

Ўзбекистон Республикаси
Соғлиқни сақлаш вазирининг
2025 йил "23" июндаги
180-сонли буйруғига
илова

ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ
РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН НЕФРОЛОГИЯ ВА БУЙРАК
ТРАНСПЛАНТАЦИЯСИ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ

ИММУНОГЛОБУЛИН А- ГЛОМЕРУЛОПАТИЯНИ
ТАШХИСЛАШ ВА ДАВОЛАШ БЎЙИЧА
МИЛЛИЙ КЛИНИК ПРОТОКОЛ

Тошкент – 2025

"ТАСДИҚЛАЙМАН"
РИНваБТИАТМ директори
тиббиёт фанлари доктори,
проф. Б.Т. Дамиров



2025 йил

ИММУНОГЛОБУЛИН А- ГЛОМЕРУЛОПАТИЯНИ
ТАШХИСЛАШ ВА ДАВОЛАШ БЎЙИЧА
МИЛЛИЙ КЛИНИК ПРОТОКОЛ

Тошкент – 2025

**IgA ГЛОМЕРУЛОПАТИЯ НОЗОЛОГИЯСИ БЎЙИЧА
ТАШХИСЛАШ ВА ДАВОЛАШНИНГ
МИЛЛИЙ КЛИНИК ПРОТОКОЛИ**

МУНДАРИЖА:

1 IgA гломерулопатия нозологияси бўйича ташхислаш ва даволашнинг миллий клиник протоколи	5 - 37
2 IgA гломерулопатияда миллий клиник протокол бўйича тиббий аралашувлар.....	38 - 41
3 IgA гломерулопатияда миллий клиник протокол бўйича тиббий профилактика ёки реабилитация.....	42 - 48

1. Кириш

1.1. Халқаро касалликлар таснифи – ХКТ -10 код(лари):

ХКТ-10 Кодлар	Клиник намоён бўлиши (доминантасини белгилаш)
N06	Яккаланган протеинурия
N02	Қайталанувчи ва турғун гематурия
N00	Ўткир нефритик синдром
N01	Тез авж олувчи нефритик синдром
N03	Сурункали нефритик синдром
N04	Нефротик синдром
	Юклуб олиш (https://mkb-10.com/index.php?pid=13002)

1.2 Баённомани ишлаб чиқиш ва қайта кўриб чиқиш санаси: Ишлаб чиқиш санаси 2025 йил, 2027 йил қайта кўриб чиқиш санаси ёқи янги асосий далиллар ишлаб чиқиши билан. Тақдим этилган тавсиялар бўйича барча тузатишлар тегишли хужжатларда эълон қилинади.

1.3. Клиник баённома ва стандартни ишлаб чиқишда маъсул муассаса: Республика ихтисослаштирилган нефрология ва буйрак трансплантацияси илмий – амалий тиббиёт маркази (РИН ва БТИАТМ).

1.4. Клиник баённомани ишлаб чиқишда ўз хиссасини қўшган нефрологиянинг ишчи гуруҳи:

1.	Закиров Джурат Фатихович	т.ф.н. олий тоифали шифокор.	РИН ва БТИАТМ 2 гемодиализ бўлимнинг бўлим бошлиғи
2.	Абдуллаев Шерзод Сайдуллаевич	т.ф.д., доцент	РИН ва БТИАТМ илмий бўлим бошлиғи
3.	Эгамбердиева Дано Абдисаматовна	т.ф.д., профессор	ТошПТИ
4.	Мирзаева Барно Миркамолловна	т.ф.н., доцент	ТошПТИ
5.	Даминова Камола Маратовна	т.ф.д., доцент	ТДСИ
6.	Мунавваров Бурхон Абдужалилович	т.ф.н., доцент	ТДСИ

1.5. Асосий муаллифлар рўйхати:

№	Ф.И.Ш.	Иш жойи	Лавозим/унвони
1.	Сабилов Максуд Атабаевич	РИНваБТИАТМ	Илмий ишлар бўйича директор ўрибосари. т.ф.д., профессор
2.	Шарапов Олимхон Надирханович	РИНваБТИАТМ	«Катталар ва болалар нефрологияси» бўлимнинг илмий ишлар бўйича бўлим бошлиғи
3.	Султанов Нодир Назиревич	РИНваБТИАТМ	Илмий бўлим бошлиғи, т.ф.н.

1.6 Тақризчилар:

№	Ф.И.О.	Место работы	Звание/должность
1.	Атаходжаева Гулчехра Абдунабиевна	Тошкент педиатрия тиббиёт институти	Ички касалликлар, нефрология ва гемодиализ кафедраси доценти, т.ф.д.
2.	Гайпов Абдужаппар Эркинович	Nazarbayev University	Nazarbayev University нинг тиббий мактаб доценти, т.ф.н.

1.7. Техник кўриб чиқиш ва тахрирлаш гуруҳи:

1. **Халиков Алишер Юсупович** – Академик Я.Х. Тўрақулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт маркази.
2. **Тургунова Дилором Пулатовна** – Тиббиёт ходимларини касбий малакасини ривожлантириш маркази.

Мазкур клиник протокол ва стандарт Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазир ўринбосари Баситханова Э.И, Тиббий суғурта бошқармаси бошлиғи Ш. Алмарданов, клиник протоколлар ва стандартларни ишлаб чиқиш ва жорий этиш бўлими бошлиғи Ш.Р. Нуримова бошчилигида, клиник протоколлар ва стандартларни ишлаб чиқиш ва жорий этиш бўлими бош мутахассиси Г. Джумаева ва етакчи мутахассиси Н.Рахимовалар томонидан мутахассисларнинг ташкилий ва услубий кўмагида ишлаб чиқилган.

1.8. **Мухокама баённомасидан кўчирма санаси ва рақами:** РИН ва БТИАТМ илмий кенгашининг 202__ йил _____ №__ сонли баённомасидан кўчирма.

б) Протоколда ишлатилган қисқартмалар;

АРБ	Ангиотензин-II рецепторлари блокаторлари (АТК тасниф: «Ангиотензин II рецепторлари блокаторлари»)
ИИ	Ишончли интервал
БЎТ	Буйрак ўринбосувчи терапияси:
ААФи	Ангиотензин алмаштирувчи фермент ингибиторлари (АТК тасниф: «ААФ ингибиторлари»)
ИК	Иммун комплеклар
ИСТ	Иммуносупресси терапия
МА	Мета-анализ
ХКТ	Халқаро касалликлар таснифи
ЎБШ	Ўткир буйрак шикастланиши
РАТ	Ренин-ангиотензин тизими
ИГ	Ишчи гуруҳ
РКТ	Рандомизирланган клиник текширув
КФТ	Коптокча филтрация тезлиги
хис.КФТ	Хисобий коптокчалар филтрация тезлиги
ТБЕ	Терминал буйрак етишмовчилиги
СБК	Сурункали буйрак касаллиги
Gd- IgA	Иммуноглобулин A1 галактоза етишмовчилиги
IgA	иммуноглобулин A
IgA1	иммуноглобулин A1
IgAN	иммуноглобулин A-нефропатия
IgG	иммуноглобулин G
IgM	иммуноглобулин M
АҚД	Анатома-кимёвий-даво

7) Ушбу ташхис/нозология бўйича протоколни қўлловчилар;

1. Умумий амалиёт шифокори (оилавий шифокор).
2. Нефрологлар.
3. Терапевтлар.
4. Урологлар.
5. Гематологлар.
6. Ревматологлар.
7. Юқумли касалликлар шифокори.

8) Қуйидаги нозология/ташхис бўйича:

- 18 ёшдан катталар.

9) Далилларга асосланган тиббиёт даражаси шкаласи:

Даволаниш учун далилларнинг аниқлик даражаси, реабилитация ва профилактика чоралари

Ишончлилик даражаси	Маълумотлар тури
1	Мета анализ қўллаш билан РКТ ни тизимли қўриб чиқиш.
2	Мета анализдан фойдаланган ҳолда индивидуал РКТ лар ва ҳар қандай дизайндаги тадқиқотларни (РКТ дан ташқари) тизимли қўриб чиқиш
3	Рандомизирланмаган қиёсий текширувлар, шу жумладан когорт текширувлар
4	Қиёсий бўлмаган тадқиқотлар, мисоллар хисоботлари ёки “ҳолатлар серияси”, вазиятни назорат қилиш бўйича тадқиқотлар
5	Аралашувнинг таъсир механизми (клиник тадқиқотларгача) ёки эксперт хулосаси учун асос мавжуд

Далилларга асосланган тиббиётда ишончлилик даражаси шкаласи.

Далилларга асосланганлик тоифаси	Далиллар манбаи	Таъриф
A	Рандомизирланган назорат остидаги синовлар	Далиллар ишончли натижаларга эришиш учун етарли миқдордаги беморларда ўтказилган яхши рандомизирланган синовларга асосланган. Кенг қўлланишга тавсия этиш мумкин.
B	Рандомизирланган назорат остидаги синовлар	Далиллар рандомизацияланган назорат остидаги синовларга асосланган, аммо киритилган беморлар сони ишончли статистик таҳлил учун етарли эмас. Тавсиядар чекланган аҳоли учун қўлланилиши мумкин.
C	Рандомизирланмаган назорат остидаги синовлар	Тасодифий бўлмаган клиник тадқиқотларга ёки чекланган миқдордаги беморларда ўтказилган тадқиқотларга асосланган далиллар
D	Экспертлар фикри	Далиллар маълум бир масала бўйича мутахассислар гуруҳи томонидан ишлаб чиқилган консенсусга асосланган

2. АСОСИЙ ҚИСМ.

Кириш

2.1. Атама ва таъриф:

Иммуноглобулин А-нефропатия (IgAN) — Сурункали гломеруляр касаллик бўлиб, буйрак коптокчаларини яллиғланиш хисобига секретор иммуноглобулин А (IgA) иммун комплексларини депозицияси ва қайтариб бўлмас аъзонинг фибробластик ўзгаришларни келтириб чиқарадиган шикастланишидир [1,2].

2.2. Касалликни этиологияси ва патогенези ёки ҳолатлар (касалликлар ёки ҳолатлар гуруҳи)

IgAN бутун дунёда энг кенг тарқалган иммун гломерулопатияларга кириб [3], патогенетик шиллик қаватларни иммун жавоб хисобига буйрак шикастланиши билан боғлиқ. Касалликнинг ривожланишидаги асосий калит бу секретор иммуноглобулин A1(IgA1) нинг шарнир минтақасида кичик молекуляр ўзгариш бўлиб, О-гликан тузилишида галактозилланишнинг бузилиши сифатида намоён бўлиши [4,5] ва молекула конформациясини ўзгариши ҳамда аутоантиген хусусиятларини пайдо бўлиши билан кечади [6]. Галактоза этишмовчилиги бўлган IgA1 (Gd-IgA1) нинг юқори ишлаб чиқарилиши учун зарур шарт – бу шиллик қаватларининг иммун реакцияларини фаоллаштириш ва секреция жараёнларини бузишидир [7,8]. Қон айланишида Gd-IgA1 рулининг кўпайиши иммун комплексларнинг (ИК) шаклланишига олиб келади, уларнинг асосини аутоантитаналар синфига мансуб IgG, IgA (иммуноглобулин G, Ага хос) ёки Gd-IgA1 га хос IgM (иммуноглобулин M), CD89 (FcγRI) ва комплементлар ташкил этади [9,10]. Катта молекуляр радиусли Gd-IgA1 ИК лар гепатоцитларда клиренсга учрамайди [11]. Қон айланишида Gd-IgA1 тўпланиши натижасида мезангиумда TdA таркибли ИК ларнинг чўкиши ва уларнинг CD71 (трансферрин рецепторлари) билан ўзаро таъсири содир бўлади, бунда мезангиоцитлар пролиферацияси ва комплемент тизимини фаоллашиши кузатилиб, популяцияда иммун хужайра ва бошқа резидент хужайраларни фаоллаштириб, аъзони шикастланиши ва касалликни типик морфологик кўринишини шакллантиради [12, 13]. IgAN нинг тарқалиши, клиник ва морфологик кўринишлари ва прогнози сезиларли географик ва ирқий фарқларга эга [14-18]. IgAN ҳолатларининг узок муддатли клиник кузатувлари мувофиқ Россия аҳолисида касалликнинг тарқалиши, клиник ва морфологик кўринишлари, шунингдек прогнознинг муҳим хусусиятларига эга бўлиши мумкинлиги тахмин қилиш имконини беради [19].

Кўпинча IgAN симптомсиз кечиб, аста-секин ривожланади ва ҳар қандай гуруҳнинг 25-30% да касалликнинг бошланишидан 20-25 йил ичида буйрак этишмовчилиги ривожланади. Кўп гломеруляр касалликлардан фарқи шуки, IgAN ни даволашда касалликни ривожланишини тўхтатиш мақсадида даволашда иммуносупрессив терапия ва қўлловчи терапияга аҳамият

қаратилган. У ўз таркибига АКБ ни назорат қилиш, РАТ ни бостириш, ҳаёт тарзини модификациялаш, тана вазнини камайтириш, жисмоний ҳаракатларни, ичиш ва чекишдан воз кечишни ва овқат билан натрийни истеъмолини чегаралаш лозим. IgAN ягона гистологик меъзон билан характерланишига қарамасдан – буйрак биопсиясида доминант ёки кодоминант IgA чўкмаларининг мавжудлиги, ҳозирги кунда ушбу “касаллик” ва морфологик белгиларнинг сезиларли гетерогенлиги билан тавсифланади. IgAN эпидемиологияси, клиник кўриниши, касалликнинг ривожланиши ва узок муддатли натижалари бутун дунё бўйлаб этник гуруҳларда фарқ қилиши ҳақида ишончли далиллар мавжуд. IgAN кенг тарқалган касаллик бўлиб, буйрак етишмовчилигини осий ва европоид миллатига мансуб шахсларда учраб, буйрак етишмовчилигини келтириб чиқаради. Африка миллатига мансуб одамларда кам учрайди. Бу хусусиятлар патогенезидаги фарқлар ва ёки турли генетик омилларнинг таъсири ва атроф – муҳит билан боғлиқлиги аниқ эмас.

2.3 Касаллик ва ҳолатлар эпидемиологияси (касаллик ёки ҳолатлар гуруҳи)

Расмий статистик маълумотлардан ва популяцияни ўрганишдан гломеруляр касалликларнинг, шу жумладан IgANнинг тарқалиши ва ўлим даражаси бўйича алоҳида маълумотлар йўқ. Барча гломеруляр ва интерстициал буйрак касалликлари орасида IgANни ўз ичига олган иммун гломерулопатияларнинг улуши 20-30% ни ташкил қилади, тарқалиши эса 100 000 кишига 300-450 тани ташкил қилади.

Распространенность, клинико-морфологические проявления и прогноз IgAN имеют значительные географические и расовые различия [14-18]. IgAN выявляют в 41,% среди первичных иммунных гломерулопатий с ожидаемой распространенностью 100-200 случаев на 100000.

Иммун гломерулопатиянинг нисбатан кам тарқалганлигига қарамасдан — терминал буйрак етишмовчилиги(ТБЕ)ни энг кўп келтириб чиқарувчи сабабларидан бири ҳисобланади ва диализ ёки буйрак трансплантациясидек буйрак ўринбосувчи терапияси (БЎТ) каби давлат бюджетига таъсир қиладиган қиммат усулларга мухтожликни оширади[23]. Буйракдаги аутоиммун яллиғланиш жараёни етарли даражада назорат қилмаслик натижасида прогрессив фибробластик ўзгаришлар ва органнинг функциясини йўқотишининг асосий омили бўлиб ҳисобланади.

2.4. Касалликлар ва улар билан боғлиқ соғлиқ муаммоларининг халқаро статистик таснифига мувофиқ касаллик ёки ҳолатни (касалликла ёки шароитлар гуруҳини) кодлаш хусусиятлари

IgANнинг клиник ва морфологик кўринишларини хилма-хиллигини ҳисобга олган ҳолда, уни Халқаро касалликлар таснифига (ХКТ-10) мувофиқ кодлаш учун клиник синдромлар ва гистологияни ақс эттирувчи тегишли кодларнинг комбинациясидан фойдаланиш керак. Уч белгили тоифалар N00-N06 клиник синдромларга асосланган. Морфологик ўзгаришларни таснифловчи тўртинчи белгилар(.1, .3, .4, .7, .8 кичик сарлавхалар)ни бирга ишлатиш керак. Охиргиси нуктадан кейин кўрсатилиб, клиник синдромни белгилайди (масалан, N02.3). Шикастланиш идентификацияси махсус текширувларда ўтказилмаган бўлса, кичик тоифалар ишлатилмайди (масалан, буйрак биопсияси ёки аутопсия) (1 жадвал).

Шенлейн-Генох пурпурасида IgAN учраса (D69.0) N08.2 бўлиб кодланади (иммун бузилишлари ва қон касалликларида гломеруляр шикастланишлар).

IgAN, таърифига кўра, сурункали буйрак шикастланиши бўлиб, бу касалликнинг барча ҳолатлари сурункали буйрак касаллиги (СБК) бўйича кўрсатмаларга мувофиқ таснифлаш керак. [24].

СБК босқичини белгилашда N18.1-N18.5 (2 жадвал) кодлар қўлланилади, коптокча фильтрация тезлигини (КФТ) аниқлашда эса махсус калькуляторда СКD-EPi формуласи бўйича қон зардобидаги креатинин концентрацияси, жинси, ёши ва бемор ирқиғига асосланиб ҳисобланади («Илова Г», п. 1) [25,26].

2 жадвал. ХКТ-10 га кодлашга мувофиқ СБК босқичини КФТ га асосланиб таснифлаш

СБК ни белгилаш	КФТ даражаси мл/мин/1,73 м	Код ХКТ-10*	Номланиши
C1		N18.1	Сурункали буйрак касаллиги, 1 босқич
C2	60-89	M82	Сурункали буйрак касаллиги, 2 босқич
C3a	45-59	M82	Сурункали буйрак касаллиги, 3 босқич
C3б	30-44		
C 4	15-29	M84	Сурункали буйрак касаллиги, 4 босқич
C5		M8.5	Сурункали буйрак касаллиги, 5 босқич

Эслатма: — N 18.9 коди билан СБК ни ноаниқ ҳолатлари белгиланади.

2.5. Ҳолатлар ёки касалликлар таснифи (касалликлар ёки ҳолатлар гуруҳи)

IgAN таснифи коптокчаларда гистологик ўзгаришларни яққоллигини баҳолашга асосланган [27,28]:

- **мезангиал пролифератив** (МО — 50% дан кўп бўлмаган, М] ва кўп; мезангиал сохада 3 та хужайрадан кўп бўлган),
- **эндокапилляр пролиферация** (ЕО йўқ, Е 1 мавжудлигини билдиради), коптокча капсуласида сегментар склероз ёки капилляр тўридаги адгезия (SO — йўқ, S 1 мавжудлигини билдиради),
- **тубуляр атрофия/интерстициал фиброз** (ТО — кортикал қаватни 25% дан кам, Т 1 — 26-50% кортикал қават, Т2 50% ортиқ кортикал қаватни;
- **тўқимали ёки фиброз-тўқимали ярим ойлар** (СО йўқ, С 1 — 25% дан кам коптокчалар, С2 — 25% дан кўп коптокчалар).

2.6 Касаллик ёки ҳолатни клиник кўриниши (касаллик ёки ҳолатлар гуруҳи)

IgAN мавжудлигини кўрсатадиган асосий белгилар 3-жадвалда келтирилган.

3-жадвал. IgAN борлигини белгиловчи асосий белгилар

Белгилар	Эслатма
Шикоятлар	Пешобни рангини ўзгариши, хажмини ўзгариши олигоурия, полиурия, никтурия
Тиббий хужжат бўйича анамнез ва таҳлиллар натижалари	Пешобдаги ўзгаришларни эрта белгилари — протеинурия ва гематурия, нефротик ёки нефритик синдромларни бўлиши; шиллик қаватларда сурункали яллиғланиш жараёнлари
Физикал текширувлар	Буйрақлар ўлчамини ошиши, уремия симптомлари, периферик ва бўшлиқли шишлар, пешобни ранги ва хажмини ўзгариши, артериал гипертензия; геморрагик тошма, бўғимларни шикастланиши, абдоминал оғриқлар, ич келишини бузилиши, ўпка ва бронхларни шикастланиши, жигардаги ўзгаришлар; шиллик қаватларнинг сурункали яллиғланиш касалликларининг типик белгилари
Ошган альбуминурия/протеинурия	Коптокчалар ўтказувчанлиги ва дисфункциясини ошиши маркерлари
Коптокча филтрация тезлигини 60 мл/мин/Т,73 м2 кам турғун пасайиши	Индекс, буйракни парциал функцияси билан боғлиқ
Пешобни хужайравий чўкмасида турғун ўзгаришлар	Эритроцитурия (гематурия), эритроцитар цилиндрлар

Қон ва сийдикдаги бошқа ўзгаришлар	Азотемия, уремия, электролитларни зардобда ва сийдик концентрациясидаги ўзгаришлари, кислота-ишқор мувозанатини бузилиши, қон ҳажмида Ig A концентрациясини ошиши
Нурли текшириш усулларида буйраклардаги ўзгаришлар	Буйраклар ўлчамини ўзгариши, интраренал гемодинамикани бузилиши
Буйраклар тўқимасидаги ўзгаришлар, аъзони ҳаётий текширувида морфологик текшириш	Буйрак структураларини фаол яллиғланиш белгилари, патологик жараёни “сурункали” лигини кўрсатувчи IgAN ва фиброз компонентларини специфик маркёрлари

Ташхисни аниқлаштириш вақтидаги клиник кўриниш

IgAN ҳар икки жинсда кузатилиб, кўпроқ ёшларда учирайди ва гломеруляр шикастланишнинг типик клиник кўринишлари ва прогрессив буйрак дисфункцияси билан тавсифланади. Кўп ҳолларда у сийдикдаги лаборатор ўзгаришлар (протеинурия ва микрогематурия), сурункали нефритик синдром ва/ёки макрогематурия эпизоди билан бошланади. Кўп беморларда биопсия вақтида эритроцитурия ва протеинурия аниқланади. Охиригиси учдан бир ҳолатда нефротик даражани оширади, ҳар ўнинчи ҳолатда эса нефротик синдром кузатилади.

Касаллик ривожланиши одатда секин, лекин IgAN кечиши дунёнинг бошқа минтақалари билан солиштирганда кам ҳолатларда яхши бўлиши мумкин[19]. IgAN билан касалланган Россия аҳолисининг бошқа минтақаларига нисбатан ўзига хос хусусияти протеинурия тахмин қилинган КФТ(хисКФТ) нинг паст кўрсаткичлари, шунингдек, буйрак функциясининг бузилиши ва гипертензиянинг тарқалиши эди. Ўрганилаётган когортани Европа маълумотлари билан солиштирганда фаол пролифератив реакциялар билан боғлиқ гистологик ўзгаришлар ҳам аниқроқ бўлган. Россияда IgANни иммуноморфологик хусусиятлари: ҳар олтинчи ҳолатда аниқланадиган коптокча капиллярларини деворида IgАни чўкиши, касалликни оғир шакллариининг мембранопрولیфератив паттернини шаклланиши ва прогнозни ёмонлашуви; экстрагломеруляр ўзгаришларни кенгайиши; артериал гипертензия, буйрак функциясининг бузилиши, протеинурия ва гематуриянинг асосий клиник кўринишлари билан боғлиқ бўлган интерстицийнинг яллиғланиш инфльтрациясини ва перитубуляр капиллярнинг яллиғланишини аниқланиши. Перитубуляр капиллярит касалликнинг ривожланиш хавфи билан боғлиқ мустақил омил сифатида аниқланди.

Умуман олганда, Россия аҳолисида буйракларнинг омон қолиш даражаси Омиё минтақасига нисбатан анча паст ва Европа аҳолисига нисбатан сезиларли даражада аниқроқ

гистологик ўзгаришлар туфайли, фаол пролифератив реакциялар билан боғлиқлиги, касалликни кам сифатли кечишида фаол терапияни талаб қилади.

Кўп ҳолларда шиллиқ қаватларнинг иммун реакцияларини фаоллашишининг клиник белгилари, ошқозон-ичак трактининг сурункали яллиғланиш касалликлари, юқори нафас йўллариининг, шу жумладан тонзиллит аниқланган. Кам ҳолларда пастки сийдик йўллари ва генитал тизимнинг яллиғланиш касалликлари учраган.

IgANни РИВОЖЛАНИШ ХАВФИ

IgAN ни ривожланиш хавфини ҳисоблаш учун (хисКФТ 50% га камайиши ёки ТБЕ ривожланиши) калькулятор ишлаб чиқарилган бўлиб, биопсия ўтказиш учун бир қатор клиник параметрларга эга ҳамда гистологик текширув натижалари ҳам киритилган («Илова Г», п.2) [29].

3. Касаллик ёки ҳолатни ташхислаш (касалликлар ёки ҳолатлар гуруҳи), ташхис усуллариини қўллаш учун кўрсатма ва қарши кўрсатмалар

IgAN ташхиси керакли даволашни танлаш учун иккита асосий йўналишни ўз ичига олиши керак:

1) ўзига хос иммунологик ўзгаришларни аниқлаш ва уларнинг намоён бўлишини баҳолаш;

2) касалликни бирламчи ёки иккиламчилигини аниқлаш;

3) буйрак дисфункциясини сурункали ва/ёки ўткир даражасини намоён бўлишини аниқлаш ва баҳолаш.

- Биринчи йўналиш асоси буйрак биопсияси ҳисобланади, бу текширувсиз IgAN ташхиси қўйилмайди.
- Иккинчи йўналиш экстраренал патологик жараёнларни ўз ичига олиб, иккиламчи IgAN сифатида келиши мумкин. Улар ёндашуви ва даволаш билан фарқланади. Бирламчи IgAN ташхисида иккиламчи сабаблар истисно қилиниши лозим (4 жадвал).
- Учинчи йўналиш ўткир буйрак шикастланиши (ЎБШ) ва СБК бўйича тегишли тавсияномаларда батафсил баён этилган бўлиб, тегишли ҳолларда қуйида келтирилган.

Иммуноглобулин А-нефропатияни ташхислаш бўйича тавсиялар (IgAN):

- IgAN фақат буйрак биопсияси билан ташхисланади.
- Кўриб чиқилган Оксфорд таснифига мувофиқ MEST-C шкаласини қўлланг (мезангиал [M] ва эндокапилляр [E] гиперхужайралик, сегментар склероз [S], интерстициал фиброз/каналчалар атрофияси [T] ва яримойсимонлар [C]) [80].
- Зардоб ёки пешобда тасдиқланган IgAN биомаркерларини аниқланмаслиги.
- Иккиламчи сабаларни аниқлаш учун IgAN билан барча беморларни текширувдан ўтказинг.

Маълум ёки шубҳали IgAN билан касалланган беморларда касалликнинг давомийлигини, намоён бўлиши ва клиник кўринишларини баҳолаш ва даволаш чоралари билан боғлиқ бўлиши мумкин бўлган ҳолатлар ва касалликларни аниқлаш учун шикоятлари, анамнези ва физик текширувларни кўриб чиқишни тавсия қиламиз [12].

Морфологик тасдиқланган IgAN бўлган беморларда иккиламчи IgAN ривожланишига сабаб бўлиши мумкин бўлган экстраренал патологияни аниқлаш учун амалдаги кўрсатмалар ва стандартларга мувофиқ клиник диагностика қилишни (4 жадвал) ва зарурий даво хажмини аниқлашни тавсия этамиз [1,2,30].

Шарҳлар: Маълум бўлган IgAN ёки IgAN га шубҳа қилинган беморларда биз шиллик қаватлар ичидаги сурункали яллиғланиш жараёнларини ва касалликнинг иккинчи даражали шакллари ривожланишига сабаб бўлиши мумкин бўлган бошқа патологик жараёнларни аниқлаш учун стандарт усуллардан фойдаланган ҳолда ташхислашни тавсия этамиз (4 жадвал) [31].

4 жадвал. Ташхис ўтказишни талаб қиладиган иккиламчи IgAN ривожланишини асосий сабаблари

Жигар ва меъда ичак тракти
<ul style="list-style-type: none"> • Жигар касалликлари (цирроз, вирусли гепатит С, ноалкогол этиологияли стеатогепатит) • Целиакия • Крон касаллиги • Ярали колит
Вирусли инфекциялар
<ul style="list-style-type: none"> • Одам иммун танқислик вируси • Цитомегаловирус • Гепатит В, Гепатит С
Бошқа инфекциялар
<ul style="list-style-type: none"> • Турли этиологияли шиллик қаватни сурункали инфекциялари • Лайм касаллиги • Chlamydia pneumoniae • Безгак • Шистосомоз
Аутоиммун касалликлар
<ul style="list-style-type: none"> • Анкилозловчи спондилит • Ревматоид артрит • Тизимли қизил бўрича • Герпетиформ дерматит Шегрен синдроми псориаз
Респиратор тракт
<ul style="list-style-type: none"> • Сурункали обструктив альвеолит • Ўпкани идиопатик фибрози • Муковисцидоз

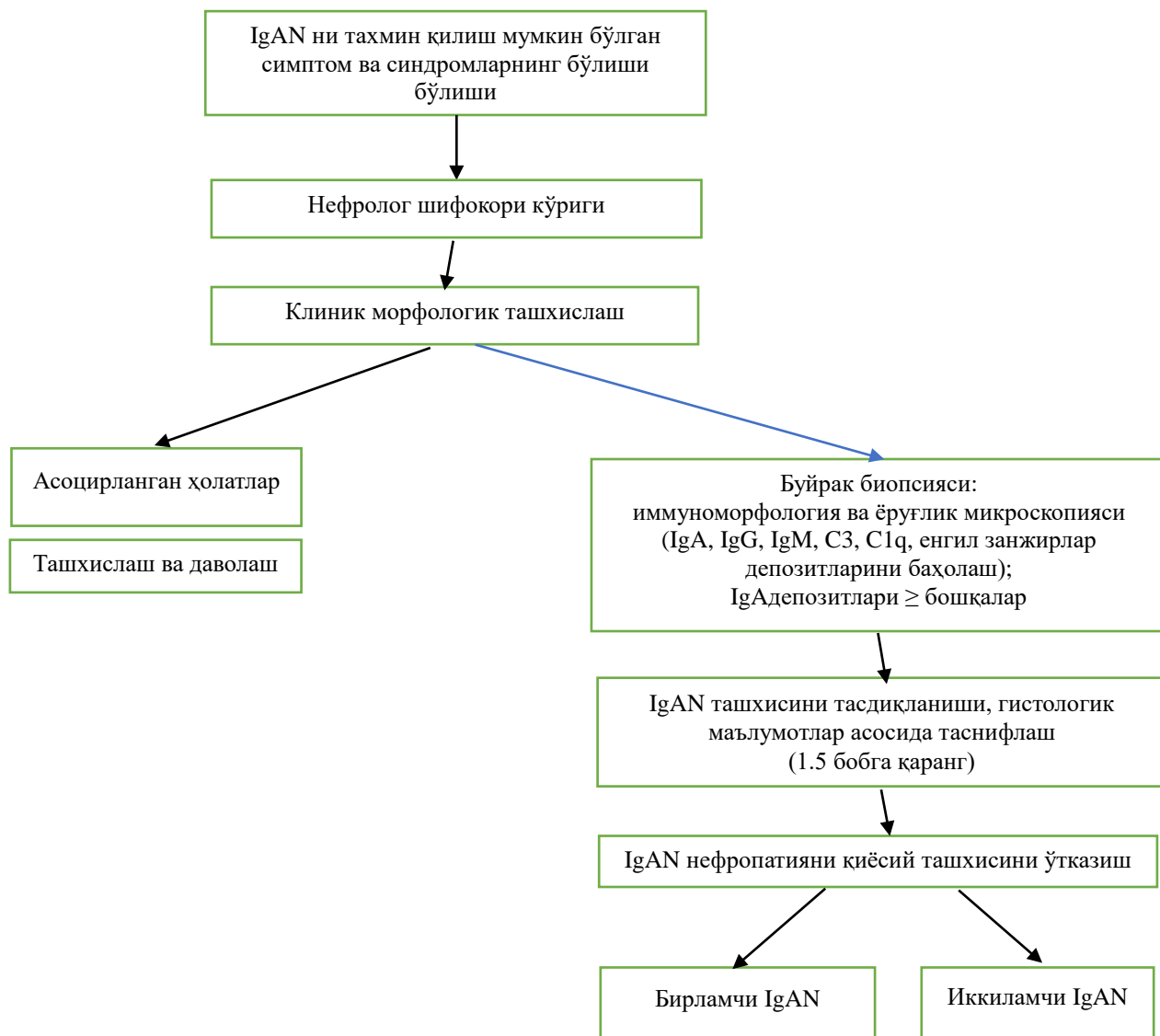
Ўсмалар

- IgA миеломи
- Лимфомалар (MALT ҳам)
- Ўпка раки
- Буйрак-хужайрали рак

Тавсияларнинг ишончлилиги даражаси	ДАД	Тавсиялар
C	5	Нефролог-шифокорлар прогнозни ва кейинги терапияни танлашни баҳолаш учун касалликнинг иккиламчи вариантларининг барча мумкин бўлган сабабларини истисно қилгандан сўнг, бирламчи IgAN ташхисини қўйишлари керак. [1].
A	2	IgAN билан касалланган ёки унга шубҳа қилинган беморларда отолоринголог шифокори кўриги бодомча безларни яллиғланишини ва зарурий даво хажмини ҳамда тонзиллоэктомиа амалиётини танлаш учун тавсия қилинади. [32,33]. Шарҳлар: IgANда тонзиллоэктомиа самарали усул бўлиши мумкин (3.2 бобга қаранг).
C	5	IgANни имкон қадар эрта аниқлаш учун барча ихтисослик шифокорларига доимий протеинурия ва/ёки доимий гематурия ва/ёки такрорий макрогематурия билан оғриган беморларни ихтисослашган нефрологик диагностика учун нефролог шифокорига юборишни тавсия қиламиз[24]. Шарҳлар: Тавсия одатда ихтисослаштирилган тиббий ёрдамни талаб қиладиган иммун гломерулопатияга шубҳа қилинган беморларни йўналтириши бўйича стандарт ёндашувларни акс эттиради.

Шифокор харакат алгоритми (Илова Б)

1. Иммуноглобулин А-нефропатияни ташхислашда умумий ёндашувлар



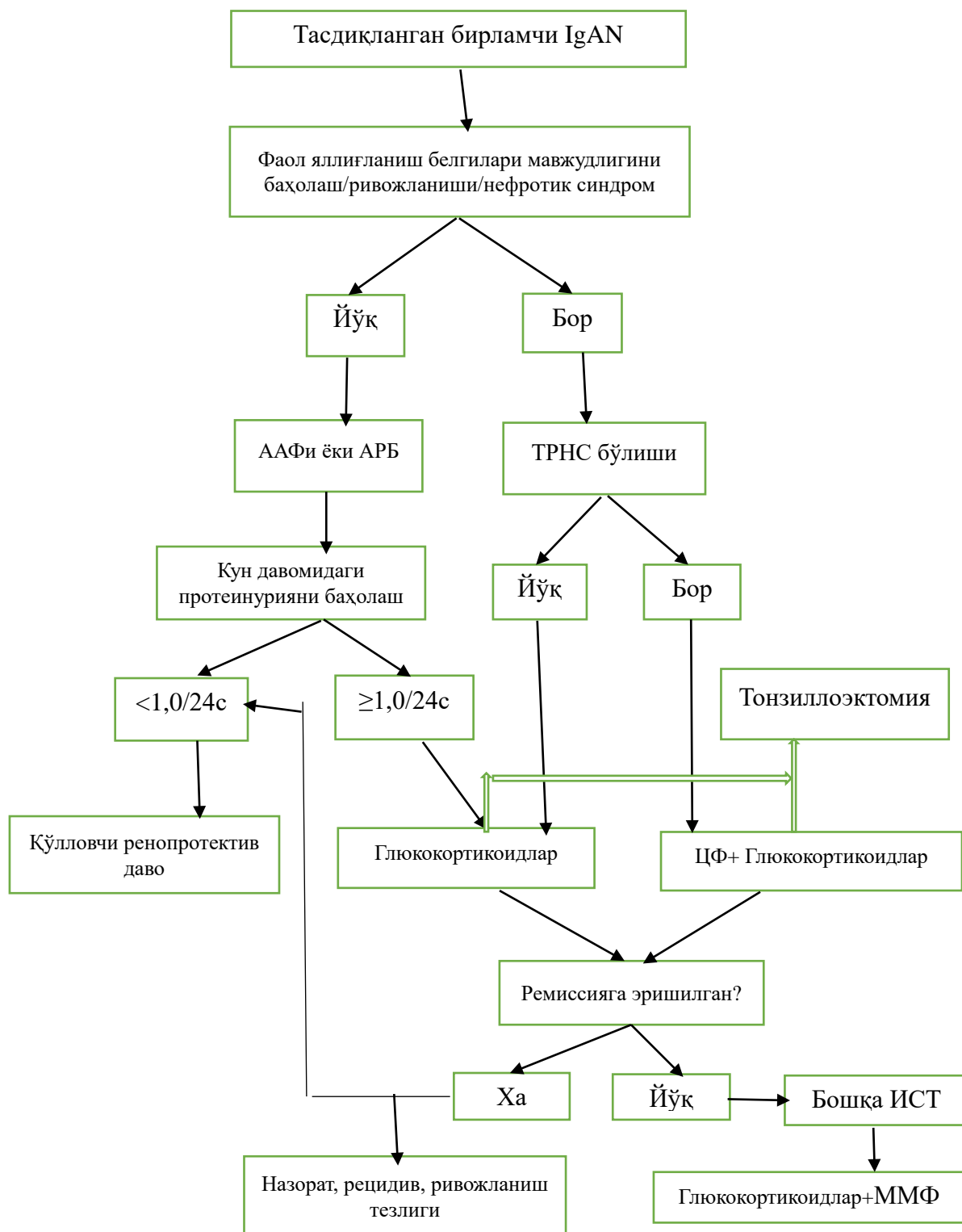
3.1. Лаборатор ташхисий текширувлар

Тавсияларнинг ишончлилик даражаси	ДАД	Тавсиялар
С	5	<p>Буйрак дисфункциясининг оғирлигини, прогнозини баҳолаш ва IgANга шубҳа бўлган беморларда ноиммуносупрессив терапия ҳажмини аниқлаш учун биз СБК тавсияномаларида назарда тутилган асосий ҳажмда лаборатория ташхисотини ўтказишни тавсия қиламиз [24] (мочевина, креатинин, умумий оксил, қонда қанд миқдори, кальций, фосфор, калий, цистацин С, триглицеридлар, гепатит В, С, коагулограмма, Д-димер, интерлейкин-6, альбумин, УҚТ, ҚИВ, КИМ).</p> <p>Шарҳлар: “Сурункали буйрак касаллиги (СБК)” клиник тавсияномаларида IgAN билан оғриган беморларга тўлиқ қўлланилиши мумкин бўлган буйрак дисфункциясининг мавжудлиги ва оғирлигини ташхислаш бўйича батафсил ёндашувлар берилган.</p>
А	1	<p>IgAN билан оғриган беморларда прогнозни баҳолаш ва терапияни танлаш учун биз бирламчи ташхисда кунлик пешобдаги протеин миқдорини ва сийдик чўкмасини микроскопик текширишни тавсия қиламиз[34,35,36].</p>
А	1	<p>IgAN билан оғриган беморларда касаллик прогнозини ва даво самарадорлигини баҳолаш учун йилига 2 маротаба кун давомидаги пешобда протеинурия миқдорини текшириш тавсия қилинади [34,35].</p> <p>Шарҳлар: Мета-анализ(МА) ва рандомизирланган клиник текширувлар (РКТ) маълумотларига кўра, кунлик пешобдаги протеин миқдорининг ўртача кўрсаткичлари ва даволаш вақтидаги динамикаси даволашнинг табиатидан катъий назар IgAN нинг салбий оқибатларининг ишончли прогнози ҳисобланади. Даволашдан сўнг протеинурия миқдорини ҳар икки ойда, кейинчалик эса йилига икки маротаба текшириш лозим. Текширувлар частотасини СБК босқичига ва албуминурия/протеинурия даражасига қараб белгиланиши керак. Кунлик пешобдаги протеин миқдорини аниқлашга алтернатив бўлиб, пешобда албуминни аниқлаш ва албумин/креатинин нисбатини ҳисоблаш билан пешобдаги креатинин даражасини ўрганиш бўлиши мумкин [24].</p>

A	1	<p>IgAN билан оғриган ёки унга IgAN га шубҳа қилинган беморларни қиёсий ташхислашда гематуриянинг ҳар қандай лаборатория текшируви дисморфик(ўзгартирилган) ҳужайралар ва эритроцитар цилиндрларни аниқлаш учун пешоб чўкмасини микроскопик текширишни ўз ичига олади [37].</p> <p>Шарҳлар: Макро- ёки микрогематурия барча гломеруляр касалликлар билан боғлиқ. Тест полоскасидан фойдаланиш 16 хил кўрсаткичларни ва микрогематурия мавжудлиги ёки йўқлигини аниқлаш мумкин, аммо дисморф(ўзгарган) ҳужайралар ва эритроцитар цилиндрларнинг микроскопик идентификацияси IgAN ва бошқа гломерулопатияларнинг дастлабки дифференциал ташхиси учун муҳим бўлиши мумкин. Шунингдек пешоб концентрациясига, пешобнинг рН қийматига, чўкинди тайёрлашга ва текширувчининг тажрибасига боғлиқ. IgAN фаоллигини баҳолашда гематурия динамикаси аҳамиятга эга, терапия фониди ҳам. Келтирилган МА да гломеруляр патология учун дисморфик (ўзгартирилган) ҳужайралар ва эритроцитлар улушининг сезувчанлиги ва ўзига хослигининг ўртача қийматлари ва 95% шонч интервали(III) мос равишда 0,88(0,86-0,90) ва 0,95(0,93-0,9)ни ташкил этди. Референс қийматлар асосида(буйрак биопсияси).</p>
B	3	<p>Морфологик тасдиқланган IgAN билан оғриган беморларда патологик жараёни баҳолаш ва прогнозлаш учун комплементнинг C3 ва C4 фракциялари ҳамда қонда IgA, IgM, IgG даражасини аниқлашни тавсия қиламиз[38-42].</p>
C	5	<p>Қиёсий ташхислаш учун текшириш лозим:</p> <ul style="list-style-type: none"> • АНЦА тести (Антинейтрофил Цитоплазматик Антитаналар) • цАНЦА (цитоплазматик - АНЦА, cANCA) • пАНЦА (перинуклеар АНЦА, pANCA) • қонда Anti-dsDNA Ab • қонда Anti-La/SSB Ab • қонда Anti-Ro/SSA Ab • Anti GBM-Ab • Фосфолипаза рецепторларига антитаналар A2 (Anti-PLA2R), IgG • Қонни иммунограммаси (ҳужайрали)

		<ul style="list-style-type: none">• АНА (Антинуклеар антитаналар)• Кардиолипинга қарши антитаналар (aCL), IgG и IgM/• Волчанкали антикоагулянт (ВА),• Бета-2-гликопротеин I га қарши антитаналар (aβ2-GP-I),• Такролимус,• Ренин,• Кортизол, Альдостерон• Эпштейн-Барра вируси• NGAL
--	--	--

БИРЛАМЧИ ИММУНОГЛОБУЛИН А-НЕФРОПАТИЯНИ ДАВОЛАШГА ЁНДАШУВЛАР

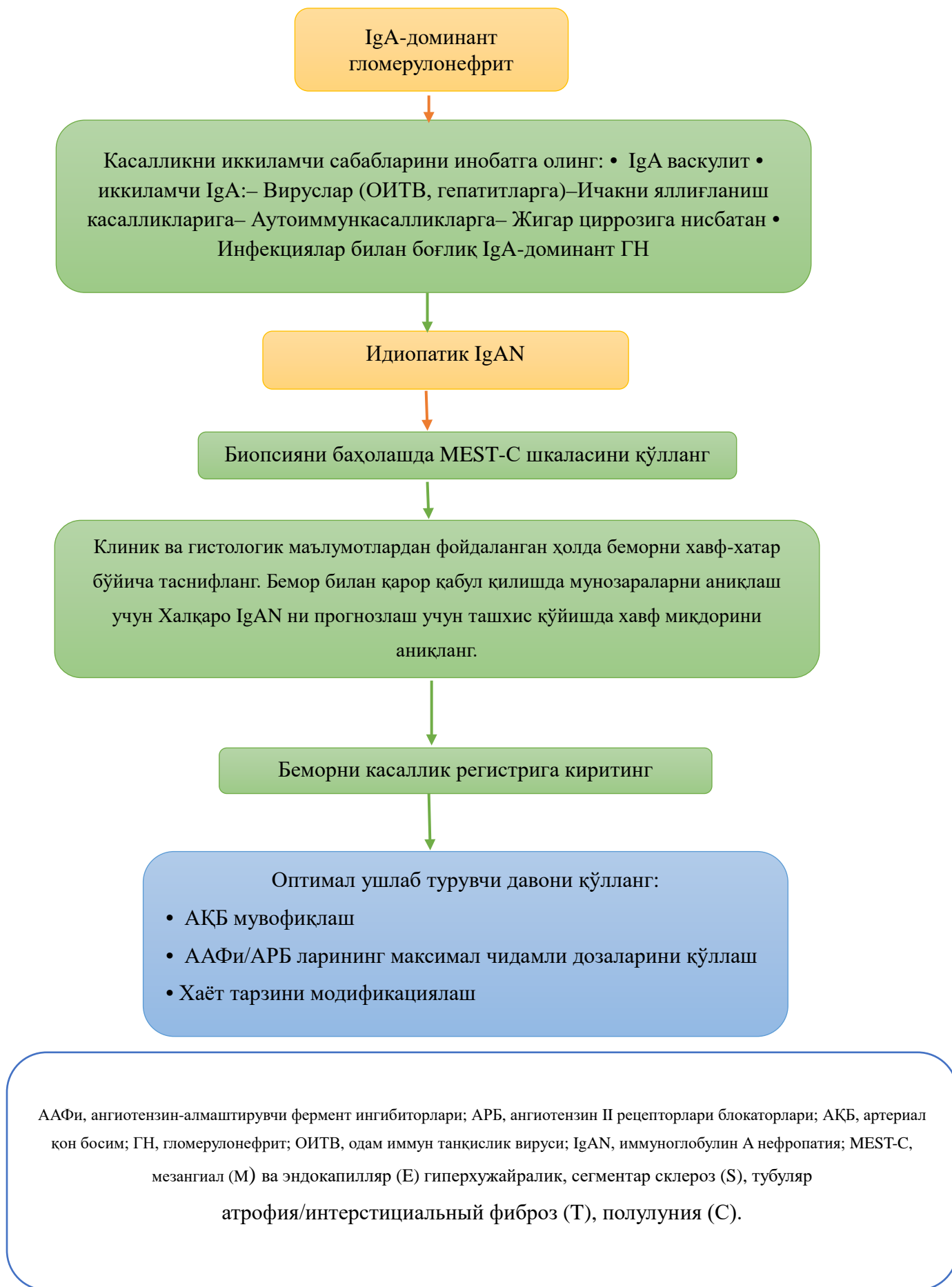


Эслатма: ТРНС — тез ривожланувчи нефритик синдром;

ЦФ — циклофосфамид**;

АЛЛФ - #микофенолата мофетил**.

IgAN билан касалланган беморларни бирламчи баҳолаш ва олиб бориш.



3.2 Инструментал ташхисий текширувлар

Тавсияларнинг ишончлилик даражаси	ДАД	Тавсиялар
С	5	IgAN билан оғриган ёки унга шубҳа қилинган беморларда буйраклар, буйраклар функцияларининг пасайиши ва бошқа нохуш ҳодисалар хавфи билан боғлиқ бўлган бошқа аъзо ва тизимлардаги таркибий ўзгаришларнинг оғирлигини баҳолаш учун СБК тавсияномаларида назарда тутилган ҳажмда инструментал диагностика қилишни тавсия этамиз. [24].
С	5	Сийдик айириш тизими аъзоларини ультратовуш текшируви. (буйраклар, буйрак усти бези, сийдик копи)
С	5	ЭКГ, ЭхоКГ.
С	4	Артериал қон босимини суткалик мониторинг

Тегишли клиник белгилар мавжуд бўлганда, қўшимча инструментал текширувлар талаб қилиниши мумкин:

- Қорин бўшлиғи аъзоларини ультратовуш текшируви (кенг қамровли);
- Лимфа тугунларини ультратовуш текшируви (битта анатомик ҳудуд);
- Буйрак қон томирлари ва оёқ қон томирлари (артерия ва вена) ультратовуш доплерографияси;
- Кўкрак қафаси аъзолари компьютер томографияси;
- Қорин бўшлиғи ва қорин орти бўшлиғи аъзоларини компьютер томографияси;
- Ўпка томирларини компьютер-томографик ангиографияси;
- Юракни контрастли магнит резонанс компьютер томографияси;
- Бош мияни магнит-резонанс томографияси;
- Цистоскопия

3.3 Бошқа ташхисий текширувлар

Тавсияларнинг ишончлилик даражаси	ДАД	Тавсиялар
А	2	IgANга шубҳа қилинган беморларда, қарши кўрсатмалар бўлмаса, ташхисни тасдиқлаш, буйрак шикастланишининг оғирлиги ва прогнозини баҳолаш ва давони танлаш учун ултратовуш текшируви остида буйрак биопсиясини, сўнгра 17 биопсия материални патологик текширишни тавсия қиламиз[43,44].
В	3	Терапияни танлаш ёки ўзгартириш тўғрисида қарор қабул қилиш учун ташхисни қайта кўриб чиқиш ва/ёки гистологик ўзгаришларнинг оғирлигини ва/ёки прогнозини аниқлаш зарурати бўлган маълум IgAN ҳолатларида, қарши кўрсатмалар бўлмаса, биопсия материални кейинги патологик текшириш билан ултратовуш назорати остида такрорий буйрак биопсияси кўриб чиқишни тавсия қиламиз. [45-48].
А	2	IgAN шубҳа бўлган беморларда биопсия материалининг патологик текшируви, ҳеч бўлмаганда, касаллик ташхисини қўйиш ва тадқиқот натижаларини баҳолаш ҳамда прогнозлашда фойдаланиш учун гломеруляр депозитларни: IgA, IgM, IgG, комплемент фракциялари (C3, C1q) ва Ig енгил занжирларини (каппа, ламбда) баҳолаш билан ёруғлик микроскопи ва иммуноморфологик текширувни ўз ичига олиши тавсия этилади. [49-54].
А	2	IgAN ташхисини бирлаштириш учун биз барча клиник ҳолатларда доминант ёки ко-доминант гломеруляр IgA депозитларини ушбу ташхис учун ишончли мезон деб ҳисоблашни тавсия қиламиз[49,55].
А	2	Прогнозни баҳолаш ва терапияни танлаш учун биз IgAN ташхиси қўйилган беморларда биопсия материални патологик текшириш вақтида ҳеч бўлмаганда қуйидаги таснифлаш мезонларини аниқлаш ва ҳулосада акс эттиришни тавсия қиламиз: мезангиал пролиферациянинг яққоллиги; эндокапилляр пролиферациянинг яққоллиги; сегментар гломерулосклерознинг ёки коптокча капсуласининг капилляр тўрида адгезиянинг бўлиши; 18 тубуляр атрофи/интерстициал фибрознинг яққоллиги; хужайрали ёки фиброз-хужайрали яримойсимонларни бўлиши (5 жадвал) [43,44].

**4. Даволаш, медикаментоз ва номедикаментоз даво, диетотерапия,
оғриксизлантириш, даволаш усуллари қўллаш учун кўрсатма ва қарши
кўрсатмалар**

4.1 Даволашга умумий ёндашувлар

Бирламчи IgAN нинг махсус шакли кузатилмаган IgAN билан оғриган беморларни даволашда нимага эътибор қаратиш лозим:

- Олиб боришнинг асосий йўналиши оптимал қўллаб қувватловчи давони ўтказиш.
- Юрак қон-томир хавфини баҳолаш ва лозим бўлган аралашувни бошланг.
- Ҳаёт тарзи бўйича маслаҳатлар беринг, шу жумладан, агар керак бўлса, пархез овқатда натрий миқдорини чеклансин, чекишдан воз кечиш, вазни назорат қилиш ва жисмоний машқлар ҳақида маълумот беринг.
- Овқатда натрийни чеклашдан ташқари, Кромe ограничения натрия в пище, ҳар қандай пархез аралашувининг IgAN натижаларига таъсири ҳақида ҳеч қандай маълумот олинмади.
- IgANнинг махсус шакллари: минимал ўзгаришлар касаллигида IgA депозитлари (МЎК), IgAN ўткир буйрак шикастланиши билан(ЎБШ) ва IgAN тез ривожланиб борувчи гломерулонефритда(ТРБГ) махсус тезкор даволашни талаб қилиши мумкин.

Тавсияларнинг ишончлилиқ даражаси	ДАД	Тавсиялар
С	5	IgAN билан оғриган беморларда ноиммуносупрессив ренопротектив давони протеинурияни камайтириш ва касаллик ривожланишини секинлаштириш ва буйрак дисфункцияси асоратларини даволаш учун СБК тавсияномаларида кўрсатилганидек кўрсатма ва ҳажмда олиб бориш керак [24].
С	5	Иккиламчи IgAN билан оғриган беморларда буйракнинг шикастланиши билан боғлиқ патологияни даволашни тегишли клиник тавсияномаларда кўрсатилганидек ва 19 ҳажмда, шунингдек ремиссияни келтириб чиқариш ва касалликнинг ривожланиш тезлигини камайтириш учун тегишли асосда зарур мутахассисларни жалб қилган ҳолда ўтказишни тавсия қилинади[1,2].
А	1	IgAN билан оғриган ва протеинурия >0,5 г/сутка бўлган беморларда даволаш ангиотензин алмаштирувчи фермент ингибиторлари (ААФи) ёки ангиотензин-II рецепторлари блокаторлари (АРБ) билан протеинурия миқдори

		камайтирилади ва касаллик ривожланиши секинлаштирилади[56-58].
В	1	<p>IgAN билан оғриган ва протеинурия >1,0 г/сутка бўлган беморларда(ноиммуносупрессив ренопротектив терапия ўтказилишига қарамасдан) тез ривожланиб боровчи нефритик синдром ва қарши кўрсатмалар бўлмаганда протеинурияни камайтириш ва ремиссияни турғунлаштириш мақсадида гидроксихлорохин билан даволашни кўриб чиқиш керак[59,60].</p> <p>Шарҳлар: Гидроксихлорохинни қуйидаги режимда 6 ой давомида бериш лозим: хКФТ>60 мл/мин/1,73м² бўлганда 200мг дан кунига 2 маҳал перорал, хКФТ 45 дан 59 мл/мин/1,73 м² гача бўлганда 100 мг дан 3маҳал перорал ва хКФТ 30 дан 44 мл/мин/1,73м² гача бўлганда 100 мг дан 2маҳал перорал. Дори воситасининг дозаси хКФТ >25% ёки <30 мл/мин/1,73 м² бўлганда 100мг гача камайтириш лозим. Тери пигментациясидан ташқари яқиндаги МА текширувларида дори воситанинг ножўя таъсирлари кузатилмади. Бунда ҳар бир беморга индивидуал ёндошган ҳолда бўлиши мумкин бўлган ножўя таъсирлар офталмологик ўзгаришларни ҳам инобатга олиш керак[61].</p>
В	3	<p>Бирламчи IgAN бўлган беморларда коптокчалардаги патологик жараённинг фаоллигини камайтириш ва касалликнинг ремиссиясини кўзгатиш учун ҳар қандай локализацияли шиллик қаватдаги юқумли ва/ёки аутоиммун яллиғланишни даволашни тавсия қиламиз[62-65].</p> <p>Шарҳлар: Кўпинча IgAN сурункали рецидивланувчи ёки ривожланувчи респиратор тизим шиллик қаватлари ва меъда ичак тракти касалликларини асоцирланиши билан кечади [19,66] (4 жадалга қаранг). Микроблар ва/ёки аллергенлар таъсирида шиллик қават ўтказувчанлигининг бузилиши маҳаллий иммунитет тизимининг фаоллашиши ва патологик IgA1 шаклланишининг кучайиши омилидир [67-69]. Ушбу кузатувларни ҳисобга олган ҳолда, шиллик қаватнинг яллиғланишини аниқлаш ва етарли даражада назорат қилиш IgAN курсига ижобий таъсир кўрсатиши мумкинлигини таклиф қиламиз (3.2 бобни кўринг, тонзиллоэктомия бўйича тавсиялар).</p>

4.2 Иммуносупрессив ва ёндош терапия

Тавсияларнинг ишончлилиги даражаси	ДАД	Тавсиялар
А	1	<p>Бирламчи IgAN ва доимий протеинурия >1 г/кун бўлган беморларда 3 ой давомида етарли даражада ноиммуносупрессив ренопротектив терапияга қарамай, тез прогрессив нефритик синдром бўлмаса, касалликнинг ремиссиясини чўзиш ва унинг ривожланиш тезлигини камайтириш учун глюкокортикоидлар билан даволашни тавсия этамиз[59,70-74].</p> <p>Шарҳлар: Глюкокортикоидлар перорал, кунига 0,4-0,6 мг/кг дозада, 40 мг дан қўп бўлмаган, 2 ой давомида қўлланилиши керак, сўнгра ҳар ойда суткалик дозани 20% га 4 ой давомида камайтирилиб, 6 ой ичида тўхтатилиши керак. Юқори протеинурия касалликнинг фаол гистологик кўринишлари билан бирга келган ҳолда 250-500мг дозада вена ичига юбориш билан индивидуал асосда глюкокортикоидлар билан даволашни кўриб чиқиши керак. Касалликни ремиссияга олиб келиш ва унинг ривожланишини секинлаштириш протеинурия 2гр дан ортиқ бўлганида глюкокортикоидлар қўлланилади[19]. Глюкокортикоидларни қўллаш билан ремиссияга эришиш ва ТБЕ ни ривожланишин олдини олиш мумкин, аммо ножўя таъсирларини 2-3марттагача олишини кузатиш мумкин («Илова А3», п.1) – меъда ичак тракти, гематологик, дерматологик, сийдик йўллари, ҳамда глюкозага толерантликнинг бузилиши ва диабет, 21 терапияни танлашда беморни хабардор қилиш ва профилактика чораларини режалаштиришда эътиборга олиш керак. Асоратлар хавфи xKФТ<50 мл/мин/1,73 м2 га камайганда ошади. Глюкокортикоидлар самараси ААФи ёки РАБ ва/ёки тонзиллоэктомиа билан ошади.</p>
С	5	<p>Ножўя таъсирлар еҳтимолини камайтириш учун биз глюкокортикоидларни бошқа иммуносупрессив дорилар билан биргаликда ёки уларсиз даволашни тавсия қиламиз (АХД таснифи: «Ўсмага қарши воситалар ва иммуномодуляторлар») IgAN билан оғриган беморларда асоратлар хавфини, шу жумладан юқумли касалликларни ҳисобга олган ҳолда ва бемор билан ушбу терапиядан фойдаланишнинг фойдалари ва хавфини индивидуал муҳокама қилгандан сўнг қарор қабул қилинади[1].</p> <p>Шарҳлар: Иммуносупрессив терапия (ИСТ) нинг оғир асоратлари хавфи ортиши билан боғлиқ вазиятларга қўйидагилар киреди(улар билан чегараланиб қолмайди): қандли диабет, жигар циррози, латент инфекциялар, ТВИ >30 кг/м2,</p>

		<i>эрозив ёки ярали меъда ичак трактини шикастланиши, яққол намён бўлган остеопороз, бошқариб бўлмайдиган руҳий бузилишларни кузатилиши.</i>
С	5	IgAN билан оғриган беморларда бошқа иммуносупрессив дорилар билан ёки уларсиз глюкокортикоидлар билан даволашни ишловчи тавсияларга мувофиқ(АКД таснифи: «Ўсмага қарши воситалар ва иммуномодуляторлар») пневмоцистли пневмонияни олдини олишга, остеопороз ривожланиши ва кучайишини, ошқозон ичак трактининг шикастланишига йўл қўймасликка қаратилган профилактик терапия билан бирга бўлишини тавсия қиламиз[1,75,76].
С	5	Бирламчи IgAN билан оғриган беморларга режалаштирилган ИСТ ўтказилишида инфекцион асоратларни олдини олиш мақсадида пневмококка қарши эмлашни тавсия қиламиз[1].
А	2	<p>Глюкокортикоидлар билан ИСТ режалаштирилган бирламчи IgAN билан оғриган беморларга қарши кўрсатмалар бўлмаганда даво самарадорлигини ошириш, ремиссияга эриши ва ТБЕ ни ривожланишини хавфини камайтириш мақсадида тавсия қилинади[32,33,56].</p> <p>Шарҳлар: Тонзиллоэктомияни самарадорлигини ишончилиги Осиё илмий текширувларига асосланган. IgAN билан касалланган Европа аҳолиси учун муаммо жиддий ўрганилмаган. Бу билан биргалликда, тонзиллоэктомиянинг глюкокортикоидлар билан биргалликда касалликнинг ривожланишини тўхтатиш учун ижобий таъсири Россияда IgAN билан касалланган беморларнинг катта когорт тадқиқотида ўрганилган[77]. Тонзиллоэктомияни безлардаги герминатив марказларни даволашдан кейин қайталанишини олдини олиш мақсадида глюкокортикоидлар билан даволашдан олдин ёки даволашдан кейин амалга ошириш лозим[78].</p>
А	1	<p>Бирламчи IgAN билан оғриган беморларда ва протеинурия >1 г/сутка бўлганида тез ривожланувчи нефритик синдром кузатилмаганда ва касалликни ривожланиш хавфи кузатилганда биринчи қатор ИСТ сифатида иммуносупрессив дориларни (АКД таснифи: «Ўсмага қарши воситалар ва иммуномодуляторлар») мунтазам равишда қўллашни тавсия этмаймиз. Бунда глюкокортикоидлар касаллик ремиссиясини индукциялаш ва/ёки уни ривожланишини секинлаштириш учун қўлланилади[59,70,72,74,79-81].</p> <p>Шарҳлар: Кўрсатилган МА РКТларнинг аксарияти бошқа иммуносупрессив дориларнинг (АКД таснифи: «Ўсмага</p>

		қарши воситалар ва иммуномодуляторлар») (жумладан глюкокортикоидлар билан биргаликда) глюкокортикоид монотерапиясидан устунлигини ишончли тарзда кўрсатмади. Шу билан бирга биз 23 та глюкокортикоид билан даволаш мумкин бўлмаган IgAN нинг индивидуал ҳолатларида, ножўя таъсирларнинг эҳтимолий хавфларини муҳокама қилиш билан шахсийлаштирилган ёндашув доирасида комбинирланган ИСТдан фойдаланиш имкониятини тан оламиз[82-86].
А	1	<p>Бирламчи IgAN билан оғриган беморларда ва протеинурия>1 г/сутка, хКФТ>30 мл/мин/1,73м² бўлганида ва пролифератив ўзгаришлар(мезангиал пролифератив ва/ёки яримойсимон) кузатилганида, тез ривожланувчи нефритик синдром кузатилмаганда глюкокортикоидларга комбинация мақсадида микофенолат мофетил протеинурияни камайтириш, ремиссияга эришиш ва ривожланиш хавфини пасайтириш учун тавсия этилади [83,87].</p> <p>Шарҳлар: МА РКТларда бу комбинацияни юқори самарадорлиги кўрсатилган, қўллаб қувватловчи ИСТ сиз ва ИСТ нинг бошқа вариантларида прогнознинг аниқлиги ва давони ножўя таъсири кўриб чиқилган[83,87] микофенолат мофетил: индукцион даво (давомийлиги бойгача) – ичга қабул, 1,5 гр/сутка (750 мгдан 2 маҳал кунига); қўллаб қувватловчи даво – ичга қабул, 0,75-1,0 гр/суткадан (суткалик доза2га бўлинади). Глюкокортикоидлар микофенолат мофетил билан комбинацияси ичга қабул қилинади, 0,4-0,6 мг/кг тана вазнига/суткасига 2 ой давомида, кейин – 4 ой давомида ҳар ой суткалик дозани 20% га камайтириш лозим.</p>
В	2	Бирламчи ёки иккиламчи IgAN ташхисли беморларда тез ривожланувчи нефритик синдром билан келганида биопсия материалига мувофиқ яққол намоён бўлган пролифератив фаолликда ва/ёки хужайравий яримойсимонда глюкокортикоидлар билан комбинирланган ИСТ ни циклофосфамид** билан касалликни ремиссияга тушириш ва ривожланиш тезлигини секинлаштириш учун қўлланилади. [88].
С	5	IgAN фонида IgA-васкулит кузатилганда касалликни ремиссияга тушириш ва ривожланиш тезлигини пасайтириш учун худди бирламчи IgAN каби даво олиб бориш тавсия қилинади[1,2].
В	2	<p>IgAN фонида IgA-васкулит кузатилганда ўтказилган даводан самара кузатилмаганда ремиссияга эришиш учун #ритуксимаб**ни қўллашни кўриб чиқиш керак[93].</p> <p>Шарҳлар: РКТ лар мавжуд бўлмаганда, МА кузатув тадқиқотларининг тизимли тахлилига кўра, #ритуксимаб** глюкокортикоидлар ёки бошқа иммуносупрессив дориларга турғун IgA-васкулитли беморларда касалликнинг</p>

		<p><i>ремиссиясига эришиш ва иммуносупрессив таъсирни камайтириш учун хавфсиз ва фойдали дори воситаси ҳисоблаш мумкин(АҚД таснифи: «Ўсмага қарши воситалар ва иммуномодуляторлар»), ҳамда бу дори воситалари мумкин бўлмаган беморларга. Дори воситасини дозалаш тартиби: 375 мг/м² ҳафтада 1 марта, 4 мартаба юборишга; ёки 1000 мгдан 2 ҳафтада 1 марта, 2 мартаба юборишга [93]. #Ритуксимаб** дори воситасини тайёрлаш, сақлаш, юбориш тартиби («Иловада А3», п.2) кўрсатилган.</i></p>
С	5	<p>Тез прогрессив нефритик синдром, нефротик синдром, сезиларли фаоллик ва/ёки хужайрали яримойсимон белгилар бўлмаган иккиламчи IgAN бўлган беморларда касалликнинг ремиссияга эришиш учун асосий патологик жараёни даволашда тавсия этилади [31].</p> <p>Шарҳлар: Иккиламчи IgAN ни даволаш ишонarli маълумотлар билан асосланмаган. Кўпгина кузатув тадқиқотлари асосий касалликни СБК ни даволашга универсал ёндашувлар билан биргаликда даволашни таклиф қилади. Целиакия ва ичакни яллигланиш касалликларида баъзи беморларда уларни даволаш IgANнинг клиник 25 морфологик кўринишини бартараф этишга олиб келиши мумкин. Иккиламчи IgANнинг бошқа сабаблари бўлган беморларда даволанишга жавоб етарлича хужжатлаштирилмаган.</p>

IgAN яққол намоён бўладиган касалликларнинг қайталаниши, НС эпизодлари ёки ЎБШ билан кечадиган бошқа гломеруляр касалликлар билан солиштирганда нисбатан аста-секин ривожланиб кечиши хос. Ҳозирги кунда IgAN олиб боришда марказий рол АҚБни назорат қилиш ва иммунодепрессантлар ёрдамида касалликни патогенезига таъсир қилиб, протеинурияни минимизациялашга қаратилган[100].

IgAN бўйича катта когорт эпидемиологик текширувларда Шимолий Америк, Осиё ва Европада протеинурия ва бошқариб бўлмайдиган гипертензия IgAN ривожланишида мустақил хавф омили сифатида намоён бўлиши кўрсатилган[94, 101, 102]. Ле ва бошқа текширувлардаги 1155 та беморда натижаларни баҳолаган тадқиқотда 0,5-1 г/сутка турғун протеинурияси бўлган беморларда протеинурия 1 г/суткадан ошганларга қараганда 10 йил давомида диализсиз яшовчанлик билан солиштирилганда статистик таҳлилда сезиларли яхшиланиш кузатилди. 10 йил диализсиз яшовчанлик 94% (95% ДИ: 90-98%) ва 20 йиллик диализсиз яшовчанлик 89% (95% ДИ: 82-96%) [101]. РКТ ларда 49 та IgAN билан оғриган беморларда ўртача АҚБ 129/70 мм сим.ст. бўлганда КФТ 3 йил давомида турғун бўлган. Ўртача АҚБ 136/76 мм. сим. ст. бўлган беморларда эса КФТ сўнги 3йил давомида 13 мл/мин ни ташкил этди[103]. Катта регистрларнинг ретроспектив маълумотлари шуни кўрсатадики, ААФи қабул қилиб,

АКБ назорат қилинадиган беморлар ААФи ёки АРБ қабул қилмайдиган беморларга нисбатан КФТ(буйраклар функциясини бузилиши) йилига секин пасайиши аниқланган [102]. IgAN билан оғриган 44 беморда ўтказилган РКТ ларда ААФи(эналоприл) буйрак касаллигининг ривожланишига(буйрак фаолиятининг сақланиши ва протеинурияни камайиши) муқобил антигипертензив воситалар(нифедипин, амлодипин, атенолол, диуретиклар ва доксазозин) билан эквивалент қон босимини назорат қилиш билан солиштирганда самарасини кўрсатди. [96]. IgAN билан оғриган 109 нафар осийлик беморда ўтказилган РКТ плацебо билан солиштирилганда АРБ(валсартан) билан протеинуриянинг кўпроқ камайгани ва буйрак функциясининг ёмонлашувининг секинлашишини кўрсатди[104]. IgANда ААФи лари ва АРБларидан фойдаланган ҳолда икки томонлама блокаданинг самарадорлиги ёки хавфсизлиги РКТ маълумотлари йўқ. STOP-IgAN синовининг кейинги таҳлили икки томонлама блокададан кўшимча самара кўрсатмади.

Тавсияларнинг ишончлилик даражаси	ДАД	Тавсиялар
В	1	<p>Протеинурия>0,5 г/сут бўлган барча беморлар артериал гипертензия бўлишидан катъий назар даволаш учун ААФи ёки АРБларини қўллаш керак.</p> <p><i>Шарҳлар: Ушбу тавсия гипертензия ва протеинурия СБК ривожланишининг асосий хавф омиллари эканлигини ва гипертензияни даволаш ва протеинурияни камайтириш буйрак етчимовчилигининг ривожланиш хавфини камайтиришини кўрсатадиган кўплаб далилларга асосланган. IgAN учун махсус маълумотлар, гарчи унчалик кенг бўлмаса ҳам, ушбу кузатишлар билан мос келади. ААФ ингибиторлари ва АРБлар билан қўш блокада IgAN да битта тоифадаги дорилар билан блокададан устун эканлигини кўрсатадиган тадқиқотлар йўқ. STOP-IgAN синовининг кейинги таҳлили дуал блокададан кўшимча фойда йўқлигини кўрсатди[89]. Ишчи гуруҳ буйрак касалликлари спектрида кузатилган гипертония ва протеинурияни даволашнинг фойдалари изчиллиги ва гипертензияни даволаш ва антипротеинурик терапия билан зарар етказиш хавфининг пастлиги ва IgAN учун бошқа тавсия учун асос йўқлиги сабабли кучли тавсиялар оқланади деган хулосага келди.</i></p>

Шимолий Америка, Европа ва Осийдаги тадқиқотлар доимий равишда протеинуриянинг оғирлиги IgAN ривожланиши учун мустақил хавф омилли эканлигини

кўрсатди [94, 101, 102]. Ле ва бошқа муаллифлар томонидан олиб борилган тадқиқотда 1155 беморда натижаларни баҳолаган 0,5-1 г/суткасига барқарор протеинурияси бўлган беморларда 10 йил давомида диализсиз яшовчанлик пртеинурия 1г/суткадан ошадиган беморларга нисбатан яшовчанлиги яхшироқлиги кузатилди: 10йиллик диализсиз яшовчанлик 94% (95% ДИ: 90-98%) ва 20 йиллик диализсиз яшовчанлик 89% (95% ДИ: 82-96%) [101]. 866 та бемор иштирок этган 8 та тадқиқотнинг мета-таҳлили протеинурия билан оғриган беморларда АРБ нинг антипротеинурик таъсирини баҳоланди. Назорат гуруҳи билан солиштирганда АРБ дан фойдаланиш ўртача албуминурияси бўлган қандли диабет билан оғриган беморларда ва қандли диабет кузатилмаган протеинурияси бўлган нефропатия билан оғриган беморларда сийдик билан протеин чиқарилишининг сезиларли даражада камайганини кўриш мумкин. Бу ҳолат ғарб ва осиё аҳолисида кузатилди[108]. Ушбу мета-таҳлил IgAN, бўйича кичик тадқиқотни ўз ичига олган бўлиб, унда протеинурия (кунига 1-3 г) ва буйрак функцияси нормал (КФТ > 80 мл / мин) бўлган 18-54 ёшдаги 32 нормадан юқори беморларни ўз ичига олган, улар тасодифий равишда 4 даволаш гуруҳига (верапамил 120 мг/кун; трандолаприл 2мг/сутка; кандесартан цилексетил 8мг/сутка ва плацебо) ажратилган [93]. Трандолаприл ва кандесартан цилексетил гуруҳидаги протеинурияга жавоб (-38% қарши -40%) ўхшаш ва бўлиб, верапамил гуруҳига нисбатан юқори бўлган(P<0,01). 11 РКТда 830та беморни ўз ичига олган индивидуал иштирокчилар даражасидаги маълумотларнинг мета-таҳлилида протеинуриянинг камайиши IgANда КФх, ўлимнинг икки баробар камайиши хавфи билан боғлиқ эди ва бу доимий равишда тадқиқотлар давомида кузатилган[106]. Бу таъсир гипертензия мавжудлиги ёки йўқлигига боғлиқ эмас эди. РКТ ларида ААФи ва АРБ ларини икки томонлама блокадасини IgAN да қўллаш самарадорлиги ва хавфсизлиги тўғрисида маълумотлар аниқланмаган. STOP-IgAN синовининг кейинги таҳлили дуал блокададан қўшимча фойда келтирмади[89].

Бироқ, РАТ блокадаси IgANни нисбий албуминурия(30-300 мг/сут) ва нормал қон босими билан келганида яхши натижаларга олиб келиши тўғрисида РКТ лар йўқ.

IgANда тонзиллэктомия:

- Европа ирқига мансуб беморларда тонзиллэктомия IgANни даволаш учун қўлланилмаслиги керак.

- IgAN билан оғриган беморларда такрорий тонзиллитни даволаш бўйича баъзи миллий кўрсатмаларда тонзиллэктомия тавсия этилади.

- Японияда ўтказилган кўплаб тадқиқотлар глюкокортикоид пулс терапияси билан биргаликда яқка қилинган тонзиллэктомия ёки тонзиллэктомиядан сўнг буйракнинг яшовчанлиги, гематурия ва протеинуриянинг қисман ёки тўлиқ ремиссиясини кўрсатди [95, 121-124]

5. Профилактика ва диспансерное кузатув, профилактика усулларига кўрсатма ва қарши кўрсатмалар

IgAN бирламчи профилактикасига усуллар ишлаб чиқилмаган.

Тавсияларнинг ишончлилик даражаси	ДАД	Тавсиялар
C	5	Бирламчи ёки иккиламчи IgAN билан оғриган беморларга профилактик тадбирларни ўтказишни тавсия қиламиз, профилактик тадбир буйрак дисфункциясини асоратларини олидини олиш, ЎБШ, СБК тавсияномаларида кўрсатилганидек тўлиқ хажмдаги диспансер кузатув касалликни ижобий яқунланишига олиб келади.

6. Тиббий ёрдам кўрсатишнинг тадбирлари

IgAN билан оғриган беморларни шошилиш стационарда ётқизишнинг асосий кўрсатмалари:

- 1) ЎБШ ривожланишига шубҳа ёки ривожланиши (диурез суръатини 26 соат давомида камайиши < 0,5 мл/кг/соат га камайиши ёки креатинин миқдорини қонда дастлабки кўрсаткичдан 7 кун давомида > 50% га ёки 48 соат ичида > 26 мкмоль/л га ошиши;
- 2) КФТ даражасини тез ривожланиб пасайиши ва/ёки қонда креатинин миқдорини ошиши (3 ой давомида > 50% га);
- 3) ўткир нефритик синдром;
- 4) сув-электролит бузилишлари ва ацидоз (суюқлик йўқотиш ва гиповолемиа, гиперкалиемиа, гипокалиемиа, гипонатриемиа, декомпенсацияланган метаболик ацидоз);
- 5) шошилиш даво талаб қиладиган қуйида келтирилган асоратлардан бири, диализ ҳам: марказий нерв тизими фаолиятининг бузилиши; серозитлар; метаболик ацидоз декомпенсацияси; гиперкалиемиа; бошқариб бўлмайдиган гипергидратация (анасарка, ўпка шиши) ва артериал гипертензия; оғир оксил-энергетик етишмовчилик;
- 6) амбулатор давога резистент артериал гипертензия (гипертоник криз ҳам);
- 7) биринчи аниқланган КФТ < 30 мл/мин/1,73 м² га камайиши.

IgAN шошилиш ётқизилганидан сўнг стационардан чиқаришга асосий кўрсатмалар

- 1) ЎБШ тасдиқланган ёки истисно қилинган ҳолатда; тасдиқланганда ЎБШ этиологияси омили аниқланганда.

- 2) ЎБШ давоси тўлиқ хажмда ўтказилган, яқуни (регресс, СБК, ТБЕ ривожланиши);
- 3) КФТ нинг тез прогрессив пасайиши ва/ёки қонда креатинин миқдорининг ошиши (2-6 ой ичида >50% га) сабаби аниқланди ва даволаш олиб борилди, натижа(регрессия, СБК, ТБЕнинг ривожланиши);
- 4) ўткир нефритик синдром белгилари бостирилган ва сабаби аниқланган;
- 5) буйрак дисфункциясидаги клиник аҳамиятга эга асоратларни давоси ўтказилган: сувэлектролит бузилишлари, қонни кислота-ишқор мувозанатини бузилиши: бостирилган ёки компенсирланган гиповолемиа, гиперкалиемиа, гипокалиемиа, гипонатриемиа, метаболит ацидоз, метаболит алкалоз.
(консерватив усул ёки диализ билан);
- 6) артериал қон босими тушган, ҳаётга хавф солувчи гипертензияни кўринишлари бартараф этилган ва антигипертензив терапия СБК беморларида мувозанатлаштирилган.
- 7) Биринчи мартаба аниқланган КФТни 30 мл/мин/1,73 м² дан тушиши ташхиси ўтказилган ва асосий асоратлари даволанган.

Стационарга режали ётқизишнинг асосий кўрсатмалари:

- 1) IgAN га бирламчи шубҳа қилинганда
- 2) Аниқ IgAN ташхисли беморлар:
 - гематурия ва/ёки протеинурияни ўсиши;
 - биринчи бор аниқланган нефротик синдром ёки гипоалбуминемиа билан келиши
 - протеинурии >3,5 г/сутка/1,73 м²;
 - Буйрак биопсияси ёки бошқа ташхисий усуллар билан ташхислаш/қиёсий ташхислаш учун;
- 3) Диализга йўл очиш учун;
- 4) Хомиладорлик даврида;
- 5) IgAN га ИСТ ўтказиш ва/ёки асоцирланган патологик жараёнларни даволаш;
- 6) Турли кўрсатмалар бўйича жаррохлик аралашувига тайёрлаш.

Режали ётқизишдан кейин беморни стационардан чиқаришга асосий кўрсатмалар:

- 1) IgAN ташхиси тасдиқланган ёки истисно қилинган, даволаш ўтказилган ва биопсия усули билан бирламчи ташхис ўтказилган ёки бошқа тавсияга мувофиқ ташхис учун текширувларнинг ўтказилишидан кейин;
- 2) тасдиқланган ёки истисно қилинган касалликни қўзиши/қайталаниши, тавсияга мувофиқ даво ўтказилганда;
- 3) Тавсияларга мувофиқ иккиламчи IgAN нинг ташхиси ўтказилганда;
- 4) Диализга йўл очилганда;

- 5) Хомиладорлик давридаги IgAN — буйрак прогнози аниқланган, тегишли тавсиялар асосида ташхис ва даволаш ўтказилганда;
- 6) Индукцион ИСТ ёки иммуносупрессив терапиянинг госпитал фазаси ўтказилган, ИСТ нинг ташхиси ва асоратларини давоси ўтказилган, буйракни функционал ҳолати назорат қилинган, буйрак дисфункцияси асоратлари даволанган ва ташхис қилинган (агар бу ҳолат кузатилган бўлса);
- 7) Жаррохлик аралашуви хавфига таъсир қилувчи СБК асоратларини жаррохлик йўли билан даволашга тайёрлаш (консерватив ёки диализ усули билан).

Амбулатор ёрдамни ташкиллаштириш тамойиллари:

IgAN билан оғриган беморларни амбулатор олиб бориш СБК тавсияномаларида кўрсатилганидек тамойиллар асосида олиб бориш керак[24].

Жаррохлик аралашуви:– асосий бўлиб ҳисобланмайди:

- буйрак биопсияси;
- марказий вена катетеризацияси;
- тонзиллоэктомия;

6.0. Кейинги олиб бориш: Поликлиника этапида стационардан чиқарилганидан сўнг: режимга риоя қилиш (совуқ қотиш, стресс, жисмоний юкламалардан сақланиш), парҳез; давони тугатиш (инфекция ўчоқларини тозалаш, антигипертензив даво) диспансер назорат 5 йил давомида (биринчи йил – ҳар кварталда АҚБ ни ўлчаш, қон ва пешоб тахлили, қонда креатинин миқдорини аниқлаш ва КФТ ни – СКD-EPI формуласи бўйича аниқлаш, калкулятор <http://mdrd.com>., сайтида мавжуд ёки Кокрофт-Гольт формуласи билан). Буйраклар УТТ йилига 1 марта, пешобда оксил миқдорини аниқлаш(миқдорий синама) 6 ойда 1 марта, ЭКГ-кўрсатма бўйича. Экстраренал белгилар 2 ойдан ортик муддатда сақланса (артериал гипертензия, шишлар) яққол намоён бўлган сийдик синдроми, ҳолатни оғирлашишида буйрак биопсиясини ўтказиш лозим. ГН ни иммуносупрессив даво талаб қиладиган салбий морфологик вариантларини аниқлаш учун.

Нефролог кўриги касалликни босқичига боғлиқ:

- Фаол босқичида – ойига 1 марта;
- Нофаол босқичида – йилига 2 марта.

**“IgA ГЛОМЕРУЛОПАТИЯ”
БЎЙИЧА ТИББИЙ АРАЛАШУВЛАРНИНГ
МИЛЛИЙ КЛИНИК ПРОТОКОЛИ**

2. АСОСИЙ ҚИСМ.

Кириш

2.1 Атама ва таърифлар

Иммуноглобулин А-нефропатия (IgAN) — Сурункали гломеруляр касаллик бўлиб, буйрак коптокчаларини яллиғланиш хисобига секретор иммуноглобулин А (IgA) иммун комплексларини депозицияси ва қайтариб бўлмас аъзонинг фибробластик ўзгаришларни келтириб чиқарадиган шикастланишидир[1,2].

2.2. Касалликни этиологияси ва патогенези ёки ҳолатлар (касалликлар ёки ҳолатлар гуруҳи)

IgAN бутун дунёда энг кенг тарқалган иммун гломерулопатияларга кириб [3], патогенетик шиллик қаватларни иммун жавоб хисобига буйрак шикастланиши билан боғлиқ. Касалликнинг ривожланишидаги асосий калит бу секретор иммуноглобулин A1(IgA1) нинг шарнир минтақасида кичик молекуляр ўзгариш бўлиб, О-гликан тузилишида галактозилланишнинг бузилиши сифатида намоён бўлиши[4,5] ва молекула конформациясини ўзгариши ҳамда аутоантиген хусусиятларини пайдо бўлиши билан кечади[6]. Галактоза етишмовчилиги бўлган IgA1 (Gd-IgA1) нинг юқори ишлаб чиқарилиши учун зарур шарт – бу шиллик қаватларининг иммун реакцияларини фаоллаштириш ва секреция жараёнларини бузишидир [7,8]. Қон айланишида Gd-IgA1 пулининг кўпайиши иммун комплексларнинг (ИК) шаклланишига олиб келади, уларнинг асосини аутоантитаналар синфига мансуб IgG, IgA (иммуноглобулин G, Ага хос) ёки Gd-IgA1 га хос IgM (иммуноглобулин M), CD89 (FcγRI) ва комплементлар ташкил этади[9,10]. Катта молекуляр радиусли Gd-IgA1 ИК лар гепатоцитларда клиренсга учрамайди[11]. Қон айланишида Gd-IgA1 тўпланиши натижасида мезангиумда TdA таркибли ИК ларнинг чўкиши ва уларнинг CD71 (трансферрин рецепторлари) билан ўзаро таъсири содир бўлади, бунда мезангиоцитлар пролиферацияси ва комплемент тизимини фаоллаштириши кузатилиб, популяцияда иммун хужайра ва бошқа резидент хужайраларни фаоллаштириб, аъзони шикастланиши ва касалликни типик морфологик кўринишини шакллантиради[12, 13]. IgAN нинг тарқалиши, клиник ва морфологик кўринишлари ва прогнози сезиларли географик ва ирқий фарқларга эга[14-18]. IgAN ҳолатларининг узок муддатли клиник кузатувлари мувофиқ Россия аҳолисида касалликнинг тарқалиши, клиник ва морфологик кўринишлари, шунингдек прогнознинг муҳим хусусиятларига эга бўлиши мумкинлиги тахмин қилиш имконини беради [19].

2.3 Касаллик ва ҳолатлар эпидемиологияси (касаллик ёки ҳолатлар гуруҳи)

Расмий статистик маълумотлардан ва популяцияни ўрганишдан гломеруляр касалликларнинг, шу жумладан IgANнинг тарқалиши ва ўлим даражаси бўйича алоҳида маълумотлар йўқ. Барча гломеруляр ва интерстициал буйрак касалликлари орасида IgANни ўз

ичига олган иммун гломерулопатияларнинг улуши 20-30% ни ташкил қилади, тарқалиши эса 100 000 кишига 300-450 тани ташкил қилади.

Распространенность, клинико-морфологические проявления и прогноз IgAN имеют значительные географические и расовые различия [14-18]. IgAN выявляют в 41,% среди первичных иммунных гломерулопатий с ожидаемой распространенностью 100-200 случаев на 100000.

Иммун гломерулопатиянинг нисбатан кам тарқалганлигига қарамасдан — терминал буйрак етишмовчилиги(ТБЕ)ни энг кўп келтириб чиқарувчи сабабларидан бири ҳисобланади ва диализ ёки буйрак трансплантациясидек буйрак ўринбосувчи терапияси (БЎТ) каби давлат бюджетига таъсир қиладиган қиммат усулларга мухтожликни оширади[23]. Буйракдаги аутоиммун яллиғланиш жараёнини етарли даражада назорат қилмаслик натижасида прогрессив фибробластик ўзгаришлар ва органнинг функциясини йўқотишининг асосий омили бўлиб ҳисобланади.

2.4. Касалликлар ва улар билан боғлиқ соғлиқ муаммоларининг халқаро статистик таснифига мувофиқ касаллик ёки ҳолатни (касалликла ёки шароитлар гуруҳини) кодлаш хусусиятлари

IgANнинг клиник ва морфологик кўринишларини хилма-хиллигини ҳисобга олган ҳолда, уни Халқаро касалликлар таснифига (ХКТ-10) мувофиқ кодлаш учун клиник синдромлар ва гистологияни ақс эттирувчи тегишли кодларнинг комбинациясидан фойдаланиш керак. Уч белгили тоифалар N00-N06 клиник синдромларга асосланган. Морфологик ўзгаришларни таснифловчи тўртинчи белгилар(.1, .3, .4, .7, .8 кичик сарлавхалар)ни бирга ишлатиш керак. Охиргиси нуқтадан кейин кўрсатилиб, клиник синдромни белгилайди (масалан, N02.3). Шикастланиш идентификацияси махсус текширувларда ўтказилмаган бўлса, кичик тоифалар ишлатилмайди (масалан, буйрак биопсияси ёки аутопсия) (1 жадвал).

Шенлейн-Генох пурпурасида IgAN учраса (D69.0) N08.2 бўлиб кодланади (иммун бузилишлари ва қон касалликларида гломеруляр шикастланишлар).

IgAN, таърифига кўра, сурункали буйрак шикастланиши бўлиб, бу касалликнинг барча ҳолатлари сурункали буйрак касаллиги (СБК) бўйича кўрсатмаларга мувофиқ таснифлаш керак. [24].

2.5. Ҳолатлар ёки касалликлар таснифи (касалликлар ёки ҳолатлар гуруҳи)

IgAN таснифи коптокчаларда гистологик ўзгаришларни яққоллигини баҳолашга асосланган [27,28]:

- **мезангиал пролифератив** (МО — 50% дан кўп бўлмаган, М] ва кўп; мезангиал сохада 3 та хужайрадан кўп бўлган),
- **эндокапилляр пролиферация** (ЕО йўқ, Е 1 мавжудлигини билдиради), коптокча капсуласида

сегментар склероз ёки капилляр тўридаги адгезия (SO — йўк, S 1 мавжудлигини билдиради),

- **тубуляр атрофия/интерстициал фиброз** (ТО — кортикал каватни 25% дан ками, Т 1 — 26-50% кортикал кават, Т2 50% ортиқ кортикал каватни;
- **тўқимали ёки фиброз-тўқимали ярим ойлар** (СО йўк, С 1 — 25% дан кам коптокчалар, С2 — 25% дан кўп коптокчалар).

4) тиббий аралашув ёки муолажа ўтказувчи мутахассисга талаблар—

1. Нефролог шифокорлар
2. Ревматолог шифокорлар
3. Терапевт шифокорлар

5) Муолажа ёки аралашувга тайёргарлик кўришда асосий ва қўшимча диагностика тадбирлари рўйхати (алохида рўйхат: асосий (мажбурий) ва қўшимча текширувлар, текширув натижаларини шарҳлаш);

Шифокор касаллик тарихини аниқлаши, кўрик ўтказиши ва текширув тавсия қилиши лозим:

Асосийлари:

- Умумий пешоб тахлили, оксил ва эритроцитларни аниқлаш учун, суткалик протеинурияни аниқлаш;
- Умумий қон тахлили, ҚИВ;
- Қоннинг клиник текшируви, гемоглобин даражаси ва эритроцитлар, лейкоцитлар ва тромбоцитлар миқдорини аниқлаш учун
- Қон биокимёвий тахлили, оксил миқдори, креатинин, холестерин, мочевино, АЛТ, АСТ, умумий билирубин, сийдик кислота, цистацин С, NGAL, албумин, глюкоза, Д-димер ва бошқа кўрсаткичлар даражасини аниқлаш учун;
- Комплимент С3, Комплимент С4, АНЦА тести (Антинейтрофил Цитоплазматик Антитаналар), цАНЦА (цитоплазматик - АНЦА, сАНСА), пАНЦА (перинуклеар АНЦА, рАНСА), қонда Anti-dsDNA Ab, Anti-La/SSB Ab, Anti-Ro/SSA Ab, Anti GBM-Ab, фосфолипаза А2 рецепторларига антитаналар (Anti-PLA2R), IgG, Иммунограмма (хужайравий), АНА (Антинуклеар антитаналар), кардиолипинга қарши антитаналар (aCL), IgG ва IgM,, Волчанкали антикоагулянт (ВА), бета-2-гликопротеин-I га қарши антитаналар (aβ2-GP-I)ни аниқлаш;
- Коагулограмма;
- Коптокча фильтрация тезлигини ҳисоблаш (ҳис.КФТ), буйрак фаолиятини бузилшанлигини аниқлаш учун – қонни филтрлаш ва сув ҳамда моддалар алмашинув махсулотларини ажратиш хусусиятини аниқлаш учун.
- Антиядровий антитаналар тахлили ва бошқа махсус иммунологик кўрсаткичлар

- Буйрак биопсияси, кичик хажмдаги буйрак тўқимасини микроскопда кўриб, шикастланиш оғирлигини аниқлаш ва даволаш турини танлаш учун;

Қўшимча:

- Кафт рентгенографияси
- Қорин бўшлиғи аъзолари ультратовуш текшируви (комплексли)
- Лимфа тугунлари ультратовуш текшируви (битта анатомик соха)
- Қон томирлар (артерия ва вена) ва оёқлар ультратовушли доплерографияси
- Кўкрак қафаси компьютер томографияси
- Корин ва қорин орти бўшлиғи компьютер томографияси
- Ўпка қон томирлари ангиографик компьютер томографияси
- Юракни контрастли магнит-резонанс томографияси
- Бош миёни магнит-резонанс томографияси
- 6) **Муолажа ёки аралашув ўтказишга талаблар:** бошқа аъзо ва тизимларга(биринчи навбатда буйракларга) ёки бемор ҳаётига хавф солувчи IgAN ни оғир шакллари даволаш, ўз ичига касаллик фаоллигини назорат қилиш учун ва қайталаниши, ремиссияни узок муддат ушлаш учун иммуносупрессив терапияни олади;

7) **Беморни тайёргарлигига талаблар** – амбулатор ёки стационар талаблар;

8) **Муолажа ёки аралашувни самарадорлик индикаторлари** – IgANнинг тўлиқ ремиссияси – ГК ва иммуносупрессантлар(ИС)ни қўлламасдан клиник фаоллик йўқолиши кам ҳолатларда кузатилади.

IgAN ремиссияси/терапияга жавоб меъзонлари:

- Тўлиқ жавоб/ремиссия: протеинурия <500 мг/суткасига ва зардобдаги креатинин норма оралиғида ёки дастлабки кўрсаткичдан 10% дан ортиқ бўлмаган. Тўлиқ жавобга эришиш учун 12 ойдан 24 ойгача вақт керак.
- Қисман жавоб/ремиссия: ≥50% ортиқ протеинурияни пасайиши, нефротик даражадаги протеинурияни яхшиланиши протеинурияни камайиши билан белгиланади; креатининни 6-12 ой давомида 10% дан ортиқ бўлмаган ҳолатга қайтиши.
- Ёмонлашиш – IgAN да ёмонлашиш деган таъриф йўқ, нет определения ухудшения при IgAN, бу терапияга жавоб йўқлигини аниқлашга имкон беради ва истикболли тадқиқотларда дастлабки даволаш режимини ўзгартириш учун кўрсатма сифатида баҳоланади. Креатининнинг доимий 25% га ўсиши кенг қўлланилади, аммо бу кўрсаткич тасдиқланмаган.

**“IgA ГЛОМЕРУЛОПАТИЯ”НИ
ТИББИЙ ПРОФИЛАКТИКАСИ ЁКИ РЕАБИЛИТАЦИЯСИНИНГ
МИЛЛИЙ КЛИНИК ПРОТОКОЛИ**

2. АСОСИЙ ҚИСМ.

Кириш

2.1 Атама ва таърифлар

Иммуноглобулин А-нефропатия (IgAN) — Сурункали гломеруляр касаллик бўлиб, буйрак коптокчаларини яллиғланиш хисобига секретор иммуноглобулин А (IgA) иммун комплексларини депозицияси ва қайтариб бўлмас аъзонинг фибробластик ўзгаришларни келтириб чиқарадиган шикастланишидир[1,2].

2.2 Касалликни этиологияси ва патогенези ёки ҳолатлар (касалликлар ёки ҳолатлар гуруҳи)

IgAN бутун дунёда энг кенг тарқалган иммун гломерулопатияларга кириб [3], патогенетик шиллик қаватларни иммун жавоб хисобига буйрак шикастланиши билан боғлиқ. Касалликнинг ривожланишидаги асосий калит бу секретор иммуноглобулин A1(IgA1) нинг шарнир минтақасида кичик молекуляр ўзгариш бўлиб, О-гликан тузилишида галактозилланишнинг бузилиши сифатида намоён бўлиши[4,5] ва молекула конформациясини ўзгариши ҳамда аутоантиген хусусиятларини пайдо бўлиши билан кечади[6]. Галактоза етишмовчилиги бўлган IgA1 (Gd-IgA1) нинг юқори ишлаб чиқарилиши учун зарур шарт – бу шиллик қаватларининг иммун реакцияларини фаоллаштириш ва секреция жараёнларини бузишидир [7,8]. Қон айланишида Gd-IgA1 пулининг кўпайиши иммун комплексларнинг (ИК) шаклланишига олиб келади, уларнинг асосини аутоантитаналар синфига мансуб IgG, IgA (иммуноглобулин G, Ага хос) ёки Gd-IgA1 га хос IgM (иммуноглобулин M), CD89 (FcγRI) ва комплементлар ташкил этади[9,10]. Катта молекуляр радиусли Gd-IgA1 ИК лар гепатоцитларда клиренсга учрамайди[11]. Қон айланишида Gd-IgA1 тўпланиши натижасида мезангиумда TdA таркибли ИК ларнинг чўкиши ва уларнинг CD71 (трансферрин рецепторлари) билан ўзаро таъсири содир бўлади, бунда мезангиоцитлар пролиферацияси ва комплемент тизимини фаоллаштириши кузатилиб, популяцияда иммун хужайра ва бошқа резидент хужайраларни фаоллаштириб, аъзони шикастланиши ва касалликни типик морфологик кўринишини шакллантиради[12, 13]. IgAN нинг тарқалиши, клиник ва морфологик кўринишлари ва прогнози сезиларли географик ва ирқий фарқларга эга[14-18]. IgAN ҳолатларининг узок муддатли клиник кузатувлари мувофиқ Россия аҳолисида касалликнинг тарқалиши, клиник ва морфологик кўринишлари, шунингдек прогнознинг муҳим хусусиятларига эга бўлиши мумкинлиги тахмин қилиш имконини беради [19].

2.3 Касаллик ва ҳолатлар эпидемиологияси (касаллик ёки ҳолатлар гуруҳи)

Расмий статистик маълумотлардан ва популяцияни ўрганишдан гломеруляр касалликларнинг, шу жумладан IgANнинг тарқалиши ва ўлим даражаси бўйича алоҳида маълумотлар йўқ. Барча гломеруляр ва интерстициал буйрак касалликлари орасида IgANни ўз

ичига олган иммун гломерулопатияларнинг улуши 20-30% ни ташкил қилади, тарқалиши эса 100 000 кишига 300-450 тани ташкил қилади.

Распространенность, клинико-морфологические проявления и прогноз IgAN имеют значительные географические и расовые различия [14-18]. IgAN выявляют в 41,% среди первичных иммунных гломерулопатий с ожидаемой распространенностью 100-200 случаев на 100000.

Иммун гломерулопатиянинг нисбатан кам тарқалганлигига қарамасдан — терминал буйрак етишмовчилиги(ТБЕ)ни энг кўп келтириб чиқарувчи сабабларидан бири ҳисобланади ва диализ ёки буйрак трансплантациясидек буйрак ўринбосувчи терапияси (БЎТ) каби давлат бюджетига таъсир қиладиган қиммат усулларга мухтожликни оширади[23]. Буйракдаги аутоиммун яллиғланиш жараёнини етарли даражада назорат қилмаслик натижасида прогрессив фибробластик ўзгаришлар ва органнинг функциясини йўқотишининг асосий омили бўлиб ҳисобланади.

2.4. Касалликлар ва улар билан боғлиқ соғлиқ муаммоларининг халқаро статистик таснифига мувофиқ касаллик ёки ҳолатни (касалликла ёки шароитлар гуруҳини) кодлаш хусусиятлари

IgANнинг клиник ва морфологик кўринишларини хилма-хиллигини ҳисобга олган ҳолда, уни Халқаро касалликлар таснифига (ХКТ-10) мувофиқ кодлаш учун клиник синдромлар ва гистологияни ақс эттирувчи тегишли кодларнинг комбинациясидан фойдаланиш керак. Уч белгили тоифалар N00-N06 клиник синдромларга асосланган. Морфологик ўзгаришларни таснифловчи тўртинчи белгилар(.1, .3, .4, .7, .8 кичик сарлавхалар)ни бирга ишлатиш керак. Охиргиси нуқтадан кейин кўрсатилиб, клиник синдромни белгилайди (масалан, N02.3). Шикастланиш идентификацияси махсус текширувларда ўтказилмаган бўлса, кичик тоифалар ишлатилмайди (масалан, буйрак биопсияси ёки аутопсия) (1 жадвал).

Шенлейн-Генох пурпурасида IgAN учраса (D69.0) N08.2 бўлиб кодланади (иммун бузилишлари ва қон касалликларида гломеруляр шикастланишлар).

IgAN, таърифига кўра, сурункали буйрак шикастланиши бўлиб, бу касалликнинг барча ҳолатлари сурункали буйрак касаллиги (СБК) бўйича кўрсатмаларга мувофиқ таснифлаш керак. [24].

2.5. Ҳолатлар ёки касалликлар таснифи (касалликлар ёки ҳолатлар гуруҳи)

IgAN таснифи коптокчаларда гистологик ўзгаришларни яққоллигини баҳолашга асосланган [27,28]:

- **мезангиал пролифератив** (МО — 50% дан кўп бўлмаган, М] ва кўп; мезангиал сохада 3 та хужайрадан кўп бўлган),
- **эндокапилляр пролиферация** (ЕО йўқ, Е 1 мавжудлигини билдиради), коптокча капсуласида

- сегментар склероз ёки капилляр тўридаги адгезия (SO — йўқ, S 1 мавжудлигини билдиради),
- **тубуляр атрофия/интерстициал фиброз** (TO — кортикал каватни 25% дан ками, T 1 — 26-50% кортикал кават, T2 50% ортиқ кортикал каватни;
- **тўқимали ёки фиброз-тўқимали ярим ойлар** (CO йўқ, C 1 — 25% дан кам коптокчалар, C2 — 25% дан кўп коптокчалар).

Муаллифлар халқаро экспертларнинг фикрини тўлиқ қўллаб-қувватлайди ва шуни таъкидлаш керакки, клиник кўрсатмалар нашр этилган пайтда экспертлар учун мавжуд бўлган энг аниқ маълумотдир. Улар беморни даволаш тактикасини аниқлашда клиник тажрибани алмаштиришга қодир бўлади, аксинча, беморнинг хусусиятлари ва афзалликларини ҳисобга олган ҳолда танлов қилишга ёрдам беради.

2) **Реабилитация лотин тилида *rehabilitatio*** — тикланишни билдирса, тиббиётда у организмнинг бузилган функциясини ҳамда касал ва ногиронларнинг меҳнат қобилиятини тиклашга қаратилган тиббий, тарбиявий ва ижтимоий тадбирлар мажмуасидан иборат. Тиббий реабилитация касаллик туфайли ўзининг функциясини йўқотган аъзонинг қисман ёки тўлиқ функциясини тиклашга қаратилган ёки касаллик жойида жараённинг кучайишини максимал даражада олдини олишдир [1]

Профилактика грек тилида *πρόφύλακτικός* – олдини олиш – шу жумладан одамларнинг умрини узайтириш, уларнинг меҳнат қобилиятини сақлаш, аҳолининг жисмоний ривожланишини яхшилаш, касалликларнинг пайдо бўлиши ва тарқалишининг олдини олиш, соғлиғини сақлашга қаратилган ҳимоя, профилактик, иқтисодий, ижтимоий, гигиеник ва тиббий чоралардан иборат чора-тадбирлар мажмуи [1].

3) **Тиббий профилактика бирламчи, иккиламчи ва учламчига бўлинади.**

Бирламчи профилактика – касалликнинг ривожланиши ва сабабларига қаратилган, тананинг соғлом ҳолатини сақлашда унга патологик таъсир кўрсатадиган омилларнинг олдини олишга қаратилган ижтимоий, тиббий, гигиеник ва санитар оқартирув тадбирлар йиғиндиси;

Иккиламчи профилактика – касалликни эрта аниқлаш, патологик жараённи ривожланишини, унинг асоратлари ва ривожланишини олдини олишга қаратилган чора-тадбирлар мажмуи.

Учламчи профилактика – мавжуд касалликни даволаш, бемор ҳаёт сифатини ва даволаш натижаларини яхшилаш, ногиронлик ва ўлимни камайтириш мақсадида беморни реабилитация қилиш.

3.1. Профилактика усуллари:

1) Профилактика мақсади (профилактика мақсадлари кўрсатилган):

2) **1-профилактика** — IgAN ни бирламчи профилактикаси касаллик ривожланишига таъсир қилувчи омилларни олдини олиш. Бирламчи профилактикани оилавий шифокор олиб боради. Беморларга профилактика чоралари ва сабаблари ёритилади.

3) **Скрининг** – IgAN скринингида УАШ ва маҳаллий нефролог иштирок этади. Касаллик қайталаниши кузатилмаганда 4 ойда 1 марта УПТ, Нечипоренко ва тиббий кўрик амалга оширилади. Ўзгаришлар аниқланганда давони маҳаллий нефролог билан олиб бориш керак.

4) **2-профилактика** — Ўткир нефритик синдромни иккиламчи профилактикасида УАШ ва маҳаллий нефролог шифокорлари роли муҳим. Бу нозология беморларига ҳар ойда 1 марта 6 ой давомида УПТ, Нечипоренко, қон плазмасидаги мочевина, креатинин текширилади.

5) **3-профилактика** – Нефритик синдромнинг учламчи профилактикасида касалликни тўғри даволаш, касалликнинг сабабларини бартараф этиш, касалликнинг ривожланишига таъсир қилувчи беморнинг турмуш тарзини ўзгартириш ва касалликнинг яхши реабилитацияси билан баҳоланади.

3.2. Муолажа ва реабилитация усуллари:

- Лор аъзолари ва юқори нафас йўлларида яллиғланиш жараёнларини профилактикаси;
- Оғир метал тузлари ва турли кимёвий моддалар билан алоқани камайтириш;
- Вирусли гепатит билан беморларни вақтида даволаш;

4.1. Профилактика турини аниқлаш меъзонлари (халқаро стандартларга моч ҳолда, исботланган тиббиёт асосида);

5.2. Реабилитация муолажаларининг босқичи ва ҳажмини аниқлаш меъзонлари (Халқаро фаолият тури таснифига асосланган ҳолда халқаро шкалага мувофиқ ҳаёт фаолияти ва соғлиқни чеклаш).

Манфаатлар тўқнашуви:

Ишчи гуруҳ аъзоларининг ҳеч бири ушбу клиник кўрсатмаларни ишлаб чиқишда манфаатлар тўқнашувига эга эмас, яъни шахсан ёки компания вакили орқали тўғри ишлашга таъсир қиладиган ёки таъсир қилиши мумкин бўлган 35 моддий манфаат ёки бошқа афзалликларни олишдан шахсий манфаатдорлик уларнинг касбий мажбуриятлари билан боғлиқ.

Протоколнинг ташкилий жихатлари:

- 1) Ишчи гуруҳнинг барча аъзолари манфаатлар тўқнашуви йўқлигини маълум қилган.
- 2) Экспертлар ҳақида:

Гайпов Абдужаппар Эркинович - Nazarbayev University тиббиёт мактаби, т.ф.н.

Атаходжаева Гулчехра Абдунабиевна – Тошкент педиатрия тиббиёт институтининг Ички касалликлар, нефрология ва гемодиализ кафедраси доценти, т.ф.д.

3) Протокол ишлаб чиқилгандан ва тасдиқлангандан сўнг, даволаш ва ташхислашнинг янги усуллари далилларга асосланган ҳолда қайта кўриб чиқилиши ва тўлдирилиши мумкин.

Адабиётлар рўйхати

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work
2. Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl* 2012;2:139-274. <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO-2012-GNGuideline-English.pdf>
3. Schena FP, Nistor I. Epidemiology of IgA Nephropathy: A Global Perspective. *Semin Nephrol* 2018;38:435-442. doi: 10.1016/j.semnephrol.2018.05.013
4. Reily C, Ueda H, Huang ZQ et al. Cellular Signaling and Production of Galactose-Deficient IgA1 in IgA Nephropathy, an Autoimmune Disease. *Journal of Immunology Research* 2014(2): 197548. doi: 10.1155/2014/197548
5. Hiki Y, Odani H, Takahashi M et al. Mass spectrometry proves under-O-glycosylation of glomerular IgA1 in IgA nephropathy. *Kidney Int* 2001;59(3):1077-1085. doi: 10.10466.1523-1755.2001.0590031077.x
6. Tomana M, Novak J, Julian B et al. Circulating immune complexes in IgA nephropathy consist of IgA1 with galactose-deficient hinge region and antiglycan antibodies. *J Clin Invest* 1999; 04(1):73-81. doi: 10.1172/JC15535
7. Boyaka PN. Inducing Mucosal IgA: A Challenge for Vaccine Adjuvants and Delivery Systems. *J Immunol* 2017; 199:9-16. doi: 10.4049/jimmunol.1601775
8. Muto M, Manfroi B, Suzuki H et al. Toll-Like Receptor 9 Stimulation Induces Aberrant Expression of a Proliferation-Inducing Ligand by Tonsillar Germinal Center B Cells in IgA Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2017;28(4):1227-1238. doi: 10.1681/ASN.2016050496
9. Robert T, Berthelot L, Cambier A et al. Molecular Insights into the Pathogenesis of IgA Nephropathy. *Trend Mol Med* 2015;12:762-775. doi: 10.1016/j.mlmed.2015.10.003
10. Ben Mkaddem S, Benhamou M, Monteiro RC. Understanding FC Receptor Involvement in Inflammatory Diseases: From Mechanisms to New Therapeutic Tools. *Front Immunol* 2019; 10:1-12. doi: 10.3389/fimmu.2019.00811
11. Novak J, Julian BA, Tomana M et al. IgA Glycosylation and IgA Immune Complexes in the Pathogenesis of IgA Nephropathy. *Semin Nephrol* 2008;28(1):78-87. doi: 10.1016/j.semnephrol.2007.10.009
12. Wyatt RJ, Julian BA. IgA Nephropathy. *N Engl J Med* 2013;368:2402-2414. doi: 10.1056/NEJMra1206793
13. Novak J, Tomana M, Matousovich K et al. IgA1-containing immune complexes in IgA nephropathy differentially affect proliferation of mesangial cells. *Kidney Int* 2005;67:504-513. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.67107.x
14. Kiryluk K, Li Y, Sanna-Cherchi S et al. Geographic Differences in Genetic Susceptibility to IgA Nephropathy: GWAS Replication Study and Geospatial Risk Analysis. *PLoS One* 2012;8(6):e1002765. doi: 10.1371/journal.pgen.1002765
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;9(3):e91756. doi: 10.1371/journal.pone.0091756

18. Lee H, Kim DK, Oh KH et al. Mortality of IgA Nephropathy Patients: A Single Center in Korea. Experience over 30 Years. *PLoS ONE* 2012;7(12):e51225. doi : 10.1371/journal.pone.0051225
19. Le W, Liang S, Hu Y et al. Long-term renal survival and related risk factors in patients with IgA nephropathy: results from a cohort of 1155 cases in a Chinese adult population. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27: 1479-1485. doi: 10.1093/ndt/gfr527
20. Coppo R, Troyanov S, Bellur S et al. Validation of the Oxford classification of IgA nephropathy in cohorts with different presentations and treatments. *Kidney Int* 2014;86:828-836. doi: 10.1038/ki.2014.63
21. Yeo SC, Goh SM, Barratt J. Is immunoglobulin A nephropathy different in different ethnic populations? *Nephrology (Carlton)* 2019;24(9):885-895. doi: 10.1111/nep.13592
22. Chang JH, Kim DK, Kim HW et al. Changing prevalence of glomerular diseases in Korean adults: a review of 20 years of experience. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(8):2406-2410. doi: 10.1093/ndt/gfp091
23. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150(9):604-12. doi: 10.7326/0003-4819-150-9200905050-00006
24. Levey AS, Stevens LA. Estimating GFR using the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) creatinine equation: more accurate GFR estimates, lower CKD prevalence estimates, and better risk predictions. *Am J Kidney Dis* 2010;55(4):622-7. doi:10.1053/j.ajkd.2010.02.337
25. Cattran DC, Coppo R, Cook HT et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification. A Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society. *Kidney Int* 9:76(5):534-545. doi: 10.1038/ki.2014.63
26. 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;91(5):1014-1021. doi• 10.1016/j.kint.2017 02.003
27. Barbour SJ, Coppo R, Zhang H et al. Evaluating a New International Risk Prediction Tool in IgA Nephropathy. *JAMA Intern Med* 2019;179(7)•942-952. doi: 10.1001/jamainternmed.2019.0600
28. Wang M, Lv J, Zhang X et al. Secondary IgA Nephropathy Shares the Same Immune Features With Primary IgA Nephropathy. *Kidney Int Rep* 2019;5(2): 165-172. doi: 10.1016/j.ekir.2019.10.012
29. Saha MK, Julian BA, Novak J, Rizk DV. Secondary IgA nephropathy. *Kidney Int* . 2018;94(4):674-681. doi: 10.1016/j.kint.2018.02.030
30. Liu LL, Wang LN, Jiang Y et al. Tonsillectomy for IgA nephropathy: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2015;65(1):80-7. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.06.036
31. Duan J, Liu D, Duan G, Liu Z. Long-term efficacy of tonsillectomy as a treatment in patients with IgA nephropathy: a meta-analysis. *Int Urol Nephrol* 2017;49(1): 103-112. doi: 10.1007/s11255-016-1432-7

34. Inker LA, Mondal H, Greene T et al. Early Change in Urine Protein as a Surrogate End Point in Studies of IgA Nephropathy: An Individual-Patient Meta-analysis. *Am J Kidney Dis* doi: 10.1053/j.ajkd.2016.02.042
35. 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; doi: 10.2215/CJN.08600718
36. Offringa M, Benbassat J. The value of urinary red cell shape in the diagnosis of glomerular and post-glomerular haematuria. A meta-analysis. *Postgrad Med J* 1992;68(802):648-54. doi: 10.1136/pgmj .68.802.648
37. Bi TD, Zheng JN, Zhang JX et al. Serum complement C4 is an important prognostic factor for IgA nephropathy: a retrospective study. *BMC Nephrol* 2019;20(1):244. doi: 10.1186/s12882-019-1420-o
38. Pan M, Zhou Q, Zheng S et al. Serum C3/C4 ratio is a novel predictor of renal prognosis in patients with IgA nephropathy: a retrospective study. *Immunol Res* 2018;66(3):381391. doi: 10.1007/s12026-018-8995-6
39. Pan M, Zhang J, Li Z et al. Increased C4 and decreased C3 levels are associated with a poor prognosis in patients with immunoglobulin A nephropathy: a retrospective study. *BMC Nephrol* 2017; doi: 10.1186/s12882-017-0658-7
40. Zhang Y, Duan SW, Chen P et al. Relationship between serum C3/C4 ratio and prognosis of immunoglobulin A nephropathy based on propensity score matching. *Chin Med J (Engl)* 2020;133(6):631-637. doi: 10.1097/CM9.0000000000000674
41. Zhang J, Wang C, Tang Y et al. Serum immunoglobulin A/C3 ratio predicts progression of immunoglobulin A nephropathy. *Nephrology (Car/lon)* 2013;18(2): 125-31. doi: 10.1111/nep.12010
42. Lv J, Shi S, Xu D et al. Evaluation of the Oxford Classification of IgA nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2013;62(5):891-9. doi: 10.1053/j.ajkd.2013 04.021
43. Shao X, Li B, Cao L et al. Evaluation of crescent formation as a predictive marker in immunoglobulin A nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* . 2017;8(28):46436-46448. doi: 10.18632/oncotarget.17502
44. Nakamoto Y, Asano Y, Dohi K et al. Primary IgA glomerulonephritis and Schönlein-Henoch purpura nephritis: Clinicopathological and immunohistological characteristics. *Q J Med* 1978;47(188):495-516
45. Yang P, Zou H, Xiao B, Xu G. Comparative Efficacy and Safety of Therapies in IgA Nephropathy: A Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Kidney Int Rep* 2018;3(4):794-803. doi: 10.1016/j .ekir.2018.03.006
46. Zhao Y, Fan H, Bao BY. Efficacy and Safety of Renin-Angiotensin Aldosterone System Inhibitor in Patients with IgA Nephropathy: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Iran J Public Health* 2019;48(9):1577-1588
47. Ji Y, Yang K, Xiao B, Lin J et al. Efficacy and safety of angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blocker therapy for IgA nephropathy: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cell Biochem* 2019; 120(3):3689-3695. doi: 10.1002/jcb.27648

48. Han S, Yao T, Lu Y et al. Efficacy and Safety of Immunosuppressive Monotherapy Agents for IgA Nephropathy: A Network Meta-Analysis. *Front Pharmacol* 2021; 11:539545. doi: 10.3389/fphar.2020.539545
49. Liu LJ, Yang YZ, Shi SF et al. Effects of Hydroxychloroquine on Proteinuria in IgA Nephropathy: A Randomized Controlled Trial. *Am J Kidney Dis* 2019;74(1):15-22. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.01.026
50. Eljaaly K, Alireza KH, Alshehri S, Al-Tawflq JA. Hydroxychloroquine safety: A metaanalysis of randomized controlled trials. *Travel Med Infect Dis* 2020; 36: 101812. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101812
51. Rollino C, Vischini G, Coppo R. IgA nephropathy and infections. *J Nephrol* 2016;29(4):463-8. doi: 10.1007/s40620-016-0265-x
52. Rehnberg J, Symreng A, Ludvigsson JF, Emilsson L. Inflammatory Bowel Disease Is More Common in Patients with IgA Nephropathy and Predicts Progression of ESKD: A Swedish Population-Based Cohort Study. *J Am Soc Nephrol* 2021;32(2):411-423. doi: 10.1681/ASN.2020060848
53. Liu XZ, Zhang YM, Jia NY, Zhang H. Helicobacter pylori infection is associated with elevated galactose-deficient IgA1 in IgA nephropathy. *Ren Fail* 2020;42(1):539-546. doi: 10.1080/0886022X.2020.1772295
54. Pipili C, Michopoulos S, Sotiropoulou M et al. Is there any association between IgA nephropathy, Crohn's disease and Helicobacter pylori infection? *Ren Fail* 2012;34(4):506-9. doi: 10.3109/0886022X.2011.653774
55. Jiang J, Wang XX, Shen PC et al. Clinical investigation of mucosal immune system in IgA nephropathy patients. *J Dalian Med Univ* 2016;38:
56. Chairatana P, Nolan EM. Defensins, lectins, mucins, and secretory immunoglobulin a: microbe-binding biomolecules that contribute to mucosal immunity in the human gut. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 2017;52:45-56. doi: 10.1080/10409238.2016.1243654
57. Russell MW, Mestecky J, Julian BA, Galla JH. IgA-associated renal diseases: antibodies to environmental antigens in sera and deposition of immunoglobulins and antigens in glomeruli. *J Clin Immunol* 1986;6:74-86. doi: 10.1007/BF00915367
58. Chang S, Li XK. The Role of Immune Modulation in Pathogenesis of IgA Nephropathy. *Front Med (Lausanne)* 2020;7:92. doi: 10.3389/fmed.2020.00092
59. Natale P, Palmer SC, Ruospo M et al. Immunosuppressive agents for treating IgA nephropathy. *Cochrane Database Sys/ Rev* 2020;3(3):CD003965. doi: 10.1002/14651858
60. Yang P, Wang Q, Xie C et al. Efficacy and Safety of Agents in IgA Nephropathy: An Update Network Meta-Analysis. *Kidney Blood Press Res* 2018;43(6): 1890-1897. doi: 10.1159/000496000
61. Tan J, Dong L, Ye D et al. The efficacy and safety of immunosuppressive therapies in the treatment of IgA nephropathy: A network meta-analysis. *Sci Rep* 2020; 10(1):6062. doi: 10.1038/s41598-020-63170-w
62. Zhang Z, Yang Y, Jiang SM, Li WG. Efficacy and safety of immunosuppressive treatment in IgA nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Nephrol* 2019;20(1):333. doi: 10.1186/s12882-019-1519-3

63. Tian L, Shao X, Xie Y et al. The long-term efficacy and safety of immunosuppressive therapy on the progression of IgA nephropathy: a meta-analysis of controlled clinical trials with more than 5-year follow-up. *Exper Opin Pharmacolher* 2015; 16(8): 1137-47 .doi: 10.1517/14656566.2015.1038238
64. Avino LJ, Naylor SM, Roecker AM. Pneumocystis jirovecii Pneumonia in the Non-HIV Infected Population. *Ann Pharmacolher* 2016;50(8):673-9. doi :
65. 10.1177/1060028016650107
66. Adachi M, Sato M, Miyazaki M et al. Steroid pulse therapy transiently destroys the discriminative histological structure of tonsils in IgA nephropathy: Tonsillectomy should be performed before or just after steroid pulse therapy. *Auris Nasus Larynx*
67. 18;45(6):1206-1213. doi: 10.1016/j .anl.2018.04.009
68. Zheng JN, Bi TD, Zhu LB, Liu LL. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil for IgA nephropathy: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Exp Ther Med*
 - a. 2018; 1882-1890. doi: 10.3892/etm.2018.6418
69. Liu Y, Xiao J, Shi X et al. Immunosuppressive agents versus steroids in the treatment of IgA nephropathy-induced proteinuria: A meta-analysis. *Furp Iber Med* 2016; 11(1):49-56. doi: 10.3892/etm.2015.2860. Erratum in: *Exp Ther Med* 2019;17(4):28
70. Zheng J, Gong X, Wu Z. Immunosuppressive agents in the treatment of IgA nephropathy: A meta-analysis of clinical randomized controlled literature. *Niger J Clin Pracl* 2020;23(4):437-449 .doi: 10.4103/njcp.njcp_112 18
71. Ma F, Yang X, Zhou M et al. Treatment for IgA nephropathy with stage 3 or 4 chronic kidney disease: low-dose corticosteroids combined with oral cyclophosphamide. *J Nephrol* 2020;33(6): 1241-1250. doi: 10.1007/s40620-020-00752-x
72. Du B, Jia Y, Zhou W, Min X, Miao L, Cui W. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil in patients with IgA nephropathy: an update meta-analysis. *BMC Nephrol* 2017; doi: 10.1186/s12882-017-0647-x
73. Chen Y, Li Y, Yang S, Li Y, Liang M. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil treatment in IgA nephropathy: a systematic review. *BMC Nephrol* 2014; 15:193. doi: 10.1186/1471-2369-15-193
74. Schena FP, Montenegro M, Scivittaro V. Meta-analysis of randomised controlled trials in patients with primary IgA nephropathy (Berger's disease). *Nephrol Dial Transp* 1990;5 suppl 1:47-52. doi: 10.1093/ndt/5.suppl 1.47
75. Sarcina C, Tinelli C, Ferrario F et al. Changes in Proteinuria and Side Effects of Corticosteroids Alone or in Combination with Azathioprine at Different Stages of IgA Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 1(6):973-81. doi: 10.2215/CJN.02300215
76. Liu T, Wang Y, Mao H et al. Efficacy and safety of immunosuppressive therapies in the treatment of high-risk IgA nephropathy: A network meta-analysis. *Medicine (Baimore)* 2021; 00(8):e24541. doi: 10.1097/MD.00000000000024541
77. Ballardie FW, Roberts IS. Controlled prospective trial of prednisolone and cytotoxics in progressive IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13(1):142-8

78. McIntyre CW, Fluck RJ, Lambie SH. Steroid and cyclophosphamide therapy for IgA nephropathy associated with crescentic change: an effective treatment. *Clin Nephrol* 2001;56(3):193-8
79. 2001;56(3):193-8
80. Tumlin JA, Lohavichan V, Hennigar R. Crescentic, proliferative IgA nephropathy: clinical and histological response to methylprednisolone and intravenous cyclophosphamide. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18(7): 1321-1329
81. Ramachandran R, Doddi P, Nandakrishna B et al. Combination of pulse cyclophosphamide and steroids in crescentic IgA nephropathy. *Inl Urol Nephrol* 5:47(11): 1917-1918. doi: 10.1007/s11255-015-1076-z
82. Liu X, Dewei D, Sun S et al. Treatment of severe IgA nephropathy: mycophenolate mofetil/prednisone compared to cyclophosphamide/prednisone. *Inl J Clin Pharmacol Ther* 2014;52(2):95-102. doi: 10.5414/CP201887
83. Hernández-Rodríguez J, Carbonell C, Mirón-Canelo JA et al. Rituximab treatment for IgA vasculitis: A systematic review. *Autoimmun Rev* 2020; 19(4): 102490. doi : 10.1016/j.autrev.2020.102490
84. Obriscă B, Stefan G, Gherghiceanu M et al. "Associated" or "Secondary" IgA nephropathy? An outcome analysis. *PLoS One* 2019;14(8):e0221014. doi:10.1371/journal.pone.0221014

