

СОВРЕМЕННАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ, ФАКТОРЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ, ЛЕЧЕНИЕ И ИСХОДЫ ПЕРВИЧНЫХ МЕЗАНГИОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ НЕФРИТОВ

Ольга Николаевна Сигитова*, Таисия Юрьевна Ким, Розалия Радиковна Шарипова

Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия

Поступила 11.05.2017; принята в печать 23.06.2017.

Реферат

DOI: 10.17750/KMJ2017-784

Выбор лечения мезангиопролиферативных гломерулонефритов (постинфекционного, иммуноглобулиновых А, G и M нефритов) осуществляют с позиции достижения ремиссии, замедления прогрессирования и снижения риска рецидивов гломерулонефрита. Эффективность воздействия на этиологический фактор дискуссионна: ассоциированный с инфекциями гломерулонефрит обычно разрешается после их устранения; у отдельных пациентов удаётся достичь ремиссии иммуноглобулинового А нефрита при упорном антимикробном лечении очаговой инфекции, но хирургическое удаление очага — тонзиллэктомия — не влияет на отдалённый прогноз, поэтому она не рекомендована. При иммуноглобулиновом А нефрите лечение преднизолоном внутрь до 4 мес, иногда в сочетании с циклофосфамидом (циклофосфаном), снижает вероятность его рецидивов. При невысоком риске прогрессирования иммуноглобулинового А нефрита с протеинурией менее 1 г/сут показана длительная терапия ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента или блокаторами рецепторов к ангиотензину с назначением максимально переносимых доз при протеинурии более 1 г/сут. Также назначают приём рыбьего жира 3 г/сут длительностью до 2 лет. При сохранении протеинурии более 1 г/сут в течение 3–6 мес показаны глюкокортикоиды в течение 6 мес. При лёгком нарушении функции почек назначают глюкокортикоиды внутрь или пульс-терапию высокими дозами внутривенно и поддерживающую терапию низкими дозами внутрь. Иммуносупрессивная терапия — циклофосфамид, циклоспорин, азатиоприн, микофенолата мофетил — в комбинации с глюкокортикоидами показана при быстрой потере функции почек или массивной/умеренной протеинурии. При минимальной протеинурии проведение иммуносупрессивной терапии считают необоснованным. Применение иммуноглобулина для внутривенного введения при иммуноглобулиновом А нефрите с точки зрения меньшего токсического эффекта возможно только в качестве индукционной терапии. В настоящее время нет клинических рекомендаций по лечению иммуноглобулинового М нефрита, при нефротическом синдроме препаратами первого ряда служат глюкокортикоиды. Есть единичные исследования применения циклофосфамида, микофенолата мофетила, циклоспорина с достижением ремиссии при частых рецидивах нефротического синдрома или резистентности к глюкокортикоидам. Описаны случаи лечения иммуноглобулинового М нефрита ритуксимабом с положительным результатом. Эффективность лечения иммуноглобулинового G нефрита менее изучена, выбор лечения аналогичен таковому при иммуноглобулиновых А и M нефритах.

Ключевые слова: первичные мезангиопролиферативные нефриты, классификация, лечение, исходы.

MODERN CLASSIFICATION, PROGRESSION FACTORS, TREATMENT AND OUTCOMES OF PRIMARY MESANGIAL PROLIFERATIVE GLOMERULONEPHRITIS

O.N. Sigitova, T.Yu. Kim, R.R. Sharipova

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

The choice of treatment of mesangial proliferative glomerulonephritis (post-infection, immunoglobulin A, G and M nephritis) is performed taking into account the remission achievement, slowing of progression and reduction of the risk of recurrences of glomerulonephritis. The efficiency of etiologic factor removing is debatable: glomerulonephritis associated with infections usually resolves after their elimination; individual patients achieve immunoglobulin A nephritis remission with persistent antimicrobial treatment of focal infection, but surgical removal of the focus (tonsillectomy) does not affect the long-term prognosis, therefore it is not recommended. Treatment of immunoglobulin A nephritis with oral prednisone for up to 4 months, sometimes in combination with cyclophosphamide (cyclophosphane), reduces the likelihood of its relapse. At low risk of progression of immunoglobulin A nephritis with proteinuria less than 1 g/day, long-term therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers is indicated with administration of maximum tolerated doses for proteinuria more than 1 g/day. Also fish oil 3 g/day is administered for up to 2 years. If proteinuria more than 1 g/day persists for 3–6 months, corticosteroids are recommended for 6 months. With mild renal dysfunction, corticosteroids are prescribed orally or in pulse-therapy with high doses intravenously and maintenance therapy with low doses orally. Immunosuppressive therapy — cyclophosphamide, cyclosporine, azathioprine, mycophenolate mofetil — in combination with corticosteroids is indicated in rapid loss of renal function or massive/moderate proteinuria. In minimal proteinuria immunosuppressive therapy is considered to be unreasonable. Use of intravenous immunoglobulin for immunoglobulin A nephritis from the point of view of lesser toxic effect is possible only as the induction therapy. Currently, there are no clinical recommendations for the treatment of immunoglobulin M nephritis, in case of nephrotic syndrome, corticosteroids are the drugs of the 1st line. There are isolated studies of the use of cyclophosphamide, mycophenolate mofetil, and cyclosporine, with the achievement of remission in frequent relapses of nephrotic syndrome or steroid drug resistance. The cases of immunoglobulin M nephritis treated with rituximab with a positive effect are described. The effectiveness of immunoglobulin G nephritis treatment is less studied, the choice of treatment is similar to that of immunoglobulin A and M nephritis.

Keywords: primary mesangial proliferative nephritis, classification, treatment, outcomes.

Хронический гломерулонефрит (ХГН), согласно регистру ERA-EDTA, в 14% случаев становится причиной терминальной почечной недостаточности в странах Европы [1], а по данным регистра Российского диализного общества за 2013 г. среди больных, получающих лечение программным гемодиализом, ХГН занимает первое место в структуре причин почечной недостаточности [2]. Наиболее распространённая морфологическая форма гломерулонефритов (ГН) — мезангиопролиферативный ГН (МезПГН) [3], частота его выявления варьирует от 35,9% [4] до 67–68% [5].

В группу первичных МезПГН входят постинфекционный ГН, в том числе постстрептококковый; ГН с преимущественным отложением в клубочках иммуноглобулина (Ig) класса А — IgA-нефрит (болезнь Берже, IgA-нефропатия) с отложением С3-компонента комплемента [6].

Ряд авторов выделяют, кроме того, МезПГН с отложением IgG (IgG-нефрит) и с отложением IgM (IgM-нефрит). IgG-нефрит является наиболее редким из всех первичных МезПГН, встречается при вторичных ГН, включая волчаночный [7], нередко в сочетании с мезангиокапиллярным нефритом [8] и при IgA-нефрите, особенно с отложением IgG₁, IgG₃ — до 40% [9]. Клинические и морфологические особенности МезПГН с преимущественным отложением IgM и IgG подробно определены, и существование их как отдельных нозологических форм остаётся под вопросом.

Частота IgA-нефрита в структуре ГН варьирует в зависимости от географического региона: от 10–20% в США и Европе до 40–45% в странах Азии [10]. IgM-нефрит встречается реже — 2–5% общего числа всех случаев ГН [11, 12], а в общей популяции — около 0,3 случая на 1 млн населения [12].

IgG-нефрит — самая редкая форма [13], первые сообщения о нём были представлены в 1993 г. В статье было описано шесть случаев первичного ГН с преобладанием отложений IgG в мезангии. На основе обзора 1116 почечных биопсий при первичном ГН, проведённых в период между 1977 и 1990 гг., появились публикации Sato и соавт. [14], позже — Yoshikawa и соавт. [15].

Нефрит, ассоциированный с инфекциями, — очаговый или диффузный, обычно разрешается после их устранения. При эпидемических постстрептококковых острых ГН более 95% детей и взрослых выздоравливают в течение 3–6 мес, при спорадических — лишь 60%. При постстрептококковом ГН после исчезновения инфекции нормализация уровня комплемента происходит в течение 6 нед, гематурия исчезает за 3–6 мес, микрогематурия может сохраняться до 1 года. Восстановление диуреза происходит в 1-ю неделю, нормализация содержания креатинина — через 3–4 нед. Протеинурия (ПУ) снижается мед-

леннее, может сохраняться в течение 6 мес или более после исчезновения гематурии. Рецидивы не характерны для постстрептококкового ГН [16].

При IgA-нефрите исход в хроническую болезнь почек регистрируют в 30–50% случаев. Течение МезПГН относительно благоприятное: 10-летняя выживаемость по данным одних авторов [17] составляет 80–90%, других — 64% [18]; 20-летняя — около 50%. Прогностически неблагоприятные факторы, влияющие на выживаемость, — пожилой возраст, выраженная ПУ, артериальная гипертензия и наличие полулуний или сегментарного склероза при биопсии почки [19, 20].

Исследований о влиянии первичной профилактики на развитие ГН, отдалённый прогноз и почечную выживаемость недостаточно. Антибактериальное лечение больных фарингитом и контактных, начатое в течение первых 36 ч, позволяет добиться отрицательных результатов бактериологического посева и может предотвратить (но не всегда) развитие нефрита [16].

Эффективность воздействия на этиологический фактор (инфекция, опухоли, лекарственные средства) в достижении ремиссии или снижении частоты рецидивов ХГН в контролируемых исследованиях изучена недостаточно. У отдельных пациентов при чёткой зависимости рецидивов ХГН от обострения очаговой инфекции может быть принято решение об удалении очага (тонзиллярных миндалин или опухоли), однако данные меры ускоряют достижение ремиссии, но не влияют на отдалённый прогноз [21].

Эффективность тонзиллэктомии в плане улучшения исходов при IgA-нефрите остаётся дискуссионной. У отдельных пациентов удаётся достичь ремиссии при упорном антимикробном лечении очаговой инфекции, в частности фарингита или тонзиллита, нередко имеющих рецидивирующее или персистирующее течение [21]. У некоторых пациентов после тонзиллэктомии отмечают уменьшение макрогематурии [22] при отсутствии замедления прогрессирования заболевания [23]. При этом положительный эффект возможен при тонзиллэктомии в сочетании с пульс-терапией глюкокортикоидами (ГК) [24] при хронической болезни почек 1–2-й стадии, с ПУ <1 г/сут [25] и ≥1 г/сут [26].

В то же время у пациентов с прогрессирующим заболеванием или почечной недостаточностью тонзиллэктомия может вызвать острое почечное повреждение с необратимым нарушением функций почек [24]. KDIGO¹ (2012) предлагает не проводить тонзиллэктомию при IgA-нефрите [27].

Устранение хронических инфекций при развившемся ГН способствует более быстрому разрешению нефрита. При наличии у больного ГН инфекционного заболевания или очага инфекции назначают антибиотики в течение 5–10 дней

¹KDIGO (от англ. Kidney Disease: Improving Global Outcomes) — Инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек.

в средних терапевтических дозах. При стрептококковой инфекции используют β -лактамы, при аллергии на β -лактамы — макролиды [16].

При ассоциированном с гепатитом С нефрите применяют рибавирин и препараты интерферона, в том числе и для пациентов, находящихся на гемодиализе; с гепатитом В — интерферон альфа или аналоги нуклеозидов [28], при сочетании с криоглобулинемией и нефротическим синдромом — плазмаферез, ритуксимаб или циклофосфамид (ЦФ) в сочетании с метилпреднизолоном внутривенно и противовирусной терапией; при ГН с ВИЧ-инфекцией — антиретровирусную терапию, с паразитами — противопаразитарное лечение [27].

Наиболее сложной проблемой остаётся вторичная профилактика рецидивов, клинические рекомендации существуют только для отдельных ГН. Так, при IgA-нефрите лечение преднизолоном внутрь до 4 мес, иногда в сочетании с ЦФ (циклофосфаном), снижает вероятность рецидивов нефротического синдрома.

Иммуносупрессивная терапия (ИТ) — один из столпов лечения МезПГН, однако её роль в профилактике рецидивов и замедлении прогрессирования ГН не совсем ясна, и, как показывает метаанализ последних лет, в этой сфере нет значительных успехов. Существует ощутимый недостаток больших рандомизированных контролируемых исследований, которые могли бы пролить свет на ряд вопросов, например как назначать ИТ при медленно прогрессирующем течении заболевания или какова тактика дальнейшей ИТ, если нет ответа на монотерапию ГК.

Особое место в оценке прогноза занимает изучение факторов прогрессирования [29]. Не вызывает сомнения влияние на течение МезПГН активности заболевания. Так, у пациентов, которые достигают ремиссии, функции почек сохраняют без отрицательной динамики весь период наблюдения, в то время как у больных без клинической ремиссии расчётная почечная выживаемость за 10 лет составляет 79% [24].

Из предикторов прогрессирования МезПГН в настоящее время доказанными считают исходное снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), суточную ПУ выше 0,5–1,0 г/сут [30], артериальную гипертензию, избыточное потребление с пищей белка. Мало исследований о роли курения [31], гиперурикемии [32], избыточного потребления поваренной соли, гиперлипидемии, ожирения, регулярного приёма анальгетиков и нестероидных противовоспалительных средств. Не исключено, что на развитие заболевания могут влиять конституциональные факторы и особенности лечения [33].

О влиянии гематурии на прогрессирование ХГН данные противоречивы. По мнению одних авторов, макрогематурия не оказывала влияния на прогноз при IgA-нефропатии [24]. В то же время в других публикациях указано, что гематурия более 50 эритроцитов в поле зрения ухудшает прогноз, ещё больше его ухудшает макро-

гематурия [18]. Аналогичные данные получены и при IgA-нефрите [34].

Ещё одним негативным фактором, влияющим на прогноз ХГН, является возраст [35]. Его отрицательное влияние выявлено и при МезПГН [36]. Однако в одних публикациях прогностически неблагоприятным был возраст после 40 лет [36], в других — после 60 лет [37].

Основой для выбора лечения ХГН в настоящее время служат рекомендации KDIGO [27] и клинические рекомендации Ассоциации нефрологов России и Научного общества нефрологов, утверждённые в 2014 г. [10], однако относительно МезПГН они ограничены только IgA-нефритом.

Лечение МезПГН с преимущественным отложением IgA определяется в зависимости от активности и прогрессирования заболевания. IgA-нефрит является, как правило, прогрессирующим заболеванием, даже у пациентов с благоприятным течением.

Больным с невысоким риском прогрессирования поражения почек без снижения СКФ показана длительная терапия ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) или блокаторами рецепторов к ангиотензину (БРА), при дислипидемии — коррекция липидных нарушений согласно рекомендациям для пациентов с хронической болезнью почек, рыбий жир [10, 27].

При прогрессировании IgA-нефрита или риске ухудшения функций почек назначают ИАПФ и БРА для снижения внутривисочечного давления и предупреждения интерстициального склероза [38], а также для снижения ПУ даже у нормотензивных пациентов [39].

ПУ — сильнейший самостоятельный прогностический фактор прогрессирования, в больших многоцентровых исследованиях [40] подтверждён её «дозозависимый» эффект. О роли отрицательного влияния массивной ПУ на течение ХГН существует большее количество сообщений [41], в то время как о негативном влиянии умеренной ПУ — только отдельные сообщения [18].

У пациентов с экскрецией белка с мочой более 1,0 г/сут риск достижения терминальной почечной недостаточности в 46 раз выше, чем у пациентов с ПУ менее 0,5 г/сут. Кроме того, риск снижения СКФ у пациентов с минимальной ПУ менее 0,5 г/сут ниже, чем у пациентов с ПУ от 0,5 до 1,0 г/сут [42]. Однако порог ПУ для риска прогрессирования заболевания почек у взрослых остаётся неопределённым.

У части пациентов с отсутствием ПУ или с минимальной ПУ (от 0,5 до 1,0 г/сут), с низким риском прогрессирования, по крайней мере в краткосрочной перспективе [43], может увеличиться экскреция белка с мочой и развиться почечная недостаточность в долгосрочной перспективе [20, 44]. У этих пациентов в конечном счёте развивается почечная недостаточность, несмотря на то обстоятельство, что у них был

низкий риск прогрессирования [30]. Эти результаты показывают, что клинические признаки, известные как «благоприятные» для ПУ менее 1,0 г/сут с нормальной функцией почек и отсутствием артериальной гипертензии, не всегда указывают на благоприятное или доброкачественное течение ГН. По этой причине в лечении МезПГН снижение ПУ имеет жизненно важное значение, даже если экскреция белка только 0,5–1,0 г/сут.

При IgA-нефрите при ПУ менее 1 г/сут показано длительное лечение ИАПФ или БРА с назначением максимально переносимых доз при ПУ более 1 г/сут. При сохранении ПУ более 1 г/сут в течение 3–6 мес пациентам со СКФ >50 мл/мин показаны ГК в течение 6 мес, но отсутствуют рекомендации о предпочтительных режимах дозирования. ГК показали хорошие результаты во всех исследованиях при стабильно протекающем IgA-нефрите [45, 46].

При сохранении ПУ более 1 г/сут, несмотря на 3–6 мес оптимального применения ИАПФ/БРА и контроль артериального давления, показан рыбий жир (приём 3 г/сут длительностью до 2 лет), который замедляет снижение почечных функций. При этом оптимальным целевым уровнем артериального давления при ПУ <1 г/сут считают <130/80 мм рт.ст., а при ПУ >1 г/сут — <125/75 мм рт.ст. KDIGO не рекомендует использовать дигипиридабол и дезагреганты при IgA-нефрите [27].

В крупных рандомизированных исследованиях высокие дозы внутривенных пульсов ГК и поддерживающая терапия низкими дозами ГК внутрь значительно снижали ПУ и риск почечной недостаточности у пациентов с лёгким нарушением функций почек [45, 47]. Недавно опубликованные ретроспективные исследования также продемонстрировали, что применение ГК в дополнение к ИАПФ или БРА значительно увеличивает почечную выживаемость по сравнению с монотерапией ИАПФ и БРА [46]. ГК проявляют противовоспалительное действие, но вызывают апоптоз при длительном использовании [46, 47]. Эти режимы терапии показали хорошую выживаемость при лечении пациентов по сравнению с больными, получавшими только ИАПФ и БРА [46, 48].

Пациентам с быстрой потерей функций почек ИТ необходима для выживания почки. ИТ даёт преимущества, так как действует на несколько звеньев патогенеза, но всегда следует учитывать её токсические эффекты. Целевые Т-клеточные препараты, например циклоспорин, могут уменьшить ПУ в комбинации с ГК посредством клубочковой вазоконстрикции, но они ухудшают клубочковую фильтрацию [49].

ЦФ служит мощным цитотоксическим агентом, ингибирует Т- и В-лимфоциты, но его длительное применение ограничено из-за высокой токсичности [50], однако несмотря на его побочные действия, терапия ЦФ необходима [51].

В рандомизированных контролируемых

исследованиях ЦФ назначали внутрь 1,5 мг/кг в день со снижением дозы до 50 мг в течение 3 мес, чтобы избежать тяжёлой лейкопении, анемии и тромбоцитопении или других побочных эффектов, с ориентировочной суммарной дозой 9 г [51]. Непрерывное пероральное применение ЦФ нужно контролировать еженедельно, так как описаны тяжёлые случаи лейкопении [48]. Пульс-терапия ЦФ показала лучшие результаты в отношении безопасности и меньшей токсичности [50, 52].

Есть публикации, в которых показан положительный эффект применения ЦФ при IgA-нефрите [53]. Споры, возникающие по поводу ИТ при IgA-нефрите, обусловлены скептицизмом по поводу ожидаемых результатов лечения и возможных побочных эффектов ИТ [54]. Если наличие массивной ПУ более 3 г/сут считают обоснованием назначения ИТ в большинстве публикаций [51], то при умеренной ПУ более 1 г/сут только отдельные авторы рекомендуют ИТ [55], а при ПУ менее 1 г/сут проведение ИТ считают необоснованным [56].

В исследовании «STOP-IgAN» в течение 6 мес пациенты с лёгкой степенью снижения СКФ без признаков прогрессирования и с ПУ получали поддерживающую терапию ИАПФ и БРА. Далее пациенты с сохраняющейся ПУ >1 г/сут были разделены на две группы: продолжающих приём ИАПФ и БРА и получающих ИТ — ЦФ внутрь и пульсы ГК.

Исходная СКФ в группах составляла соответственно 57/61 мл/мин. Через 36 мес убыль СКФ составила соответственно –4,7/–4,2 мл/мин на 1,73 м² при темпах снижения СКФ соответственно 1,6/1,4 мл/мин на 1,73 м² в год и конечной ПУ 1,6/1,8 г/сут. Как видно, ЦФ и высокие дозы пульсов ГК продемонстрировали более значительное воздействие на ПУ и темпы снижения СКФ у пациентов с ПУ >1 г/сут по сравнению с ИАПФ и БРА [48].

Это исследование имеет спорные суждения по дизайну исследования и отсутствию информации о ΔСКФ до начала и после терапии, критериев включения, времени наблюдения (3 года) и отсутствию почечной гистологии [6, 57]. Очевидно, что ЦФ и ГК не замедляют потерю почечных функций, и у пациентов с IgA-нефритом следует ограничить их назначение при сниженной СКФ.

В качестве альтернативы ЦФ при прогрессирующей IgA-нефропатии беременным и женщинам детородного возраста назначали Ig для внутривенного введения — с точки зрения наименьшего токсического эффекта [57–59]. Однако средняя выживаемость при использовании внутривенного Ig в исследовании Kaplan–Meier была только 4,7 года — по сравнению 10,5 года при лечении ЦФ/микофенолата мофетилом. Снижение почечной функции зарегистрировано и при более длительном — 3-летнем лечении внутривенным Ig [58, 59], поэтому авторы считают, что внутривенный Ig может быть рекомендован только в качестве индукционной терапии в течение 6 мес.

Эффективность лечения ЦФ в комбинации с ГК была доказана в нескольких исследованиях по IgA-нефриту с прогрессирующей нефропатией [48, 51]. У пациентов с непрогрессирующей IgA-нефропатией после пульсов ГК и лечения азатиоприном (1,5 мг/кг в сутки) в течение 6 мес не было преимуществ по сравнению с монотерапией ГК, но после 5-летнего наблюдения терапия дала благоприятные результаты, хотя было больше побочных эффектов [47, 48]. Другие авторы считают, что таким пациентам необходима терапия ГК или микофенолата мофетиллом в комбинации с преднизолоном [58, 59].

Существует концепция последовательной терапии: сначала активная (агрессивная) терапия, затем поддерживающая терапия, которая обеспечивает безопасность с низким риском токсичности. Такая терапия уже была введена при лечении волчаночного нефрита [44]; ГН, ассоциированного с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами [60], и других аутоиммунных заболеваний.

При IgA-нефропатии последовательная терапия была использована в двух рандомизированных клинических исследованиях и нескольких других исследованиях [47, 51, 58, 59]. В обоих рандомизированных клинических исследованиях высокая доза перорального преднизолона 40 мг/сут более 3 мес сопровождалась поддерживающей терапией ИАПФ и БРА более 3 мес и преднизолоном 0,5 мг/кг в сутки в альтернирующем режиме.

В отличие от [47] в исследование [51] включены пациенты с умеренной и тяжёлой почечной недостаточностью. В исследовании [51] назначали преднизолон внутрь 40 мг/сут с постепенным снижением до 10 мг к 2 годам в комбинации с ЦФ 1,5 мг/кг в сутки в течение 3 мес, в последующем азатиоприн 1,5 мг/кг в сутки в течение 2 лет. Контрольная группа получала только поддерживающую терапию ИАПФ и БРА. Почечная выживаемость показала значительно лучшую сохранность СКФ в группе ИТ в течение 5 лет (72% в сравнении с 6%).

В рандомизированном клиническом исследовании [47] пациенты получали пульсы метилпреднизолона 1 г/сут в течение 3 дней, через 1, 3 и 5 мес к нему добавляли или преднизолон внутрь 0,5 мг/кг, или азатиоприн 1,5 мг/кг в сутки в течение 6 мес. Контрольная группа получала только поддерживающую терапию. В итоге у леченых значительно уменьшалась ПУ с 2,0 до 1,07 г/сут ($p < 0,001$) в период наблюдения, без разницы между группами, но чаще были побочные эффекты в группе с азатиоприном. Таким образом, добавление азатиоприна в низкой дозе к ГК в течение 6 мес не даёт дополнительных преимуществ, но может увеличить риск развития побочных эффектов.

В других исследованиях эффективной в плане сохранения функции почек у пациентов с прогрессирующей IgA-нефропатией была терапия, начатая с низких доз ГК (20 мг/сут пред-

низолона) со снижением через каждые 2 нед на 5 мг в день [58, 59].

По данным исследования [59], поддерживающая терапия микофенолата мофетиллом у пациентов с прогрессирующей IgA-нефропатией препятствовала дальнейшей потере почечной функции, снижая Δ СКФ с $-0,4$ до $-0,1$ мл/мин в месяц и уменьшая ПУ с 1,0 до 0,6 г/л. Полный эффект в отношении функций почек зарегистрирован после 6-месячного курса, а в отношении снижения ПУ — после 5 мес.

Поддерживающая терапия микофенолата мофетиллом и низкими дозами ГК оказалась равнозначной по клиническому исходу при лечении ЦФ или ГК в течение 6 лет, но при одновременном снижении побочных эффектов и токсичности по сравнению с ЦФ и ГК [44, 58, 59].

Исследования показали, что микофенолата мофетил и лефлуномид хорошо работают в отношении резистентной к ГК (стероидорезистентной) IgA-нефропатии или IgA-нефрита с нефротическим синдромом [61, 62], а адренокортикотропный гормон — в лечении IgA-нефропатии, резистентной к терапии ИАПФ и БРА [63]. В то же время KDIGO (2012) и ряд исследователей не рекомендуют использовать микофенолата мофетил для лечения IgA-нефропатии [27, 64].

В настоящее время нет клинических рекомендаций по лечению МезПГН с преимущественным отложением IgM. Для лечения IgM-нефрита в случае формирования нефротического синдрома препаратами первого ряда служат ГК. Проведены исследования [34, 65–67], по результатам которых выявлено, что у части пациентов нефротический синдром стероидорезистентен, а у 80% — стероидозависим [66]. Методы лечения при нефритическом синдроме не разработаны, обычно применяют режимы терапии в зависимости от морфологической формы, выявленной при биопсии.

Существуют единичные данные по применению цитостатиков при IgM-нефропатии. Основные причины назначения цитостатиков — частые рецидивы нефротического синдрома или стероидорезистентность. Однако такие исследования малочисленны, их недостаточно для углублённого анализа. В частности, в исследовании L.F. Agies и соавт. 3 детей получали ЦФ, 5 — микофенолата мофетил, 1 ребёнок — циклоспорин [65]. В исследовании K. Kapemoto и соавт. 14 детей со стероидорезистентным нефритом получали циклоспорин, и была достигнута частичная или полная ремиссия [68]. Описаны единичные случаи лечения ритуксимабом с положительным эффектом [68].

В настоящее время лечение IgM-нефрита рекомендуют назначать в зависимости от клинической формы ГН. При наличии нефротического синдрома применяют ГК. В случае неэффективности ГК или при частых обострениях ГН рекомендована их комбинация с цитостатиками — ЦФ или циклоспорином. Выбор цитостатика

зависит от морфологических проявлений IgM-нефропатии. При нефритическом или изолированном мочевоом синдроме следует назначать негормональную терапию с ИАПФ и БРА, при нефротическом синдроме — ГК в комбинации с ИАПФ или БРА.

В настоящее время нет убедительных рекомендаций по оптимальному лечению IgG-нефрита. В литературе описано всего несколько десятков случаев этого заболевания.

В исследовании М. Sato и соавт. [14] 6 случаев IgG-нефрита, все больные были женского пола, с гематурией у всех и ПУ у 3 женщин, СКФ была в пределах нормы. Морфологически у всех была выявлена фокально-сегментарная альтерация, а при иммунофлюоресцентном методе у 4 — отложения фракции комплемента С3, у 1 — С1q.

В исследовании N. Yoshikawa и соавт. [15] было представлено 10 случаев IgG-нефропатии у детей. У 4 человек она проявлялась стероидорезистентным нефротическим синдромом, у 6 — ПУ и гематурией; морфологически — С3-депозитами. После терапии СКФ была нормальной во всех случаях, 6 пациентов достигли ремиссии, у 4 наблюдались небольшая ПУ и гематурия.

Е. Fakhougi и соавт. [69] представили 14 пациентов (10 мужчин и 4 женщины) в возрасте 13–47 лет. Артериальная гипертензия присутствовала у 6, нефротический синдром — у 1, микрогематурия — у 11, макрогематурия — у 2 (была связана с острой респираторной вирусной инфекцией). У всех пациентов клиренс креатинина был нормальным. При морфологическом исследовании отложения IgG сочетались с IgG₁, IgG₂, IgG₃. Все пациенты получали терапию ИАПФ и БРА. После 11-летнего наблюдения 4 пациента вышли из-под наблюдения, а из оставшихся 10 пациентов с артериальной гипертензией у 4 больных терминальная почечная недостаточность развилась в течение 3–15 лет после установления диагноза.

Из данных публикаций можно сделать заключение, что течение IgG-нефрита у большинства пациентов весьма спокойное. При выборе терапии следует ориентироваться на его клинические и морфологические проявления.

Подводя итоги, можно сделать вывод, что на данном этапе всё ещё существует ощутимый недостаток больших рандомизированных исследований этой патологии в плане предпочтительного выбора терапии. Выбор оптимальной терапии, позволяющей ускорить достижение ремиссии и замедлить прогрессирование МезПГН, остаётся одной из важнейших проблем нефрологии и нуждается в продолжении исследований. При выборе оптимальной терапии, позволяющей достичь ремиссии и замедлить прогрессирование МезПГН, следует ориентироваться на результаты рандомизированных клинических исследований, отдельных наблюдений и руководствоваться рекомендациями KDIGO и Научного общества и Ассоциации нефрологов России.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int. Suppl.* 2013; 3 (1): 1–150.
2. Бикбов Б.Т., Томила Н.А. Состав больных и показатели качества лечения на заместительной терапии терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 1998–2013 гг. (Отчёт по данным регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества. Часть вторая.) *Нефрол. и диализ.* 2016; 18 (2): 98–164. [Bikbov B.T., Tomilina N.A. The contingent and treatment quality indicators in patients on replacement therapy of end stage renal disease in the Russian Federation in 1998–2013 years. (Report of the Register of renal replacement therapy of the Russian Dialysis Society. Part II.) *Nefrologiya i dializ.* 2016; 18 (2): 98–164. (In Russ.)]
3. Kawasaki Y. The pathogenesis and treatment of IgA nephropathy. *Fukushima J. Med. Sci.* 2008; 54 (2): 43–60. DOI: 10.5387/fms.54.43.
4. Дядык Л.И., Дикштейн Р.Л., Василенко И.В. и др. Клинико-лабораторная характеристика и эффективность глюкокортикоидной терапии больных первичным диффузным мезангиопротролиферативным гломерулонефритом. *Tepan. apr.* 1987; 59 (8): 35–37. [Dyadyk L.I., Dikshteyn R.L., Vasilenko I.V. et al. Clinical and laboratory characteristics and efficacy of glucocorticoid therapy in patients with primary diffuse mesangial proliferative glomerulonephritis. *Terapevticheskiy arkhiv.* 1987; 59 (8): 35–37. (In Russ.)]
5. Шулуто Б.И. Соотношение различных форм первичного гломерулонефрита в современных условиях и их диагностические критерии (опыт работы нефрологического отделения, клинико-морфологический анализ 3000 наблюдений). *Tepan. apr.* 1992; 64 (6): 40–43. [Shulutko B.I. Ratio of different forms of primary glomerulonephritis in modern conditions and their diagnostic criteria (experience of the nephrology department, clinical and morphological analysis of 3000 observations). *Terapevticheskiy arkhiv.* 1992; 64 (6): 40–43. (In Russ.)]
6. Ballardie F.W., Gartside Sand Mallick N.P. Computer prediction of the need for dialysis and transplantation using calculated creatinine clearance. *NP Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)* 1983; 286: 1328–1331. PMID: 6404450.
7. Cameron J.S. Lupus nephritis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1999; 10 (2): 413–424. PMID: 10215343.
8. Chan M.K., Chan K.W., Chan P.C. et al. Adult-onset mesangiocapillary glomerulonephritis: A disease with a poor prognosis. *Q. J. Med.* 1989; 72 (267): 599–607. PMID: 2608879.
9. Aucouturier P., Monteiro R.C., Noel L.H. et al. Glomerular and serum immunoglobulin G subclasses in IgA nephropathy. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1989; 51: 338–347. DOI: 10.1016/0090-1229(89)90032-9.
10. Шилов Е.М., Смирнов А.В., Козловская Н.Л. *Нефрология.* Клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2016; 816 с. [Shilov E.M., Smirnov A.V., Kozlovskaya N.L. *Nefrologiya.* Klinicheskie rekomendatsii. (Nephrology. Clinical guideline.) Moscow: GEOTAR-Media. 2016; 816 p. (In Russ.)]
11. Mubarak M., Naqvi R., Kazi J. et al. Immunoglobulin M nephropathy in adults: A clinicopathological study. *Iran J. Kidney Dis.* 2013; 7 (3): 214–219. PMID: 23689154.
12. Schena F.P. Survey of the Italian registry of renal biopsies. Frequency of the renal diseases for 7 consecutive

- years. The Italian Group of Renal Immunopathology. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1997; 12 (3): 418–426. DOI: 10.1093/ndt/12.3.418.
13. Jalalah S.M. IgG glomerulonephritis: a morphologic study of a rare entity. *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.* 2009; 20 (5): 798–801.
14. Sato M., Kojima H., Nabeshima K. et al. Primary glomerulonephritis with predominant mesangial immunoglobulin G deposits: A distinct entity? *Nephron.* 1993; 64 (1): 122–128. PMID: 8502317.
15. Yoshikawa N., Iijima K., Shimomura M. et al. IgG-associated primary glomerulonephritis in children. *Clin. Nephrol.* 1994; 42 (5): 281–287. PMID: 7851027.
16. Pinto S.W., Sesso R., Vasconcelos E. et al. Follow-up of patients with epidemic poststreptococcal glomerulonephritis. *Am. J. Kidney Dis.* 2001; 38 (2): 249–255. DOI: 10.1053/ajkd.2001.26083.
17. Berthoux F.C., Mohey H., Afiani A. Natural history of primary IgA nephropathy. *Semin. Nephrol.* 2008; 28 (1): 4–9. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2007.10.001.
18. Шилов Е.М., Тареева И.Е., Иванов А.А. и др. Течение и прогноз мезангиопролиферативного гломерулонефрита. *Теран. арх.* 2002; 74 (6): 11–18. [Shilov E.M., Tareeva I.E., Ivanov A.A. et al. The course and prognosis of mesangial proliferative glomerulonephritis. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2002; 74 (6): 11–18. (In Russ.)]
19. D'Amico G. Natural history of idiopathic IgA nephropathy: Role of clinical and histological prognostic factors. *Am. J. Kidney Dis.* 2000; 36 (2): 227–237. DOI: 10.1053/ajkd.2000.8966.
20. Szeto C.C., Lai F.M., To K.F. et al. The natural history of immunoglobulin a nephropathy among patients with hematuria and minimal proteinuria. *Am. J. Med.* 2001; 110 (6): 434–437. DOI: 10.1016/S0002-9343(01)00659-3.
21. Tamura S., Masuda Y., Inokuchi I. et al. Effect of and indication for tonsillectomy in IgA nephropathy. *Acta Otolaryngol.* 1993; 508: 23–28. DOI: 10.3109/00016489309130262.
22. Akagi H., Kosaka M., Hattori K. et al. Long-term results of tonsillectomy as a treatment for IgA nephropathy. *Acta Otolaryngol. Suppl.* 2004; 555: 38–42. PMID: 15768796.
23. Feehally J., Coppo R., Troyanov S. et al. Tonsillectomy in a European cohort of 1,147 patients with IgA nephropathy. *Nephron.* 2016; 132 (1): 15–24. DOI: 10.1159/000441852.
24. Hotta O., Miyazaki M., Furuta T. et al. Tonsillectomy and steroid pulse therapy significantly impact on clinical remission in patients with IgA nephropathy. *Am. J. Kidney Dis.* 2001; 38 (4): 736–743. DOI: 10.1053/ajkd.2001.27690.
25. Hoshino Y., Kaga T., Abe Y. et al. Renal biopsy findings and clinical indicators of patients with hematuria without overt proteinuria. *Clin. Exp. Nephrol.* 2015; 19 (5): 918–924. DOI: 10.1007/s10157-015-1090-6.
26. Hoshino J., Fujii T., Usui J. et al. Renal outcome after tonsillectomy plus corticosteroid pulse therapy in patients with immunoglobulin A nephropathy: result of multicenter cohort study. *Clin. Exp. Nephrol.* 2016; 20 (4): 618–627. DOI: 10.1007/s10157-015-1194-z.
27. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) glomerulonephritis work group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney Intern. Suppl.* 2012; 2: 139–274. DOI: 10.1038/kisup.2012.9.
28. Lai K.N., Li P.K., Lui S.F. et al. Membranous nephropathy related to hepatitis B virus in adults. *N. Engl. J. Med.* 1991; 324 (21): 1457–1463. DOI: 10.1056/NEJM199105233242103.
29. Картамышева Н.Н., Чумакова О.В., Кучеренко А.Г. и др. Прогрессирование хронического гломерулонефрита: клинико-морфологические взаимосвязи. *Нефрол. и диализ.* 2003; 5 (4): 395–398. [Kartamyshева N.N., Chumakova O.V., Kucherenko A.G. et al. Progression of chronic glomerulonephritis: correlations of clinical and morphological peculiarities. *Nefrologiya i dializ.* 2003; 5 (4): 395–398. (In Russ.)]
30. Barbour S.J., Reich H.N. Risk stratification of patients with IgA nephropathy. *Am. J. Kidney Dis.* 2012; 59 (6): 865–873. DOI: 10.1053/j.ajkd.2012.02.326.
31. Franceschini N., Deng Y., Flessner M.F. et al. Smoking patterns and chronic kidney disease in US Hispanics: Hispanic Community Health Study/Study of Latinos. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2016; 31 (10): 1670–1676. DOI: 10.1093/ndt/gfw210.
32. Caliskan Y., Ozluk Y., Celik D. et al. The clinical significance of uric acid and complement activation in the progression of IgA nephropathy. *Kidney Blood Press Res.* 2016; 41 (2): 148–157. DOI: 10.1159/000443415.
33. Куликова Е.В., Кухтевич А.В., Зилов В.Г. Конституциональная характеристика и течение хронического гломерулонефрита. *Нефрол. и диализ.* 2003; 5 (2): 148–152. [Kulikova E.V., Kukhtevich A.V., Zilov V.G. A course of chronic glomerulonephritis and constitutional features. *Nefrologiya i dializ.* 2003; 5 (2): 148–152. (In Russ.)]
34. O'Donoghue D.J., Lawler W., Hunt L.P. et al. IgM-associated primary diffuse mesangial proliferative glomerulonephritis: Natural history and prognostic indicators. *Q. J. Med.* 1991; 79 (288): 333–350. DOI: 10.1093/oxfordjournals.qjmed.a068554.
35. Sobarzo Toro M., Vilches A. Membranous kidney diseases in adults. *Medicina (B. Aires).* 2004; 64 (1): 59–65. PMID: 15034960.
36. Шилов Е.М., Иванов А.А., Троепольская О.В., Краснова Т.Н. Течение и прогноз мезангиопролиферативного гломерулонефрита. *Успехи нефрологии.* Сб. науч. тр. М.: ММА им. Сеченова. 2001; 165–183. [Shilov E.M., Ivanov A.A., Troepol'skaya O.V., Krasnova T.N. *Techenie i prognoz mezangioproliferativnogo glomerulonefrita. Uspekhi nefrologii.* Sbornik nauchnykh trudov. (The course and prognosis of mesangial proliferative glomerulonephritis. The successes of nephrology. A collection of scientific papers.) Moscow: MMA im. Sechenova. 2001; 165–183. (In Russ.)]
37. Shiiki H., Saito T., Nishitani Y. et al. Prognosis and risk factors for idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome in Japan. *Kidney Int.* 2004; 65 (4): 1400–1407. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2004.00518.x.
38. Maschio G., Cagnoli L., Claroni F. et al. ACE inhibition reduces proteinuria in normotensive patients with IgA nephropathy: a multicentre, randomized, placebo-controlled study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1994; 9 (3): 265–269. PMID: 8052432.
39. Jo Y.I., Na H.Y., Moon J.Y. et al. Effect of low-dose valsartan on proteinuria in normotensive immunoglobulin A nephropathy with minimal proteinuria: a randomized trial. *Korean J. Intern. Med.* 2016; 31 (2): 335–343. DOI: 10.3904/kjim.2014.266.
40. Beck L., Bombardieri A.S., Choi M.J. et al. KDOQI US Commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for glomerulonephritis. *Am. J. Kidney Dis.* 2013; 62 (3): 403–441. DOI: 10.1053/j.ajkd.2013.06.002.
41. Bartosik L.P., Lajoie G., Sugar L., Cattran D.C. Predicting progression in IgA nephropathy. *Am. J. Kidney Dis.* 2001; 38 (4): 728–735. DOI: 10.1053/ajkd.2001.27689.
42. 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 (4): 1479–1485. DOI: 10.1093/ndt/gfr527.
43. Gutierrez E., Zamora I., Ballarin J.A. et al. Long-term outcomes of IgA nephropathy presenting with minimal or no proteinuria. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2012; 23 (10): 1753–1760. DOI: 10.1681/ASN.2012010063.
44. Contreras G., Pardo V., Leclercq B. et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350 (10): 971–980. DOI: 10.1056/NEJMoa031855.
45. Manno C., Torres D.D., Rossini M. et al. Randomized controlled clinical trial of corticosteroids plus ACE inhibitors with long-term follow-up in proteinuric IgA nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009; 24 (12): 3694–3701. DOI: 10.1093/ndt/gfp356.
46. Tesar V., Troyanov S., Bellur S. et al. Corticosteroids in IgA nephropathy: a retrospective analysis from the VALIGA study. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2015; 26 (9): 2248–2258. DOI: 10.1681/ASN.2014070697.
47. Pozzi C., Andrucci S., Pani A. et al. Addition of azathioprine to corticosteroids does not benefit patients with IgA nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 21 (10): 1783–1790. DOI: 10.1681/ASN.2010010117.
48. Rauen T., Eitner F., Fitzner C. et al. Intensive supportive care plus immunosuppression in IgA nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373 (23): 2225–2236. DOI: 10.1056/NEJMoa1415463.
49. Lai K.N., Lai F.M., Li P.K. et al. Cyclosporin treatment of IgA nephropathy: A short term controlled trial. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)* 1987; 295: 1165–1168. DOI: 10.1136/bmj.295.6607.1165.
50. Austin H.A. 3rd, Klippel J.H., Balow J.E. et al. Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N. Engl. J. Med.* 1986; 314 (10): 614–619. DOI: 10.1056/NEJM198603063141004.
51. Ballardie F.W., Roberts I.S. Controlled prospective trial of prednisolone and cytotoxics in progressive IgA nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002; 13: 142–148. PMID: 11752031.
52. Haubitz M., Schellong S., Gobel U. et al. Intravenous pulse administration of cyclophosphamide versus daily oral treatment in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis and renal involvement: a prospective, randomized study. *Arthritis Rheum.* 1998; 41 (10): 1835–1844. DOI: 10.1002/1529-0131(199810)41:10<1835::AID-ARTI16>3.0.CO;2-Q.
53. Oshima S., Kawamura O. Long-term follow-up of patients with IgA nephropathy treated with prednisolone and cyclophosphamide therapy. *Clin. Exp. Nephrol.* 2008; 12 (4): 264–269. DOI: 10.1007/s10157-008-0045-6.
54. Pozzi C., Del Vecchio L., Locatelli F. Immunosuppressive therapy in IgA glomerulonephritis with chronic renal failure: case study presentation and literature review. *G. Ital. Nefrol.* 2002; 19 (5): 523–528. PMID: 12439840.
55. Sugawara K., Takeda K., Nakai K. et al. Clinical evaluation of tonsillectomy with modified high-dose intravenous methylprednisolone therapy in patients with IgA nephropathy. *Nihon Jinzo Gakkai Shi.* 2008; 50 (8): 1017–1023. PMID: 19172803.
56. Barratt J., Feehally J. Treatment of IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2006; 69 (11): 1934–1938. DOI: 10.1038/sj.ki.5000419.
57. Schena F.P., Manno C. Intensive supportive care plus immunosuppression in IgA nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 2016; 374 (10): 992. DOI: 10.1056/NEJM1600141#SA3.
58. Rasche F.M., Keller F., von Muller L. et al. Sequential immunosuppressive therapy in progressive IgA nephropathy. *Contrib. Nephrol.* 2007; 157: 109–113. DOI: 10.1159/000102313.
59. Rasche F.M., Keller F., Rasche W.G. et al. Sequential therapy with cyclophosphamide and mycophenolic acid in patients with progressive IgA nephropathy: a long-term follow-up. *Clin. Exp. Immunol.* 2016; 183 (2): 307–316. DOI: 10.1111/cei.12719.
60. Schaier M., Scholl C., Scharpf D. et al. High interpatient variability in response to mycophenolic acid maintenance therapy in patients with ANCA-associated vasculitis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2015; 30 (1): 138–145. DOI: 10.1093/ndt/gfv065.
61. Liu X.W., Li D.M., Xu G.S. et al. Comparison of the therapeutic effects of leflunomide and mycophenolate mofetil in the treatment of immunoglobulin A nephropathy manifesting with nephrotic syndrome. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2010; 48: 509–513. DOI: 10.5414/CP48509.
62. Yaginuma T., Yamamoto H., Mitome J. et al. Successful treatment of nephrotic syndrome caused by recurrent IgA nephropathy with chronic active antibody-mediated rejection three years after kidney transplantation. *Clin. Transplant.* 2011; 25 (23): 28–33. DOI: 10.1111/j.1399-0012.2011.01456.x.
63. Bomback A.S., Canetta P.A., Beck L.H. et al. Treatment of resistant glomerular diseases with adrenocorticotropic hormone gel: a prospective trial. *Am. J. Nephrol.* 2012; 36 (1): 58–67. DOI: 10.1159/000339287.
64. Haas M. Histologic subclassification of IgA nephropathy: A clinicopathologic study of 244 cases. *Am. J. Kidney Dis.* 1997; 29 (6): 829–842. DOI: 10.1016/S0272-6386(97)90456-X.
65. Arias L.F., Prada M.C., Velez-Echeverri C. et al. IgM nephropathy in children: clinicopathologic analysis. *Nefrologia.* 2013; 33 (4): 532–538. DOI: 10.3265/Nefrologia.pre2013.Mar.11962.
66. Myllymaki J., Saha H., Mustonen J. et al. IgM nephropathy: clinical picture and long-term prognosis. *Am. J. Kidney Dis.* 2003; 41 (2): 343–350. DOI: 10.1053/ajkd.2003.50042.
67. Vanikar A. IgM nephropathy; can we still ignore it. *J. Nephropathol.* 2013; 2 (2): 98–103. DOI: 10.12860/JNP.2013.16.
68. Betjes M.G., Roodnat J.I. Resolution of IgM nephropathy after rituximab treatment. *Am. J. Kidney Dis.* 2009; 53 (6): 1059–1062. DOI: 10.1053/ajkd.2008.10.038.
69. Fakhouri F., Darre S., Droz D. et al. Mesangial IgG glomerulonephritis: A distinct type of primary glomerulonephritis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002; 13 (2): 379–387. PMID: 11805165.