



Редки Болести и Лекарства Сираци

Брой 1 / 2024 г.

ISSN 1314-3581
<http://journal.raredis.org>

Епидемиология на IgA нефропатията

Елена Митова¹, Юлиан Ананиев², Георги Стефанов¹

¹ Институт по редки болести, Пловдив

² Катедра „Обща и клинична патология, съдебна медицина, деонтология и дерматовенерология“, Медицински факултет, Тракийски университет, Стара Загора

Резюме

IgA нефропатията (ORPHA код: 34145) е рядко, хронично прогресиращо имуно-медирано бъбречно заболяване и представлява една от основните причини за бъбречна недостатъчност в световен мащаб. Диагнозата на IgAN може да бъде потвърдена само чрез извършването на пункционна бъбречна биопсия, която се явява „златен стандарт“ в диагностиката на този вид бъбречни заболявания. Клиничните прояви на IgAN могат да варират от асимптоматична микроскопска или интермитентна макроскопска хематурия, до бързо прогресиращ гломерулонефрит. Очакваната продължителност на живота при пациентите с IgAN е намалена средно с 10 години и смъртността при тях е два пъти по-висока в сравнение с общата популация.

В рамките на 10–20 години от поставяне на диагнозата близо 50% от пациентите с IgAN развиват терминална бъбречна недостатъчност, налагаща хемодиализа и бъбречна трансплантация. Съществуват доказателства, че епидемиологията, клиничната картина, прогресията на заболяването и дългосрочните резултати при IgAN се различават в различните етнически популации по света. Цел на настоящата публикация е да анализира епидемиологични данни за IgA нефропатията и да направи прогноза за разпространението на това заболяване в България.

Ключови думи: Имуноглобулин А нефропатия, IgA нефропатия, епидемиология, болестност, заболяемост

Epidemiology of IgA nephropathy

Elena Mitova¹, Julian Ananiev², Georgi Stefanov¹

¹ Institute for Rare Diseases, Plovdiv

² Department of General and Clinical Pathology, Forensic Medicine, Deontology and Dermatovenereology, Medical Faculty, Trakia University, Stara Zagora

Abstract

IgA nephropathy (ORPHA code: 34145) is a rare, chronically progressive immune-mediated kidney disease and is one of the leading causes of renal failure worldwide. The diagnosis of IgAN can only be confirmed by performing a puncture kidney biopsy, which is the „gold standard“ for the diagnosis of this type of kidney disease. Clinical manifestations of IgAN can range from asymptomatic microscopic or intermittent macroscopic hematuria to rapidly progressive glomerulonephritis. Life expectancy for IgAN patients is reduced by an average of 10 years, and mortality is twice as high in IgAN patients compared to the general population.

Within 10–20 years of diagnosis, nearly 50% of IgAN patients develop end-stage renal disease requiring hemodialysis and kidney transplantation. There is evidence that the epidemiology, clinical presentation, disease progression, and long-term outcomes of IgAN differ among ethnic populations worldwide. The purpose of this publication is to analyze epidemiological data on IgA nephropathy and estimate the prevalence and incidence of this disease in Bulgaria.

Keywords: immunoglobulin A nephropathy, IgA nephropathy, IgAN, epidemiology, prevalence, incidence

Кореспонденция:

Д-р Елена Митова
e-mail: e.mitova@raredis.org

Correspondence:

Dr. Elena Mitova, MD
e-mail: e.mitova@raredis.org

Въведение

IgA нефропатията (IgAN), известна още като болест на Berger (ORPHA код: 34145) е рядко, хронично прогресиращо имуно-медирано бъбречно заболяване и представлява една от основните причини за бъбречна недостатъчност в световен мащаб [1]. IgA нефропатията се характеризира с отлагане на мукозни галактозо-дефицитни IgA1 (GdIgA1) антитела, самостоятелно, или в имунни комплекси с аутоантитела от имуноглобулин G (IgG) и/или IgA в гломерулния мезангиум, където те отключват каскада от възпалителни събития, причиняващи в крайна сметка необратима гломерулна склероза и загуба на филтрационната способност на бъбреците. Описана е за първи път от парижкия патолог Jean Berger и Nicole Hinglais през 1968 г. IgAN засяга около 200 000 души в страните от Европейския съюз и Обединеното кралство [2-3]. Наблюдава се разлика в честотата на IgAN, в зависимост от географския регион, като болестността е по-висока при индивиди от Източно-азиатски произход, в сравнение с Кавказката раса, и е много ниска в Африканския регион [3-4]. Освен това, има значителни разлики в разпределението според пола, с изразено преваляване на мъжкия пол в Кавказката популация, при сходна честота за гватата пола в Азия [5-6].

IgAN може да се класифицира като първична или вторична. При първичната форма няма значими съпътстващи заболявания, докато вторичната форма може да бъде диагностицирана при пациенти с друга основна диагноза като например хронични чернодробни и възпалителни заболявания, хронични инфекции и неоплазми [3]. Първичната IgAN може да възникне във всяка възраст, но най-честото начало е в млада възраст (второто и третото десетилетие от живота) [7].

Диагнозата на IgAN може да бъде потвърдена само чрез извършването на пункционна бъбречна биопсия, която се явява „златен стандарт“ в диагностиката на този вид бъбречни заболявания. Важните хистопатологични характеристики, за които е доказано, че предсказват дългосрочния изход според Оксфордската класификация на IgAN, включват определянето степента на мезангиална пролиферация, ендокапилярна пролиферация, сегментна склероза, тубулна атрофия и формирането на полулуния в гломерулите [8]. През последните години се дискутират и допълнителни фактори имащи отношение към прогнозата и развитието на IgAN, като: типът и локализацията на отлагане на IgA в гломерулите; наличието и броят на гломерулните макрофаги при E1 лезиите и др., но към момента няма консенсус за включването на тези допълнителни показатели към класификационната система [9].

Въпреки че клинично-морфологичните промени на IgAN ангажират бъбреците, съществуват данни за водещата роля на мукозната имунна система в патогенезата на това

състояние [5, 10-13]. Смята се, че причината за заболяването се намира в мукозната тъкан на гастроинтестиналния тракт [13-14]. Пајеровите плаки, локализирани в мукозния слой на тънките черва и концентрирани в илеума, представляват агрегирани лимфоидни фоликули, продуциращи мукозни IgA антитела, които играят ключова роля в защитата на първа линия, осъществявана от имунната система на червата. Те са част от т.нар. „чревна-асоциирана имунна система“ (gut-associated lymphoid system, GALT) и са основен източник на Gd-IgA1-експресиращи мукозни B-клетки [10]. При болните с IgAN, мукозните B-клетки, локализирани в Пајеровите плаки произвеждат Gd-IgA1, които навлизат в кръвното русло и могат да образуват имунни комплекси с ауто-антитела от IgG и/или IgA клас [5, 15-17]. Тези имунни комплекси се свързват с мезангиалните клетки в гломерулите и отключват възпалителна каскада, която уврежда мембраните и води до увреждане на бъбреците [5, 17-19]. С напредване на заболяването, прогресира и увреждането на гломерулите, водещо до влошаване на бъбречната функция, което в крайна сметка може да доведе до терминална бъбречна недостатъчност и необходимост от диализа и/или бъбречна трансплантация.

Клиничните прояви на IgAN могат да варират от асимптоматична микроскопска или интермитентна макроскопска хематурия, до бързо прогресиращ гломерулонефрит [20]. Очакваната продължителност на живота при пациентите с IgAN е намалена средно с 10 години [21] и смъртността при тях е два пъти по-висока в сравнение с общата популация [22].

Възможните кодове за IgAN според МКБ 10 (Таблица 1) са свързани с хистологичната находка и специфичното засягане на гломерулите [1, 23].

IgAN е животно-застрашаващо състояние, с хроничен инвалидизиращ характер поради прогресивната загуба на бъбречна функция, водеща до нарушено качество на живот и намалена преживяемост [22,24-25]. В рамките на 10-20 години от поставяне на диагнозата близо 50% от пациентите с IgAN развиват терминална бъбречна недостатъчност, налагаща хемодиализа и бъбречна трансплантация [3, 5, 26-28].

Съществуват доказателства, че епидемиологията, клиничната картина, прогресията на заболяването и

Таблица 1. Кодове за IgAN според МКБ 10

Остър нефритен синдром	N00.1 - N00.8
Бързо прогресиращ нефритен синдром	N01.1 - N01.8
Рецидивираща и постоянна хематурия	N02.1 - N02.8
Хроничен нефритен синдром	N03.1 - N03.8
Нефрозен синдром	N04.1 - N04.8

дългосрочните резултати при IgAN се различават в различните етнически популации по света.

Цел на настоящата публикация е да анализира епидемиологични данни за IgA нефропатия и да направи прогноза за разпространението на това заболяване в България.

Материал и методи

Осъществено е търсене по ключови думи: “Immunoglobulin A nephropathy”, “IgA nephropathy”, “IgAN”, “epidemiology”, “incidence” и “prevalence” в PubMed/MEDLINE и Medscape на английски език за последните 30 години. Разгледани са публикациите и епидемиологичните данни за IgAN в Европейската агенция по лекарства (EMA), Европейския референтен портал за редки болести Orphanet. Извършено е търсене на научни публикации от български автори на тема IgAN на български език, в това число и за разпространението на IgAN в България, в базите данни на PubMed/MEDLINE, Централна медицинска библиотека (МУ – София) и Google Scholar, както и разширено търсене в българската периодика и монографии за идентифициране на изследванията и опита с това заболяване в България.

Резултати и обсъждане

Обобщени епидемиологични данни от EMA, Orphanet и други публикации

Според редица епидемиологични проучвания, IgAN засяга приблизително от 2.53 до 4 на 10 000 души население в Европа [4, 29]. Описаната заболеваемост от IgAN съгласно различните изследвания е следната: глобално се очакват поне 2.5 нови болни / 100 000 души годишно за възрастното население [8, 30], докато за Европа очакваната заболеваемост се движи между 0.7 и 2.3 случая на 100 000 годишно [29, 31].

По данни на Orphanet, годишната заболеваемост от IgAN е приблизително 1/131 578 за Европа, с моментна болестност от 1/3 952 [1].

В Европа процентът на диагностициране на IgAN при възрастни пациенти, изследвани чрез бъбречна биопсия, варира от 6.4 % [32] до 27,3 % [33]. Честотата на диагностициране на IgAN в различните държави се движи в широки граници [30, 34], което вероятно се дължи на различията в практиките за скрининг и биопсия в отделните страни [8, 31] (Таблица 2).

Възрастта на пациентите при поставяне на диагнозата IgAN в Европа варира между 23 [41] и 53 години [42]. В едно испанско регистрационно проучване, обхванало 2 873 пациенти с IgAN, заболяването е диагностицирано най-често при пациенти на възраст 17–44 години (51.3%), следвани от пациентите на възраст 45–64 години (30.9%). Болните на възраст ≤ 16 години са били 8.3% от диагностицираните с IgAN, а тези на възраст ≥ 65 години, 9.5% [38]. Сходни

резултати са получени при проучвания в други страни в Европа (Таблица 3).

IgAN се диагностицира по-често при мъже, отколкото при жени, като съотношението варира от по-малко от 2:1 в Източна Азия [46] до 6:1 в Северна Европа и САЩ [7]. Международни проучвания при пациенти с IgAN съобщават за съотношение 2:1 [45, 47].

Епидемиологични данни от клиничната практика

Прегледани са публикации с данни за страни от Европа за периода 1994 г. до 2023 г., в които се докладва заболеваемост в широки граници: от 7.9 [6] до 31 [48] на един милион на година. В обстойния епидемиологичен анализ на Willey и съавтори от 2023 г. е изследвана честотата и разпространението на IgAN в Европа въз основа на данни от национални регистри в десет европейски държави за периода 1990 – 2020 г. Очакваната годишна заболеваемост от IgAN в десетте изследвани европейски държави е 0.76 на 100 000 пациенти от всички възрасти (Таблица 4).

Съответната обобщена моментна болестност от IgAN е 2.53 на 10 000 (95% доверителен интервал: 2.51-2.55), като варира от 1.14 на 10 000 в Испания до 5.98 на 10 000 в Литва (Таблица 5).

Приложен към прогнозите за населението през 2021 г., броят на очакваните пациенти с IgAN е 47 027 във всичките 10 държави и варира от 577 в Естония до 16 645 в Италия. Сред педиатричните пациенти заболеваемостта от IgAN е 0.20 на 100 000 деца на година, а моментната болестност е 0.12 на 10 000 деца. Сред пациентите в напреднала възраст заболеваемостта от IgAN е 0.30 на 100 000/година, а болестността е 0.36 на 10 000 души. Въз основа на данните от европейски национални регистри, моментната болестност от IgAN се оценява на 2.53 на 10 000 при пациенти за цялата популация. Разпространението е значително по-ниско в педиатричната и старческата популации [29].

Епидемиологична оценка за България

Клиничните, имунологични, патохистологични и патогенетични особености на IgAN, както и препоръките за терапевтичен подход са описани подробно в учебника „Нефрология“ под редакцията на проф. Е. Паскалев [49]. Разгледаните епидемиологични данни за Европа показват честота на IgAN от 13-20% сред гломерулонефритите, с по-високо разпространение във Франция, Италия, Испания и България (20-40%). При биопсираните пациенти в България цитираната честота на IgAN е 26% [49].

През 2017 г. Тилкиан и съавтори публикуват изследване за честотата на IgAN при пациенти в напреднала и старческа възраст (от 60 до 78 г.), като IgAN е установена при 9 от общо 166 бъбречни биопсии (5.42%). Авторите посочват

Таблица 2. Честота на IgAN при пациенти, при които е проведена бъбречна биопсия и при болни с гломерулонефрити (публикации след 2014 г., мултицентрови изследвания или регистри)

Държава	Източник	Дизайн на проучването	Времеви период	Популация	Честота на диагноза IgAN при пациенти с бъбречна биопсия	Честота на IgAN при болни с гломерулонефрит
Чешка Република	Maixnerova, 2014	Ретроспективно, регистър	1994 до 2011	Подложени на бъбречна биопсия от всяка възраст	20.5%	37.5%
Германия	Zink, 2019	Ретроспективно, база данни	1990 до 2013	Подложени на бъбречна биопсия от всяка възраст	NR	34.7% 1.2 рhp * годишно
Норвегия	Carusa, 2017	Ретроспективно, многоцентрово	1995 до 2015	Пациенти подложени на нативни перкутанти бъбречни биопсии	NR	14.8 рmp ** на година
Полша	Perkowska-Ptasinska, 2016	Ретроспективно, регистър	2009 до 2014	Възрастни, подложени на бъбречна биопсия	20.0%	20.0%
Испания	Gutierrez, 2018	Ретроспективно, регистър	1994 до 2013	Подложени на бъбречна биопсия от всяка възраст	12.8–15.5%	23.8–26.6%
Швеция	Peters, 2015	Ретроспективно, регистър	2006 до 2013	Подложени на бъбречна биопсия от всяка възраст	14.3%	NR
Обединеното кралство	McQuarrie, 2017	Ретроспективно, многоцентрово	2000 до 2014	Пациенти с първичен гломерулонефрит	NR	37.0%

Съкращения: NR, не докладвано (not reported); *рhp, на 100 000 популация (per hundred thousand population); **рmp, на един милион (per million people)

Източници: Maixnerova, 2014 [35]; Zink, 2019 [36]; Carusa, 2017 [37]; Perkowska-Ptasinska, 2016 [33]; Gutierrez, 2018 [38]; Peters, 2015 [39]; McQuarrie, 2017 [40]

значително по-високата честота на IgAN в групата пациенти на възраст 18 – 59 години (IgAN е установена при 50 от 392 бъбречни биопсии, 12.76%) [50].

В ретроспективното проучване на Маринова и съавтори (2020 г.) е изследвана честотата на IgAN при 624 бъбречно трансплантирани пациенти. От морфологично верифицираните гломерулонефрити, с най-голяма честота е представена IgAN, при 16.1%, от които в 93.75% се касае за първичен IgAN. При доказаните случаи на IgAN е установено преваляване на мъжкия пол (79.17%). Рецидив на IgAN в трансплантирания бъбрек е намерен при 16.67% от болните [51].

В обзора за IgA гломерулонефрита на Маринова и съавтори (2021 г.) се цитират географските различия

в честотата на разпространение на заболяването и съотношението мъже:жени (2-3:1 за Европа) [52].

На Световния конгрес по нефрология в Банкок, 2023 г. Костадинова, Богов и колектив представят изследването на нови биомаркери за IgAN в българската популация. От анализираниите 762 бъбречни биопсии, диагнозата IgAN е поставена при 109 пациенти (14.3%), 76 мъже и 33 жени на средна възраст 37 г. При болните са намерени значително по-високи серумни концентрации на Gd-IgA1, IgA, GdIgA1/IgA и IgA/C3 [53].

В дисертационния труд на Михайлов от ВМА – София с научни ръководители Робева и Ананиев (2023 г.), проучващи характеристиките на огнищната и сегментна гломерулна склероза, са разгледани резултатите при общо 403 болни,

Таблица 3. Възраст при диагностициране на IgAN в Европа (проучвания след 2014 г., многоцентрови изследвания, или регистри)

Държава	Източник	Дизайн	Популация	Възраст при поставяне на диагноза	Честота на диагноза IgAN при пациенти с бъбречна биопсия	Честота на IgAN при болни с гломерулонефрит
Франция	Cambier, 2020	Ретроспективно, многоцентрово	129 възрастни пациенти с биопсично доказана IgAN	Възраст при диагностициране, 39.1±1.1 год.	20.5%	37.5%
Италия	Russo, 2020	Ретроспективно	145 пациенти с биопсично доказана IgAN	Средна възраст, 47 год. (SD**, 17)	NR	34.7% 1.2 ррр * годишно
Норвегия	Perkowska-Ptasinska, 2016	Ретроспективно, регистър	1330 възрастни пациенти с биопсично доказана IgAN	Медиана на възрастта, 38 (19 - 84 год.)	NR	14.8 ррр ** на година
Швеция	Jarrick, 2019	Ретроспективно, многоцентрово	3622 пациенти с IgAN и електронен запис за биопсичен резултат	38.8 год.	20.0%	20.0%
Обединеното кралство	McQuarrie, 2017	Ретроспективно, многоцентрово	295 пациенти с биопсично доказана IgAN	Средна възраст, 50.3 год.	12.8–15.5%	23.8–26.6%
Европа*	Tesar, 2015	Ретроспективно, многоцентрово	1147 пациенти с IgAN (VALIGA cohort)	Средна възраст, 36 год. (SD**, 16)	14.3%	NR
Обединеното кралство	McQuarrie, 2017	Ретроспективно, многоцентрово	2000 до 2014	Пациенти с първичен гломерулонефрит	NR	37.0%

*Проучвания, проведени в Хърватска, Чехия, Естония, Германия, Гърция, Италия, Нидерландия, Полша, Португалия, Швеция, Испания, Турция, Обединеното Кралство

Съкращения: IgAN, Immunoglobulin A nephropathy; SD**, standard deviation

Източници: Cambier, 2020 [44]; Russo, 2020 [43]; Perkowska-Ptasinska, 2016 [33]; Jarrick, 2019 [25]; McQuarrie, 2017 [40]; Tesar, 2015 [45]

биопсирани в периода 2008-2020 г. IgAN е установена в 9.7% от случаите [54].

Намерени са и публикации на клинични случаи с вторичен IgAN (Робева, 2011 [55]; Кумчев, 2016 [56]), представляващи интерес като казуистика, без да са придружени от системно епидемиологично проучване.

Описаните литературни данни със задълбочено експертно познаване на съвременните аспекти в

етиологията, патогенезата и клиничните характеристики на IgAN в България, показват широк диапазон на установена честота на IgAN, като е разглеждан биопсичен материал само в съответните нефрологични клиники и/или при определени възрастови групи.

Липсата на систематичен анализ с клинични епидемиологични данни за IgAN на национално ниво в България, прави екстраполирането на резултати от други страни

Таблица 4. IgAN заболеваемост (годишна) в европейски страни, базирано на данни от национални регистри за бъбречни биопсии (адаптирано по Willey C, et all 2023 [29])

Държава	Регистър	Времева рамка	Брой нативни бъбречни биопсии	Референтна популация (милиони)	Годишна заболеваемост от IgAN на 100 000
Чешка република	Чешки регистър за бъбречни биопсии	1994-2011	10 472	10.3	1.16
Дания	Датски регистър за бъбречни биопсии	1985-1997	2 380	5.2	1.08
Естония	Университетска болница Тарту	2001-2010	578	1.3	1.40
Италия	Италиански регистър за бъбречни биопсии	1996-2000	14 607 ^c	57.6	0.84 ^d
Литва	Национален Център по Патология	2007-2012	1 643	3.2	1.93 ^d
Норвегия	Норвежки регистър за бъбречни биопсии	1988-2004	633 ^e	4.3	0.85 ^d
Полша	Полски регистър за бъбречни биопсии	2009-2014	9 394 ^f	38.1	0.62 ^d
Шотландия	Шотландски регистър за бъбречни биопсии	2017	651 ^g	5.4	1.22 ^d
Испания	Испански регистър за гломерулонефрити	2014-2019	5 714 ^h	46.5	0.34 ^d
Швеция	4 клиники по патология (всички бъбречни биопсии в Швеция)	2002-2015	1 746 ^e	9.4	1.27 ^d

a Данни от публикация Willey C, et all 2023 [29] или друг източник

b Процента на бъбречни биопсии и IgAN заболеваемостта не могат да бъдат прецизно сравнявани поради различни периоди и времеви рамки с 89.9% нативни и 10.1% трансплантирани

c Изчислена като (Брой IgAN / продължителност) / референтна популация в midpoint на периода на проучване

e Брой пациенти с потвърдена с биопсия IgAN.

f Включително 951 ре-биопсии

g Включително 63 ре-биопсии

h 92% са първи биопсии за целия период (1994–2019).

един възможен начин за оценка на разпространението на това заболяване у нас.

Използвайки данните от извършения обзор на научната литература и публикуваните от Националния статистически институт през 2023 г. данни от преброяване на населението през 2021г., може да се направят следните изводи: очакваният брой пациенти с първична IgAN към 31.12.2024 г. в България е между 1 631 и 2 579, като прогнозираната заболеваемост е между 49 и 97 нови случая за годината [2, 29, 31, 57].

Ограничения

Направената косвена оценка за разпространението на IgAN в България трябва да бъде интерпретирана при следните

ограничения. Данните представляват оценка, прилагайки епидемиологични модели за популации в единични държави при определяне на честотата спрямо различни възрастови групи. Поради липсата на непосредствени признаци и симптоми много пациенти не се диагностицират, докато не се появят белези на хронична бъбречна недостатъчност, включително хематурия, протеинурия и тежка хипертония [28, 58-59]. За окончателното диагностициране на IgAN се изисква бъбречна биопсия, което води до потенциална възможност за забавяне на диагностиката, особено при пациенти без тежки симптоми [28, 58], а това предполага и ниво на скрита заболяемост. Предизвикателство при установяване на честотата и разпространението на IgAN е и липсата на специфичен код по МКБ-10, което означава, че широкомащабните проучвания на

Таблица 5. IgAN моментна болестност и очакван брой случаи за 2021 г. в европейски страни, базирано на данни от национални регистри за бъбречни биопсии (адаптирано по Willey C, et al 2023 [29])

Държава	Годишна заболеваемост от IgAN на 100 000	IgAN моментна болестност на 10 000 ^a	Население през 2021 ^b	Прогнозни IgAN случаи през 2021 ^c
Чешка република	1.16	3.6	10 494 836	3 778
Дания	1.08	3.62	5 840 045	2 114
Естония	1.4	4.34	1 330 068	577
Италия	0.84	2.81	59 236 213	16 645
Литва	1.93	5.98	2 795 680	1 672
Норвегия	0.85	3.41	5 391 369	1 838
Полша	0.62	1.91	37 840 001	7 227
Шотландия	1.22	4.07	5 500 000	2 239
Испания	0.34	1.14	47 398 695	5 403
Швеция	1.27	5.33	10 379 295	5 532
Обобщени данни		2.53 (95%CI: 2.51-2.55) d	186 206 202	47 027

Съкращения: CI, confidence interval, IgAN: Immunoglobulin A nephropathy
a Изчислена като годишна IgAN заболеваемост x продължителност на болестта
b Виж подсекция «Референтна популация» в «Методи» в публикацията на Willey C, et al 2023 [29]
c Изчислена като моментна болестност x популацията
d Изчислена като сума от очакваната болестност / сума на популацията

бази данни не могат директно да идентифицират и сравнят всички случаи на IgAN.

Заклучение

IgA нефропатията е рядко и прогресиращо хронично бъбречно заболяване, което е сред основните причини за терминална хронична бъбречна недостатъчност, необходимост от диализа и бъбречна трансплантация [22, 24-25]. Данните от научната литература недвусмислено показват, че IgAN представлява клиничен и научноизследователски интерес за специалистите нефролози, патолози, кардиолози, лабораторни лекари, имунолози и груги.

Необходими са допълнителни усилия за своевременно поставяне на диагнозата. Навременното диагностициране на IgAN може да се подпомогне с помощта на образователни кампании насочени към общопрактикуващи лекари, селективен скрининг, който да позволи прецизиране и насочване на рискови пациенти към биопсично изследване с цел поставяне

на точна диагноза в ранните стадии на заболяването, както и синхронизиране на подходи за кодиране на диагнозите между патолози и нефролози [6, 60].

Целта на обединените усилия на медицинските специалисти за поставяне на точна диагноза навреме, ще позволи назначаване на адекватно лечение, което да отложи необходимостта от заместване на бъбречната функция с диализа и/или трансплантация, да подобри качеството и удължи продължителността на живота на пациентите с IgA нефропатия.

Библиография

- Orphanet. Immunoglobulin A nephropathy. Available from: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=GB&Expert=34145. Accessed February 2024
- European Medicines Agency. EU/3/16/1778: Orphan designation for the treatment of primary IgA nephropathy. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3161778>. Accessed January, 2024.
- European Medicines Agency. EMA/570757/2022 | EPAR Kinpeygo.

- Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kinpeygo-epar-public-assessment-report_en.pdf. Accessed January, 2024.
- European Medicines Agency. EMA/OD/0000066260: Orphan Maintenance Assessment Report, 2022. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/kinpeygo-epar-orphan-maintenance-assessment-report_en.pdf. Accessed January, 2024.
 - Wyatt RJ, Julian BA. IgA nephropathy. *N Engl J Med*. 2013 Jun 20;368(25):2402-14.
 - Schena FP, Nistor I. Epidemiology of IgA Nephropathy: A Global Perspective. *Semin Nephrol*. 2018 Sep;38(5):435-442.
 - Donadio JV, Grande JP. IgA nephropathy. *N Engl J Med*. 2002 Sep 5;347(10):738-48.
 - Penfold RS, Prendecki M, McAdoo S, et al. Primary IgA nephropathy: current challenges and future prospects. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2018 Apr 12;11:137-148.
 - Trimarchi H, Barratt J, Cattran DC, et al; IgAN Classification Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society; Conference Participants. Oxford Classification of IgA nephropathy 2016: an update from the IgA Nephropathy Classification Working Group. *Kidney Int*. 2017 May;91(5):1014-1021.
 - Boyd JK, Cheung CK, Molyneux K, et al. An update on the pathogenesis and treatment of IgA nephropathy. *Kidney Int*. 2012 May;81(9):833-43.
 - Lai KN. Pathogenesis of IgA nephropathy. *Nat Rev Nephrol*. 2012 Mar 20;8(5):275-83.
 - Kirylyuk K, Li Y, Scolari F, et al. Discovery of new risk loci for IgA nephropathy implicates genes involved in immunity against intestinal pathogens. *Nat Genet*. 2014 Nov;46(11):1187-96.
 - Barratt J, Rovin BH, Cattran D, et al; NeflgArd Study Steering Committee. Why Target the Gut to Treat IgA Nephropathy? *Kidney Int Rep*. 2020 Aug 20;5(10):1620-1624.
 - Selvaskandan H, Cheung CK, Muto M, et al. New strategies and perspectives on managing IgA nephropathy. *Clin Exp Nephrol*. 2019 May;23(5):577-588.
 - Tomana M, Novak J, Julian BA, et al. Circulating immune complexes in IgA nephropathy consist of IgA1 with galactose-deficient hinge region and antiglycan antibodies. *J Clin Invest*. 1999 Jul;104(1):73-81.
 - Smith AC, Molyneux K, Feehally J, et al. O-glycosylation of serum IgA1 antibodies against mucosal and systemic antigens in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2006 Dec;17(12):3520-8.
 - Suzuki H, Kirylyuk K, Novak J, et al. The pathophysiology of IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2011 Oct;22(10):1795-803.
 - Novak J, Julian BA, Mestecky J, et al. Glycosylation of IgA1 and pathogenesis of IgA nephropathy. *Semin Immunopathol*. 2012 May;34(3):365-82.
 - Novak J, Rizk D, Takahashi K, et al. New Insights into the Pathogenesis of IgA Nephropathy. *Kidney Dis (Basel)*. 2015 May;1(1):8-18.
 - Salim A. IgA Nephropathy: Practice Essentials, Pathophysiology, Epidemiology. *eMedicine*. 2020 Feb 28.
 - Hastings MC, Bursac Z, Julian BA, et al. Life Expectancy for Patients From the Southeastern United States With IgA Nephropathy. *Kidney Int Rep*. 2017 Aug 24;3(1):99-104.
 - Knoop T, Vikse BE, Svarstad E, et al. Mortality in patients with IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis*. 2013 Nov;62(5):883-90.
 - Фармако-терапевтично ръководство по нефрология и диализа, 2019 г. (Наредба № 13 от 7 ноември 2019 г. за приемане на фармако-терапевтично ръководство по нефрология и диализа, обн. в ДВ, број 91 от 19.11.2019 г.)
 - Glasscock RJ. Mortality Risk in IgA Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2019 May;30(5):720-722.
 - Jarrick S, Lundberg S, Welander A, et al. Mortality in IgA Nephropathy: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *J Am Soc Nephrol*. 2019 May;30(5):866-876.
 - Schena FP. A retrospective analysis of the natural history of primary IgA nephropathy worldwide. *Am J Med*. 1990 Aug;89(2):209-15.
 - Moriyama T, Tanaka K, Iwasaki C, et al. Prognosis in IgA nephropathy: 30-year analysis of 1,012 patients at a single center in Japan. *PLoS One*. 2014 Mar 21;9(3):e91756.
 - Lai KN, Tang SC, Schena FP, et al. IgA nephropathy. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Feb 11;2:16001.
 - Wiley CJ, Coppo R, Schaefer F, et al. The incidence and prevalence of IgA nephropathy in Europe. *Nephrol Dial Transplant*. 2023 Sep 29;38(10):2340-2349.
 - Floege J, Amann K. Primary glomerulonephritides. *Lancet*. 2016 May 14;387(10032):2036-48.
 - Kwon CS, Daniele P, Forsythe A, et al. 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 Sep 1;8(2):36-45.
 - Mesquita M, Fosso C, Bakoto Sol E, et al. Renal biopsy findings in Belgium: a retrospective single center analysis. *Acta Clin Belg*. 2011 Mar-Apr;66(2):104-9.
 - Perkowska-Ptasinska A, Deborska-Materkowska D, Bartczak A, et al. Kidney disease in the elderly: biopsy based data from 14 renal centers in Poland. *BMC Nephrol*. 2016 Nov 25;17(1):194.
 - Patrapornpisut P, Avila-Casado C, Reich HN. IgA Nephropathy: Core Curriculum 2021. *Am J Kidney Dis*. 2021 Sep;78(3):429-441.
 - Maixnerova D, Bauerova L, Skibova J, et al. The retrospective analysis of 343 Czech patients with IgA nephropathy--one centre experience. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Apr;27(4):1492-8.
 - Zink CM, Ernst S, Riehl J, et al. Trends of renal diseases in Germany: review of a regional renal biopsy database from 1990 to 2013. *Clin Kidney J*. 2019 Mar 18;12(6):795-800. Erratum in: *Clin Kidney J*. 2019 Nov 12;14(1):462.
 - Capusa C, Marti HP, Stefan G, et al. SP138 Comparative analysis of biopsy proven primary glomerulopathies incidence in south east Romania and Norway – A retrospective study over the past two decades. *Nephrol Dial Transplant*. 2017 May 1;32 (suppl.3): iii151–1.
 - Gutiérrez E, Praga M, Rivera F, et al; all members of the Spanish Registry of Glomerulonephritis. Changes in the clinical presentation of immunoglobulin A nephropathy: data from the Spanish Registry of Glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2018 Mar 1;33(3):472-477.
 - Peters B, Stegmayr B, Andersson Y, et al. Increased risk of renal biopsy complications in patients with IgA-nephritis. *Clin Exp Nephrol*. 2015 Dec;19(6):1135-41.
 - McQuarrie EP, Mackinnon B, Bell S, et al; Scottish Renal Biopsy Registry. Multiple socioeconomic deprivation and impact on survival in patients with primary glomerulonephritis. *Clin Kidney J*. 2017 Feb;10(1):49-54.
 - Ruggajo P, Svarstad E, Leh S, et al. Low Birth Weight and Risk of Progression to End Stage Renal Disease in IgA Nephropathy--A Retrospective Registry-Based Cohort Study. *PLoS One*. 2016 Apr 19;11(4):e0153819.
 - Taing DT, Vogt B, Mani LY. Characteristics and outcome of IgA Nephropathy in Switzerland-a single center perspective (Poster P41). *Clinical nephrology / hypertension / mineral / electrolytes*. 2018;148:24S.
 - Russo E, Verzola D, Salvadio G, et al. Long-term blood pressure behavior and progression to end-stage renal disease in patients with immunoglobulin A nephropathy: a single-center observational study in Italy. *J Hypertens*. 2020 May;38(5):925-935.
 - Cambier A, Rabant M, El Karoui K, et al. Clinical and histological differences between adults and children in new onset IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol*. 2020 Oct;35(10):1897-1905.

45. Tesar V, Troyanov S, Bellur S, et al; VALIGA study of the ERA-EDTA Immunonephrology Working Group. Corticosteroids in IgA Nephropathy: A Retrospective Analysis from the VALIGA Study. *J Am Soc Nephrol*. 2015 Sep;26(9):2248-58.
46. Deng W, Tan X, Zhou Q, et al. Gender-related differences in clinicopathological characteristics and renal outcomes of Chinese patients with IgA nephropathy. *BMC Nephrol*. 2018 Feb 7;19(1):31.
47. Fellström BC, Barratt J, Cook H, et al; NEFIGAN Trial Investigators. Targeted-release budesonide versus placebo in patients with IgA nephropathy (NEFIGAN): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet*. 2017 May 27;389(10084):2117-2127.
48. Moranne O, Watier L, Rossert J, et al; GN-Progress Study Group. Primary glomerulonephritis: an update on renal survival and determinants of progression. *QJM*. 2008 Mar;101(3):215-24.
49. Нефрология, под редакцията на Проф. Е. Паскалев. 2015 г., Изд. Булгарресурс
50. Тилкиян Е, Кумчев Е, Минкова В. Иммуноглобулин А нефропатия при пациенти в напреднала и старческа възраст – диагноза, терапия и клинични резултати. *Съвременна Медицина*, бр.2, 2017, стр.12-15
51. Маринова И, Златков Б, Димитров М и съавт. IgA гломерулонефрит при бъбречно трансплантирани пациенти. *Нефрология, диализа и трансплантация*, 26, 2020, N 1.
52. Маринова И, Златков Б, Филипов Ж и съавт. IgA гломерулонефрит, *GP News*, Брой 10, 2021
53. Kostadinova I, Lyubomirova M, Bogov B, et al. WCN23-1112 Evaluation of novel biomarkers for IgA nephropathy in the Bulgarian population. *Kidney Int Rep*. 2023 Mar 1; 8 (3, Supplement):S230.
54. Михайлов М. Проучвания върху съвременните характеристики на огнищната и сегментна гломерулна склероза. Автореферат на дисертационен труд за присъждане на ОНС „Доктор“. ВМА – София, 2023.
55. Робева Р, Йорданов М. Гломерулни увреждания при боли с псориазис, *Медицински преглед*, 47, 2011, N 4
56. Кумчев Е, Тилкиян Е, Минкова В и съавт. Анти-гломерулобазалномембранен бързопрогресиращ гломерулонефрит с IgA линейни отлагания. *Нефрология, Диализа, Трансплантация*. 2016, 4, 30-34.
57. Статистически справочник „Преброяване 2021“, Национален статистически институт, София, България, публикуван на 15.11.2023 г.
58. Rodrigues JC, Haas M, Reich HN. IgA Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017 Apr 3;12(4):677-686.
59. Thompson A, Carroll K, A Inker L, et al. Proteinuria Reduction as a Surrogate End Point in Trials of IgA Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019 Mar 7;14(3):469-481.
60. Laurens W, Deleersnijder D, Dendooven A, et al; FCGG collaborative group. Epidemiology of native kidney disease in Flanders: results from the FCGG kidney biopsy registry. *Clin Kidney J*. 2022 Jan 29;15(7):1361-1372.