nephropathy	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05834738	RECRUITING	IgA Nephropathy|Immunoglobulin A Nephropathy	DRUG: Atrasentan|DRUG: Atrasentan|DRUG: Placebo	INTERVENTIONAL
NCT06291376	Study of Ravulizumab in Immunoglobulin A Nephropathy (IgAN)	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06291376	RECRUITING	Immunoglobulin A Nephropathy|IgAN	DRUG: Ravulizumab|DRUG: Placebo	INTERVENTIONAL
NCT06209177	Study of ARO-CFB in Adult Healthy Volunteers and Patients With Complement-Mediated Kidney Disease	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06209177	RECRUITING	IgA Nephropathy	DRUG: ARO-CFB|DRUG: Placebo	INTERVENTIONAL
NCT05856760	A Study to Investigate Safety and Effect of Sparsentan in	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05856760	RECRUITING	Immunoglobulin A Nephropathy	DRUG: Sparsentan	INTERVENTIONAL

	Combination With SGLT2 Inhibition in Participants With IgAN					
NCT04662723	Multicentre Clinical Study to Evaluate the Effect of Personalized Therapy on Patients With Immunoglobulin A Nephropathy.	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04662723	RECRUITING	Glomerulonephritis|Immunoglobulin A Nephropathy	DRUG: Corticosteroid|DRUG: Renin-angiotensin sytem blockers|DRUG: Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor	INTERVENTIONAL
NCT06137768	A Trial of HRS-5965 Tablets in Primary IgA Nephropathy	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06137768	NOT_YET_RECRUITING	Primary IgA Nephropathy	DRUG: HRS-5965|DRUG: Placebo	INTERVENTIONAL
NCT04557462	A Rollover Extension Program (REP) to Evaluate the Long-term Safety and Tolerability of Open Label Iptacopan/LNP023 in Participants With Primary IgA Nephropathy	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04557462	RECRUITING	Primary IgA Nephropathy	DRUG: LNP023	INTERVENTIONAL
NCT05797610	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of RO7434656 in Participants With Primary Immunoglobulin A (IgA) Nephropathy at High Risk of Progression	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05797610	RECRUITING	Primary IgA Nephropathy	DRUG: RO7434656|DRUG: Placebo	INTERVENTIONAL
NCT05847920	Efficacy and Safety of SHR-2010 Injection in the Treatment of	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05847920	RECRUITING	Primary IgA Nephropathy	DRUG: SHR-2010 Injection|DRUG: Placebo	INTERVENTIONAL

	Primary IgA Nephropathy					
NCT04716231	Atacicept in Subjects With IgA Nephropathy	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04716231	RECRUITING	IgA Nephropathy|Berger Disease	BIOLOGICAL: Atacicept|OTHER: Placebo to match Atacicept	INTERVENTIONAL
NCT05791162	Interest of Follicular Helper Lymphocytes / Regulatory Follicular Helper Lymphocytes Ratio in IgA Nephropathy	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05791162	RECRUITING	Glomerulonephritis, IGA	OTHER: Blood collection|OTHER: Urine sample	INTERVENTIONAL
NCT02954419	IgA Nephropathy Biomarkers Evaluation Study (INTEREST)	https://clinicaltrials.gov/study/NCT02954419	RECRUITING	IgA Nephropathy|Glomerular Diseases	OTHER: No intervention	OBSERVATIONAL
NCT05510323	Efficacy of Immunosuppressive Therapy for IgA Nephropathy With Stage 3 or 4 CKD	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05510323	RECRUITING	Glomerulonephritis, IGA	DRUG: Prednisolone|DRUG: Prednisolone plus Cyclophosphamide	INTERVENTIONAL
NCT04564339	Study of Ravulizumab in Proliferative Lupus Nephritis (LN) or Immunoglobulin A Nephropathy (IgAN)	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04564339	RECRUITING	Lupus Nephritis|Immunoglobulin A Nephropathy	DRUG: Ravulizumab|DRUG: Placebo|OTHER: Background Therapy	INTERVENTIONAL
NCT05083364	Study of ARO-C3 in Adult Healthy Volunteers and Patients With Complement Mediated Renal Disease	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05083364	RECRUITING	C3 Glomerulopathy|IgA Nephropathy	DRUG: ARO-C3|DRUG: Placebo	INTERVENTIONAL
NCT05097989	Study of ALXN2050 in Proliferative Lupus Nephritis (LN) or Immunoglobulin	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05097989	RECRUITING	Lupus Nephritis|Immunoglobulin A Nephropathy|IgAN|LN	DRUG: ALXN2050|DRUG: Placebo	INTERVENTIONAL

	A Nephropathy (IgAN)					
NCT05687890	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of SC0062 in the Treatment of Chronic Kidney Disease	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05687890	RECRUITING	Diabetic Kidney Disease|IgA Nephropathy	DRUG: Placebo of SC0062|DRUG: SC0062 low dose|DRUG: SC0062 medium dose|DRUG: SC0062 high dose	INTERVENTIONAL
NCT06393036	The Effect of OSA on Severity and Prognosis of Patients With IgAN	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06393036	NOT_YET_RECRUITING	Obstructive Sleep Apnea|IgA Nephropathy	DEVICE: Continuous Positive Airway Pressure	OBSERVATIONAL
NCT06490991	Comparison of HRS-5965 Capsules and Tablets in Healthy Subjects	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06490991	NOT_YET_RECRUITING	Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria, IgA Nephropathy	DRUG: HRS-5965 tablets ; HRS-5965 capsules	INTERVENTIONAL
NCT05942625	A First in Human Study to Evaluate Safety, Tolerability, Pharmacology of HS-10390 in Healthy Subjects	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05942625	RECRUITING	IgA Nephropathy|Focal Segmental Glomerulosclerosis	DRUG: HS-10390 tablet|DRUG: Placebo tablet	INTERVENTIONAL
NCT05234463	Study of the Link Between Complement Activation and IgA Nephropathy Severity	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05234463	RECRUITING	IgA Nephropathy Severity in Kidney Transplantation	OTHER: IgAN patients	OBSERVATIONAL
NCT05434325	TESTING -ON Post-Trial ObservatioNal Cohort Study	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05434325	RECRUITING	IgA Nephropathy|ESRD|Glomerulonephritis|Kidney Diseases		OBSERVATIONAL
NCT03015974	Registry of IgA Nephropathy in Chinese Children	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03015974	RECRUITING	IgA Nephropathy|Proteinuria in Nephrotic Range|Immunosuppressive Treatment	DRUG: Corticosteroid|DRUG: Cyclophosphamide|DRUG: Mycophenolate mofetil|DRUG: Dipyridamole|DRUG: ACE Inhibitor or Angiotensin receptor antagonist	OBSERVATIONAL

NCT05732402	An Open-label Study of Povetacicept (ALPN-303) in Autoimmune Kidney Diseases	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05732402	RECRUITING	Lupus Nephritis|Immunoglobulin A Nephropathy|Membranous Nephropathy|Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis	DRUG: povetacicept|DRUG: povetacicept	INTERVENTIONAL
NCT06466135	Study of WAL0921 in Patients With Glomerular Kidney Diseases	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06466135	NOT_YET_RECRUITING	Diabetic Nephropathies|Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis|Minimal Change Disease|Primary Immunoglobulin A Nephropathy|Primary Membranous Nephropathy	DRUG: WAL0921|DRUG: Placebo	INTERVENTIONAL
NCT01802034	Repository of Novel Analytes Leading to Autoimmune, Inflammatory and Diabetic Nephropathies (RENAL AID)	https://clinicaltrials.gov/study/NCT01802034	RECRUITING	Kidney Diseases|Kidney Failure, Chronic|Diabetic Nephropathy|Lupus Nephritis|Glomerulonephritis, IGA		OBSERVATIONAL
NCT05797051	Application of Hyperspectral Imaging in the Diagnosis of Glomerular Diseases	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05797051	NOT_YET_RECRUITING	Glomerulonephritis, IGA|Glomerulonephritis, Membranous|Diabetic Nephropathies|Nephrosis, Lipoid|Hyperspectral Imaging	DIAGNOSTIC_TEST: Microscopic hyperspectral imaging system	OBSERVATIONAL
NCT06419205	A Phase 2 Study to Evaluate the Safety, PD, PK, and Clinical Activity of ADX-097 in Participants With IgAN, LN or C3G	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06419205	NOT_YET_RECRUITING	IgA Nephropathy|Lupus Nephritis (LN)|C3 (Complement Component 3) Glomerulopathy	DRUG: ADX-097	INTERVENTIONAL
NCT03929887	KOrea Renal Biobank NEtwoRk System TOward NExt-generation Analysis	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03929887	RECRUITING	Glomerular Disease|Minimal Change Disease|IgA Nephropathy|Membranous Nephropathy|Focal Segmental Glomerulosclerosis|Lupus Nephritis|Crescentic Glomerulonephritis	OTHER: Kidney Biopsy	OBSERVATIONAL
NCT04389827	Global Kidney Patient Trials Network	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04389827	RECRUITING	Kidney Diseases		OBSERVATIONAL
NCT05036850	China Kidney Patient Trials Network	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05036850	RECRUITING	Kidney Diseases		OBSERVATIONAL

NCT05517980	Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of KP104 to Treat Glomerulonephritis	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05517980	NOT_YET_RECRUITING	Glomerulonephritis	DRUG: KP104	INTERVENTIONAL
NCT06065852	National Registry of Rare Kidney Diseases	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06065852	RECRUITING	Renal Significance|Vasculitis		OBSERVATIONAL