

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ ПЛОВДИВ**  
**Втора Катедра Вътрешни болести; Секция Нефрология**  
**Клиника по Нефрология, УМБАЛ “Каспела“ - Пловдив;**

**Д- р Искуи Мнацакан Еркян**

**АВТОРЕФЕРАТ**

На дисертационен труд за присъждане на образователна и  
научна степен „*доктор*“

**ИГА НЕФРОПАТИЯ – КЛИНИЧНИ, ИМУНОЛОГИЧНИ И  
ПАТОМОРФОЛОГИЧНИ КРИТЕРИИ ЗА ДИАГНОЗА И  
ТЕРАПЕВТИЧЕН ПОДХОД**

**Пловдив, 2024г.**

**Научни ръководители**

**Доц д-р Едуард Тилкиян, дм**

**Проф д-р Илиян Дойков, дм**

Дисертационният труд съдържа 113 страници и е онагледен с 10 таблици, 35 фигури, 8 микроскопски снимки. Използвани са 179 литературни източника, на кирилица и на латиница.

## **Научно жури**

Външни членове:

1. Проф. Борис Богов, д.м. - МУ София, Катедра Вътрешни болести, УМБАЛ „Св. Анна“
2. Проф.- Райна Робева, д.м. – ВМА София, Клиника по Нефрология
3. Доц. Милена Николова, д.м. МУ – София, Катедра Вътрешни болести, УМБАЛ „Св. И.Рилски“

Резервен външен член:

1. Проф. Илия Попов, д.м. Държавен Бургаски Университет „Проф. Ас. Златаров“, катедра Вътрешни болести

Вътрешни членове:

1. Доц. Димитър Николов, д.м., МУ Пловдив, Втора катедра вътрешни болести
2. Доц. Силвия Генова, д.м. МУ Пловдив, Катедра Патологична анатомия

Резервен вътрешен член:

Доц. Боян Нончев, д.м. МУ Пловдив, Катедра по Ендокринология и болести на обмяната

Публичната защита на дисертационния труд ще се проведе на 06.01.2025г. от 11:00 ч. в II-ра аудитория на Медицински университет – Пловдив, бул. „Васил Априлов” 15А.

Материалите по защитата са на разположение в Деканата на Медицински факултет при Медицински университет – Пловдив, бул. „Васил Априлов” № 15А и са публикувани на интернет страницата на МУ-Пловдив

## **СЪДЪРЖАНИЕ**

<b>I. Кратко въведение и епидемиология.....</b>	<b>2</b>
<b>I.1. ИгА нефропатия като изява на бъбречна увреда при пациенти с псориазис.....</b>	<b>6</b>
<b>I.2. ИгАН вследствие на терапия с биологичен препарат....</b>	<b>7</b>
<b>I.3 Патоанатомия.....</b>	<b>9</b>
<b>I.4 ТЕРАПИЯ.....</b>	<b>12</b>
<b>II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ.....</b>	<b>13</b>
<b>II.1 Цел.....</b>	<b>13</b>
<b>II.2 Задачи.....</b>	<b>13</b>
<b>III. ПАЦИЕНТИ И МЕТОДИ.....</b>	<b>14</b>
<b>III.1 ВКЛЮЧВАЩИ КРИТЕРИИ.....</b>	<b>14</b>
<b>III.2 МЕТОДИ.....</b>	<b>14</b>

III.2.1 ПББ.....	14
III.2.2 Лабораторни показатели.....	17
III.2.3. Изследване на IL-6 в серум.....	18
III.2.4. Статистически методи.....	18
IV. РЕЗУЛТАТИ.....	20
IV.1 Честота.....	22
IV.2 Клинична характеристика.....	22
IV.3 Придружаващи заболявания.....	25
IV.4 Вторични ИгАН.....	26
IV.5 ИгАН след терапия с биологичен препарат.....	30
IV.6. Хистологични промени.....	32
IV.7. Серумна концентрация на IL-6.....	48
IV.8. Оценка на проведената терапия.....	51
IV.9 Безглутенова диета.....	56
V. Обсъждане.....	58
VI. Изводи.....	62
VII. Приноси.....	63
VIII. Абравиатури.....	64

## I. Кратко въведение и епидемиология

IgA nephropathy (IgAN) е мезангиално пролиферативен гломерулонефрит, който се характеризира с дифузни мезангиални отложения на на ИГА. Познат още като болест на Берже, IgAN е доказан за първи път през 1968 година от Жан Берже, когато имунофлуоресцентното изследване е било представено като допълнителна техника към изследването на материал от бъбречна биопсия. IgAN е уникален сред гломерулните заболявания поради това, че се доказва чрез наличието на имунни отложения, а не толкова чрез морфологични изменения в бъбречния биоптат, като измененията на светлинна микроскопия могат да бъдат много вариабилни.

ИГА нефропатия е най-честата форма на първична гломерулопатия в Европа и Азия и втори по честота в САЩ и Латинска Америка, която се представя с различни клинични и патоморфологични прояви и води до ХБЗ, както и до краен стадий на ХБЗ. Това е най-честият модел на гломерулно заболяване, установен в повечето западни страни и Азия, където ПББ е широко разпространена. Честота на IgA нефропатия - 2.5 /год. на 100,000 възр. Установяват се значими географски вариации, които се свързват с определени генни алели, които протектират развитието на IgA нефропатия или други и фактори. Съществува и известна расова предиспозиция – по-висока честота в Азия. В САЩ IgAN е по-рядко при черни в сравнение с бели от европейски произход. Системен анализ на 1,619 публикации за установяване честотата на IgAN в различните части на света и анализ на факторите отговорни за географските различия. IgAN е най-честа в Азия - до 45 случая/млн (Япония) в сравнение с кавказката раса - 31 случая/млн. във Франция; 200 000 – 350 000 случая/година (R. Glassock, may, 2019).

IgA нефропатията има клинична връзка с широк спектър от възпалителни и инфекциозни заболявания. Като причинители биват изолирани бактериални (*Campylobacter*, *Yersinia*, *Mycoplasma*, *Haemophilus*), вирусни (cytomegalovirus, adenovirus, coxsackievirus, Epstein-Barr virus) и гъбични (aspergillus) причинители). Въпреки това няма последователно изолиран един и същи

микробен причинител в гломерулин депозити при типични случаи на IgAN. Като допълнение към това е и фактът, че съществува мукозна хиперсенситивност към различни хранителни антигени при много от пациентите с IgAN. Това показва, че мезангиалния IgA може да представя общ имунен отговор към различни чужди антигени, както и че заболяването има пряка връзка с мукозния имунитет. Патогенезата на заболяването включва отлагане на полимерни и дефектно гликолизирани IgA1 (Gd-IgA1) в мезангиума с произход от лигавицата на горни дихателни пътища или чревно-асоциирана лимфоидна тъкан. До момента е ясно, че това е автоимунно заболяване, което протича чрез т.нар multi-hit механизъм, включващ 4 основни етапа:

\*Hit 1 започва с повишена продукция на Gd-IgA1.

\*Hit 2 включва образуване на антигликанови антитела, които разпознават Gd-IgA1.

\*Hit 3 е формиране на имунни комплекси между Gd-IgA1 и гликан-специфични антитела, което води до активиране на комплемента по алтернативния път.

\*Hit 4 е отлагане на тези имунни комплекси в мезангиума, с последваща пролиферация и отделяне на екстрацелуларен матрикс, цитокини и хемокини, като всичко това накрая води до ренална увреда.

На всеки един етап от патогенезата са включени множество медиатори – APRIL, BAFF, IL, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , TLR9, tTG, MBL и др. Тахнята роля все още не е напълно изяснена, като проучването им дава възможност за утвърждаването на нови диагностични и прогностични маркери, както и търсене на нови таргети за терапия на ИгАН.

### **ИгА нефропатия като изява на бъбречна увреда при пациенти с псориазис**

Псориазис е често срещано хронично възпалително заболяване, което обхваща 0.33%-0.6% при различните раси или общо до 125 млн души в целия свят. Вече се знае, че това автоимунно заболяване със значително влияние върхи други органи и системи, а не само кожни прояви. Псориазис е мултисистемно заболяване, асоциирано с кардиоваскуларни нарушения, метаболитен синдром и

захарен диабет, неврологични нарушения. Бъбречното засягане до момента не е достатъчно добре проучено и все още остава неизяснено.

Взаимодействието между TNF- $\alpha$ , IL-17 и IL-23 е в основата на патогенезата на псориазис и съответно целта при терапията му. В тази връзка се търси корелацията между проява на псориазис и други имунни заболявания – псориаатичен артрит, РА, IBD, гломерулопатии. PsA, както и псориазисът, се счита за имунно медирано възпалително заболяване с аутоимунна генеза. Множество поручавния търсят имунни маркери, които да докажат връзка между Ps/PsA и др имунни заболявания. В проучване от 2022г се изследват нивата на AGA-IgA/IgG tTG-IgA/IgG като евентуална връзка между CD и псориазис, но се доказва, че те не са сигнификантно завишени про псориаатични пациенти. Това потвърждава други проучвания, проведени до момента.

Връзката между псориазис и ХБЗ е проучена в няколко големи изследвания, които показват, че псориаатични пациенти са с по-висок риск от развитие на ХБЗ и достигане на краен стадий на ХБЗ, доказва се връзка между тежестта на псориаатичните лезии степента на ХБЗ, както и, че пациенти с PsA са с по-висок риск за ХБЗ.

Конкретната взаимовръзка между патогенезата на псориазис и развитие на ХБЗ не е известна, но се знае, че имунният отговор при кожното увреждане води до имунно дразнене на бъбречните структури. Наличието на възпаление IL-17A-експресиращи клетки води до повишена продукция на проинфламаторни цитокини и повишава риска от бъбречна увреда. Блокери на IL-17A подобряват бъбречната функция. Друго кратко ретроспективно проучване показва, че биологичните препарати не повлияват бъбречната преживяемост при пациенти с псориазис.

До момента няма категорични данни за специфично бъбречно увреждане при псориазис, но са докладвани случаи най-вече на проява на ИгАН и по-малко на друг тип гломерулно увреждане при пациенти с вече поставена диагноза псориазис.

## **ИгАН ВСЛЕДСТВИЕ НА ТЕРАПИЯ С БИОЛОГИЧЕН ПРЕПАРАТ**

Адалимумаб (напълно хуманизиран) и инфликсимаб (химерен) са моноклонални антитела срещу туморен некротизисфактор алфа (TNF $\alpha$ ), които са одобрени за лечение на няколко хронични възпалителни заболявания, включително Болест на Крон, Улцерозен колит, Анкилозиращ спондилит и др. Тези препарати се използват широко и тяхната ефективност е доказана, както за индукция, така и за поддържане на ремисия. Тези биологични агенти обикновено се използват при пациенти, неповлияващи се от терапия със стандарти имуносеприсивни

медикаменти. TNF $\alpha$  инхибиторите са мощни имуномодулатори и се свързват с развитието на автоимунитет. Съобщава се, че и двата агента причиняват IgAN сред пациенти с CD и други автоимунни състояния. Въпреки това е документирано също, че инфликсимаб успешно лекува пациент с IgAN, вторичен на CD.

Случаи на ИгАН нефропатия, възникнала при пациенти лекувани с анти TNF $\alpha$  медикаменти има още от 2009г. Bhagat Singh AK и сътр докладват през 2019г за случай на индуциран от адалимумаб IgAN, който е влязъл в пълна клинична и параклинична ремисия след спиране на адалимумаб и е останал в ремисия въпреки започването на друг TNF $\alpha$  инхибитор (инфликсимаб). IgAN, индуциран от адалимумаб, е описан при пациенти с псориазис и Болест на Крон. При всички описани случаи, с изключение на един пациент, който е изявил полулунен гломерулонефрит, се наблюдава подобрене на бъбречната функция след спиране на адалимумаб и започване на алтернативна имunosупресивна терапия. Въпреки изразената връзка между IgAN и IBD, ПС, АС, основният механизъм, допринасящ за тази връзка, все още не е определена.

Публикувани са множество доклади за случаи, документиращи IgAN като усложнение на Болест на Крон, но във всеки от тези доклади IgAN се появява само в контекста на активно заболяване на червата. По отношение на Инфликсимаб има съобщения, които представят случаи, както на изява на ИгАН след употребата му, така и на достигане на ремисия при пациенти с IgAN, вторична на автоимунни състояния. Защо един инхибитор на TNF $\alpha$  причинява IgAN, а друг - не, не е ясно. Адалимумаб е напълно хуманизирано моноклонално антителио, докато инфликсимаб е химерно моноклонално антителио, което се състои както от човешки, така и от миши последователности. Възможно е разликата в моноклоналните структури да е довела до образуване на автоантитела само срещу адалимумаб. Алтернативно, това може също да представлява идиосинкратична лекарствена реакция. За разлика от други гломерулни заболявания, IgAN се определя от наличието на имуноен реагент, а не от специфични морфологични характеристики, с патогномичното откриване на мезангиални IgA отлагания при имунофлуоресценция. IgAN също се свързва с редица възпалителни заболявания. Вероятно IgAN не е самостоятелна единица, а общ имуноен отговор към различни възпалителни механизми. С техния имуномодулиращ ефект, анти-TNF $\alpha$  блокерите могат да модулират този отговор и едновременно да индуцират и подпомагат лечението на IgAN.

Ролята на имunosупресивната терапия при първичния IgAN е противоречива с последните клинични проучвания, показващи ограничена полза и значителна вреда, свързани със стероидната терапия. Това е в контраст с докладите за



случаи на индуциран от адалимумаб IgAN, при които се наблюдава бъбречно възстановяване след спиране на адалимумаб и започване на лечение алтернативен имunosупресивен режим. Това откритие предполага, че пациентите с индуциран от адалимумаб IgAN може да са отделна подгрупа на IgAN и тези пациенти може да имат подчертано различен отговор на имunosупресията в сравнение с идиопатичния IgAN. Описаният от Бангх и сътр случай демонстрира, че докато TNF $\alpha$  инхибиторите могат да индуцират IgAN, това не винаги е класов ефект и може да се обмисли използването на алтернативен TNF $\alpha$  инхибитор при пациенти с индуциран от TNF $\alpha$  инхибитор IgAN и рефрактерни автоимунни заболявания с внимателно наблюдение.

## ПАТОАНАТОМИЯ

В Патоанатомичен аспект хистологичната диагноза на IgAN е категорична, тъй като се определя от наличието на доминирани от IgA депозити – самостоятелно или в комбинация с други депозити в мезангиума. Може да има и съставки на комплемента – C3, но не и C1q и C4; IgG в 50% - 60%; IgM в 40-80%; Въпреки това обаче светлинно микроскопски хистологичния материал показва широк спектър от хистологични промени, които могат да повлияят на клиничното протичане. Промените мога да варират от незначителни гломерулни увреждания до тежък некротизиращ гломерулонефрит, напреднала гломерулна склероза или тубулна атрофия. Типичните случаи се представяват с мезангиалноклетъчна пролиферация и разрастване на мезангиалния матрикс с нормално изглеждащи капилярни бримки, но е възможно да има и ендокапилярен хиперцелуларитет. Поради тази вариабилност на хистологията са проведени множество проучвания, които имат за цел да намерят връзка между хистологичните промени и клиничната картина. Някой от хистологичните лезии се считат да имат висока стойност за пргнозата. През 2005 год се провежда среща на патонатоми в Oxford, UK, която определя морфологичните вариации в биопсии на пациенти с IgAN.

През 2006 ( в Атланта, САЩ, и 2008г Оксфорд ) се правят допълнения към първоначалния вариант.

# The Oxford classification of IgA nephropathy: pathology definitions, correlations, and reproducibility

A Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society: (2009)  
) 76, 546–556

1. Mesangial hypercellularity - in > or <50% of glomeruli	M0 or M1
2. Endocapillary hypercellularity – present/absent	E0 E1
3. Segmental sclerosis/adhesions – present/absent	S0 or S1
4. Tubular atrophy/interstitial fibrosis – 0-25%, 26-50%, >50%	T0, T1, T2
5. C – Наличие на полулуния /MEST + C/	

Клиничната картина, както и хистологията на заболяването е с широк спектър на прояви, които се различават както по възраст, така и по тежест на клиничните симптоми. Няма типичен клиничен симптом за IgAN. При европейската раса съотношението мъже:жени е 3:1, докато при азиатската популация това съотношение достига 1:1.

Клиничните изяви могат да бъдат:

1. Макроскопска хематурия - 40% - 50% се представят с епизоди на макроскопска хематурия, най-често през втората декада на живота. следва интеркурентна инфекция, най-често на ГДП (*synpharyngitic hematuria*) и по-рядко ГИТ. Липсват съсиреци.

2. Безсимптомна хематурия и протеинурия - 30% - 40% протичат с безсимптомна еритроцитурия с или без протеинурия (обикновено < 2 g/24h).

3. Нефротичен синдром – само при 5% от всички пациенти с IgAN.

4. Някои пациенти се представят с ХБЗ и АХ при диагнозата на IgAN – обикновено по-възрастни, които са имали заболяването отдавна и е останало недиагностицирано, поради липса на макроскопска хематурия и рутинни изследвания на урина.

5. ОБУ не е характерно за IgAN (<5%), но е възможно, особено при по-възрастни. Три механизма на ОБУ:

--- Полулунен IgAN – около 7% от IgAN

--- Тубулна оклузия от високостепенна хематурия.

--- Хроничната IgAN предразполага със ОБУ

Артериална хипертония – в началото сравнително рядко

Често се появява в хода на заболяването, преди повишението на серумния креатинин. При провеждане на ПББ АХ се установява в 52.5% при австралийци, 24.7 % при европейци, в 24.2% при североамериканци и в 18.6 % при азиатците.

АХ е по-необичайна при деца (5 %) и е по-често при пациенти със старт на заболяването след 35 г.

ИГА – клиничен ход и прогноза:

1. 20% - прогресивна загуба на бъбречна функция
2. След 20 години  $\frac{1}{4}$  от пациентите достигат ТХБЗ
3. Бързопрогресиращ полулунен IgAN / лоша прогноза /
4. АХ, протеинурия, намалена ГФ и хистологични данни за гломерулна и интерстициална фиброза са свързани с влошена прогноза.
5. Епизодите на макроскопска хематурия не се свързват с лоша прогноза
6. Рискът от прогресия е минимален при липса на АХ и протеинурия  $< 0.2 \text{ g}/24\text{h}$ .

Диагнозата IgAN се поставя чрез имунофлуоресцентно позитивиране на IgA в мезангиума, като това може да стане единствено чрез ПББ, диагноза трудно може да се постави само чрез клиничната картина. Никой от светлинномикроскопските находки сама по себе си не може да постави диагнозата.

Диференциална диагноза може да се направи и с извънбъбречни заболявания:

1. Хронични чернодробни болести /цироза, хроничен хепатит/ - нарушен клирънс на IgA от Купферовите клетки. Рядко достигат КСБН.
2. Инфекции /HIV, HBV/
3. Имуни и възпалителни заболявания/ Ankylosing spondylitis, Rheumatoid arthritis, Reiter syndrome, Psoriasis, Behçet syndrome, Takayasu arteritis, Myasthenia gravis /
3. Неоплазии / особено при пациенти  $>60\text{г.}$  / - ГДП, бели дробове, бъбрек.
3. Заболявания на ГИТ - Celiac disease, IBD.
4. Фамилна IgAN /най-често свързана с *bq 22-23 locus*/.

Освен ПББ като допълнение към диагностичните методи могат да бъдат използвани маркери, характерни за IgAN:

1. Gd-IgA<sub>1</sub> - серумно ниво
2. Gd-IgA<sub>1</sub> - специфично аутоантитяло /серумно ниво/
3. IgA – IgG - имунни комплекси в серум
4. Gd-IgA<sub>1</sub> - ниво в урина
5. CD<sub>89</sub> , CD<sub>71</sub> , CD<sub>80</sub>
6. Podocyte urokinase-type plasminogen activator receptor
7. TLR9
8. APRIL

### ТЕРАПИЯ НА IGA НЕФРОПАТИЯ

Съществува алгоритъм на терапия на заболяването, който разделя пациентите на 3 групи според протеинурия, eGFR, наличие или липса на повишено АН.

1. *Добра прогноза* – минимални уринни аномалии, нормална GFR и нормотензивни. Само наблюдение 1-2 пъти годишно за мин 10г.
2. *Интермедиерна прогноза* – значителна протеинурия  $>1.0\%$ , АХ и бавно намаляваща ГФ. ACE инхибитори и стриктен контрол на АХ. Рискът от прогресия силно намалява при спадане на протеинурията  $<1$  g/d. при запазена бъбречна функция. Омега 3 МК.
3. *Лоша прогноза* – бързо влошаваща се бъбречна функция.

При нива на протеинурия да 1г/д се провежда терапия с РААС инхибитор КС се започва при персистиране на протеинурия  $> 1$  g/d след оптимална ACE инхибиция 3 - 6 месеца. VALIGA (1147 пац.) КС + RAASi v/s RAASi/ Преднизолон 1 mg/kg/d за 2 месеца с постепенно намаляване за общо 6 месечен курс.

Пулс МП - 7мг/кг 3 последователни дни на I, II и V месец или I, II, III и VI месец с поддържаща доза МП 12-16мг дн в междупулсовите интервали.

Будезонид – през 2021г FDA го включва официално като терапия за ИгАн, с локално действие върху мукозните лимфоидни тъкани на дисталния илеум и проксималната част на колона, модулирайки IgA продукцията. Доза – 9 или 12 мг/дн. Възможно е стартиране на терапия или като последваща терапия след Метилпреднизолон.

По-агресивна имunosупресия - Cyclophosphamide, Azathioprine, MMF се препоръчва при налични полулуния.

SGLT2 инхибитори – в комбинация с РААС инх доказано намаляват прогресията на ХБЗ (DAPA-CKD)

Спарсентан – неимunosупресорен селективен антагонист на ендотелин тип А и ангиотензин II субтип 1 рецептори. Комбинацията на инхибиране на тези два рецептора спомага за подобряване на хемодинамиката, по-добър противовъзпалителен и антифибротичен ефект, както и протекция на подоцитите.

## **ЦЕЛ И ЗАДАЧИ**

### **1.ЦЕЛ:**

Да се проучат клиничните, имунологични и патоморфологични критерии за диагноза и диференциална диагноза на пациентите с ИгА нефропатия и тяхното значение за терапевтичния подход.

### **2.ЗАДАЧИ:**

1. Да се проучи честотата на пациентите с ИгАН, диагнозата при които е уточнена с пункционна бъбречна биопсия.
2. Да се уточни честота на вторичните ИгАН
3. Да се уточнят възможности за използването на други биомаркери и диагностиката и терапевтичния подход на ИгАН.

4. Да се проучи диагностично значение на нивата на серумен и тъканен ІІ-6, както и разликата при първични и вторични ІгАН
5. Да се проучи връзката на патоморфологичните промени с клиничното представяне.
6. Да се проучи ролята на имунологичните изследвания за диагноза, проследяване на активността и терапията.
7. Да се проследи клиничното протичане на ІгАН в различните възрастови групи.
8. Да се дадат препоръки за терапевтично поведение при пациентите в зависимост от клиничното представяне, имунологичните и патоморфологични промени.

## **ПАЦИЕНТИ И МЕТОДИ**

В периода април 2010 – Ноември 2023г в УМБАЛ Каспела са проследени 110 болни на възраст между 18 и 78 годишна възраст с биопсично доказан ІгА гломерулонефрит. От тях 84 са мъже и 26 жени.

Таблица 1. Характеристика на пациентите по пол и възраст.

мъже	жени	общо
84	26	110
75,2	24,7	100

### **1.2 Включващи критерии при подбора на пациентите:**

Всички пациенти на възраст над 18г., лекувани в Клиника по Нефрология, при които е проведена пункционна бъбречна биопсия и установена ІгА нефропатия през периода 2010 – 2023г.

## **2.Пункционна бъбречна биопсия**

Хистологичното изследване на материал от бъбрек, взет чрез ПББ заема основно място в диагностиката, определянето на терапията и прогнозата на първичните и вторични гломерулопатии.

### **2.1 Показания за извършване на пункционна бъбречна биопсия**

Индикациите за ББ при по-възрастни пациенти и при по-млади не би следвало да се различават, но все пак съществуват някои особености.

1. Нефротичен синдром
2. Остро бъбречно увреждане от неясен произход / след изключване на преренални и постренални причини /
3. Ненефротична протеинурия
4. Системно заболяване с клинични и параклинични данни за бъбречно засягане
5. Хронично бъбречно заболяване с протеинурия и/или еритроцитурия
6. Неуточнена еритроцитурия

### **2.2 Противопоказания за извършване на бъбречна биопсия:**

#### **2.2.1 Абсолютни**

- \*Отказ на пациента да даде съгласие
- \*Нарушена коагулация
- \*Гнойни процеси в бъбрека или околобъбречното пространство
- \*Бъбречни тумори

#### **2.2.1 Относителни**

- \*Кистозни бъбреци
- \*Напреднала атеросклероза
- \*Злокачествена или резистентна артериална хипертония
- \*Остър Миокарден инфаркт и нестабилна ангина пекторис
- \*Остър белодробен тромбоемболизъм
- \*Единствен функциониращ бъбрек
- \*Намалени бъбречни размери

При проведенито изследване, пациентите са имали следните показания за извършване на бъбречна биопсия:

1. Хематурия: макроскопска или интермитентна
2. Протеинурия: ненефротична

- 3.Бъбречна недостатъчност, неуточнена диагностично при запазени размери на бъбреците
- 4.Нефротичен синдром
- 5.Протеинурия, еритроцитурия и ХБЗ при пациенти със Захарен диабет без диабетна ретинопатия
- 6.Бъбречно увреждане при наличие на системни прояви: обриви, ставни прояви, консумативен синдром

Пункционната бъбречна биопсия е извършена в кабинет за бъбречни биопсии в клиниката по Нефрология на УМБАЛ“Каспела“ след предварителна подготовка на пациентите, която включва подпис на информирано съгласие за процедурата, изследване на урина, ПМК, СУЕ, кр.захар, урея, креатинин, пикочна киселина, общ белтък, албумин, електролити, коагулограма, хепатити „В“ и „С“ и HIV, проби за чувствителност към местен анестетик / лидокаин / и антибиотик. Спиране на съпътстваща терапия с антикоагуланти и антиагреганти 5 дни преди манипулацията и преминаване на терапия с нискомолекулен хепарин с последна апликация 24ч. преди ББ. ББ е извършена под ехографски контрол с автоматичен биопсичен пистолет „Галини“ или „Мьолер“ с еднократни игли с лумен 16G след послойно инфилтриране на тъканите с Лидокаин 2%. Биопсират се левият бъбрек, но при някои пациенти е предпочетен десният, поради противопоказания за левия и по-удобно разположение на десния. След манипулацията пациентът е длъжен да спазва постелен режим за 24 часа с мониториране на сърдечна честота и артериално налягане и трикратно изследване на урина и ПМК. Кръвоспиращи средства / калциев глюконат, Дицинон / и антибиотик са назначавани по преценка на лекуващия екип. На следващия ден е извършвана ехография на бъбреците с оглед установяване на постбиопсични усложнения.

При липса на показания за продължаване на болничния престой, пациентите са дехоспитализирани 2 дни след провеждането на ББ.

Материалът от ББ се поставя във физиологичен разтвор и се изпраща за имунофлуоресцентно и хистологично изследване.



Имунофлуоресцентно изследване: извършва се върху криостатни срези с дебелина 4 микрона със стандартен пакет от флуорохромирани античовешки заешки антисеруми срещу ИгГ, ИгА, ИгМ и три фракции на комплемента – С1, С3 и С4, както и срещу човешки фибриноген. При необходимост се изследват и капа и ламбда леки вериги.

Хистологично и хистохимично изследване: материалът се довежда до парафиново блокче и върху срези с дебелина 2 микрона се прилагат рутинно следните оцветявания: хематоксилин/еозин, PAS, трихром по Masson, сребърна импрегнация/JMS/, конго-рот за амилоид.

Патоанатомичната обработка и съответният хистологичен резултат са направени в „Отделение Клинична Патология“ на УМБАЛ „Каспела“, в Катедра по „Обща и клинична Патология“ на ВМА София, лаборатория Лора, София. Пет от биопсиите са направени в други ЛЗ.

Хистологичните резултати са сравнени с диагнозите на 1002 пациенти над 18 годишна възраст, на които е извършена ПББ в клиниката по Нефрология на УМБАЛ „Каспела“ за същия период.

## **1.2.ЛАБОРАТОРНИ ПОКАЗАТЕЛИ**

При всички пациенти са изследвани и проследени за обективизиране хода на заболяването и резултатите от провежданото лечение:

1. ПКК, СУЕ, кр.захар, общ белтък, албумин, електролити, холестерол, триглицериди, трансаминази
2. Уринен анализ – отн.тегло, рН, белтък, седимент; Протеинурия за 24ч.; Урина по Амбюрже; Урокултури
3. Имунологични изследвания: ANA, dsDNA, anti-CCP, pANCA, cANCA, APLA2R, С3 и С4-комплемент, антифосфолипидни и антикардиолипинови антители, Имуноглобулини, антиглиадинови Ат, леки вериги – капа и ламбда в серум и урина - правени по преценка на лекуващия екип и съответно са проследявани.

4. Гломерулната филтрация е изчислявана по формулата CKD-EPI / Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration / за eGFR, разработена 2009г. и препоръчана от KDIGO 2013. Счита се за по-достоверна от формулата на Cockcroft-Gault и се предпочита за по-възрастни пациенти пред MDRD /Modification of Diet in Renal Disease / уравнението.

Всички биохимични и имунологични изследвания са проведени в Клинична лаборатория към УМБАЛ Каспела

### **1.3 ИЗСЛЕДВАНЕ НА IL-6 В СЕРУМ**

Серумните нива на IL-6 бяха измерени при 39 пациенти с потвърдена диагноза ИгАН и 29 здрави контролни лица посредством ELISA метод. Серумните проби бяха събрани, разпределени в аликвоти и съхранявани при температура  $-80^{\circ}\text{C}$  до осъществяване на анализа чрез търговски кит за определяне концентрацията на IL-6 (Elabscience, Houston, TX, USA). Контролните и пациентските проби бяха анализирани върху една и съща плака, като беше измерена абсорбцията при  $\lambda=450$  нм посредством четец за микроплаки (Biochrom EZ Read, Fisher Scientific, Denmark). IL-6 концентрациите бяха изчислени съгласно стандартна крива и са представени в pg/mL.

### **1.4.СТАТИСТИЧЕСКИ МЕТОДИ НА ИЗСЛЕДВАНЕ**

Статистическите методи бяха определени съобразно целите и задачите на дисертационния труд и вида на величините (метрични, рангови, номинални, дихотомни). По-голямата част от данните бяха измерени по дихотомна (Има/Да-Няма/Не), номинална или ординална скала. Тези величини са представени в брой и проценти, а за установяване на статистически значими тенденции бяха използвани следните методи:

- Теста на Фишер (Fisher's exact test) при дихотомните величини.
- Теста Хи-квадрат (Chi-square test) при наличие на повече от две категории.

- Резултатите са илюстрирани с кръгови графики (pie charts), стълбовидни графики (bar charts) и линейни графики (line charts).

Метричните (продължителни) величини бяха проверени за наличие на нормално разпределение чрез теста на Шапиро-Уилк (Shapiro-Wilk). Съответно, величините с нормално разпределение (Shapiro-Wilk  $p > 0.05$ ) са представени със средноаритметичната стойност и стандартното отклонение ( $\pm SD$ ). За установяване на статистически значими тенденции са използвани следните статистически методи зависимост от броя на групите:

При съпоставка на две групи е проведен т-тест за две независими извадки (independent-samples t-test). При определени съпоставки се установи липса на хомогенна вариабилност (homogeneity of variances) според теста на Левин (Levine's test  $p < 0.05$ ). В такива случаи стойността на  $p$  беше отчетена при условие equal variances not assumed.

- При повече от две групи беше проведен еднофакторен вариационен анализ (one-way ANOVA).
- Графичното представяне на резултатите включва графики на средните и индивидуалните стойности и 95% доверителен интервал (Individual value plots with the mean and 95% CI).

При липса на нормално разпределение (Shapiro-Wilk  $p < 0.05$ ), средната тенденция е представена чрез медианата и интерквартилният диапазон (IQR). За установяване на статистически значими тенденции бяха използвани следните методи:

- Непараметричният тест на Крускал-Уолис (Kruskal-Wallis) за съпоставка на повече от две групи/ категории.
- Ранговата корелация на Спирмън (Spearman rank-order correlation) за анализ на връзката между две величини.
- Анализ с РОК крива (Receiver operating characteristic curve/ROC curve) за изследване диагностичната способност на APLA2R в серум като маркер за

наличие на пМН. Статистиките включват площ под кривата (AUC), чувствителност, специфичност и гранична критерийна стойност.

- Резултатите са илюстрирани чрез графики на разсейването с регресионната линия (scatter plots with fitted regression line) и графики на площта под кривата (AUC). Всички анализи са проведени при допустимо ниво на грешка  $\alpha = 5\%$  ( $p < 0.05$ ). Резултатите са градиращи според статистическата значимост както следва: \* -  $p < 0.05$ ; \*\* -  $p < 0.01$ ; \*\*\* -  $p < 0.001$ .

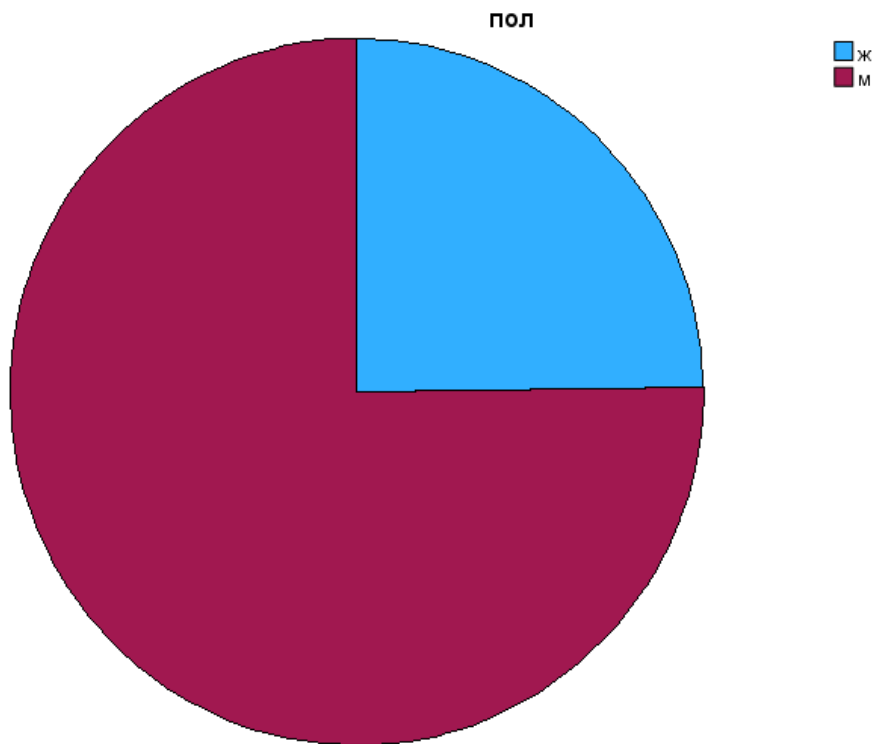
За анализ на данните са използвани статистическите програми IBM SPSS, версия 27 (2020), Minitab версия 19 (2020) и MedCalc, версия 20.008 (2021).

#### IV.РЕЗУЛТАТИ:

В периода Април 2010 – Ноември 2023г в УМБАЛ Каспела са проследени 110 болни над 18 годишна възраст с биопсично доказан ИГА гломерулонефрит. От тях 84 са мъже и 26 жени, възраст между 18 и 78 години.

Таблица 1. Характеристика на пациентите по пол.

		ПОЛ			
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Ж	27	24,8	24,8	24,8
	М	82	75,2	75,2	100,0
	Total	109	100,0	100,0	



Фиг 1 Разпределение на пациентите по пол

Таблица 2 Клинични характеристики на пациентите с ИГАН

	Общ брой пациенти (n=110)
Възраст (години) (Mean±SD) (Range)	46,68 ± 15,220
Пол (М: Ж) (n)	75,2:24,7 %
Макроскопска хематурия (n)	11
Еритроцитурия (n)	66
Протеинурия (mg/day) (Mean±SD)	1472,2 ± 1536
eGFR (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> ) (Mean±SD)	57,25 ± 31

## 1.Честота на доказаните с ПББ случаи с IgAN в Клиника по Нефрология на УМБАЛ Каспела:

- 110 пациенти с IgAN, или 10% от извършените биопсии за 10 годишен период на проследяване.
- От тях 21 души / 7 жени, 14 мъже /, или 20%, са пациентите над 60 год възраст.
- Разпределението мъже/жени е в полза на мъжете – 82/27
- С eGFR < 60 ml при поставяне на диагнозата са 54,3 % от пациентите
- От тези пациенти 3 са започнали провеждане на хемодиализа преди провеждане на ПББ.

## 2.Клинична характеристика на пациентите:

1. При стартиране на заболяването 77 пациента са били с микроскопска /66 или 86 %/ или макроскопска хематурия /11 или 14%/. Наличието на епизоди на макроскопска хематурия не е свързана с по-нисък eGFR при диагноза.

2. Разпределението по отношение на протеинурия – проследени са 100 човека

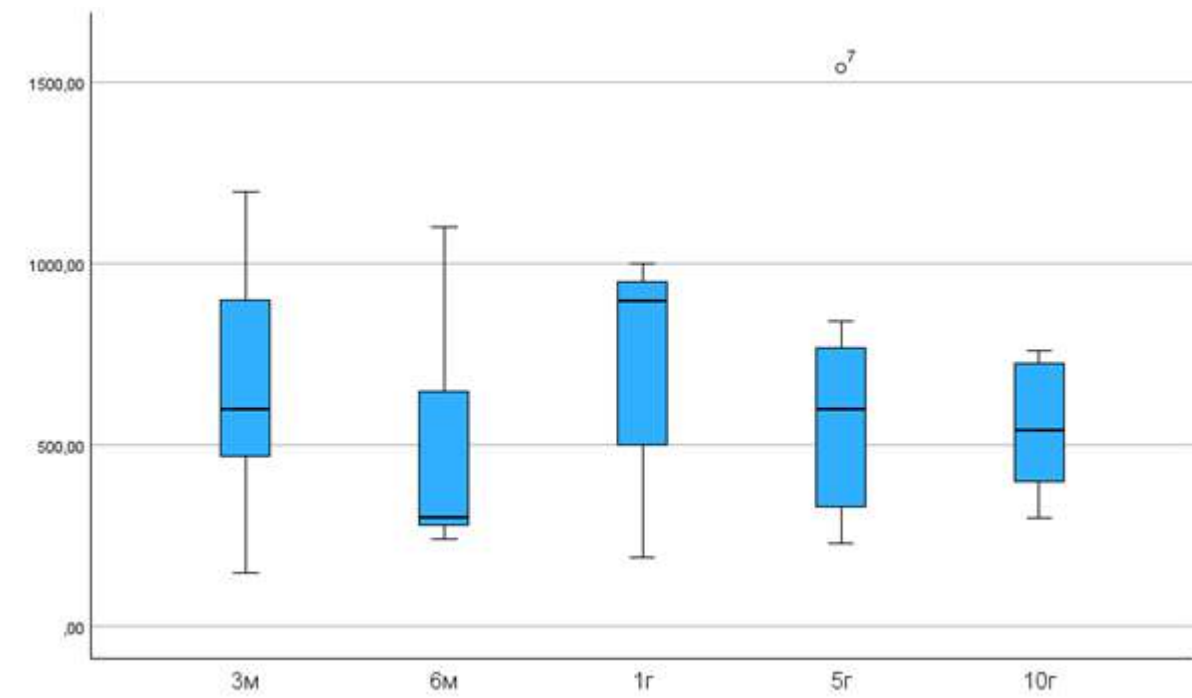
	<500 мг/24ч	500-1000мг/24ч	1000-3000 мг/24ч	>3000 мг/24ч
n	25	25	37	13
%	25	25	37	13

Таблица 2 Разпределение на пациентите по отношение на пратеинурията

Разпределението на пациентите по отношение на протеинурията при диагностициране на заболяването показва, че основният брой от случаите се презентира с нива на протеинозагуба между 500 и 3000 мг. Въпреки, че високостепенна протеинурия не е характерна за ИгАН тя се наблюдава в 13% от случаите. При проследяването на тези пациенти на 3ти, 6ти, 12ти мес, не се наблюдава значима разлика в прогнозата по отношение на бъбречна функция на

базата на изчислената гломерулна филтрация. Хистологичното разпределение показва значителен превес в полза на склеротични лезии – 10 от пациентите, останалите 3 ма пациента имат полулуния.

При проследяване на протеинурия на 3ти, 6ти, 12ти месец, 5та и 10 год се наблюдава тенденция в задържане и лек спад на стойностите на 6ти и 12ти мес, а на 5та и 10та година се наблюдава спад в нивата на протеинурия.



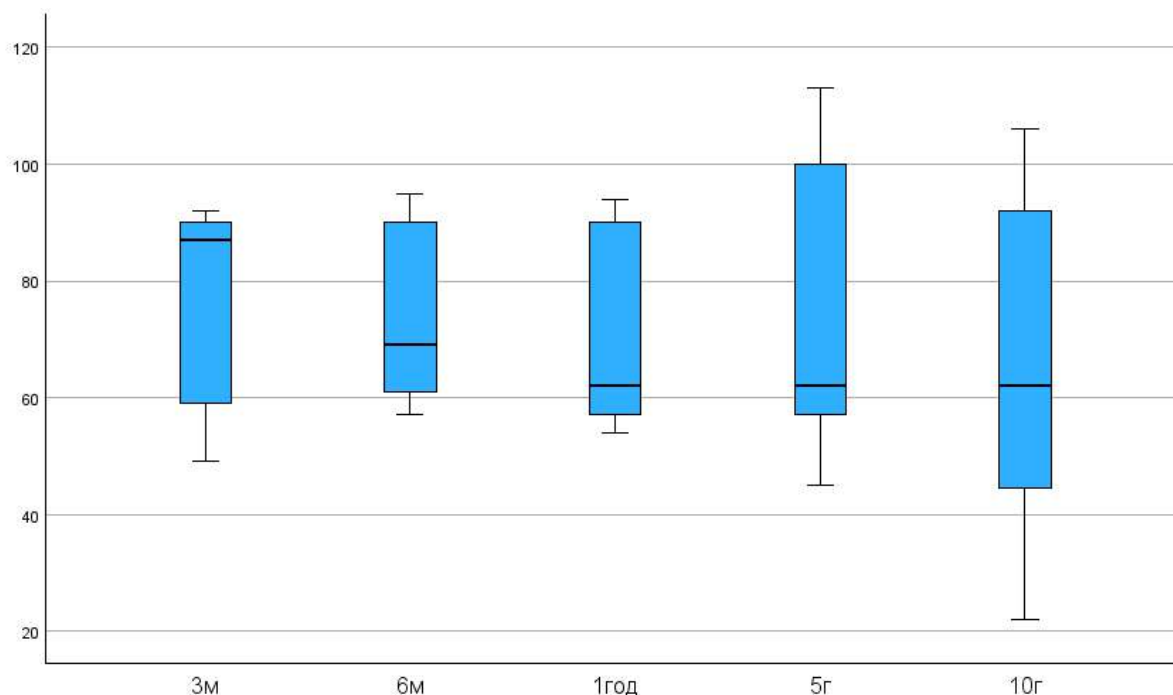
Фиг 2 Box plot chart проследяване на средни стойности на протеинурията на 3м, 6м, 1г, 5г и 10 год

### 3.Разпределение по отношение на степен на ХБЗ – проследени 100 човека:

	I ст	IIст	IIIст	IVст	Vст
n	18	27	33	16	6
%	18	27	33	16	6

Табл 3 Разпределение на пациентите според стадия на ХБЗ, на базата на eGFR

При разпределение по отношение на изчислената гломерулна филтрация най-голяма е групата на пациентите в III ст на ХБЗ. Шест от пациентите са били с клирънс под 15 мл/мин, а трима от тях са били на хемодиализно лечение, когато е проведена ПББ. При тези пациенти хистологичното разпределение е следното: 2ма са със склеротичен вариант, а 4 – с полулулен гломерулонефрит.



Фиг 3 Box plot chart представящ проследяване на средни стойности на eGFR на 3м, 6м, 1г, 5г и 10год



При проследвянето на гломерулната филтрация се отчита покачване на средните стойности на бти и 12ти месец, но спад в стойности на 5та и 10та година. Това е по-изразено в групите с по-нисък клирънс при стартиране на заболяването.

4. При 25 от пациентите са изследвани антиглиадинови антитела, като при всички от тях те са в нормата. Изследването е проведено след започнато патогенетично лечение при всички от тях.

5. Завишени нива на общи IgA има при 2 пациента, нивата на C3 и C4 са нормални при всички изследвани пациенти.

### **3.Придружаващи заболявания:**

\*Артериална хипертония при стартиране са имали 86 от пациентите.

\*ИБС - 6

\*Захарен диабет – 10

\*Тироидна патология при диагнозата са имали 6 пациента, от които 4 са с клинично изявен хипотиреозидизъм, 1 с тиреотоксикоза, 1 с Хашимото в еутироидна фаза

\*С чернодробна цироза са 3 пациенти, като тя е на етилична основа

\*Вирусен хепатит В – 3

\*Подагра, подагрозен артрит – 8

\*Ревматоиден артрит – 6, като 4 от тях са били на биологична терапия преди поставяне на бъбречна диагноза

\*Псориазис/Псориатиен артрит – 10, от тях 4 са с доказан Пс/ПсА преди ПББ, 1 е със започнато биологично лечение.

\*Няма пациенти с доказан IBD и биопсично доказан ИгАН.

\*Осем от пациентите са с клинична диагноза ИгА васкулит ( Henoch-Schonlein пурпура ).

#### 4.ВТОРИЧНИ ИгАН

Като вторична ИгАН се прие при 6 пациента с Ревматоиден артрит, като 4 от тях са били на биологична терапия преди поставяне на бъбречна диагноза. С Псориазис/Псориатичен артрит са 10, от тях 4 са с доказан Пс/ПсА преди ПББ, 1 е със започнато биологично лечение. Само при 3 от тези пациенти се приема, че изяват на ИгАН е вследствие на провежданата терапия с биологичен агент. При останалите терапията с биологичен агент е продължена, а като нова е започната при един.

### Пациенти с изявен Пс/ПсА преди бъбречна диагноза

Показатели при ПББ	Пациент 1	Пациент 2	Пациент 3	Пациент 4
Креатинин	90	137	184	183
Протеинурия	0,7	0,54	1,42	0,54
Еритроцитурия	+	+	+	+
% склеротични гломерули	4/17	3/7	7/11	6/11
Туб/инт засягане	-	+	+	+
Полулуния	-	-	-	-

Таблица 4, представяща параклинични данни при диагноза и хистологични данни при пациенти с доказан Пс/ПсА преди изява на бъбречно заболяване,

Трима от пациентите – 1,2,3, са провеждали лечение с биологичен агент след поставена диагноза ПсА. Продължителността на лечението варира от 3-6 год.

При пациенти 2, 3, 4 са провеждани пулсове с Метилпреднизолон и Циклофосфамид

При пациенти 2, 3, 4 се наблюдава прогресивно влошаване на бъбречната функция

Всички пациенти са с хипертонична болест

Пациент 3 е с хроничен хепатит В и първичен хипералдостеронизъм

При пациент 1 се прима, че причина за проява на ХБЗ е проведеното лечение

## Пациенти с изавен Пс/ПсА преди бъбречна диагноза - проследяване

	Пациент 1	Пациент 2	Пациент 3	Пациент 4
Креатинин	/	250	654	214
Протеинурия	/	0,31	8,2	0,31
Еритроцитурия	/	-	-	+

Таблица 5 Параклинични данни при пациенти с доказан Пс/ПсА преди изява на бъбречно заболяване - проследяване

## Поставена диагноза Пс/ПсА след изява на бъбречно заболяване

	Пациент 1	Пациент 2	Пациент 3	Пациент 4
Креатинин	283	183	229	150
Протеинурия	0,51	2,6	8,78	1,13
Еритроцитурия	+	+	+	+
% Склеротични гломерули	1/13	2/7	4/13	6/30
Туб/инт засягане	+	+/-	+/-	+
полулуния	-	-	-	+

Таблица 6 представяща параклинични данни при диагноза и хистологични данни при пациенти с доказан Пс/ПсА след изява на бъбречно заболяване,

Периодът на изява на ПсА след проведена ПББ при пациентите е непосредствено след ПББ или до 2 год

Всички пациенти са лекувани с МР и циклофосфамид

Трима от пациентите имат в терапията си Будезонид – 2,3,6

Един пациент има включен Микофенолат - 6

Двама от пациентите започват биологично лечение на ПсА ( 2,4 )

Всички пациенти имат Хипертонична болест

Двама от пациентите задръжат нивата на серумни ОАТ

При един пациент се наблюдава влошаване

При един пациент има подобрене на бъбречната функция

## Поставена диагноза Пс/ПсА след изява на бъбречно заболяване - проследяване

	Пациент 1	Пациент 2	Пациент 3	Пациент 4
Креатинин	370	160	269	149
Протеинурия	0,5	1,67	2,6	2,2
Еритроцитурия	-	-	-	-

Таблица 7 Параклинични данни при пациенти с доказан Пс/ПсА преди изява на бъбречно заболяване - проследяване

Потвърждава се тенденцията, че водеща бъбречна патология при Пс/ПсА е ИгАН. Само при един от пациентите се приема като причина за изява на ИгАН. Проведеното лечение с биологичен препарат.

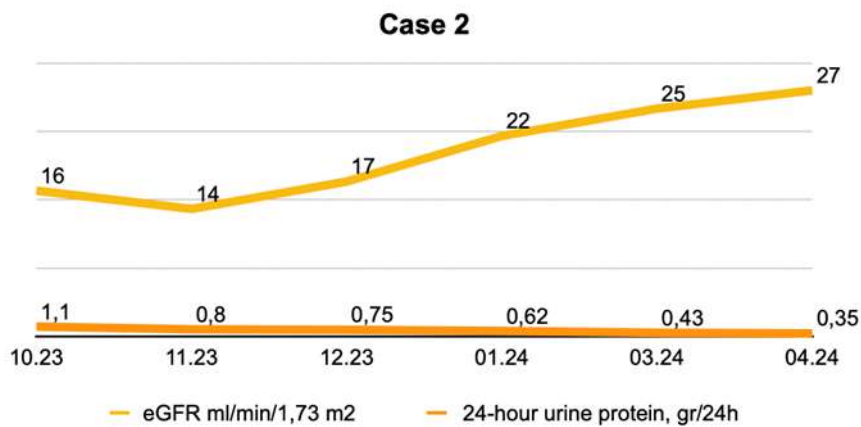
Терапията при ИгАН трябва да бъде специфична според водещата причина – при пациенти с Пс/ПсА това трябва да бъдат основно биологични агенти.

Будезонид като избор на терапия остава приоритетно за първичната ИгАН.

### **5.ИЗЯВА НА ИгАН СЛЕД ПРОВЕДЕНО ЛЕЧЕНИЕ С БИОЛОГИЧЕН ПРЕПАРАТ**

Все по-широката употреба на биологични медикаменти води до по-често срещани усложнения. В Клиника по Нефрология на УМБАЛ Каспела до момента е доказан един случай на пациент с изявена ИгАН след терапия с anti- TNF-а препарат. Това е 66 годишна жена с доказан серопозитивен ревматоиден артрит от 3 год, за който провежда терапия с Адалimumаб /anti-TNF- $\alpha$ /. При проведени

изследвания се установява нефротичен синдром. Проведена е ПББ с диагноза ИгАН. Терапията с Адалимумаб е прекратена, запомнато е лечение с Метилпреднизолон пулс 500 мг в три последователни дни, Циклофосфамид 500 мг, като тази схема е повторена на 2я и 3я месец. Кортикостероидите са продължени перорално в доза 0,5 мг/кг, като дозата се намаля постепенно. При проследяването на пациентката се отете подобряване на бъбречната функция – покачване на eGFR, както и спад в нивата на протеинурията.



Фиг 4 Проследяване на протеинурия и eGFR за 6 весечен период при пациент с ИгАН след терапия с anti-TNF- $\alpha$  препарат

## 6. ХИСТОЛОГИЧНИ ПРОМЕНИ

Хистологични изменения	Честота	Прогресия на болестта на базата на eGFR на 1 год		P
		Не	Да	
Незначителни хистологични промени	n %	4 80%	1 20%	
Огнищно-сегментни	n	28	17	
Склеротични лезии	%	Прогресия на болестта на базата на eGFR през годините		P
Стадий на ПББ по Naas	Честота	Не	Да	
	n	14	2	
Мезангиопролиферативен	n	9	5	
Незначителни хистологични промени	%	87,5% 14,8	9,6	12,5
Огнищно-сегментен	n	22	20	8
С полулуния/Полулуниен нефрит	%	37,7	38,5	
	n	60	40	
Огнищен пролиферативен	n	16	10	
	%	46,2	19,2	0,217
ИгА васкулит	n	13	13	
Дифузен пролиферативен	%	80%	20%	
	%	21,3	25,0	
Склеротичен	%	0,0	7,7	

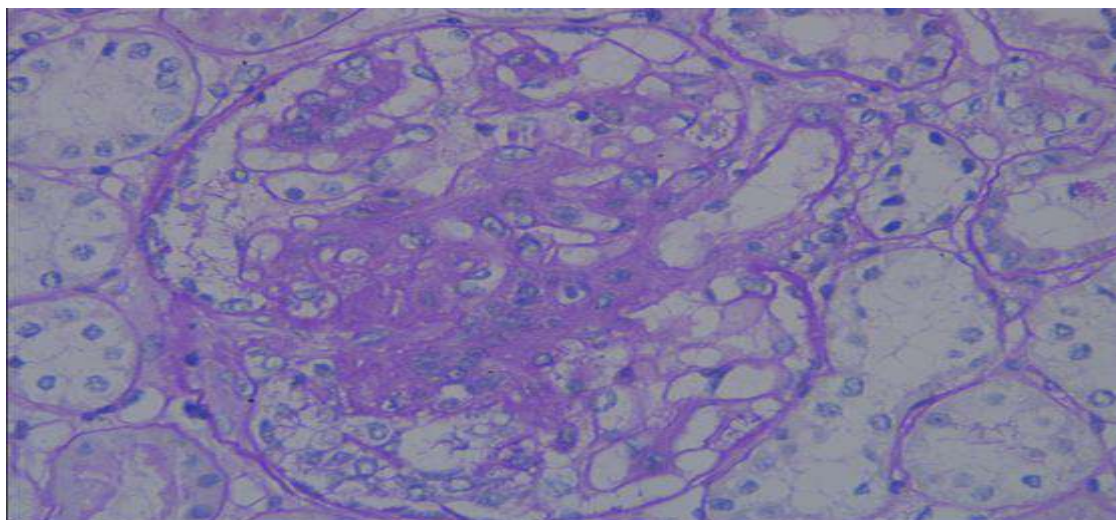
Таблица 8 Прогресия на бъбречното заболяване на основата на изчислената гломерулна филтрация на първа година



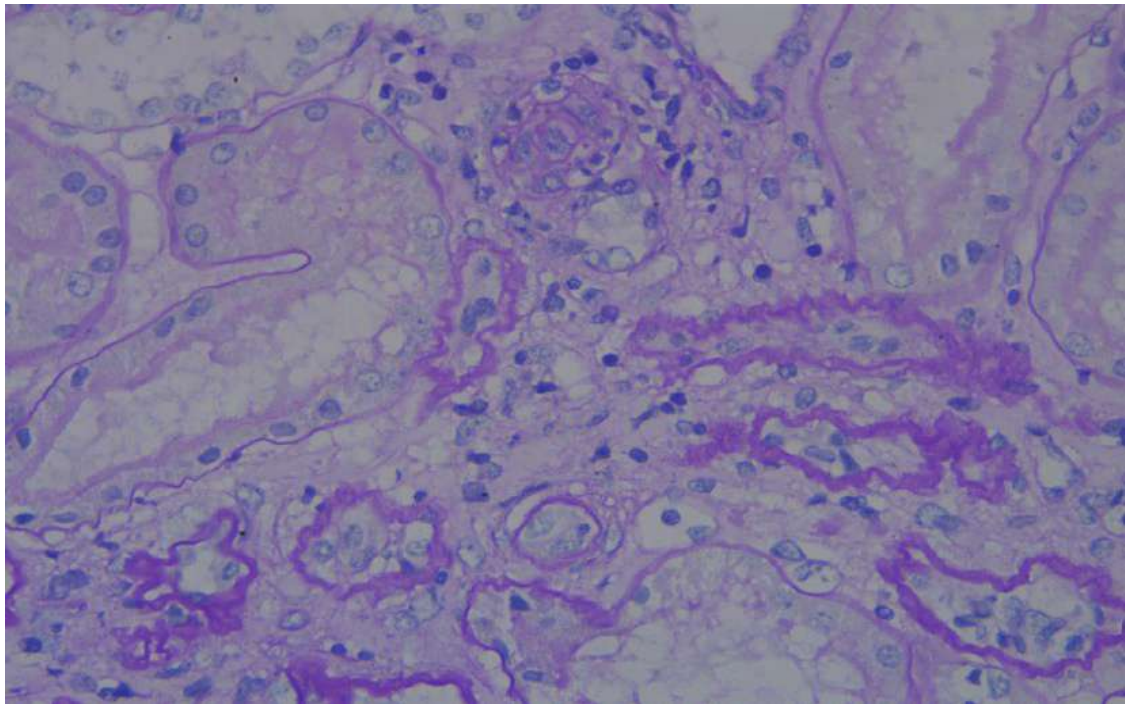
Хистологични изменения	Честота	Прогресия на болестта на базата на eGFR на 5 год		P
		Не	Да	
Незначителни хистологични промени	n %	0	0	
Огнищно-сегментни Склеротични лезии	n %	12 48%	13 52%	
Мезангиопролиферативен	n %	2 40%	3 60%	
С полулуния/Полулунен	n %	3 27,27%	8 72,72%	
ИгА васкулит	n %	3 50%	3 50%	

*Таблица 9 Прогресия на бъбречното заболяване на основата на изчислената гломерулна филтрация на пета година*

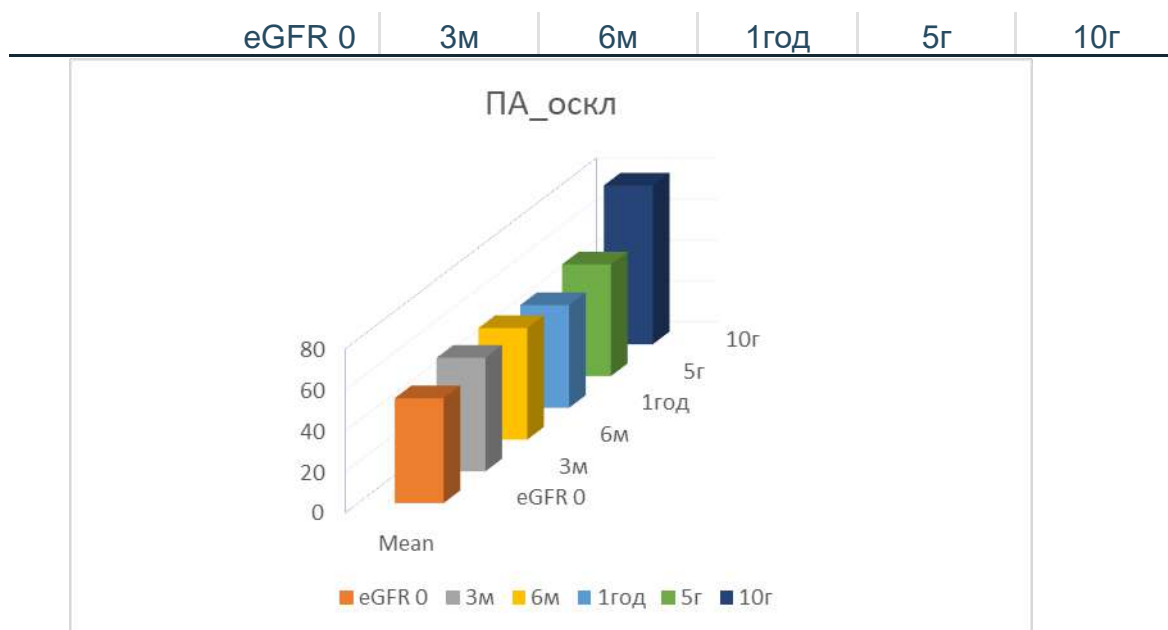
1. Огнищно сегментен склеротичен – 64 пациента. Това е най-честият хистологичен вариант. При поставяне на диагноза средната изчислена гломерулна филтрация е 51,19 мл/мин, а средните нива на протеинурията - 1684,7 мг/24ч. Проследяването на бъбречната функция на базата на изчисления креатининов клирънс показва добро повлияване през първата година и тенденция към задържане на нивата на 5та година. Проследените пациенти на десета година / 6 пациента / са с повишаване на средна изчислена стойност на eGFR. По отношение на протеинурията тенденцията е към спад на нивата на 3ти, 6ти, 12ти месец, 5та и 10 та година. При всички пациенти е провеждана терапия с кортикостероиди – иницираща терапия с пулсови дози Метилпреднизолоно, последвана от намалящи дози перорално. При 40 от пациентите е проведено лечение с Циклофосфамид в пулсови дози. Терапия с Будезонид е назначена при 26 от пациентите.



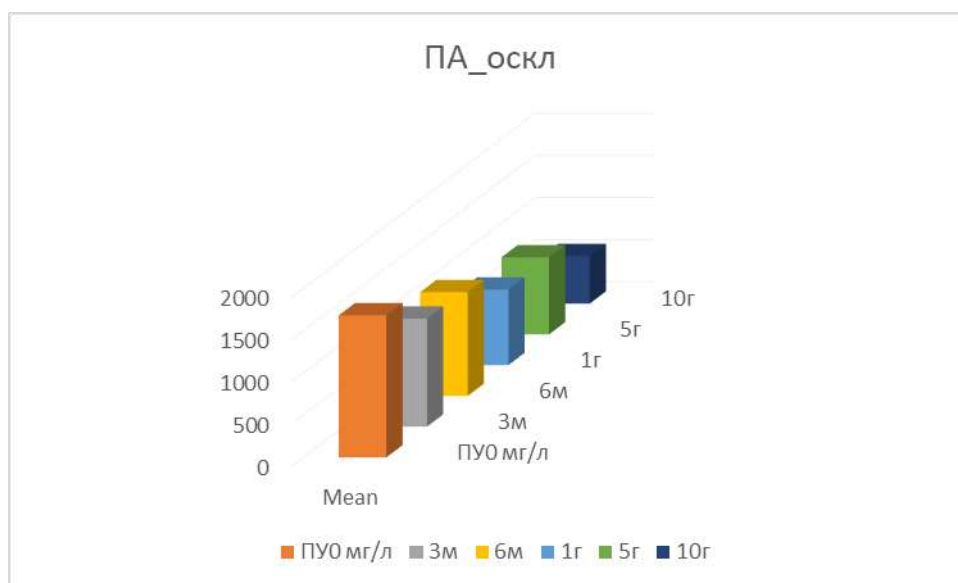
Фиг 5 сегментна склероза и адхезия, оцветяване PAS, собствен архив



Фиг 6 Туб атрофия възп клетки PAS, собствен архив



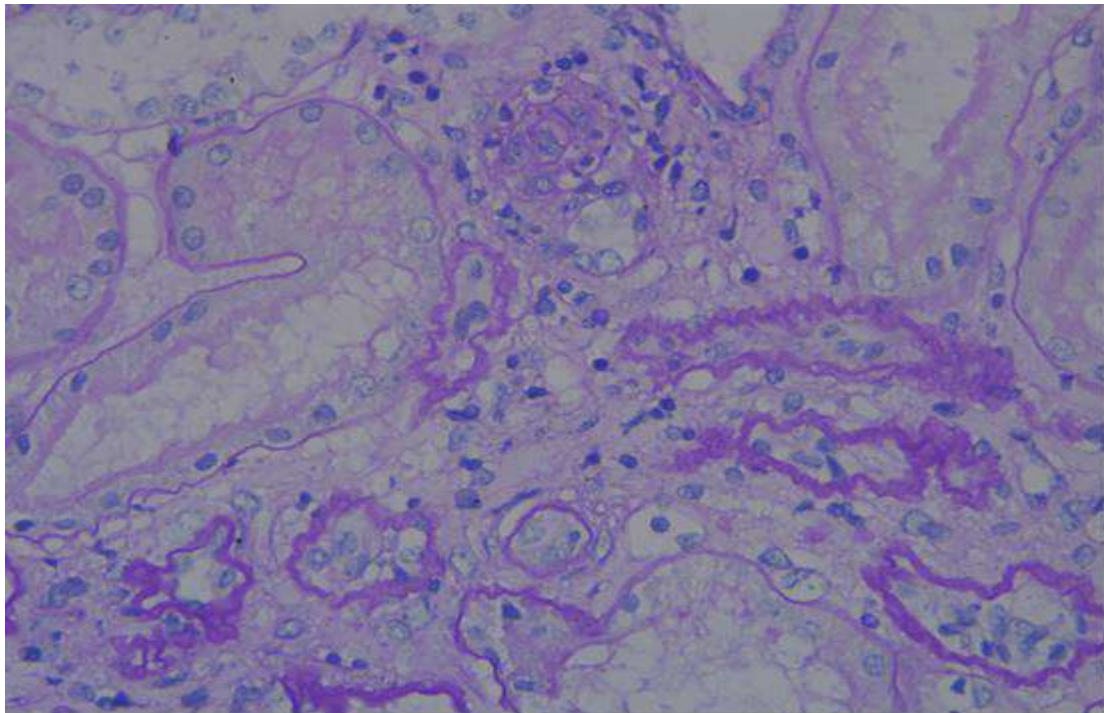
Фиг 7 Проследяване на средните стойности на eGFR на 3ти, 6ти мес, 1ва, 5та и 10 год



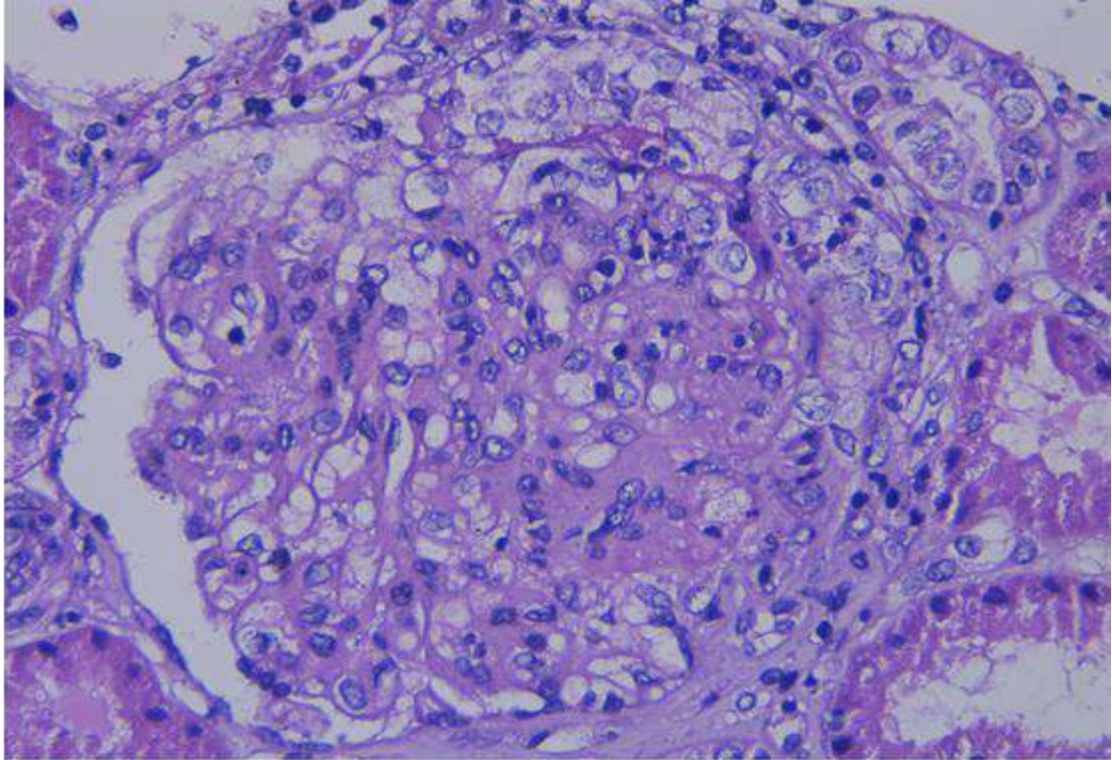
Фиг8 Проследяване на средните стойности на протеинурия на 3ти, 6ти мес, 1ва, 5та и 10 год

2. С мезангиална пролиферация – 26. Това е втората по честота хистологична находка. Средна стойност на eGFR при диагноза е 68,6 при стандартно отклонение 38,3, а средните нива на протеинурия са Проследяването през първата година на изчислената гломерулна филтрация показва леко покачване и задържане на стойностите. На 10та година е проследен един пациент, поради което сравнение не може да бъде направено. Протеинурията при диагноза е 1094 мг/24ч. При проследяването се наблюдава задържане на стойностите на 3ти и 6ти месец и спад на нивата

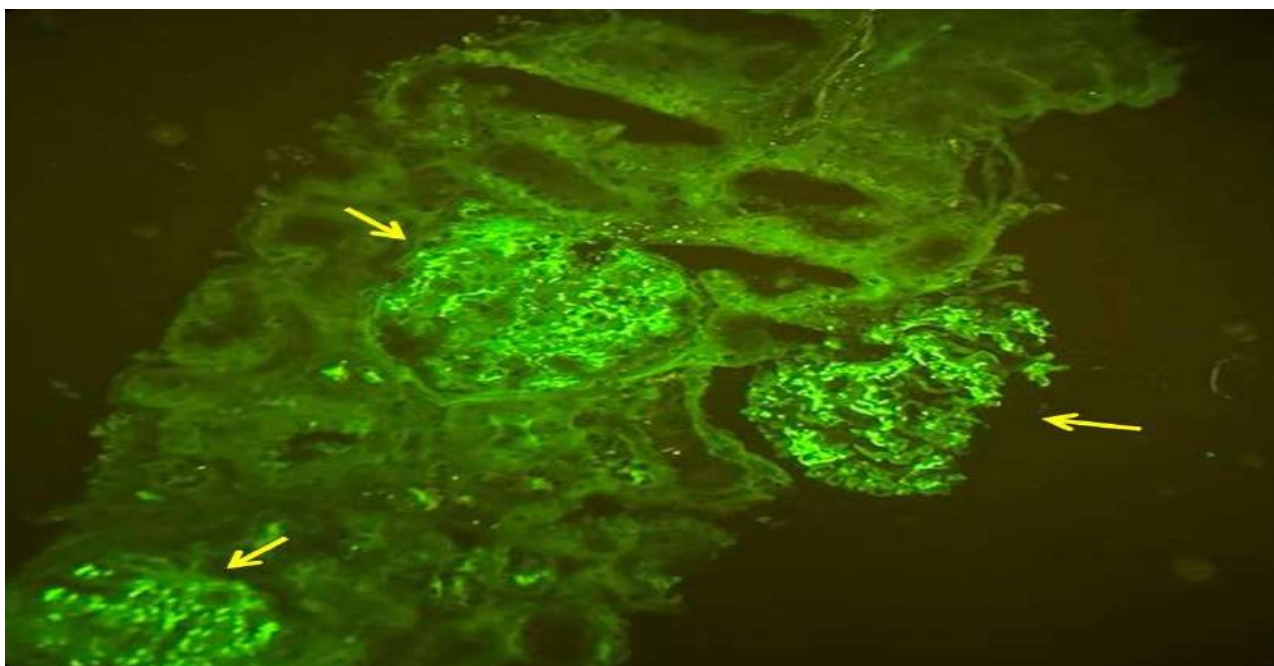
на средните стойности на 1ва и 5 та година. При тези пациенти терапия само с РААС инхибитор е проведена в 4 от случаите, при всички останали е проведено лечение с Метилпреднизолон, при 3ма в комбинация с Циклофосфамид, но при тях е са доказани полулуния. При 7 от тези пациенти е стартирана терапия с Будезонид.



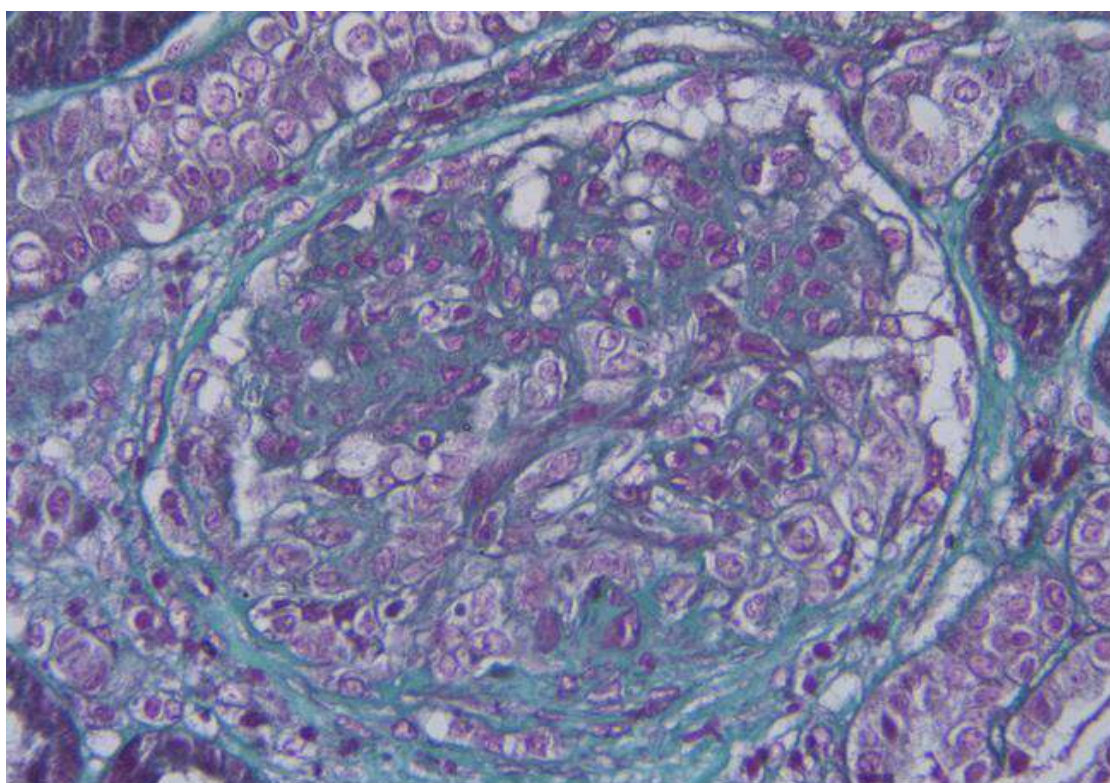
Фиг 9 Мезангилен хиперц и кл полулуние НЕ, собствен архив



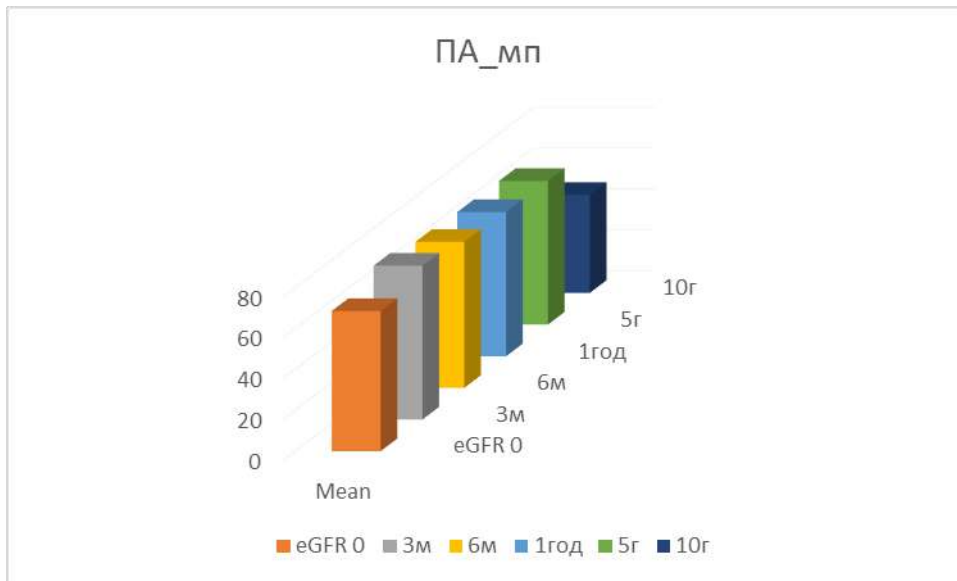
Фиг 10 Мезангиален хиперцелуларитет и полулуние, собствен архив



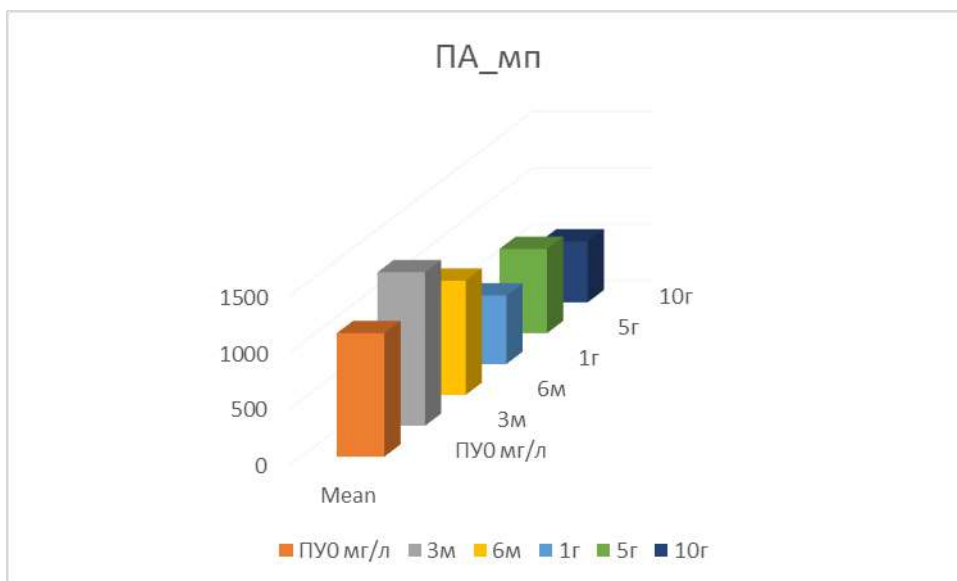
Фиг 11 Светене на ИГА



Фиг 12 Мез хиперцелуларитет PAS



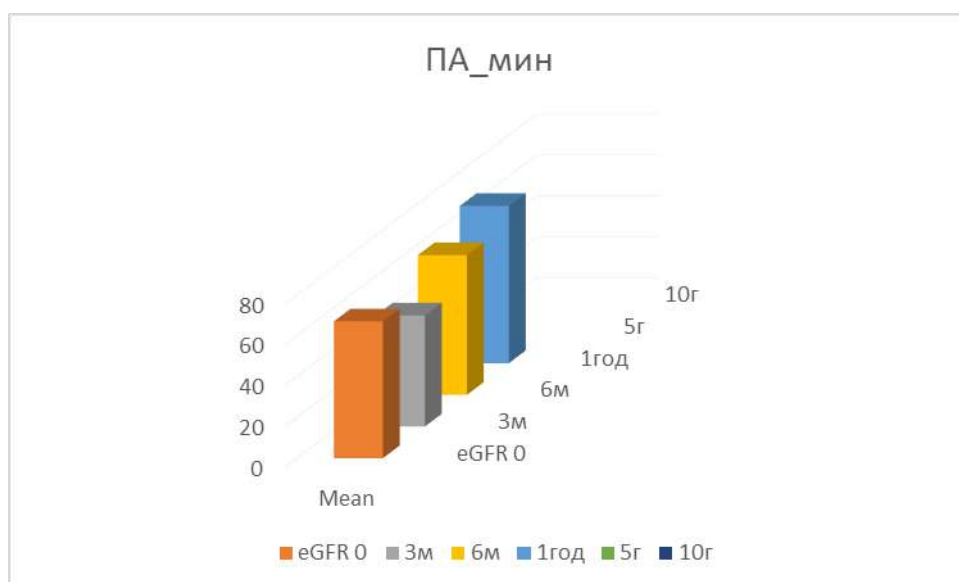
Фиг 13 Проследяване на средни стойности на eGFR на 3т, 6ти, 12ти месец, 5та и 10та година



Фиг 14 Проследяване на средни стойности на протеинурията на 3ти, 6ти, 12ти месец, 5та и 10та год



3. Минимални промени – с този хистологичен вариант са диагностицирани 8 пациента, които са проследени до първата година. При тях средни нива на eGFR при диагноза е 67 мл/мин. Наблюдава се покачване на нивата на изчислената гломерулна филтрация на 3ти, 6ти месец и на 1ва година. По отношение на протеинурията средни стойности при диагноза са 713 мг/24ч, като на 3ти и 6ти месец се вижда спад в нивата и покачване на 1ва година. Терапия само с РААС инхибитор е проведена при двама от тези пациенти. При останалите се провежда с Метилпреднизолон – пулсово, след което с намалящи дози перорално, при 3ма е добавен Циклофосфамид, ММФ или Азатиоприн, един от тях приема Будезонид.



Фиг 15 Проследяване на средни стойности на eGFR на 3т, 6ти, 12ти месец, 5та и 10та година

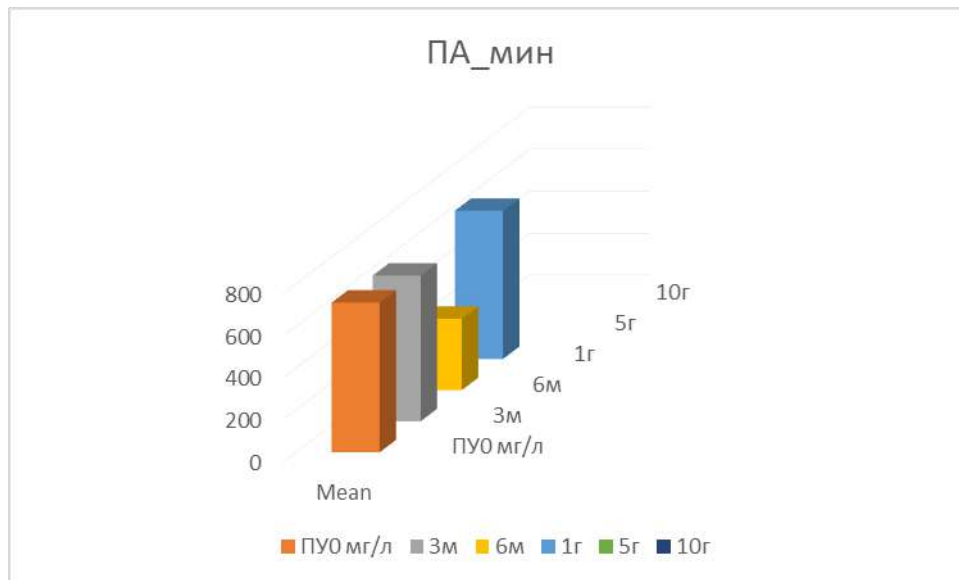
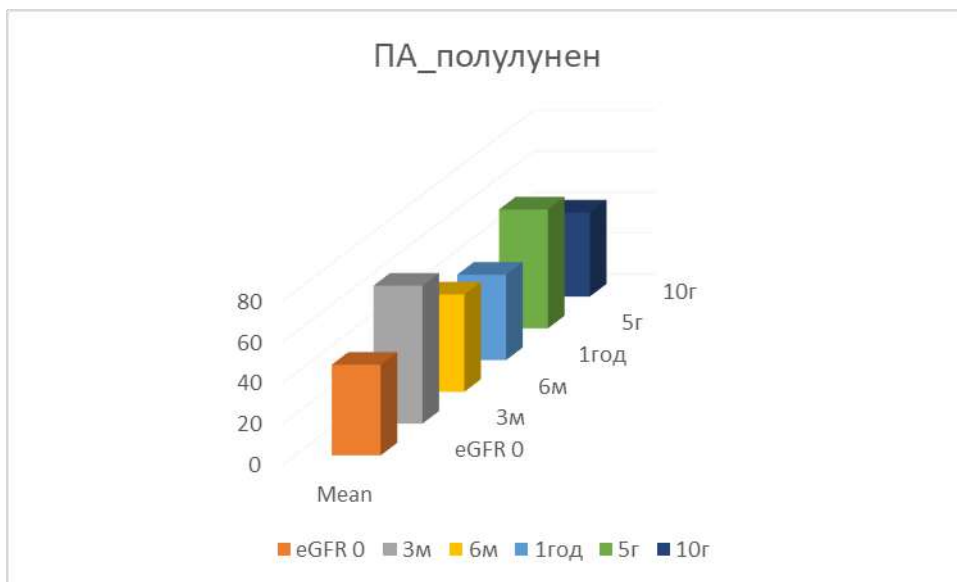


Таблица 16 Проследвяне на средни стойности на протеинурията на 3ти, 6ти, 12ти месец, 5та и 10та год

4. Полулунен – в тази група са проследени пациентите, които отговарят на хистологичните критерии за полулунен гломерулонефрит т.е. с наличие на над 50% полулуния в хистологичния материал. Тук попадат 4 човека, до 10та година е проследен 1. Средни нива на изчислената гломерулна филтрация при диагноза е 44 мл/мин, наблюдава се покачване на стойностите на 3ти месец, спадане на 6ти и 12ти, покачване на 5та год и отново спад на 10та година, но нивата на eGFR не са по-ниски от тези при стартиране на заболяването. Средни нива на протеинурия при диагноза са 2570 мг/24ч, като нивата спадат на 3ти, 6ти месец, 1ва, 5та и 10 та година. При тези пациенти е проведена терапия с пулсове Метипреднизолон, пулсове Циклофосфамид и/или Микофенолат или Азатиоприн.



Фиг 17 Проследяване на средни стойности на eGFR на 3т, 6ти, 12ти месец, 5та и 10та година

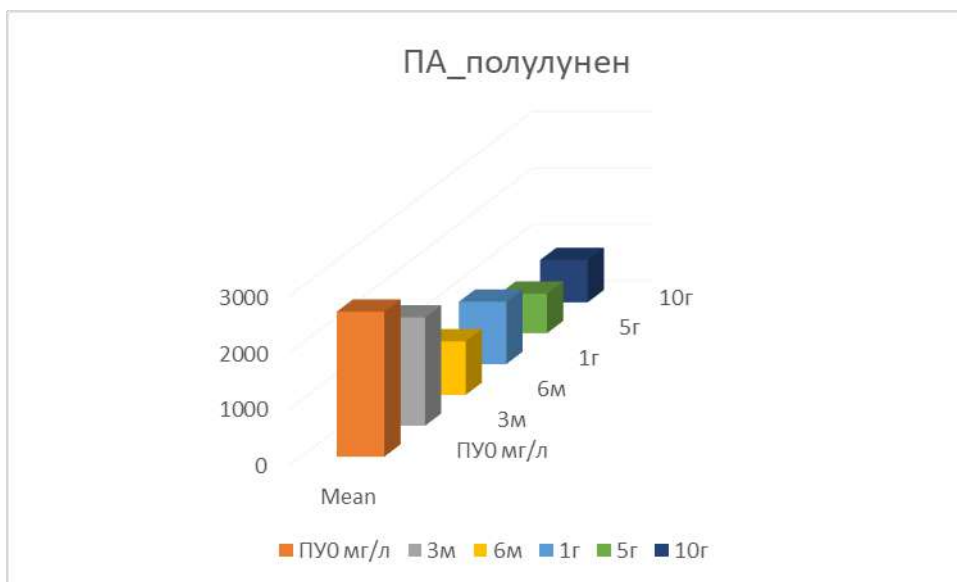
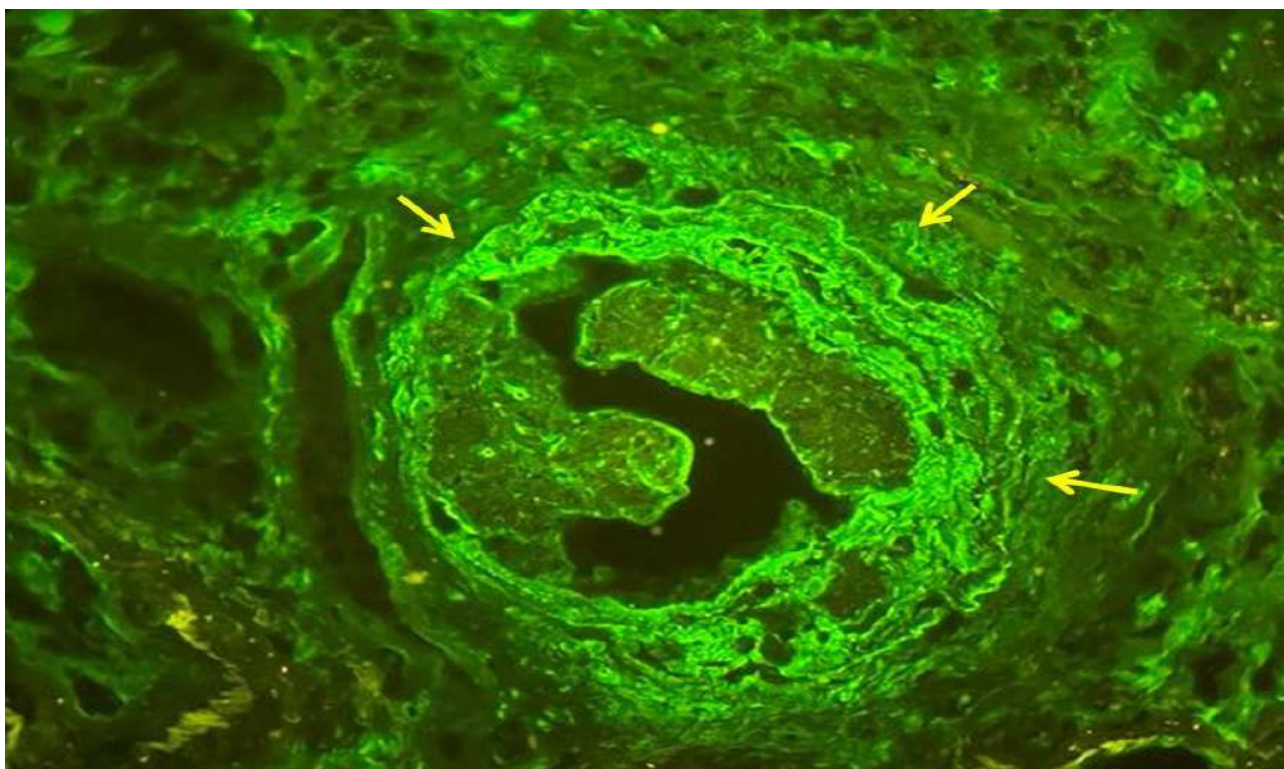
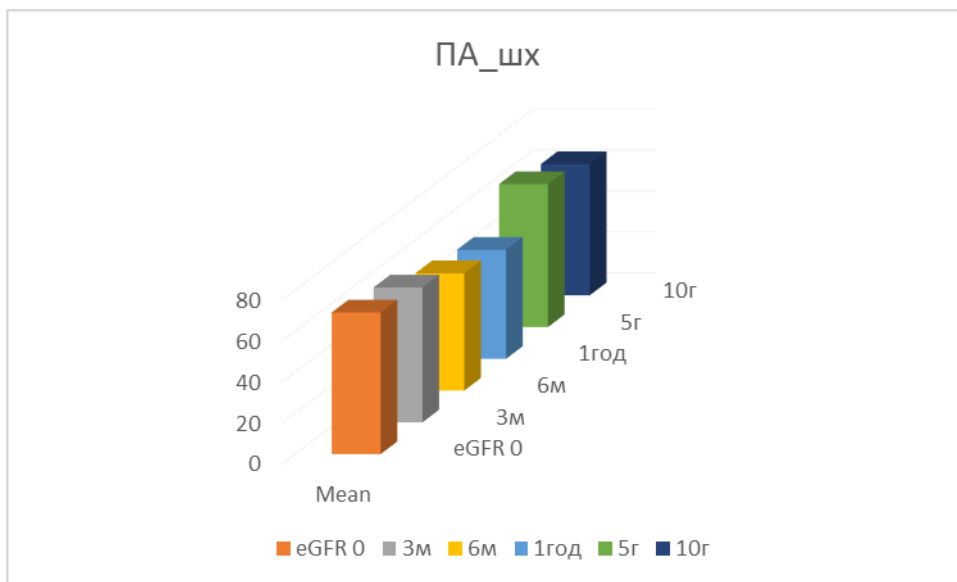


Таблица 18 Проследяване на средни стойности на протеинурията на 3ти, 6ти, 12ти месец, 5та и 10та год



Фиг 19 IgA полулуние, собствен архив

5. ИгА васкулит – 8 пациента. Средни нива на eGFR е 69 мл/мин, отчита се лек спад и задържане на стойностите през първата година, покачване на нивата на 5та година. По отношение на протеинурията – средни стойности при диагноза 1255 мг/мл, на 3ти, 6ти мес и 1ва год се наблюдава спад в нивото на протеинурията, на 5та година има покачване и отново спад на 10 год. При един от тези пациенти е провеждана терапия само с РААС инхибитор, при един пациент е проведена монотерапия с КС, при останалите е проведена терапия с КС, Циклофосфамид и ММФ или Азатиоприн.



Фиг 20 Проследяване на средни стойности на eGFR на 3т, 6ти, 12ти месец, 5та и 10та година

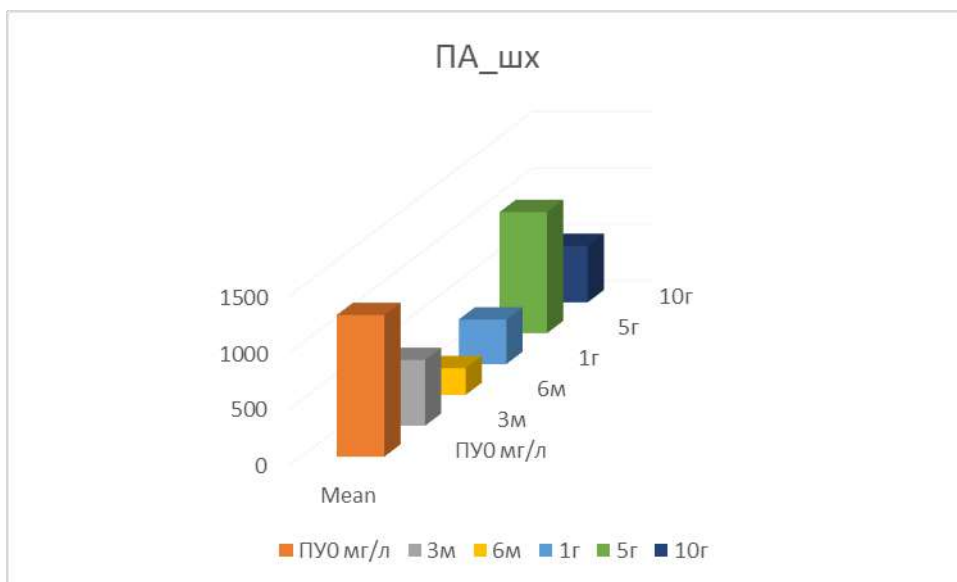
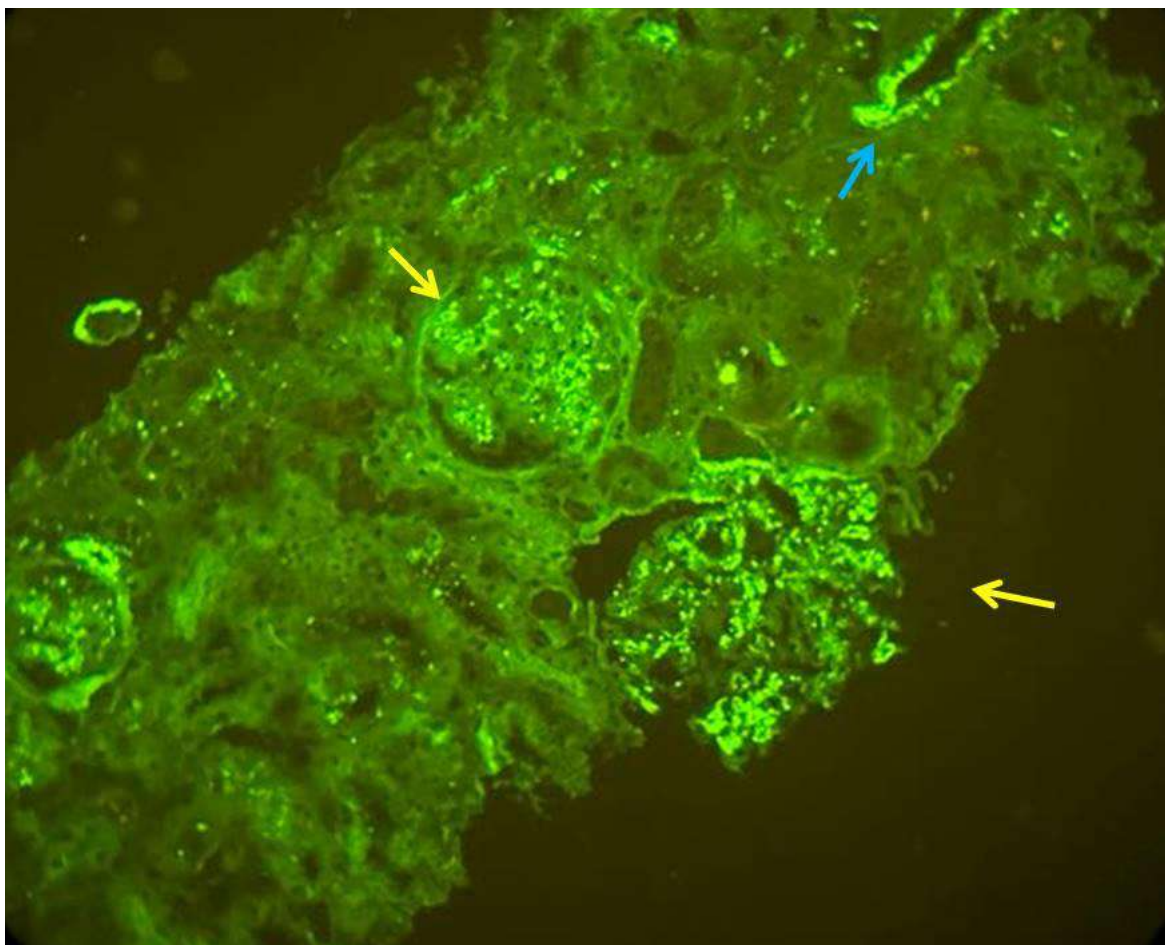


Таблица 21 Проследяване на средни стойности на протеинурията на 3ти, 6ти, 12ти месец, 5та и 10та год

## ИМУНОФЛУОРЕСЦЕНТНО ИЗСЛЕДВАНЕ



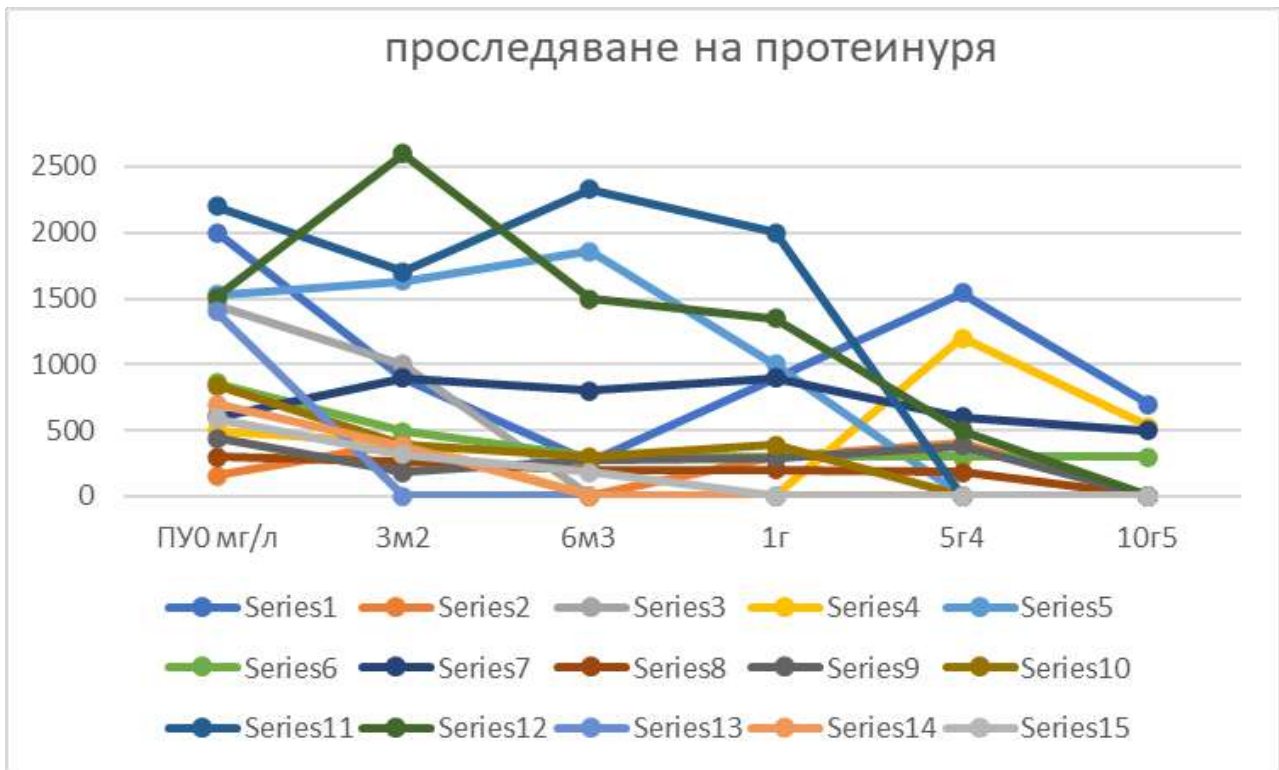
Фиг 22 отложение на C3, собствен архив

При проведеното имунофлуоресцентно изследване на хистологичния материал отлагане на IgG се доказва само при двама пациенти.

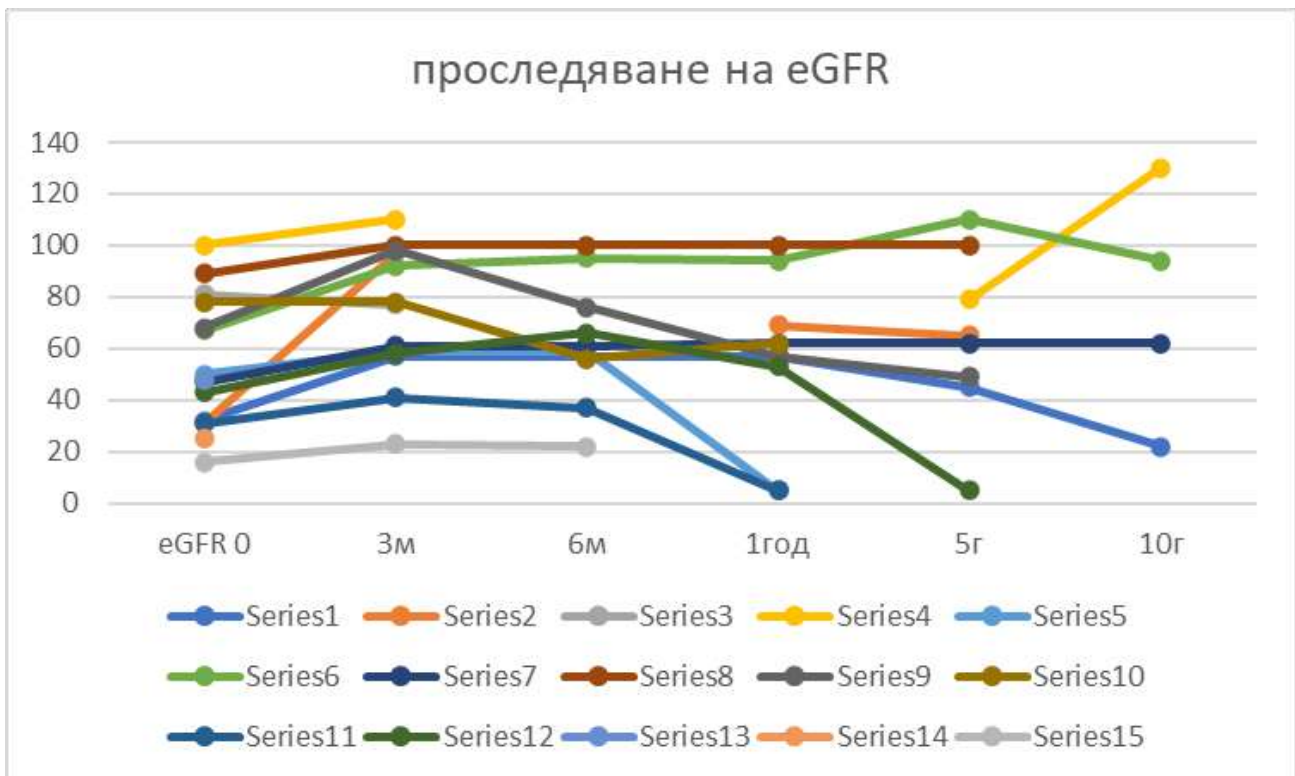
Отлагане на C1q се наблюдават при 15 от пациентите / 15,6 % от проведените ПББ/, а отлагане на C4 – при 2ма, като то е винаги в комбинация с C1q. Отложения на C1q превалят основно при огнищно-сегментен вариант - 13, при 1 се наблюдава мезангиалнопролиферативен вариант с полулуния, 1 е с ИГА васкулит.

Средно ниво на протеинурията при диагноза е 2042 мг/24ч, а средното ниво на eGFR – 84 мл/мин

Само при двама от тези пациенти има изява на макроскопска хематурия. Артериална хипертония имат 10 от пациентите.



Фиг 23 Проследяване на протеинурията

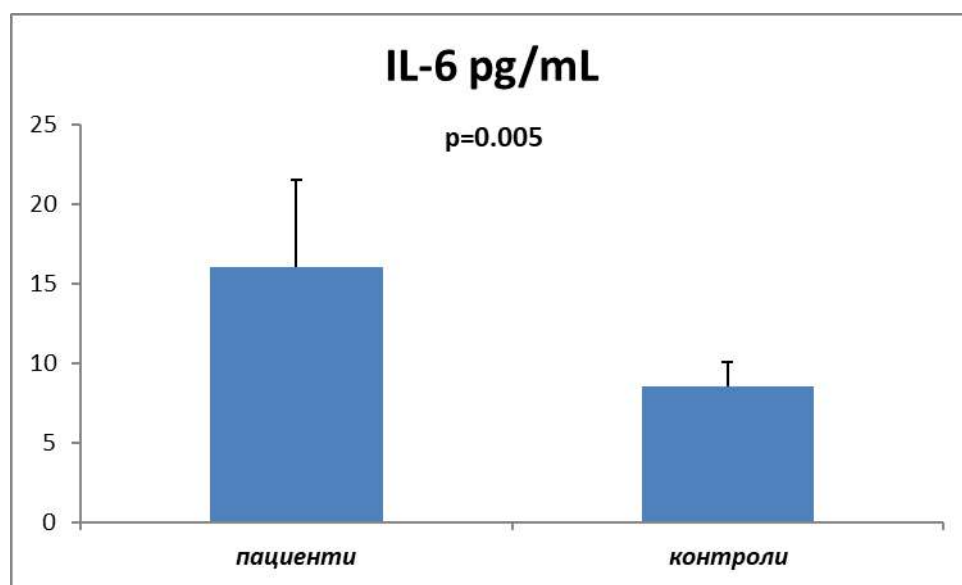


## фиг 24 Проследяване на eGFR

Проследиха се клиничните, параклинични и хистологични изяви на пациенти с отложен C1q и евентуалната корелация с прогресията на ХБЗ. Наблюдава се спад на протеинурията след първата година и задържане на стойностите на 5та и 10та година. При нивата на изчислената гломерулната филтрация има тенденция за задържане на стойностите през първата година, лек спад на 5та и 10 година. Проследяването на тези стойности съвпада с проследяването на пациентите в съответните хистологични групи, като това е в потвърждение, че отложенията на C1q не могат самостоятелно да бъдат предиктивен фактор за прогресията на бъбречното заболяване.

## 7. Измерване на серумна концентрация на IL-6 и сравнение на нивата на IL-6 с някои морфологични параметри

При анализ на получените резултати бяха установени статистически значимо по-високи серумни нива на IL-6 сред пациентите спрямо контролните индивиди със средни стойности съответно 15.99 pg/mL и 8.54 pg/mL ( $p=0.005$ ), фиг. 1. В допълнение беше установено, че сред групата на пациентите жените (22.37 pg/mL) имаха по-високи серумни нива на IL-6 спрямо мъжете (13.79 pg/mL), без достигане на статистическа достоверност ( $p=0.297$ ).

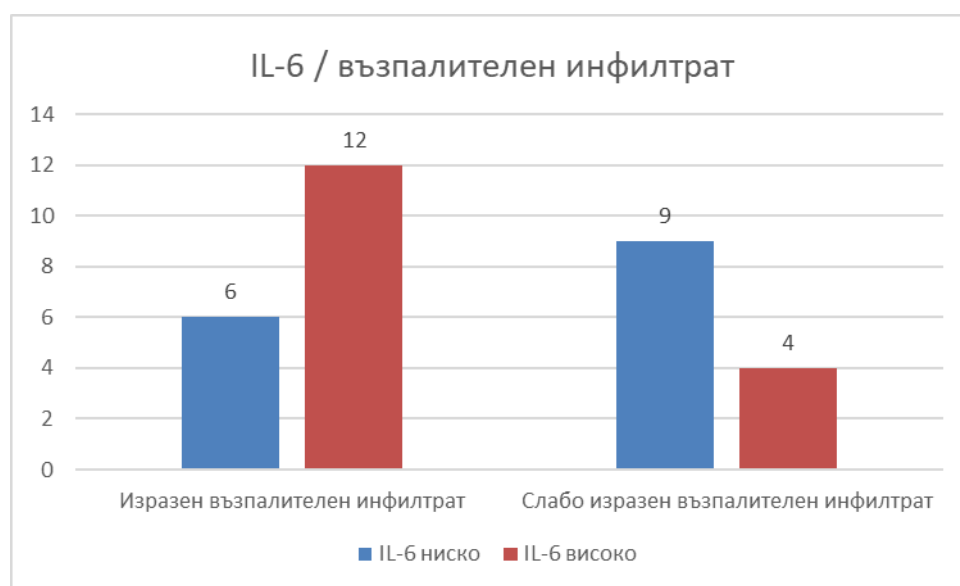


Фиг 31 Графика на серумни нива на IL-6 при пациенти с ИгАН и здрави контроли



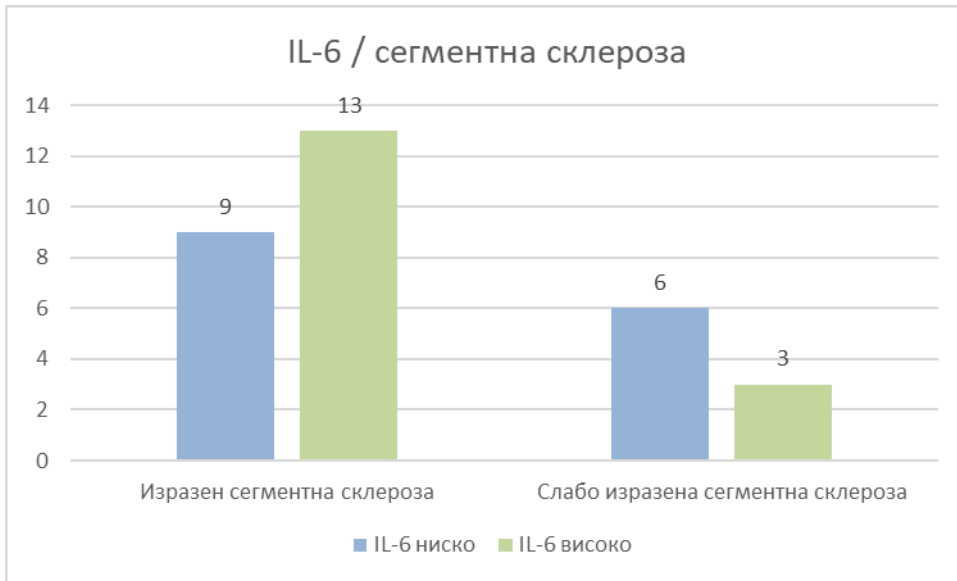
Извършихме анализ, сравнявайки данните от нивата на IL-6 и някои морфологични белези, като: брой склеротични гломерули, степен на мезангиална пролиферация, степен на увеличение на мезангиална матриксна субстанция, наличие на сегментна склероза, наличие на атрофични тубули и тубулно увреждане, наличие на интерстициален възпалителен инфилтрат и интерстициална фиброза, съдови увреждания и степен на експресия на – IgA, IgG, IgM, C3, C1q и fibrinogen.

След анализа установихме, че при 75% пациентите с умерен и изразен възпалителен инфилтрат в интерстициума се наблюдаваха и по-високи нива на IL-6, докато при пациентите с по-лек или липсващ инфилтрат, нивата на IL-6, също бяха по-ниски ( $p=0.048$ ).



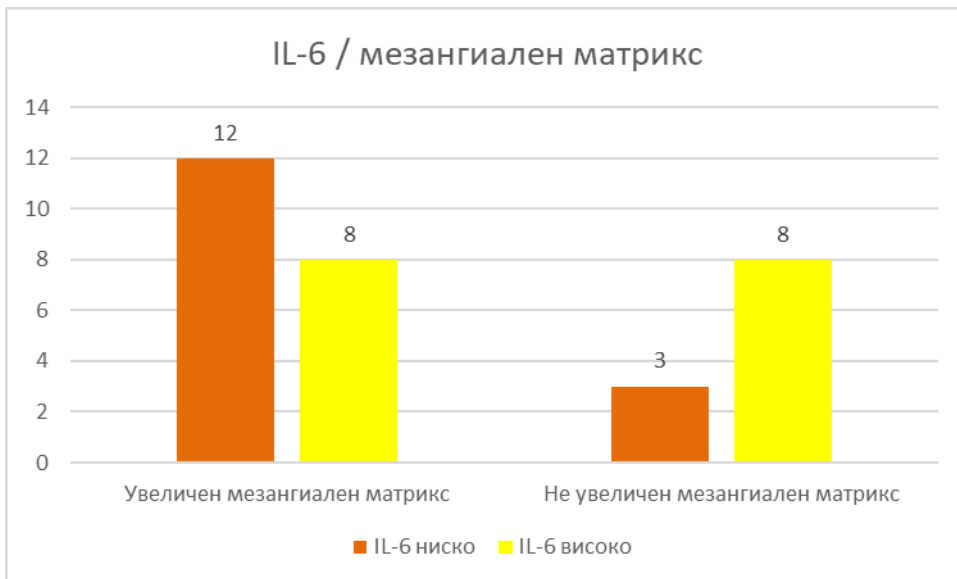
Фиг 32 Графика на корелация между серумни нива на IL-6 и възпалителен инфилтрат в бъбречна тъкан

Без статистическа достоверност, но с тенденция установяваме, че при 81.25% от пациентите с изразена сегментна склероза в гломерули, нивата на IL-6 бяха по-високи, докато само 40% от пациентите без сегментносклеротични промени или дискретни такива бяха с високи IL-6 нива ( $p=0.193$ ).



фиг33 Графика на корелация между серумни нива на IL-6 и сегментна склероза в бъбречна тъкан

При 80% от пациентите при които се наблюдава увеличаване на мезангиалната матриксна субстанция, нивата на IL-6 бяха ниски, в сравнение с пациентите без промяна в матриксната субстанция ( $p=0.081$ , тенденция).



Фиг 34 Графика на корелация между серумни нива на IL-6 и увеличаване на мезангиалния матрикс в бъбречна тъкан

## 7. Проведена терапия:

1. Терапия само с РААС инхибитор има при 11 пациента, всички от тях са с ниво на протеинурията под 500 мг/24ч; 1 на ХД
2. Метилпреднизолон – пулс терапия е проведена при 82 пациента
3. Циклофосфамид – 54
4. ММФ – 11
5. Азатиоприн – 10
6. Адваграф – 1
7. Будезонид – 24, от тях само 1 като иницираща терапия
8. Дапаглифлозин получават 17 пациента.

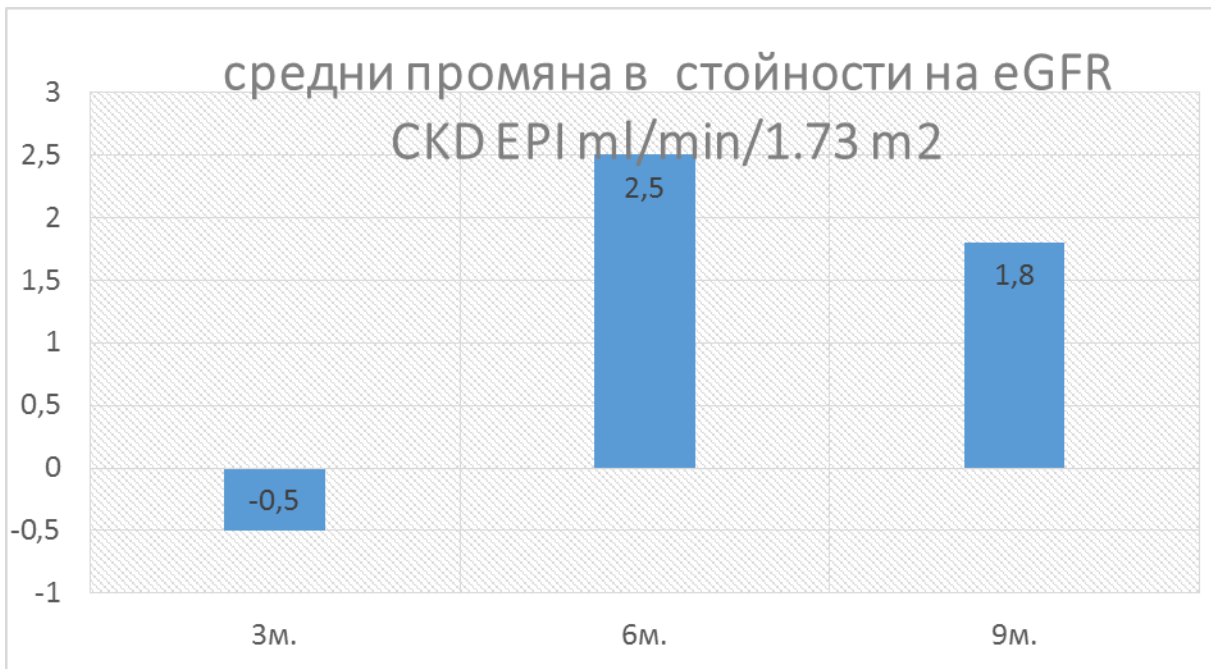
В Клиника по Нефрология УМБАЛ Каспела за първи път в България се въвежда лечение на пациенти с ИгАН с Будезонид. До м. Декември 2023г терапия с този медикамент провеждат 24 пациенти, като продължителността на терапията варира между 3 и 20 месеца. От тях 19 са мъже, а 6 са жени, възраст между 18 и 74г. Пациентите показват добра поносимост към препарата, без докладвани нежелани реакции.

При 15 пациента до момента на стартиране на терапията е провеждано лечение с Метилпреднизолон и Циклофосфамид, при 8 са проведени само пулсове МП, 1 има терапия само с Циклофосфамид, като при същия пациент имуносепресията стартира с Будезонид, при 7 от тях има добавен друг имуносупресиращ медикамент / ММФ или АЗА/, 4 от тях имат полулуния в ПББ, 1 е с ИгА васкулит. При 1 от пациентите медикаментът е бил спрян и е започнато лечение с биологичен агент, защото се поставя диагноза Пс/ПсА. Комбинация с РААС блокер има при 15 пациента, а комбинация с SGLT2 инхибитор при 10 пациента, като терапията с тези медикаменти е съобразена с eGFR.

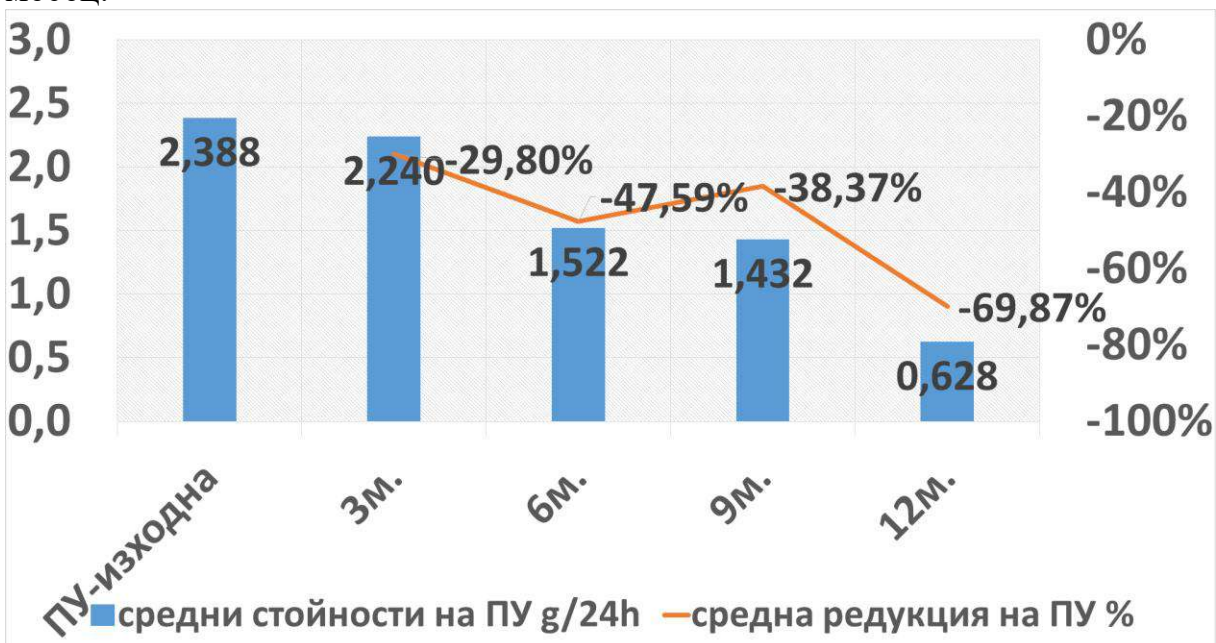
Табл 8. Проследяване на пациентите, лекувани с Будезонид

N	Name	eGFR 0 М	6М	1г	ПУ 0м	6м	1г2	Хист вариант	Терапия ММФ/А ЗА	дапаг л	РААС
1	Р.К	43	-	44, 2	0,5	-	2,2	Скл с пол	ммф	+	+
2	Н.Н	9,5	-	8,2	0,25	-	0,57	?	-	-	-
3	М.К.	56,4	57,8	70	1	0,6 4	1,25	?	-	-	+
4	Б.Г.	93,5	-	80, 5	0,18	-	0,3	осге	-	-	+
5	И. Л.							осге	-	-	+
6	Х.И.	27,7	26,6	-	0,95	-	-	осге	-	-	+
7	Ш.Х	70	110, 2	-	0,78	1	-	осге	аза	-	+
8	Й.Г.	45	-	48, 3	0,38	-	0,11	Мп с пол	аза	+	-
9	И.Б.	37,1	-	-	3,4	-	-	осге	-	-	-
10	В.С.	26,8	-	-	0,2	-	-	Мин?	-	-	-
11	М.Н.	12,7	-	-	0,6	-	-	Осге	-	-	-
12	Н.Р.	31	24	27, 7	7,56	2,7	3,2	Осге	-	+	+
13	А.З.	29,1			1,7			осге	-	+	-
14	Р.Я.	49	-	-	0,42	-	-	Осге с пл	-	+	-
15	Г.Х.	33,8	36	-	1,6	-	-	мин	хум	+	+
16	Р.М.	34	-	-	0,66	-	-	осге	-	-	-
17	С.М.	34,6	32,9	-	0,24	0,6 5	-	?	-	+	+
18	Г.Р.	90	90	90	1,3	0,1 9	-	осге	-	-	+
19	П.Б.	20,1	-	-	0,3	-	-	шх	ммф	+	-
20	А.Г.	31,8	-	-	0,72	-	-	осге	-	+	+
21	Д.Д.	28	-	26, 4	0,46	-	1,5	осге	-	+	+
22	Е.С.	26	26	-	0,12	0,0 8	-	Осге с пл	аза	+	+
23	А. Д.							осге	аза	+	+
24	Р.П.	26	-	23	0,6	-	1,16	Осге с пл	ммф	+	+

Поддържащото лечение, извън провежданата имunosупресия, играе важна роля при терапията на IgAN. Независимо от първоначалния увреждащ фактор, водещ до развитие на ХБЗ, възниква гломерулна хипертония и последваща хиперфилтрация. Предвид доказаните ефекти върху гломерулната хемодинамика, RAAS инхибиторите заемат централно място в консервативното лечение на IgAN и ХБЗ като цяло. В допълнение към инхибирането на RAAS системата, дапаглифлозин (Forxiga), инхибитор на натриево-глюкозен котранспортер 2 (SGLT2), се оказва ефективен при намаляване на гломерулната хипертензия и хиперфилтрация, като по този начин намалява протеинурията и скоростта на спад на GFR. В Клиника по нефрология на УМБАЛ „Каспела“ проведохме ретроспективно проучване за период от 6-12 месеца (приблизително 9 месеца) за ефектите на дапаглифлозин, добавен към стандартната имunosупресивна и консервативна терапия с инхибиране на RAAS при пациенти с хистологично доказан IgAN. Проучваната кохорта включва 17 пациенти - 13 мъже и 4 жени. Само 2 от тях са с диабет тип 2. Нито един от пациентите не съобщава за странични ефекти от лечението. Резултати: По време на периода на изследване се наблюдава тенденция към намаляване на протеинурията, както и стабилизиране на GFR след незначително понижение на третия месец от лечението. В допълнение към тях се наблюдава спад на артериалното кръвно налягане, понижаване на серумните нива на пикочна киселина, както и повишаване на хематокрита. Въз основа на приема на RAAS инхибитор пациентите са разделени на 2 групи - приемачи (12 пациенти) и не приемачи (5 пациенти), като не се отбелязва значима разлика и се запазва тенденцията за значително намаляване на протеинурията и стабилизиране на GFR.



Фиг 25 Графика на промяната в средната GFR 3ти, 6ти и 9ти месец. Наблюдава се незначително намаление на средната GFR за кохортата на третия месец и стабилизиране на GFR на шестия и деветия месец.



Фиг 26 Графично представено проследяване на протеинурията при пациенти с IgAN, лекувани с дапаглифлозин. Сините ленти показват абсолютната стойност на протеинурията в g/L; Оранжевата линия показва процентно намаление на протеинурията в сравнение с контролата в началото на периода

Всички пациенти са проследени за период от 18м +/- м до 3 год.

В първата група, разпределени според протеинурията, се наблюдава подобрене при 16 от пациентите, като при само двама от тях е проведено само РААС инхибиция, един е провеждал лечение за РА, а при всички останали е проведено патогенетично лечение с МР. При 7 от пациентите след проследяване се наблюдава влошаване в стойностите на ПУ/eGFR.

При пациентите от 2ра група 16 са с подобрене на показателите, 8 влошават

При пациентите от 3та група 15 са с подобрене, 19 са с влошени стойности,

При пациентите от 4та група се наблюдава подобрене при 5 и влошаване при 6 от пациентите

### **БЕЗГЛУТЕНОВА ДИЕТА**

При един от пациентите имunosупресивното лечение е прекратено на първата година, след което е продължена нефропротекция с РААС в комбинация с безглутенова диета. На 10та година се добавя и SGLT2 инхибитор.

Представяме случай на жена с биопсично доказан ИГАН през 2014г с резултат ИГА нефропатия – хистологичен вариант огнищно и сегментен склеротичен.

При пациентката са проведени три пулса КС по 250 мг и Ендоксан в обща доза 900 мг непосредствено след ПББ, като от м.Септември 2014г не приема имunosупресивно и антихипертензивно лечение. От тогава провежда единствено безглутенова диета.

Дата/показател	Протеинурия	Белтък и седимент	урейя	креатинин	HgB
01.2014	0,6 0,54	2+ 10-12 Еритро, 3-4 Левк	5,2	105	123
04.2014	0,87; 0,9	2+ 2-3Е; 4-5Л	4,3	85	135
01.2015	0,24	+/- следи 2-3Л, ед еп кл	7,8	107	137
06.2020	0,34	2+ 1-2 Л и Е	6,9	95	143
04.2022	0,3	+/- следи 1-2Л, пл еп кл	6,8	100	145

Таблица 9. Проследяване на параклинични показатели при провеждане на безглутенова диета като част от терапевтичния план на пациент с ИГАН

В този случай наблюдаваме добро повлияване на клиничните и параклинични показатели от проведения безглутенов режим в потвърждение на по-горе споменатите експериментални данни. Трябва да се има предвид обаче липсата на високостепенна протеинурия, бъбречна недостатъчност и системни прояви при стартиране на заболяването. Това ни дава възможност при избиране на терапия при по-леките варианти на ИГАН да предпочетем безглутенов режим като възможност за поддържане на нивата на протеинурия в комбинация с приема на РААС блокери пред провеждане на системна имunosупресивна терапия.



## V. ОБСЪЖДАНЕ

ИгАН е най-разпространената гломерулопатия сред младото население в световен мащаб и поради това има сериозно социално значение. Това е една от водещите нозологични единици, които са причина за ХБЗ и краен стадий на ХБЗ. ИгАН е хетерогенно заболяване има широко клинично и хистологично представяне. Все по-чести са и случаите на вторични ИгАН, свързани с други имунни заболявания – ревматологични, на гастроинтестиналния тракт, след терапия с биологичен препарат. Поради това все повече световни проучвания се насочват към тази гломерулопатия и се провеждат изследвания в търсене на нови терапевтични схеми, насочени към различни етапи от патогенезата му. В този дисертационен труд се прави оценка на епидемиологията, клинични, хистологични и терапевтични резултати на пациентите, диагностицирани и лекувани в УМБАЛ Каспела в периода 2010-2023г

Резултатите от проведените бъбречни биопсии в Клиника по Нефрология на УМБАЛ “Каспела“ Пловдив показват IgAN като втората най-често срещана диагноза във възрастта 18-59 години, отстъпваща единствено на ОСГС /тази група е доста хетерогенна и не следва да се разглежда като отделна нозологична единица/, докато при над 60годишните е едва на 7мо място. Тази честота още повече намалява за случаите на първичен IgA гломерулонефрит. Резултатите при проследените пациенти показват сходен профил на клиничните характеристики с тези в повечето големи проучвания в развитите страни на Европа и САЩ (VALIGA, OXFORD) . Потвърждава се установената тенденция по отношение на честота на макроскопска хематурия, интермитентна интраинфекциозна хематурия, честота на ОБУ.

Резултатите показват висока честота на имунните гломерулопатии при пациенти в напреднала и старческа възраст. Налага се активен подход при диагностиката на бъбречните заболявания при тези пациенти. IgAN е сравнително рядка хистологична диагноза при по-възрастни пациенти. Клиничната картина се представя с водеща бъбречна недостатъчност при сравнително небогата уринарна находка – нискостепенна до умерена протеинурия и еритроцитурия.

Артералната хипертония е почти винаги налична, но не е тежка и лесно може да се причисли към есенциална хипертония. При установяването на IgAN е уместно щателно изследване за системно заболяване, инфекция и неоплазия, наличието на които е с решаващо значение за лечението и изхода на заболяването. Адекватната терапия, включително с кортикостероиди, а по преценка и имunosупресори оказва благоприятен ефект и при налична бъбречна недостатъчност.

При хистологичното изследване се потвърждава разпределението пациентите според светлинномикроскопската находка – вай-честията вариант е огнищно-сегментен склеротичен 58%, последван от мезангиопролиферативен 23,6% и незначителни увреждания – 3,6%. Наличия на полулуния/полулунен гломерулонефрит се наблюдава при 20,9% от случаите. При имунофлуоресцентното изследване се потвърждава, че най-честите отложения са от IgA и C3 – 100%, но съществува значително разминаване при отложенията на IgG – само при 2 от проследените пациенти има депозит на същия имуноглобулин, за разлика от докладваните до 50% в чуждестранната литература. C1q има при 15,6 % от пациенти, което е в потвърждение на данните от световната литература. Те се намират само в склеротичните участъци, като най-голям процента са свързани основно със склеротичен хистологичен вариант, отново в потвърждение на западни проучвания. C4 има при 2 пациента, никога самостоятелно, а винаги в комбинация с C1q. Тази честота на C4 отложения се отличава от докладваната честота от Segarra A и сътр в голямо ретроспективно проучване от Испания. Те докладват, че при 20,4% от проведените биопсии на IgAN е налично отлагане на тази съставка на комплемента, като приемат отложенията на C4 като предиктивен фактор за прогресията на заболяването. Поради малкия брой наши пациенти такова не дава възможност да се направят изводи за значението на тези отложения в прогресията на заболяването. Проследяването на стойностите на eGFR и протеинурия при тези пациенти на 3м, 6м, 1год, 5 г и 10г съвпада с проследяването на пациентите в съответните хистологични групи, като това е в потвърждение, че отложенията на C1q не

могат самостоятелно да бъдат предиктивен фактор за прогресията на бъбречното заболяване.

Изследването на IL-6 показва статистически значимо по-високи серумни нива сред пациентите спрямо контролните индивиди, с тенденция средните нива при жените да бъдат по-високи от тези на мъжете. Това е в потвърждение на докладвани до момента данни в световни източници - Rostoker G и сътр от 1998год, Suzuki H и сътр, Yamada K, et al; Yuko Makit. Отчитането на завишени нива на IL-6 и участието му в патогенезата на ИгАН може да бъде от ключово значение за прилагане на нови терапевтични схеми, включващи IL-6 инхибитори. Това е в крак с тенденцията терапията да се основава на таргетиране на специфични нива от патогенезата на заболяването, което от своя страна ще даде възможност да избират специализирани медикаменти за отделните гломерулопатии.

Освен това се установи тенденция, че при 81.25% от пациентите с изразена сегментна склероза в гломерули, нивата на IL-6 бяха по-високи, докато само 40% от пациентите без сегментносклеротични промени или дискретни такива бяха с високи IL-6 нива. При пациентите с висок нива на IL-6 има изразен възпалителен инфилтрат в интерстициума.

Разграничаването на първични от вторични ИгАН играе съществена роля в провеждането на терапия. Доброто познаване на патогенезата на заболяването разкрива връзката на ИгАН с други имунни заболявания и съответно отнасянето на някой от случаите като вторични. Описахме няколко случая на ИгАН, свързана с Пс/ПсА, с РА или вторични на проведената терапия с биологичен препарат. Псориазис е широко разпространено имунно заболяване, засяга голям процент от населението. Патогенезата на двете заболявания имат много общи елементи – участие на TNF-а, IL-6, 17, 23 и др. Поради това ИгАН е докладвана като най-често бъбречно засягане при пациенти с Пс/ПсА в повечето световни научни съобщения. Нашата оценка на тези пациенти потвърди тази тенденция. Поведението в тези случаи изисква строго индивидуален подход, точна оценка за активността на основното заболяване и адекватността на провежданата до момента терапия. Необходима е строга преценка при пациентите, които вече провеждат някакъв вид терапия, особено биологичен препарат. В зависимост от тези фактори се преценя и необходимостта от провеждане на допълнителна

имуносупресивна терапия, изборът на медикаменти и дали провежданото лечение до момента няма да бъде преустановено или заменено с друг препарат.

Все по-честата употреба на биологични медикаменти води и до по-честа изява на нежелани странични реакции. Възможната изява на ИгАН след терапия с такъв препарат не бива да се игнорира. Хистологично разграничаване не е възможно, поради което тази възможност трябва да бъде отчитана и да се преоцени терапията.

Знае се, че GALT играе съществена роля в патогенезата на ИгАН, нарушенията на мукозния имунитет са в основата на заболяването. Съвременната терапия на ИгАН е базирана на препарат, който действа именно на ниво чревен мукозен имунитет. В световната литература са докладвани множество общи етапи в патогенезата, както и сходни молекули – цитокини, рецептори и тн, еднакви за ИгАН и хронични възпалителни чревни заболявания. ( 33-35, 178) Поради това изследвахме нивата на антиглиадинови антитела във връзка с докладвани сходни патогенетични профили на цьолиакия и ИгАН. При нито един от изследваните пациенти няма положителен резултат. Освен това няма нито един от пациентите с биопсично доказан ИгАН с възпалително чревно заболяване.

Проследяването на ефекта от провежданото лечение показва много добри резултати при групите пациенти със среден и висок риск с постигане на клинична и пълна или частична параклинична ремисия и подобрене или продължително забавяне на прогресията на ХБЗ при повечето болни. При пациентите с полулунни ГН, за които се приема много лоша прогноза по отношение на бъбречната функция и смъртността, постигаме добри резултати, особено при ранна диагноза и започване на терапия. При по-късен старт на терапия изходът на заболяването е неблагоприятен за бъбречната и общата преживяемост. Съпътстващата терапия с РААС и SGLT2 инхибитори допринася за удължаване на бъбречната преживяемост. Много добри резултати показва проследяването на пациентите, към чиято имуносупресивна терапия е добавен SGLT2 инхибитор. Отчетено е покачване в стойностите на гломерулната филтрация, подобряване на стойностите на протеинурията. Тези резултати още

веднъж доказват важността на комплексната нефропротекция при имунните нефропатии. Провеждането на терапия с Будезонид отчита добър терапевтичен ефект с понижаване нивата на протеинурия и подобряване на гломерулната филтрация. Препаратът е с добра поносимост от пациентите, което и улеснява продължителната му употреба. Възможността за провеждане на таргетно перорално лечение, специфично за ИгАН, от своя страна води до по-нисък брой на хоспитализации, свързани с необходимост от венозно лечение или влошаване на показателите.

Проследяването на ефекта от безглутенова диета при пациент с ИгАН е в потвърждение на данните за тясна връзка между антигенното дразнене на някои хранителни алергени и проява на ИгАН. Въпреки, че диетичният режим сам по себе си не е достатъчен за постигане на ремисия, може да се добави като поддържащ след постигането на такава.

Точната диагноза чрез ПББ спестява на пациентите провеждането на потенциално токсична и свързана с много странични ефекти кортикостероидна и имunosупресивна терапия, провеждана на „сляпо“/без хистологична диагноза/.

## **VI. ИЗВОДИ:**

При проведеното изследване се потвърждават данните, че ИгАН е най-честата гломерулопатия при пациенти до 60год. възраст с преимуществено засягане на мъжкия пол.

2.Резултатите показват сходен профил на светлинномикроскопски диагнози с тези в повечето големи проучвания, но и някои различия при имунофлуоресцентното изследване - нисък процент на отлагане на ИгГ и С4.

3.Повишени нива на серумни ИгА се доказват само при 2 пациента и не могат да бъдат диагностичен критерий.

4. Изследването на П-6 показва сигнификантно по-високи серумни нива сред пациентите спрямо здрави контроли. Сравнението с хистологичните промени показва, че пациентите с по-високи нива на П-6 демонстрират по-изразени нива на интерстициални инфилтрати, мезангиален хиперцелуларитет, както и по-високи нива на фиброза сравнено с пациенти с по-ниски нива.

5.Ефектът от провежданото лечение показва много добри резултати при пациенти със среден и висок риск, особено при ранна диагноза и започване на терапия.

6.При пациентите, лекувани с Будезонид се потвърждават данните от проведените до момента проучвания за добро повлияване на бъбречната функция. Нито един не е с доказан ИВД и не се установяват позитивни антиглиадинови антители.

7.Потвърждава се, че водеща бъбречна патология при Пс/ПсА е ИгАН

8.Терапията при ИгАН следва да се прецизира според водещата имунна причина, съответно първична или вторична.

## **VII. ПРИНОСИ:**

1. Направена е аналитична оценка на хистологичните промени при голяма група пациенти с IgA нефропатия, при която се установяват изразени различия в имунофлуоресцентната находка с общоприети данни от литературата.
2. За първи път у нас е изследвано ниво на П6 при пациенти с IgA нефропатия и се установяват корелации с хистологични и лабораторни промени, които са от полза за прецизиране на терапията.
3. За първи път у нас се представят и резултати от най-съвременен терапевтичен режим с Budezomid..

4. Проведено е подробно анализиране на хистологични и лабораторни показатели на пациенти с Пс/ПсА с ИгАн и е оценен терапевтичния подход
5. Принос с научно-приложен характер е и представения алгоритъм, относно възможностите за ранна диагноза на пациентите с IgA нефропатията, предлагания различен терапевтичен подход при отделните пациенти в зависимост от особеностите на патоанатомичната находка и съпътстващата патология.

## **VIII. АБРЕВИАТУРИ:**

### **На кирилица:**

АН – артериално налягане

АХ – артериална хипертония

ГДП – горни дихателни пътища

ГИТ – гастроинтестинален тракт

ГН - гломерулонефрит

ГФ – гломерулна филтрация

ЕМ – електронна микроскопия

ЗД – захарен диабет

ИгАН – имуноглобулин А нефропатия

ИФ – имунофлуоресценция

КС - кортикостероиди

КСБН – краен стадий на бъбречна недостатъчност  
ЛП – лектинов път  
МК – мастни киселини  
МП - метилпреднизолон  
ОБУ – остро бъбречно увреждане  
ОПИГН – остър постинфекциозен гломерулоферти  
ПББ – пункционна бъбречна биопсия  
ПКК – пълна кръвна картина  
РА – ревматоиден артрит  
РААС – ренин-ангиотензин-алдостерон система  
РНК – рибонуклеинова киселина  
СМ -светлинна микроскопия  
СУЕ – скорост на утаяване на еритроцитите  
ТХБЗ – терминално хронична бъбречно заболяване  
ХБЗ – хронично бъбречно заболяване  
ЦИК – циркулиращи имунни комплекси

**На латиница:**

АСЕ – ангиотензин конвертиращ ензим  
АГА – антиглиадинови антитела  
APRIL – А пролиферация-индуциращ лиганд  
BAFF – В-клетъчен активиращ фактор  
СІС – циркулиращи имунни комплекси  
Схс12 – хемокин С-Х-С мотив лиганд 2  
Схс13 - хемокин С-Х-С мотив лиганд 3  
еGFR – изчислено ниво на гломерулна филтрация  
FDA – американска федерация по лекарства  
GALT – чревна-асоциирана лимфоидна тъкан



Gd-IgA1 - дефектно гликолизирани ИгА1  
HIV- ХИВ  
HBV – хронична хепатит В вирус  
IBD – имунни заболявания на червата  
IgAN – Имуноглобулин А нефропатия  
IgA – имуноглобулин А  
IgA1 – имуноглобулин А субклас 1  
IgA2 - имуноглобулин А субклас 2  
IgAV – ИгА васкулит  
IL – интерлевкин  
IRAK1 – IL-1 рецептор-асоциирана киназа 1  
MBL – маноза-свързващ лектин  
MMF – микофенолат мофетил  
miRNAs – микро РНК  
ncRNAs – некодиращи РНК  
Ps - псориазис  
PsA – псориазисен артрит  
RAAS – инхибитори на РААС  
TGF- $\beta$  – трансформиращ фактор бета  
TLR9 – тол-лайк рецептор 9  
tTG – тъканна трансглутаминаза  
TNF- $\alpha$  – тумор некрозис фактор алфа  
TNF-  $\beta$  – тумор некрозис фактор бета  
TRAF6 – TNF-рецептор-асоцииран фактор 6  
SigA - секреторни ИгА  
SGLT2 – натриево-глюкозен транспортен протеин 2

## СПИСЪК НА НАУЧНИТЕ ТРУДОВЕ, СВЪРЗАНИ С ТЕМАТА НА ДИСЕРТАЦИЯТА

### ПУБЛИКАЦИИ В РЕФЕРИРАНИ В МЕЖДУНАРОДНА БАЗА ДАННИ И РЕЦЕНЗИРАНИ СПИСАНИЯ

1. ИгА Нефропатия при пациенти с псориазис

**И.Ерканян**, Е.Тилкиян, В. Попова, Ю. Ананиев, Сп. Нефрология Диализа и Трансплантация, 2023, 3, 29-30.

2. Съвременен поглед върху патогенезата на ИгА нефропатия

**И.Ерканян**, И.Йотовска, Е.Тилкиян, Сп. Нефрология Диализа и Трансплантация, 2024, 4, 34-38.

3. Follow-up of patients with IgA Nephropathy and SGLT2 inhibitors – our view

**I. Erkanyan**, E. Tilkiyan, E.Kumchev, H. Atanasov; СУБ, 2024г. под печат

### Участия в научни конгреси и конференции

1. Glomerulonephritis associated with anti -TNF- $\alpha$  therapy

Siyana Valova, Eduard Tilkiyan, Stefka Kostyaneva, Irina Zdravkova, **Iskui Erkanyan**, Bozhidar Hristov, Ivanka Yotovska, Teodor Kuskunov, #2475 *Nephrology Dialysis Transplantation*, Volume 39, Issue Supplement\_1, May 2024, gfae069–1282–2475