

Oś jelito – nerka w patogenezie nefropatii IgA

Nefropatia IgA jest najczęstszym typem pierwotnej nefropatii na świecie. Przebieg kliniczny IgAN jest zazwyczaj łagodny i skąpoobjawowy; rozpoznanie stawiane jest często przypadkowo, a progresja do schyłkowej niewydolności nerek obserwowana jest jedynie w 30-40% przypadków w ciągu 20 lat trwania choroby. Nowe doniesienia naukowe postulują związek pomiędzy zaburzeniami w funkcjonowaniu bariery jelitowej i odporności śluzówkowej a rozwojem nefropatii IgA. Nieprawidłowe działanie osi jelito-nerki stanowi istotny czynnik wywołujący stan zapalny wśród chorych z IgAN. Stwierdzono, że pacjenci z pierwotną IgAN i IgAN wtórną do płamicy Schönleina – Henocha są podobni „genetycznie” do osób z celiakią i w 20-30% przypadków charakteryzują się wysoką przepuszczalnością jelitową i wysokimi poziomami IgA przeciwko gliadynie i innym antygenom pokarmowym. Uważa się, że nawracające i przewlekłe infekcje bakteryjne stymulują błonę śluzówkową do produkcji IgA na drodze T-zależnej. Co więcej, udowodniono zależność pomiędzy ekspozycją na bakteryjne lipopolisacharydy (LPS) a produkcją ubogogalaktozylowanego IgA.

U chorych z nefropatią IgA, zarówno z progresją jak i bez progresji choroby stwierdzono mniejszą różnorodność flory jelitowej; w tej grupie chorych bakterie z rodzaju *Clostridium*, *Enterococcus*, *Lactobacillus*, *Leuconostoc* i *Bifidobacterium* były istotnie mniej liczne niż w grupie osób zdrowych. Bakterie z rodziny *Streptococcaceae* dominowały w grupie chorych z progresją IgAN. Dokładne ustalenie, które gatunki bakterii mogą wywoływać nefropatię IgA, a które zapobiegają wystąpieniu choroby wymaga dalszych badań na większych populacjach pacjentów. Dalsze badania nad składem mikrobiota i integralnością bariery jelitowej niewątpliwie pozwolą lepiej poznać patomechanizm nefropatii IgA i wyznaczą nowe schematy leczenia. Być może w przyszłości pojawią się nowe rekomendacje leczenia IgAN uwzględniające zalecenia żywieniowe i steroidoterapię miejscową, zwłaszcza w grupie chorych w początkowych stadiach choroby, którzy nie kwalifikują się jeszcze do leczenia ogólnoustrojowego.

(NEFROL. DIAL. POL. 2019, 23, 97-100)

The gut – renal axis in pathogenesis of IgA nephropathy

IgA nephropathy is the most common type of primary nephropathy. The clinical course of IgAN is usually mild and oligosymptomatic; diagnosis is often made by accident, and progression to end-stage renal failure is only observed in 30-40% of cases during the 20 years of the course of disease. New reports postulate the relationship between disorders in the functioning of the intestinal barrier and mucosal immunity and the development of IgA nephropathy. Abnormal action of the intestinal axis is an important factor in the initiation of inflammation process in IgAN patients. It was found that patients with primary IgAN and secondary to Schönlein-Henoch purpura are similar “genetically” to patients with celiac disease and in 20-30% of cases are characterized by high intestinal permeability and high levels of IgA against gliadin and other food antigens. It is believed that recurrent and chronic bacterial infections stimulate the mucosal membrane to produce IgA on the T-dependent pathway. Furthermore, the relationship between bacterial lipopolysaccharides (LPS) and the production of poorly-galactosylated IgA has been proven.

In patients with IgA nephropathy, with or without progression of disease, a smaller diversity of intestinal flora was found; in this group of bacteria *Clostridium*, *Enterococcus*, *Lactobacillus*, *Leuconostoc* and *Bifidobacterium* were significantly fewer compared to the healthy group. Bacteria in the *Streptococcaceae* family were dominant in the group of patients with IgAN progression. The exact determination of which bacterial species can cause IgA nephropathy and which prevent the occurrence of the disease requires further research in larger patient populations. Further research of the composition of microbiota and integrity of the intestinal barrier will undoubtedly allow to better understand the pathomechanism of IgA nephropathy and set new treatment regimens. Perhaps in the future there will be new recommendations for IgAN treatment taking into account nutritional recommendations and local steroid therapy, especially in the group of patients in the early stages of the disease who are not yet eligible for systemic treatment.

(NEPROL. DIAL. POL. 2019, 23, 97-100)

Piotr WIŚNIEWSKI
Magdalena NALEWAJSKA
Karolina KĘDZERSKA-KAPUZA
Kazimierz CIECHANOWSKI

Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób
Wewnętrznych PUM w Szczecinie
Kierownik:
Prof. dr hab. med. Kazimierz Ciechanowski

Słowa kluczowe:

- kompleksy immunologiczne
- kłębuszki nerkowe
- mikrobiota jelitowa
- nefropatia IgA
- celiakia

Key words:

- immune complexes
- glomeruli
- gut microbiota
- IgA nephropathy
- Coeliac disease

Autorzy nie deklarują konfliktu interesów

Otrzymano: 03.04.2019
Zaakceptowano: 25.04.2019

Adres do korespondencji:
Piotr Wiśniewski
Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób
Wewnętrznych PUM w Szczecinie
e-mail: piotr_wi@yahoo.pl

Wstęp

Nefropatia IgA (IgAN) została po raz pierwszy opisana w 1968 roku przez Bergera i Hinglais jako *le dépôts intercapillaires d'IgA-IgG* (międzykomórkowe złogi IgA-IgG) [1]. W ciągu kolejnych lat została uznana za najczęstszą pierwotną glomerulopatię (GN) na świecie. Szacowana zapadalność na tę chorobę wynosi 2,5/100 000/rok w populacji osób dorosłych [2], a jej występowanie wykazuje zróżnicowanie w zależności od obszaru geograficznego - IgAN najczęstszą występuje we wschodniej Azji, a w Europie stanowi 4-25% wszystkich pierwotnych kłębuszkowych zapaleń nerek. Przebieg kliniczny IgAN jest zazwyczaj łagodny i skąpoobjawowy; rozpoznanie stawiane jest często przypadkowo, a progresja do schyłkowej niewydolności nerek obserwowana jest jedynie w 30-40% przypadków w ciągu 20 lat trwania choroby [3]. Rozpoznanie nefropatii IgA potwierdza się wykonując biopsję nerki.

Istota nefropatii IgA polega na odkładaniu w kłębuszkach nerkowych kompleksów immunologicznych co powoduje szereg zmian w tkance nerkowej i w konsekwencji prowadzi do stopniowego pogorszenia funkcji nerek. Proces zapalny w kłębuszkach nerkowych warunkowany jest przez kilka zachodzących jednocześnie niekorzystnych procesów. U chorych z IgAN stwierdza się w surowicy podwyższone stężenia obogalaktosylowanego IgA1 (Gd-IgA1 – galactose-deficient IgA1) związanego przez autoprzeciwciała przeciw glikanowi IgA lub IgG w celu utworzenia kompleksów immunologicznych. Kompleksy te gromadzą się w kłębuszkach nerkowych, aktywują układ dopełniacza oraz cytokiny i chemokiny prozapalne prowadząc do rozplemu komórek mezangium, przybytku ich macierzy, twardnienia kłębuszków nerkowych i włóknienia śródmiąższu [4,5]. Mechanizm powstawania Gd-IgA1 u pacjentów z IgAN nie jest do końca poznany – sugeruje się występowanie molekularnej mimikry z antygenami bakteryjnymi i wirusowymi, lub antygenami pokarmowymi [4]. Zróżnicowana zachorowalność na IgAN wśród różnych populacji świata, jak i rodzinne występowanie choroby sugeruje jej genetyczne uwarunkowanie. W badaniach asocjacyjnych całego genomu (GWAS – Genome-Wide Association Studies) zidentyfikowano kilkanaście *loci* związanych ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia nefropatii IgA, jednak zaledwie mniej niż 10% przypadków zachorowań na IgAN można przypisać z obecnością tych *loci* [6].

Nowe doniesienia naukowe postulują związek pomiędzy zaburzeniami w funkcjonowaniu bariery jelitowej i odporności śluzówkowej a rozwojem nefropatii IgA. Nieprawidłowe działanie osi jelito-nerki stanowi istotny czynnik wywołujący stan zapalny wśród chorych z IgAN [7]. Wydaje się, że również zaburzenie składu mikroflory jelitowej może prowadzić do zwiększonego ryzyka wystąpienia nefropatii IgA [8]. Ustalenie dokładnej roli jaką w patogenezie IgAN pełni bariera jelitowa i mikrobiota jelitowa może w przyszłości przyczynić się do identyfikacji nowych metod diagno-

stycznych i terapeutycznych w tym rodzaju GN, lepszej kontroli choroby i zapobieganiu wystąpienia jej powikłań.

W tej pracy omówimy dostępne piśmiennictwo dotyczące funkcjonowania osi jelito-nerka u chorych z IgAN.

Oś jelito – nerka w nefropatii IgA

Pierwsze doniesienia dotyczące możliwego wpływu tkanki limfatycznej związanej z błonami śluzowymi na występowanie nefropatii IgA pochodzą z okresu, kiedy zauważono związek czasowy pomiędzy infekcjami górnych dróg oddechowych i infekcjami jelitowymi a występowaniem krwiomoczu u młodych i nieobciążonych pacjentów, u których w biopsjach nerek stwierdzono złogi IgA. Ponieważ IgA stanowi najliczniejszą grupę immunoglobulin w wydzielinach śluzówkowych, nadaktywna odpowiedź układu śluzówkowego na patogeny wydaje się odgrywać bardzo istotną rolę w patogenezie IgAN [7].

Powierzchnia błony śluzowej jelita stanowi barierę oddzielającą środowisko wewnętrzne od znajdujących się w świetle przewodu pokarmowego bakterii komensalnych, patogenów czy składników pokarmowych. Tkanka limfatyczna związana z błonami śluzowymi (MALT) stanowi 50% tkanki limfatycznej organizmu i odpowiada za syntezę 70% immunoglobulin, z czego większość stanowią immunoglobuliny A [7]. Produkcja IgA stymulowana jest na drodze T-zależnej poprzez indukcję plazmocytów, które w MALT uwalniają dimeryczne IgA, a te następnie wiążą się z receptorem dla polimerycznych form immunoglobulin (pIgR) i na drodze transcytozy ulegają sekrecji do światła przewodu pokarmowego jako wydzielnicze IgA (sIgA). Do 50% pacjentów z rozpoznaną nefropatią IgA ma we krwi podwyższone stężenia IgA ze znaczną przewagą form polimerycznych. W biopsjach tych chorych stwierdza się zwykle depozyty polimerycznych i wydzielniczych IgA co potwierdza ich śluzówkowe pochodzenie [9]. Mechanizmy T-niezależne wpływają na produkcję IgA poprzez działanie IL-6, IL-10, TGF- β oraz innych cytokin, które stymulują dojrzewanie plazmocytów i powodują przełączanie klas przeciwciał z IgM na IgA [3].

Nefropatia IgA w celiakii

Pierwsze doniesienia o możliwym wpływie diety na rozwój IgAN zostały przedstawione prawie 30 lat temu w pracy Emancipator i wsp, w której opisano wywołanie nefropatii IgA u myszy immunizowanych antygenami pokarmowymi, takimi jak: owalbumina, bydlęca gammaglobulina i ferrytyna końska [9]. Niedawno opublikowano badanie przeprowadzone na myszach z wyindukowaną IgAN i ekspresją ludzkiego IgA1 i CD89 (rozpuszczalnego receptora IgA będącego częścią składową kompleksów immunologicznych), w którym oceniano wpływ glutenu na progresję IgAN. Trzy pokolenia myszy otrzymywały dietę bezglutenową, a następnie przez 30 dni dietę zawierającą gluten. Udowodniono, że stosowanie diety bezglutenowej wpływa korzystnie na zmniejszenie mezan-

gialnych depozytów IgA1 i infiltracji komórek zapalnych oraz redukcję krwinkomoczu. Ponowne włączenie do diety glutenu spowodowało uszkodzenie kosmków jelitowych, zwiększenie depozytów IgA, wzrost stężenia anty-gliadynowych przeciwciał IgA1 i białkomoczu [10].

U chorych z pierwotną i wtórną nefropatią IgA zaobserwowano zwiększoną przepuszczalność bariery jelitowej [7]. W długofalowej obserwacji wykazano silny związek pomiędzy przepuszczalnością jelita a przeciwciałami IgA przeciwko nasionom zbóż (*m.in. soi, owsa*) oraz albuminom jaja kurzego. Na tej podstawie wysunięto hipotezę, iż nieprawidłowość funkcjonalna jelita prowadzi do wytwarzania IgA przeciwko antygenom pokarmowym, tworzenia kompleksów IgA-przeciwciała i mezangialnego ich odkładania [11]. W innych badaniach udowodniono obecność mikroskopowego zapalenia dwunastnicy i związaną z tym zwiększoną ekspresję cyklooksygenaz śluzówkowych i HLA DR - nasilenie zapalenia korelowało ze stężeniem IgA w surowicy oraz występowaniem białkomoczu i krwinkomoczu [9]. Zaburzenia przepuszczalności bariery jelitowej obserwowane są powszechnie również w celiakii. W piśmiennictwie dostępne są opisy wiążące współwystępowanie celiakii i opryszczkowego zapalenia skóry z nefropatią IgA. Zarówno celiakia, jak i opryszczkowe zapalenie skóry są związane z układem HLA-DQ2 i / lub HLA-DQ8 i w dużej części przypadków przebiegają z wysokim stężeniem IgA w surowicy i obecnością kompleksów immunologicznych. U pacjentów z celiakią, po związaniu gliadyny z cząsteczkami HLA-DQ2 i DQ8 i prezentacji antygeny dochodzi do aktywacji T CD4 + indukujących stan zapalny i cytotoksyczne uszkodzenie nabłonka jelitowego. W wyniku tego zwiększa się przepuszczalność dla wszystkich antygenów obecnych w świetle jelita, co sprzyja ich kontaktowi z MALT [7]. W odpowiedzi Th-2 zależnej dochodzi do indukcji produkcji przeciwciał przez komórki B znajdujące się w MALT [9]. **Stwierdzono, że pacjenci z pierwotną IgAN i IgAN wtórną do plamicy Schönleina – Henocha są podobni „genetycznie” do osób z celiakią i w 20-30% przypadków charakteryzują się wysoką przepuszczalnością jelitową i wysokimi poziomami IgA przeciwko gliadynie i innym antygenom pokarmowym** [7]. W dużym prospektywnym badaniu na populacji szwedzkiej udowodniono zwiększone ryzyko wystąpienia IgAN wśród chorych z rozpoznaną celiakią [12]. Wcześniej, wykazano zwiększone ryzyko zachorowania na celiakię u chorych z IgAN; nie obserwowano jednak częstszego występowania HLA DQ2 i/lub DQ8 w tej grupie chorych [13].

Nefropatia IgA a inne choroby jelit

Postuluje się także związek występowania nefropatii IgA z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit (IBD, inflammatory bowel diseases) [9]. Większość zidentyfikowanych w badaniach GWAS genów podwyższonego ryzyka rozwoju IgAN wykazuje jednocześnie związek z zapadalnością

na IBD co potwierdza rolę osi jelito - nerki w patogenezie tego rodzaju GN [3]. W badaniach naukowych wykazano zwiększoną częstość występowania IgAN wśród chorych z chorobą Crohna oraz wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, które stanowią najczęstsze formy IBD [3]. U chorych z IBD stwierdza się często wysokie stężenia IgA, a w moczu obecność krwinek czerwonych. W ostatnim czasie opublikowano badanie przeprowadzone na 84 pacjentach z IBD, u których stwierdzono nerkową manifestację choroby – w wykonanych u tych chorych biopsjach nerek, w 24 % przypadków rozpoznano cechy nefropatii IgA; występowanie IgA było częstsze niż innych GN [14]. Opisywane są także przypadki zmniejszenia złogów IgA i proliferacji mezęngium u chorych z IBD po skutecznym leczeniu zapalenia jelit [3].

Mikrobiota w nefropatii IgA

Przewód pokarmowy jest siedliskiem bogatej mikroflory pełniącej ważne funkcje metaboliczne i immunologiczne. W ostatnich latach zwrócono szczególną uwagę na rolę mikrobiota w utrzymaniu homeostazy organizmu człowieka. Mikroflora jelitowa to jeden z najbardziej zróżnicowanych ekosystemów - liczba drobnoustrojów bytujących w przewodzie pokarmowym człowieka stanowi 10-krotnie liczby wszystkich komórek naszego organizmu [15]. Możliwe jest występowanie aż 1500 gatunków bakterii bytujących w świetle przewodu pokarmowego [16]. Skład mikroflory jelitowej jest kwestią indywidualną, a przez swoją niepowtarzalność bywa często porównywany do unikalnego odcisku palca.

Wśród mikroflory jelitowej znajdują się bakterie symbiotyczne i potencjalnie chorobotwórcze; jednoznaczne określenie profilu drobnoustrojów korzystnych i niekorzystnych dla zdrowia jest trudne. Niemniej jednak, obecność pewnych gatunków może predysponować do rozwoju danych jednostek chorobowych, np. nieswoistego zapalenia jelit, nowotworów, alergii czy otyłości [3]. U zdrowych osób obie te grupy drobnoustrojów pozostają w stanie równowagi biologicznej [17]. Pożyteczna mikroflora konkurując o miejsce bytowania, substancje odżywcze, a także poprzez produkcję bakteriocydną zapobiega rozwojowi bakterii potencjalnie chorobotwórczych, w wyniku czego w układzie pokarmowym tworzy się homeostaza. W warunkach prawidłowych, symbiotyczne bakterie odpowiadają także za produkcję substancji odżywczych wykorzystywanych później przez organizm gospodarza oraz za produkcję krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (SCFA). SCFA powstają w wyniku fermentacji błonnika pokarmowego przy udziale jelitowych bakterii beztlenowych – odgrywają istotną rolę jako składnik odżywczy dla nabłonka ściany jelita grubego, utrzymują wewnątrzkomórkowe pH, wpływają na ciśnienie tętnicze oraz wykazują działanie przeciwzapalne i przeciwnowotworowe. Dzięki SCFA możliwa jest także złożona komunikacja pomiędzy mikrobiota a układem odpornościowym człowieka [3]. Do innych korzystnych funkcji mikroflory

jelitowej należą: synteza witamin, metabolizm kwasów żółciowych oraz utrzymanie integralności bariery jelitowej, co zapobiega wnikaniu do krwiobiegu drobnoustrojów patogennych [17].

Mikroflora jelitowa ulega bardzo dużej zmienności w wyniku stosowania pewnych leków, między innymi antybiotyków, inhibitorów pompy protonowej, czy glikokortykosteroidów. Na skład mikroflory istotny wpływ ma także dieta uboga w błonnik czy nadmierna higiena [17].

Zaburzenia ilościowe i jakościowe w składzie mikrobiota jelitowych obserwuje się powszechnie w przewlekłej chorobie nerek (PChN). W tej grupie pacjentów dochodzi do nadmiernego rozwoju bakterii proteolitycznych, które w procesie fermentacji rozkładają białka do potencjalnie toksycznych metabolitów, między innymi: siarczanu indoksyłu (IS), tlenku trimetyloaminy (TMAO), siarczanu p-krezolu (PCS). Toksyny uremiczne odpowiadają za progresję choroby nerek, nasilenie stresu oksydacyjnego i rozwój powikłań, głównie pod postacią chorób sercowo-naczyniowych. Jednocześnie, w PChN zmniejsza się ilość bakterii produkujących korzystne dla organizmu człowieka SCFA [3,8].

Nadmierna przepuszczalność bariery jelitowej obserwowana u pacjentów z PChN umożliwia translokację produktów bakteryjnych oraz samych bakterii przez ścianę jelita do krwiobiegu i ich kumulację w organizmie. Etiologia tego zjawiska jest złożona – uważa się, że na zaburzenie działania bariery jelitowej wpływ ma upośledzone funkcjonowanie połączeń typu *tight-junctions* oraz systemu transporterów błonowych. U chorych z PChN udowodniono zmniejszenie ilości białek przez- i wewnątrzłonowych, głównie zonuliny (ZO-1), okludyny i kładyny 1 stanowiących składową *tight-junctions* [18]. W wyniku produkcji endotoksyn przez dysbiotyczne mikrobiota dochodzi także do hamowania aktywności transporterów przezłonowych [19].

Zaburzenia w składzie i funkcji mikrobiota jelitowych mogą pełnić rolę w patogenezie nefropatii IgA. Uważa się, że nawracające i przewlekłe infekcje bakteryjne stymulują błonę śluzówkową do produkcji IgA na drodze T- zależnej [8]. Co więcej, udowodniono zależność pomiędzy ekspozycją na bakteryjne lipopolisacharydy (LPS) a produkcją ubogogalaktozylowanego IgA. W badaniu Qin i wsp. wykazano, że LPS aktywuje TLR4 w obwodowych limfocytach B pacjentów z rozpoznaną IgAN, co w wyniku szeregu przemian molekularnych i biochemicznych doprowadza do hamowania aktywności galaktozylotransferazy i redukcji galaktozylacji IgA [20].

Skład mikrobiota charakterystyczny dla IgAN nie został jak do tej pory dobrze poznany. W 2014 roku opublikowano wyniki badania na małej grupie chorych, w którym porównano skład mikroflory jelitowej pacjentów z nefropatią IgA, z progresją i bez progresji choroby (podział w oparciu o nasilenie białkomoczu oraz funkcję nerek), oraz osób zdrowych [21]. U chorych z nefropatią IgA, zarówno z progresją jak

i bez progresji choroby stwierdzono mniejszą różnorodność flory jelitowej; w tej grupie chorych bakterie z rodzaju *Clostridium*, *Enterococcus*, *Lactobacillus*, *Leuconostoc* i *Bifidobacterium* były istotnie mniej liczne niż w grupie osób zdrowych. Bakterie z rodziny *Streptococcaceae* dominowały w grupie chorych z progresją IgAN. Dokładne ustalenie, które gatunki bakterii mogą wywoływać nefropatię IgA, a które zapobiegają wystąpieniu choroby wymaga dalszych badań na większych populacjach.

Leczenie nefropatii IgA

Aktualne wytyczne KDIGO (2012) dotyczące postępowania leczniczego w nefropatii IgA [22] rekomendują długotrwałe stosowanie leków blokujących oś renina-angiotensyna-aldosteron – inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE-I) lub blokerów receptora angiotensyny (ARB) - u chorych z białkomoczem dobowym przekraczającym 1 g w dawkach zależnych od ciśnienia tętniczego i tolerancji chorego; sugeruje się także leczenie blokerami RAA u chorych z białkomoczem 0,5-1 g/dobę. 6-miesięczny kurs sterydoterapii ogólnoustrojowej przeznaczony jest dla pacjentów z IgAN, u których optymalne leczenie ograniczające białkomocz (trwające min. 3-6 miesięcy) jest nieskuteczne, a GFR utrzymuje się >50 ml/min/1,73m². Leczenie cyklofosfamidem zarezerwowane jest dla pacjentów z gwałtownie postępującym kłębuszkowym zapaleniem nerek z półksiężycami. W leczeniu wspomagającym u chorych z utrzymującym się białkomoczem > 1g/dobę pomimo stosowania blokady RAA rekomenduje się przyjmowanie kwasów omega-3.

Kolejną opcją terapeutyczną w leczeniu nefropatii IgA jest stosowanie mykofenolanu mofetilu (MMF). W leczeniu pacjentów z nefropatią IgA mykofenolan mofetilu jest bardziej skuteczny niż placebo oraz może mieć zbliżoną skuteczność, a w przypadku populacji azjatyckiej - nawet większą, względem innych leków immunosupresyjnych w zakresie indukcji remisji nerkowej u pacjentów z nefropatią IgA przy akceptowalnym ryzyku zdarzeń niepożądanych. Odnaleziono dowody wskazujące, że MMF jest skuteczny w redukcji poziomu białkomoczu, podobnie jak azatiopryna, leflunomid i cyklofosfamid [24]. W opracowaniu Yang 2018 wskazano jednak, że w zakresie redukcji białkomoczu, jak również w utrzymaniu długookresowej ochrony nerek, skuteczniejsze od MMF są inhibitory układu renina-angiotensyna i leki steroidowe [25].

Coraz większą wagę przykłada się do badań nad celowaną immunosupresją w leczeniu nefropatii IgA. Lepsze poznanie roli jaką odgrywa przewód pokarmowy w patogenezie IgAN prowadzi do poszukiwania celowanych terapii oddziałujących na błonę śluzówkową jelita. W ostatnim czasie opublikowano wyniki badania fazy IIb dotyczącego zastosowania doustnego budezonidu w IgAN [23]. Budezonid to doustny glikokortykosteroid, który uwalniany jest równomiernie w całym jelicie grubym i charakteryzuje się

prawie 90-procentowym efektem pierwszego przejścia przez wątrobę z wytworzeniem nieaktywnych metabolitów, co sprawia, że jego niepożądane działania ogólnoustrojowe są znacznie mniej wyrażone niż w przypadku innych GKS. W pilotażowym badaniu okazał się skuteczny w redukcji białkomoczu w IgAN. Obecnie toczy się w Europie badanie kliniczne fazy II b o akronimie NEFIGAN. W tym badaniu, 6-miesięczne przyjmowanie budesonidu w dawce 16mg/dziennie w połączeniu z optymalną blokadą RAA wiązało się z redukcją białkomoczu i stabilizacją eGFR w porównaniu z placebo.

Podsumowanie

W ostatnich latach postuluje się znaczący wpływ jelit na homeostazę ludzkiego organizmu. Uważa się, że zaburzenia w funkcjonowaniu bariery jelitowej, nieprawidłowa reakcja na mikroflorę jelitową i antygeny pokarmowe aktywuje GALT do produkcji ubogogalaktozylowanych polimerowych IgA1, które odkładając się w kłębuszkach nerkowych wywołują nefropatię IgA. Dalsze badania nad składem mikrobiota i integralnością bariery jelitowej niewątpliwie pozwolą lepiej poznać patomechanizm nefropatii IgA i wyznaczą nowe schematy leczenia. Być może w przyszłości pojawią się nowe rekomendacje leczenia IgAN uwzględniające zalecenia żywieniowe i sterydoterapię miejscową, zwłaszcza w grupie chorych w początkowych stadiach choroby, którzy nie kwalifikują się jeszcze do leczenia ogólnoustrojowego.

Piśmiennictwo

- Berger J, Hinglais N: Intercapillary deposits of IgA-IgG. *J Urol Nephrol (Paris)*. 1968; 74: 694-695.
- Wyatt RJ, Julian BA: IgA nephropathy. *N Engl J Med*. 2013; 368: 2402-2414.
- Han L, Fang X, He Y, Ruan XZ: ISN Forefronts Symposium 2015: IgA Nephropathy, the Gut Microbiota, and Gut-Kidney Crosstalk. *Kidney Int Rep*. 2016; 1: 189-196.
- Durlík M, Perkowska-Ptasińska A: Nefropatia IgA. *Nefrol.Dial.Pol.* 2016; 20: 54-61.
- Knoppova B, Reily C, Maillard N, V. Rizk D, Moldoveanu Z. et al: The Origin and activities of IgA1- containing immune complexes in IgA nephropathy. *Front Immunol*. 2016; 7: 117.
- Kiryuk K, Li Y, Scolari F, Sanna-Cherchi S, Choi M. et al: Discovery of new risk loci for IgA nephropathy implicates genes involved in immunity against intestinal pathogens. *Nat Genet*. 2014; 46: 1187-1196.
- Coppo R: The intestine-renal connection in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transpl*. 2015; 30: 360-366.
- Chen YY, Chen DQ, Chen L, Liu JR, Vaziri ND. et al: Microbiome-metabolome reveals the contribution of gut-kidney axis on kidney disease. *J Transl Med*. 2019; 17: 5.
- Coppo R: The gut-kidney axis in IgA nephropathy: role of microbiota and diet on genetic predisposition. *Pediatr Nephrol*. 2018; 33: 53-61.
- Papista C, Lechner S, Ben Mkaddem S, LeSantang MB, Abbad L. et al: Gluten exacerbates IgA nephropathy in humanized mice through gliadin-CD89 interaction. *Kidney Int*. 2015; 88: 276-285.
- Kovács T, Mette H, Per B, Kun L, Schmelczler M. et al: Relationship between intestinal permeability and antibodies against food antigens in IgA nephropathy. *Orv Hetil*. 1996; 137: 65-69.
- Welander A, Sundelin B, Fored M, Ludvigsson JF: Increased risk of IgA nephropathy among individuals with celiac disease. *J Clin Gastroenterol*. 2013; 47: 678-683.
- Collin P, Syrjanen J, Partanen J, Pasternack A, Kaukinen K, Mustonen J: Celiac disease and HLA DQ in patients with IgA nephropathy. *Am J Gastroenterol*. 2002; 97: 2572-2576.
- Ambruzs JM, Walker PD, Larsen CP: The histopathologic spectrum of kidney biopsies in patients with inflammatory bowel disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014; 9: 265-270.
- Tojo R, Suarez A, Clemente MG, de los Reyes-Gavilan CG, Margolles A. et al: Intestinal microbiota in health and disease: role of bifidobacteria in gut homeostasis. *World J Gastroenterol*. 2014; 20: 151-163.
- Hooper LV, Gordon JI: Commensal host-bacterial relationships in the gut. *Science* 2001; 292: 1115-1118.
- Guldris SC, Parra EG, Amenós AC: Gut microbiota in chronic kidney disease. *Nefrology* 2017; 37: 9-19.
- Vaziri ND, Goshtasbi N, Yuan J, Jellbauer S, Moradi H. et al: Uremic plasma impairs barrier function and depletes the tight junction protein constituents of intestinal epithelium. *Am J Nephrol*. 2012; 36: 438-443.
- Liu B, Luo F, Luo X, Duan S, Gong Z, Peng J: Metabolic enzyme system and transport pathways in chronic kidney diseases. *Curr Drug Metab*. 2018; 19: 568-576.
- Qin W, Zhong X, Fan JM, Zhang YJ, Liu XR, Ma XY: External suppression causes the low expression of the Cosmc gene in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2008; 23: 1608-1614.
- De Angelis M, Montemurno E, Piccolo M, Vannini L, Lauriero G. et al: Microbiota and metabolome associated with immunoglobulin A nephropathy (IgAN). *PLoS One*. 2014; 9(6): e99006.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int. Suppl*. 2012; 2: 139-274.
- Fellström BC, Barratt J, Cook H, Coppo R, Feehally J. et al: Targeted-release budesonide versus placebo in patients with IgA nephropathy (NEFIGAN): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet* 2001; 389: 2117-2127.
- Zheng: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa MMF w leczeniu IgAN. Synteza wyników: jakościowa i ilościowa. Wyszukiwanie: Medline, Embase, CCRCT(do października 2017) Źródło finansowania: National Natural Science Foundation of China 2018.
- Yang: Porównanie skuteczności względnej i bezpieczeństwa różnych interwencji stosowanych w leczeniu IgAN z białkomoczem powyżej 1g/d poprzez wykorzystanie metaanalizy sieciowej. Synteza wyników: jakościowa i ilościowa. Wyszukiwanie: Medline, Embase, CCRCT, Chinese Biomedical Database (do sierpnia 2017) Źródło finansowania: National Natural Science Foundation of China 2018.