

Чуб О.І. 

ННІ післядипломної освіти Харківського національного медичного університету, м. Харків, Україна

Глюкокортикоїди в лікуванні IgA-нефропатії: за і проти. Дані досліджень і власний досвід

For citation: *Počki. 2023;12(2):75-83. doi: 10.22141/2307-1257.12.2.2023.402*

Резюме. IgA-нефропатія є найбільш поширеним патерном первинних гломерулярних захворювань у всьому світі. Клінічні прояви варіюють від ізольованої гематурії до нефротичної протеїнурії, гострого ураження нирок і хронічної хвороби нирок. 10-річний ризик прогресування IgA-нефропатії до термінальної ХХН становить 26 %. Основою лікування IgA-нефропатії є цілеспрямована підтримуюча терапія, що включає: оптимізацію контролю артеріального тиску, використання блокаторів ренін-ангіотензинової системи в максимально переносимих дозах; нову групу препаратів — інгібітори натрій-залежного котранспортера глюкози; модифікацію способу життя, що передбачає відмову від паління, контроль ваги й обмеження споживання натрію. Проте супортивна терапія не завжди досягає своїх цілей і не може вплинути на автоімунний патогенез захворювання. Тоді як роль імунодепресантів і системних глюкокортикостероїдів залишається суперечливою. У цьому огляді подано аналіз клінічних досліджень і власний досвід щодо ролі стероїдів і супортивної терапії в лікуванні IgA-нефропатії.

Ключові слова: IgA-нефропатія; глюкокортикоїди; інгібітори ренін-ангіотензинової системи; інгібітори натрій-залежного котранспортера глюкози; лікування; протеїнурія; розрахункова швидкість клубочкової фільтрації; хронічна хвороба нирок

IgA-нефропатія — найбільш поширений патерн первинних гломерулярних захворювань у всьому світі [1]. Це захворювання вперше було описано французьким нефропатологом Jean Berger в 1986 році, імені якого воно і завдячує своєю назвою (хвороба Берже). Поширеність IgA-нефропатії становить 2,5 на 100 000 популяції на рік [1]. Клінічні прояви варіюють від ізольованої гематурії до нефротичної протеїнурії, гострого ураження нирок і хронічної хвороби нирок (ХХН). 10-річний ризик прогресування IgA-нефропатії до термінальної ХХН становить 26 % [2].

Згідно з останніми даними клінічних і патофізіологічних досліджень, у патогенезі IgA-нефропатії превалюють імуноопосередковані механізми. IgA-нефропатія визначається відкладенням IgA-імуних комплексів у клубочках. Ці комплекси переважно містять полімерний IgA1, у якому відсутня галактоза в О-глікозильованій формі, що називається галактозодефіцитним IgA1. Отже, у пацієнтів з IgA-нефропатією первинною аномалією є про-

дукція галактозодефіцитного IgA1 В-клітинами разом із продукцією антигліканових антитіл. Як результат, новоутворені циркулюючі імуни комплекси відкладаються в мезангіумі клубочка, що призводить до його запалення, прогресуючого склерозу і фіброзу, які підсилюються гемодинамічними змінами [3, 4].

Основою лікування IgA-нефропатії є цілеспрямована підтримуюча терапія, що включає: оптимізацію контролю артеріального тиску (АТ), використання блокаторів ренін-ангіотензинової системи (РАС) у максимально переносимих дозах; нову групу препаратів — інгібітори натрій-залежного котранспортера глюкози (ІНЗКТГ); модифікацію способу життя, що передбачає відмову від паління, контроль ваги та обмеження споживання натрію [5]. Проте супортивна терапія не завжди досягає своїх цілей і не може вплинути на автоімунний патогенез захворювання.

Дослідження традиційних імунодепресантів, таких як мікофенолату мофетил, інгібітори кальціневрину, аза-

© 2023. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Чуб Ольга Ігорівна, кандидат медичних наук, нефролог, доцент кафедри терапії № 1, ННІ післядипломної освіти Харківського національного медичного університету, пр. Науки, 4, м. Харків, 61022, Україна; e-mail: o.chub.post@gmail.com

For correspondence: Olga Chub, PhD, nephrologist, assistant professor, Department of Therapy № 1 of Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Kharkiv National Medical University, Nauky Ave., 4, Kharkiv, 61022, Ukraine; e-mail: o.chub.post@gmail.com

Full list of author information is available at the end of the article.

тіоприн, циклофосфамід, ритуксимаб, не довело стійких позитивних ефектів у лікуванні IgA-нефропатії [4].

Системні глюкокортикоїди є архетипом імунотерапії, вони впливають на всі ланки імунних реакцій і можуть мати вплив і на аномальне вироблення IgA1, формування імунних комплексів і запальну реакцію, стимульовану відкладенням цих імунних комплексів у клубочку. А отже, є вагомі підстави припускати, що глюкокортикоїди здатні захистити нирки від прогресування IgA-нефропатії [6].

Однак, за винятком особливих випадків швидко прогресуючого гломерулонефриту, роль системних глюкокортикоїдів у лікуванні IgA-нефропатії залишається суперечливою.

Терапія глюкокортикоїдами IgA-нефропатії: за

Первинні дані про ефекти терапії глюкокортикоїдами були отримані з відносно невеликих одноцентрових досліджень, проведених в осіб з IgA-нефропатією високого ризику прогресування ХХН. Вони були розраховані на сурогатні результати й пропонували індивідуальні переваги. Метааналіз (MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library) 9 рандомізованих контрольованих досліджень щодо терапії стероїдами IgA-нефропатії, опублікованих з 1966 по березень 2011 р., що включали 536 пацієнтів з протеїнурією > 1 г/добу і нормальною нирковою функцією, продемонстрував, що в цілому терапія стероїдами була пов'язана з більш низьким ризиком ниркової недостатності (співвідношення ризиків (RR) 0,32; 95% довірчий інтервал (ДІ): 0,15–0,67; P = 0,002) і зменшенням протеїнурії (weighted mean difference –0,46 г/добу; 95% ДІ: від –0,63 до –0,29 г/добу) відносно підтримуючої терапії. Однак терапія стероїдами була пов'язана зі збільшенням ризику побічних явищ на 55 %. Тому загальний висновок цього метааналізу полягав у такому: стероїдна терапія зменшує протеїнурію і може запобігти прогресуванню ХХН у пацієнтів з IgA-нефропатією та протеїнурією, проте відносно збереженою функцією нирок. Однак для вірогідного визначення ефективності й безпеки стероїдів при IgA-нефропатії все ще потрібні високоякісні рандомізовані контрольовані дослідження з великим розміром вибірки задля підтвердження цих результатів [7].

Далі в міжнародному подвійному сліпому рандомізованому дослідженні TESTING (Therapeutic Evaluation of Steroids in IgA Nephropathy Global (TESTING) study) оцінювали ефективність і безпеку перорального прийому метилпреднізолону щодо основних ниркових наслідків (ниркова недостатність, смерть унаслідок захворювання нирок або 40% зниження розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ)) у пацієнтів з персистуючою протеїнурією > 1 г/добу, рШКФ 20–120 мл/хв/1,73 м² після не менше ніж 3 місяців супортівної терапії блокаторами РАС + оптимізований контроль артеріального тиску [8].

Результати цього дослідження продемонстрували, що ризик первинних ниркових наслідків був майже вдвічі менше в учасників, рандомізованих до групи метилпреднізолону (RR = 0,53; 95% ДІ: 0,39–0,72; P < 0,001), поруч зі статистично значущим зниженням на 41 % ниркової недостатності (RR = 0,59; 95% ДІ: 0,40–0,87; P = 0,008), повільнішим зниженням рШКФ і зменшенням протеїнурії. Отже, дослідження TESTING демонструє ефективність перорального метилпреднізолону в збереженні ниркової функції при IgA-нефропатії в пацієнтів високого ризику прогресування ХХН [8, 9].

Оновлений метааналіз, у якому порівнюється нефропротекторний ефект кортикостероїдів і плацебо при IgA-нефропатії в різних дослідженнях, подано на рис. 1 [6].

На протипагу дослідженню TESTING інше багатоцентрове німецьке дослідження STOP-IgAN

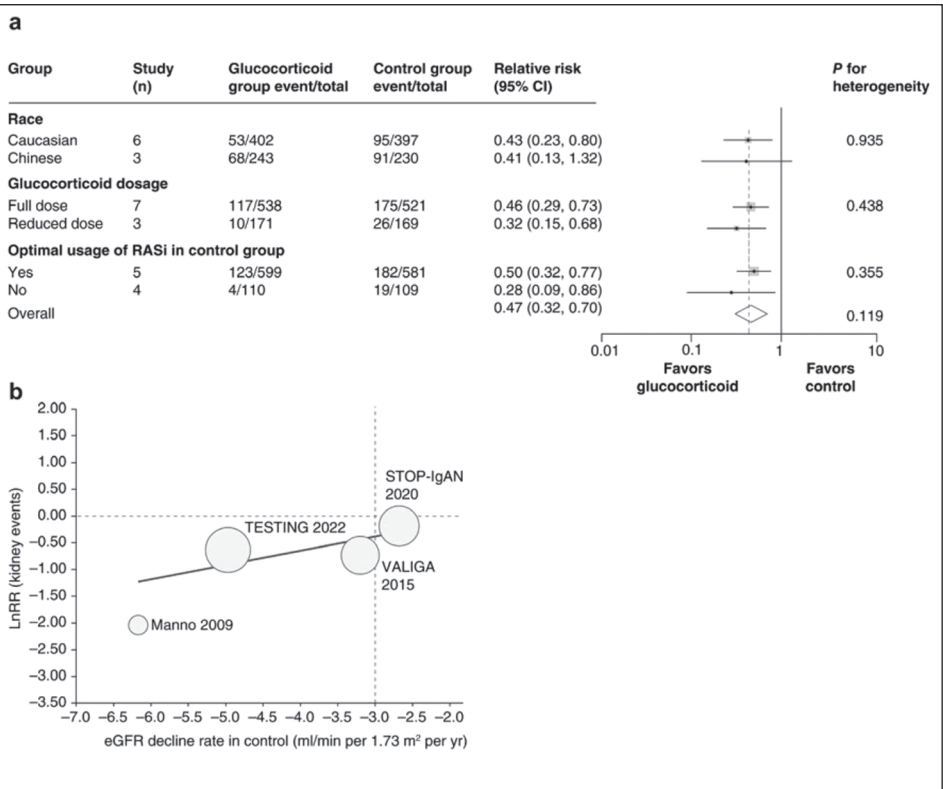


Рисунок 1. Оновлений метааналіз, у якому порівнюється нефропротекторний ефект кортикостероїдів і плацебо при IgA-нефропатії [6]

(Supportive versus Immunosuppressive Therapy for the Treatment of Progressive IgA Nephropathy trial), у якому оцінювалась ефективність імуносупресивного лікування (глюкокортикоїди при рШКФ > 60 мл/хв/1,73 м² або преднізолон; режим циклофосфаміду й азатіоприну при рШКФ 30–59 мл/хв/1,73 м²) проти стандартної супортивної терапії, продемонструвало більш значущу ремісію протеїнурії в пацієнтів, рандомізованих у групу імунодепресантів, проте додаткова супресивна терапія не поліпшила рШКФ і не запобігла серйозним нирковим наслідкам, особливо зважаючи на більшу кількість побічних ефектів, включно з тяжкими інфекціями. Імовірною причиною відсутності ефекту є учасники STOP-IgAN із групи низького ризику прогресування ХХН. Швидкість зниження ШКФ у контрольній групі становила 2,68 мл/хв/1,73 м² на рік, тому малоймовірно, що будь-яке втручання могло б реально продемонструвати подальше уповільнення цієї швидкості в дослідженні такого розміру (рис. 1) [10, 11].

Отже, результати цих досліджень демонструють позитивну роль глюкокортикоїдів у збереженні ниркової функції при IgA-нефропатії в пацієнтів високого ризику прогресування ХХН.

Терапія глюкокортикоїдами IgA-нефропатії: проти

Терапія глюкокортикоїдами відзначається низкою побічних явищ, що включають вплив на вагу, настрій, шкіру, розвиток остеопорозу, саркопенії, косметологічні вади, порушення метаболізму глюкози (стероїдний діабет), ліпідів тощо, збільшення ризику інфекцій.

Дослідження TESTING було достроково перервано після рандомізації 262 пацієнтів через 28 серйозних побічних явищ (СПЯ) у 20 учасників (14,7 %), рандомізованих до групи метилпреднізолону (головним чином це були серйозні інфекційні процеси, з них 2 exitus letalis), проти 4 СПЯ у 4 учасників, які отримували плацебо (3,2 %; $P = 0,001$) [8, 12].

Решті рандомізованих учасників (241 особа) дозу зменшили (0,4 мг/кг/добу метилпреднізолону, максимум 32 мг/добу) порівняно з початковою схемою (0,6–0,8 мг/кг/добу, максимум 48 мг/добу), загальною тривалістю від 6 до 8 місяців. Антибіотикопрофілактика від *Pneumocystis jirovecii* була додана з 12-го тижня лікування, і, як результат, нижній поріг рШКФ підвищився з 20 до 30 мл/хв/1,73 м². Серед учасників у групі зменшеної дози метилпреднізолону СПЯ було вірогідно менше (4 проти 22 учасників, $P = 0,0004$). Поряд з кращим профілем безпечності ефективність зниженої дози (співвідношення ризиків (HR) 0,27; 95% ДІ: 0,11–0,65) була порівнянна з лікуванням повною дозою (HR = 0,58; 95% ДІ: 0,41–0,81; P -гетерогенність 0,11), рис. 1а [6].

У сукупності ці результати демонструють ефективність режиму зниженої дози метилпреднізолону в співвідношенні ризику/користі. За оцінками, на кожні 100 учасників, які отримували лікування та спостерігалися протягом 2,5 року, знижена доза метилпреднізолону запобігала 16,7 первинної точки, включно з 5,8 події

ниркової недостатності проти 2,4 СПЯ, з імовірністю 1 летального кінця. Терапія повною дозою метилпреднізолону запобігла 11,8 первинної точки, включно з 5,8 події ниркової недостатності, порівняно з 11,7 додаткового СПЯ, з яких 3 — найімовірніше фатальні [6, 8].

У дослідженні STOP-IgAN період включення (run-in period) сягав 6 місяців, пацієнтам проводилась інтенсивна цілеспрямована супортивна терапія, включно з інгібіторами РАС (iRAS) у максимально переносимих дозах. Цікавим виявився факт, що приблизно третина попередньо включених пацієнтів була виключена з дослідження внаслідок того, що їх протеїнурія більше не відповідала критеріям продовження участі > 0,75 г/добу, що підкреслює важливість підтримуючої терапії в лікуванні IgA-нефропатії [11].

Отже, терапія глюкокортикоїдами, з одного боку, може поліпшувати ниркові прогнози й запобігати прогресуванню ХХН, з іншого — ці ефекти не утримуються в довгостроковій перспективі, і низка побічних явищ істотно впливає на якість і тривалість життя. Ефективність зниженої дози стероїдів, що є порівнянною з повною дозою, також підтверджує, що терапія глюкокортикоїдами, імовірно, не має прямого впливу на патогенез IgA-нефропатії, яка має хронічний і прогресуючий характер, і після відміни глюкокортикоїдів спостерігається «продовження захворювання», що знов потребуватиме повторного курсу стероїдів, що не є прийнятним як через побічні ефекти гормонів, так і через їх кумулятивний вплив на здоров'я кісток, ризики серцево-судинних захворювань тощо. Крім того, висока ефективність інтенсивної супортивної терапії в лікуванні IgA-нефропатії демонструє, що хоча IgA-нефропатія і є аутоімунним захворюванням, проте, імовірно, у механізмі її розвитку немає виражених запальних реакцій, що також підтверджує необхідність пошуку нових препаратів з безпосереднім впливом на патогенез захворювання.

Отже, резюмуючи вищезазначене, у рекомендаціях KDIGO з лікування IgA-нефропатії можна виділити 2 основних пункти [5]:

1. *Рекомендація 2.3.2.* Ми рекомендуємо, щоб усі пацієнти з протеїнурією > 0,5 г/добу незалежно від наявності в них гіпертензії отримували лікування ІАПФ або БРА (1В).

2. *Рекомендація 2.3.1.1.* Ми пропонуємо, щоб пацієнти, які залишаються в групі високого ризику прогресування ХХН, незважаючи на максимальну підтримуючу терапію, розглядали можливість проведення 6-місячного курсу терапії глюкокортикоїдами. Необхідно обговорити з пацієнтами важливий ризик токсичності, викликаній лікуванням, особливо з тими, у кого рШКФ < 50 мл/хв/1,73 м² (2В).

Власний досвід

Клінічний випадок 1. Пацієнт Є., 30 р., звернувся на консультацію зі скаргами на слабкість, гематурію. Вважає себе хворим з 16 років, коли вперше був епізод макрогематурії. Спостерігався в нефрологів, біопсію не робив. На час консультації (05.01.2022) креатинін

185 мкмоль/л, сечовина 16 ммоль/л, сечова кислота 700 мкмоль/л, АТ 150/90 мм рт.ст. (табл. 1). З підозрою на ІgА-нефропатію пацієнта направлено на дообстеження і біопсію нирок.

Електроліти (К, Na, Cl) — норма, фосфор 1,85 ммоль/л, паратгормон 38,84 пг/мл.

Біопсія нирок від 23.02.2022: патоморфологічні, гістохімічні, імуногістохімічні дані свідчать про ІgА-нефропатію з вираженим тубулоінтерстиціальним компонентом, великою кількістю позитивних В-лімфоцитів у клітинних інфільтратах.

Mest-score: M1, E1, S1, T1, C2 — ІgА-nephropathy, Oxford classification 2009, 2016 р.

Ступінь хронізації: CG3 (moderate chronic change — total renal chronic score — TRCS 6 балів): гломерулосклероз 2, інтерстиціальний фіброз 1, тубулярна атрофія 2, артеріолосклероз 1.

З урахуванням даних обстежень був встановлений заключний діагноз: ХХН ІІІа ст.: ІgА-нефропатія. Mest-score: M1, E1, S1, T1, C2. Альбумінурія А3. Артеріальна гіпертензія ІІ ст. Безсимптомна гіперурикемія.

Пацієнту було призначено лікування: інтенсивна супортивна терапія, включно з іРАС олмесартаном, фебуксостатом 120 мг/добу, дезінтоксикаційна терапія.

На тлі терапії — стан клінічно стабільний, без погіршення, АТ 120–130 мм рт.ст., проте відзначається про-

гресування ІgА-нефропатії (табл. 2). Креатинін збільшився до 235 мкмоль/л, сечовина — до 22 ммоль/л, протеїнурія — до 2,8 г/добу, альбумінурія — до 1400 мг/л, гемоглобін впав до 99 г/л, ШКФ знизилась на 22 % порівняно з минулим результатом.

З огляду на неефективність підтримуючої терапії, прогресування ХХН було прийняте рішення додатково до супортивної терапії призначити проведення гормональної терапії метилпреднізолоном у дозі 48 мг/добу. На тлі терапії в перший місяць спостерігалось поліпшення ниркової функції (креатинін знизився до 171 мкмоль/л, ШКФ зросла до 49 мл/хв/1,73 м², протеїнурія знизилась до 1,6 г/добу). Динаміку лабораторних показників на тлі терапії глюкокортикоїдами упродовж 6 місяців подано в табл. 3.

З побічних ефектів гормональної терапії в пацієнта мали місце: набір ваги до 6 кг, косметичні дефекти шкіри (кушингоїд, стрії), часті інфекції верхніх дихальних шляхів (проте в пацієнта постійний контакт зі своєю дитиною, яка часто хворіє). Жодного СПЯ не зафіксовано.

Після відміни гормональної терапії пацієнт продовжує прийом супортивної терапії (олмесартан), урикозуричної терапії (фебуксостат), статинів, періодично — курси дезінтоксикаційної терапії (кетокислоти, сорбенти), препарати заліза. Упродовж трьох місяців

Таблиця 1. Результати обстежень до лікування

Показник (кров)	Результат	Показник (сеча)	Результат
Креатинін	185 мкмоль/л	Добова протеїнурія	1,8 г/добу
ШКФ (СКД-ЕРІ)	46 мл/хв/1,73 м ²	Альбумінурія	1120 мг/л
Сечовина	16 ммоль/л	Співвідношення альбумін/креатинін	72,12
Сечова кислота	700 мкмоль/л	Еритроцити	1/2 поля зору (незмінені)
Загальний білок	62,8 г/л	Циліндри	Еритроцитарні, епітеліальні
Альбумін	36,9 г/л	Епітелій плоский	Невелика кількість
Холестерин	8,2 ммоль/л	Солі	Немає
Гемоглобін	119 г/л	Питома вага	1013

Таблиця 2. Динаміка лабораторних показників через 3 місяці від старту супортивної терапії

Показник (кров)	Результат	Показник (сеча)	Результат
Креатинін	235 мкмоль/л	Добова протеїнурія	2,8 г/добу
ШКФ (СКД-ЕРІ)	36 мл/хв/1,73 м ²	Альбумінурія	1400 мг/л
Сечовина	22 ммоль/л	Співвідношення альбумін/креатинін	92,12
Сечова кислота	436 мкмоль/л	Еритроцити	1/2 поля зору (незмінені)
Загальний білок	58,8 г/л	Циліндри	Еритроцитарні, епітеліальні
Альбумін	34,8 г/л	Епітелій плоский	Невелика кількість
Холестерин	8,2 ммоль/л	Солі	Немає
Гемоглобін	99 г/л	Питома вага	1010

від відміни гормонів функція нирок стабільна, без змін. Альбумінурія і протеїнурія тримаються в межах цільових значень.

Отже, терапія глюкокортикостероїдами IgA-нефропатії дозволила пацієнту з групи високого ризику запобігти прогресуванню ХХН, поліпшити ШКФ, зменшити протеїнурію та альбумінурію без клінічно значущих побічних явищ, включно із серйозними.

Клінічний випадок 2. Під диспансерним спостереженням перебувають 8 пацієнтів з морфологічно підтвердженою IgA-нефропатією. Усі пацієнти отримують підтримуючу терапію інгібіторами РАС, включно з 2 пацієнтками, які відновили прийом іРАС нещодавно після завершення успішної вагітності; 3 пацієнти додатково розпочали прийом іНЗКТГ (дапагліфлозин 10 мг) для підсилення нефропротекторної дії та зниження альбумінурії.

Інтенсивна супортивна терапія в цих пацієнтів забезпечує задовільний контроль артеріального тиску, підтримує стабільний рівень рШКФ зі швидкістю її зниження до 2 мл/хв/1,73 м² на рік і контролює цільовий рівень альбумінурії (співвідношення альбумін/креатинін), що не перевищує категорію А3 (300 мг/г). Отже, ці пацієнти також підтвердили, що інтенсивна підтримуюча терапія IgA-нефропатії демонструє високу ефективність у збереженні ниркової функції.

Обговорення

Глюкокортикоїди в лікуванні IgA-нефропатії вчені розглядають як танець лімбо [13]. З одного боку, терапія стероїдами може поліпшувати ниркові прогнози й запобігати прогресуванню ХХН, з іншого — ці ефекти не утримуються в довгостроковій перспективі, а низка побічних явищ істотно впливає на якість і тривалість життя. Крім того, ефективність зниженої дози стероїдів, що є порівнянною з повною дозою, також підтверджує, що терапія глюкокортикоїдами, найімовірніше,

не має прямого впливу на патогенез IgA-нефропатії, яка має хронічний і прогресуючий характер і може потребувати повторних курсів стероїдів, що не є бажаним як у зв'язку з побічними ефектами, так і через кумулятивний токсичний вплив гормонів на інші органи та тканини. В одного пацієнта терапія стероїдами мала вірогідно значущий клінічний ефект — поліпшення ниркової функції та запобігання прогресуванню захворювання, зниження альбумінурії, протеїнурії та відсутність серйозних побічних явищ. Однак після закінчення лікування кортикостероїдами минуло ще замало часу (3 місяці), щоб робити довгострокові висновки й прогнози, і, крім того, пацієнт продовжує прийом підтримуючої терапії.

Дані рандомізованих досліджень також демонструють високу ефективність інтенсивної супортивної терапії. У дослідженні STOP-IgAN третину попередньо включених пацієнтів було виключено з дослідження через невідповідність їх рівня протеїнурії критеріям включення (> 0,75 г/добу) після 6 місяців інтенсивної підтримуючої терапії IgA-нефропатії [11]. Більшість наших пацієнтів також демонструють високу ефективність підтримуючої терапії у вигляді стабільної ниркової функції зі швидкістю зниження рШКФ до 2 мл/хв/1,73 м² на рік, задовільного контролю артеріального тиску і цільових рівнів альбумінурії (співвідношення альбумін/креатинін), що не перевищують категорію А3 (300 мг/г). Крім того, двоє жінок мали успішну вагітність (до вагітності лікувались іРАС), упродовж майже 2 років не приймали нічого із супортивної терапії, і, незважаючи на високу альбумінурію (А3), їх ниркова функція залишалась задовільною. Вищезазначене також демонструє, що хоча IgA-нефропатія і є аутоімунним захворюванням, проте, імовірно, у механізмі її розвитку немає виражених запальних реакцій, і пошук нових препаратів з безпосереднім впливом на патогенез захворювання є вкрай важливим.

Таблиця 3. Динаміка лабораторних показників упродовж 6 місяців терапії глюкокортикоїдами

Показник	1-й місяць	3-й місяць	6-й місяць
Кров			
Креатинін	171 мкмоль/л	141 мкмоль/л	170 мкмоль/л
ШКФ (СКД-ЕРІ)	49 мл/хв/1,73 м ²	63 мл/хв/1,73 м ²	49 мл/хв/1,73 м ²
Сечовина	15,3 ммоль/л	18,4 ммоль/л	14,4 ммоль/л
Сечова кислота	636 мкмоль/л	438 мкмоль/л	392 мкмоль/л
Загальний білок	46,6 г/л	58,1 г/л	73,3 г/л
Альбумін	32 г/л	35,9 г/л	43,6 г/л
Гемоглобін	105 г/л	109 г/л	115 г/л
Сеча			
Добова протеїнурія	1,6 г/добу	0,8 г/добу	0,32 г/добу
Альбумінурія	682 мг/г	218,2 мг/г	130,5 мг/г
Співвідношення альбумін/креатинін	52 мг/ммоль	36 мг/ммоль	13 мг/ммоль
Еритроцити	50–60 у полі зору	1/2 поля зору	20–30 у полі зору

У даний час у клінічній розробці знаходиться декілька агентів, націлених на різні етапи патогенезу IgA-нефропатії, що включають модуляцію або інгібіцію імунної системи слизової оболонки кишечника, передачу сигналів ендотелінових рецепторів, В-клітинних цитокінів та активацію комплементу (рис. 2) [15].

17 грудня 2021 року FDA достроково схвалила препарат Nefeson (Targеуо) для зниження протеїнурії в дорослих з IgA-нефропатією з високим ризиком прогресування хвороби.

Це перший препарат, що схвалений для лікування IgA-нефропатії в дорослих.

Найближчим часом очікуємо появу нових схвалених препаратів. Новітні методи лікування IgA-нефропатії із завершеними та активними дослідженнями подано в табл. 4 [14].

Неімунні модулятори:

- Sparsentan (селективний антагоніст рецепторів ангіотензину II та ендотеліну A) — дослідження SPARTAN і PROTECT;

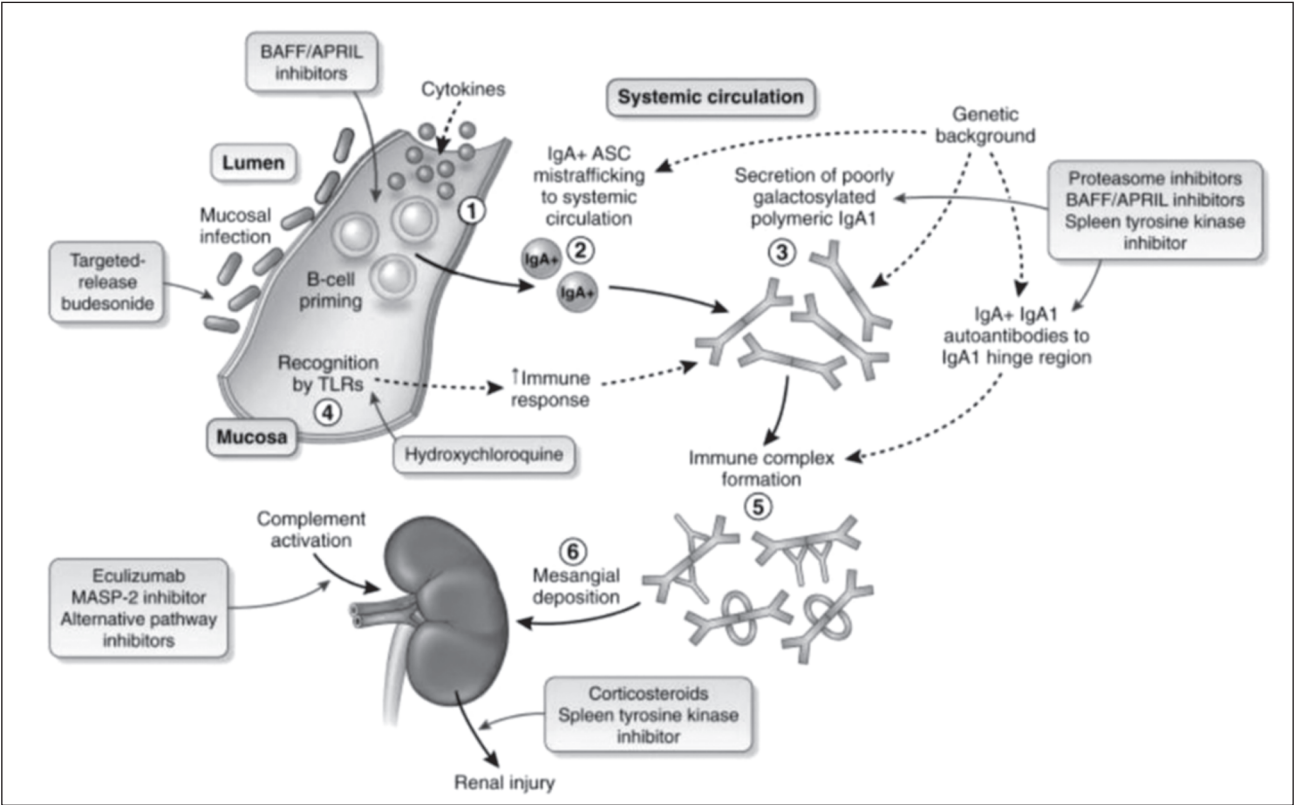


Рисунок 2. Запропонований патогенез IgA-нефропатії і нові стратегії лікування

(1) Інфекція слизової оболонки спонукає наївні В-клітини до переключення класу, щоб стати IgA-секретуючими клітинами + антитіла (ASC), через Т-клітинозалежні (опосередковані цитокінами) і Т-незалежні шляхи (лігування Toll-подібного рецептора (TLR)). (2) Деякі IgA+ASC переміщуються до системного компартменту під час перенесення лімфоцитів. (3) Переміщені IgA+ASC поселяються в системних ділянках і секретують нормальний слабогалактозильований (з дефіцитом галактози) та полімерний IgA1 «слизового типу» в системний кровотік. (4) Секреція IgA1 переміщеними ASC слизової оболонки посилюється лігуванням TLR з пов'язаних з патогенами молекулярних патернів, що походять зі слизової оболонки, які проникли в системний компартмент. (5) У системному кровотоці утворюються імунні комплекси IgA1. Погано галактозильовані полімерні молекули IgA1 є субстратом для утворення імунних комплексів, поєднуються з автоантитілами IgG і IgA, що реагують на відкриті неоепітопи в слабо галактозильованій ділянці IgA1. (6) Імунні комплекси IgA1 відкладаються в мезангії за рахунок комбінації мезангіального захвату й підвищеної афінності погано галактозильованого IgA1 до компонентів позаклітинного матриксу. Відкладення імунних комплексів запускає серію низхідних шляхів, що веде до пошкодження клубочків і тубулоінтерстиціального рубцювання. APRIL — ліганд, що індукує проліферацію; BAFF — фактор активації В-клітин; MASP-2 — манан-зв'язуюча лектин-асоційована серинова протеаза 2 [15]

Таблиця 4. Новітні методи лікування IgA-нефропатії

Препарат	Механізм дії	Дизайн дослідження	Клінічні наслідки
1	2	3	4
Таргет на імунну систему слизової кишки			
TRF Budesonide	Кортикостероїд, що діє на дистальну частину клубової кишки, ціль — В-клітини лімфоїдної тканини слизової оболонки	Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване клінічне дослідження II фази NEFIGAN — завершено	— Зниження протеїнурії — Відсутність змін рШКФ

Продовження табл. 4

1	2	3	4
		Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване клінічне дослідження III фази NeflgArd — триває	— Ефекти на протеїнурію — Ефекти на рШКФ
Трансплантація фекальної мікробіоти	Відновлення мікроекологічного балансу кишечника	Відкрите клінічне дослідження II фази NCT03633864	— Ефекти на протеїнурію
Таргет на В-клітини			
Bortezomib	Напівселективний інгібітор протеасом плазматичних клітин	Відкрите клінічне дослідження IV фази — завершено	Зменшення протеїнурії лише в пацієнтів з балом T0 MEST-C
Fostamatinib	Оральний інгібітор тирозинкінази селезінки	Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване клінічне дослідження II фази NCT02112838 — завершено	— Незначуще зниження протеїнурії — Не впливає на рШКФ
Atacicept	Блокує фактор активації В-клітин і ліганди, що індують проліферацію	Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване клінічне дослідження II фази — на завершальному етапі	— Дозозалежне зниження протеїнурії — Дозозалежне зниження Ig (Gd-IgA1) — Не впливає на рШКФ
		Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване клінічне дослідження II фази ORIGIN — активне	— Ефекти на протеїнурію — Ефекти на рШКФ
Blisibimod	Селективний антагоніст фактора активації В-клітин	Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване клінічне дослідження II/III фази — завершено	Результати очікуються
VIS649	Моноклональні антитіла проти лігандів, що індують проліферацію	Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване клінічне дослідження II фази (enVISION) — активне	— Ефекти на протеїнурію — Побічні явища
BION-1301	Моноклональні антитіла проти лігандів, що індують проліферацію	Відкрите нерандомізоване клінічне дослідження II фази — активне	— Ефекти на протеїнурію — Побічні явища — Ефекти на рШКФ
Hydroxychloroquine	Імуномодулятор, що пригнічує передачу сигналів через слизову оболонку та внутрішньоклітинні Toll-подібні рецептори	Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване клінічне дослідження II фази — завершено	— Зниження протеїнурії — Відсутність змін рШКФ
Вплив на систему комплементу			
Ravulizumab	Людські моноклональні антитіла проти C5	Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване клінічне дослідження II фази — активне	— Ефекти на протеїнурію — Ефекти на рШКФ
Avacopan (CCX168)	Блокатор рецепторів C5a	Відкрите клінічне дослідження II фази — завершено	Зниження протеїнурії
Cemdisiran	Пригнічення синтезу C5	Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване клінічне дослідження II фази — активне	Ефекти на протеїнурію
Pegcetacoplan (APL-2)	Пептидний інгібітор C3	Відкрите клінічне дослідження II фази — активне	Ефекти на протеїнурію
Iptacopan (LNP023)	Пероральний інгібітор фактора комплементу В	Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване клінічне дослідження II фази — активне	Ефекти на протеїнурію

Закінчення табл. 4

1	2	3	4
		Рандомізоване подвійне сліпе в паралельних групах плацебо-контрольоване клінічне дослідження III фази (APPLAUSE-IgAN) — активне	— Ефекти на протеїнурію — Ефекти на рШКФ
IONIS-FB-LRx	Anti-sense інгібітор фактора комплементу В	Відкрите клінічне дослідження II фази — активне	Ефекти на протеїнурію
Narsoplimab (OMS721)	Моноклональні антитіла проти MASP-2	Відкрите клінічне дослідження II фази — активне	— Ефекти на протеїнурію — Побічні ефекти — Ефекти на рівні комплементу крові та сечі
		Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване клінічне дослідження III фази ARTEMIS-IGAN — активне	Ефекти на протеїнурію

— Atrasentan (селективний антагоніст рецепторів ендотеліну А) — дослідження AFFINITY та ALIGN;
— Bardoxolone methyl (напівсинтетичний три-терпеноїд, активатор шляху Nrf2, інгібітор шляху NF-κB) — дослідження PHOENIX — завершено. По-кращення рШКФ, значимих побічних явищ не зафіксовано.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці статті.

References

1. Rodrigues JC, Haas M, Reich HN. IgA Nephropathy. Clin J Am Soc Nephrol. 2017 Apr 3;12(4):677-686. doi: 10.2215/CJN.07420716.

2. Coppo R, Troyanov S, Bellur S, et al; VALIGA study of the ERA-EDTA Immunonephrology Working Group. Validation of the Oxford classification of IgA nephropathy in cohorts with different presentations and treatments. Kidney Int. 2014 Oct;86(4):828-36. doi: 10.1038/ki.2014.63.

3. Cheung CK, Barratt J. Further Evidence for the Mucosal Origin of Pathogenic IgA in IgA Nephropathy. J Am Soc Nephrol. 2022 May;33(5):873-875. doi: 10.1681/ASN.2022020201.

4. Floege J, Rauen T, Tang SCW. Current treatment of IgA nephropathy. Semin Immunopathol. 2021 Oct;43(5):717-728. doi: 10.1007/s00281-021-00888-3.

5. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. Kidney Int. 2021 Oct;100(4S):S1-S276. doi: 10.1016/j.kint.2021.05.021.

6. Zhang YM, Lv JC, Wong MG, Zhang H, Perkovic V. Glucocorticoids for IgA nephropathy-pro. Kidney Int. 2023 Apr;103(4):666-669. doi: 10.1016/j.kint.2023.01.018.

7. Lv J, Xu D, Perkovic V, et al; TESTING Study Group. Corticosteroid therapy in IgA nephropathy. J Am Soc Nephrol. 2012 Jun;23(6):1108-16. doi: 10.1681/ASN.201111112.

8. Manno C, Torres DD, Rossini M, Pesce F, Schena FP. Randomized controlled clinical trial of corticosteroids plus ACE-inhibitors with long-term follow-up in proteinuric IgA nephropathy.

Nephrol Dial Transplant. 2009 Dec;24(12):3694-701. doi: 10.1093/ndt/gfp356.

9. Lv J, Zhang H, Chen Y, et al. Combination therapy of prednisone and ACE inhibitor versus ACE-inhibitor therapy alone in patients with IgA nephropathy: a randomized controlled trial. Am J Kidney Dis. 2009 Jan;53(1):26-32. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.07.029.

10. Rauen T, Wied S, Fitzner C, et al; STOP-IgAN Investigators. After ten years of follow-up, no difference between supportive care plus immunosuppression and supportive care alone in IgA nephropathy. Kidney Int. 2020 Oct;98(4):1044-1052. doi: 10.1016/j.kint.2020.04.046.

11. Rauen T, Eitner F, Fitzner C, et al; STOP-IgAN Investigators. Intensive Supportive Care plus Immunosuppression in IgA Nephropathy. N Engl J Med. 2015 Dec 3;373(23):2225-36. doi: 10.1056/NEJMoa1415463.

12. Cheung CK, Barratt J. First do no harm: systemic glucocorticoids should not be used for the treatment of progressive IgA nephropathy. Kidney Int. 2023 Apr;103(4):669-673. doi: 10.1016/j.kint.2022.05.034.

13. Rovin BH. IgA nephropathy and glucocorticoids-a limbo dance? Kidney Int. 2023 Apr;103(4):673. doi: 10.1016/j.kint.2023.01.017.

14. Cheung CK, Rajasekaran A, Barratt J, Rizk DV. An Update on the Current State of Management and Clinical Trials for IgA Nephropathy. J Clin Med. 2021 Jun 4;10(11):2493. doi: 10.3390/jcm10112493.

15. Floege J, Barbour SJ, Cattran DC, et al; Conference Participants. Management and treatment of glomerular diseases (part 1): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. Kidney Int. 2019 Feb;95(2):268-280. doi: 10.1016/j.kint.2018.10.018.

Отримано/Received 21.03.2023
Рецензовано/Revised 08.04.2023
Прийнято до друку/Accepted 10.04.2023 ■

Information about author

Olga Chub, PhD, nephrologist, assistant professor, Department of Therapy № 1 of Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: o.chub.post@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7279-1935>

Conflicts of interests. Author declares the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

O.I. Chub

Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Glucocorticoids for the treatment of IgA nephropathy: pros and cons.**Research data and own experience**

Abstract. IgA nephropathy is the most common pattern of primary glomerular diseases worldwide and remains a leading cause of chronic kidney disease and kidney failure. The incidence of IgA nephropathy is 2.5 per 100,000 population per year. Presentation ranges from isolated haematuria to significant proteinuria, acute kidney injury and even chronic kidney disease. The 10-year risk of progression to end stage kidney disease or halving of GFR is 26 %. The basis of management of IgA nephropathy is goal-directed supportive care in the form of rigorous blood pressure control, use of renin-angiotensin system blockers in the maximum tolerated dose, and a focus on life-style modification that includes smoking cessa-

tion, weight management, and restriction of sodium intake. However, supportive therapy does not always achieve its goals and cannot affect the autoimmune pathogenesis of the disease, while the role of immunosuppressants and systemic glucocorticoids remains controversial. This review presents an analysis of clinical trials and our own experience regarding the role of steroids and supportive therapy in the treatment of IgA nephropathy.

Keywords: IgA nephropathy; glucocorticoids; renin-angiotensin system inhibitors; sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors; treatment; proteinuria; estimated glomerular filtration rate; chronic kidney disease