



Анализ влияния иммуносупрессивной терапии на прогрессирование хронической болезни почек при мезангиопролиферативном нефрите

Ольга Николаевна Сигитова*, Таисия Юрьевна Ким,
Альбина Владимировна Синеглазова, Гульнара Рашитовна Камашева,
Розалия Акимовна Надеева

Казанский государственный медицинский университет,
г. Казань, Россия

Реферат

Цель. Оценка влияния иммуносупрессивной терапии циклофосфаном и её режимов на темпы прогрессирования хронической болезни почек при мезангиопролиферативном гломерулонефрите.

Методы. 72 пациента с мезангиопролиферативным гломерулонефритом и показаниями к иммуносупрессивной терапии при активизации заболевания, из которых 56 получали циклофосфан в общепринятых дозах (26 человек — ежедневно или через день, 30 пациентов — в пульс-режиме 1 раз в месяц), 16 пациентов не получали циклофосфан. Длительность заболевания до взятия под наблюдение составила от 0 до 33,58 года, медиана 6,00 (1,63–13,17) лет, после него — от 0 до 5 лет с медианой 2,00 (1,00–3,50) года. Обследование включало нефробиопсию с установлением морфологического диагноза, индекса активности/склероза и темпов прогрессирования гломерулонефрита по снижению скорости клубочковой фильтрации (мл/мин/1,73 м² в год).

Результаты. Темпы прогрессирования хронической болезни почек были более высокими в группе пациентов, не получавших иммуносупрессивную терапию, — 5,57 (3,27–7,95) мл/мин/1,73 м² в год по сравнению с группой пролеченных пациентов — 3,05 (2,04–6,78) мл/мин/1,73 м² в год ($p=0,040$). Не выявлено различий в темпах снижения скорости клубочковой фильтрации между группами в зависимости от режима терапии: 4,86 (2,12–6,77) мл/мин/1,73 м² в год при регулярном и 3,67 (2,04–6,91) мл/мин/1,73 м² в год при пульс-режиме ($p=0,720$). Это же касается частоты рецидивов гломерулонефрита: соответственно 1,0 (1,0–2,0) и 2,0 (1,0–2,0) рецидива за 5 лет ($p=0,691$) при обоих режимах терапии.

Вывод. Лечение пациентов с мезангиопролиферативным гломерулонефритом циклофосфаном, в комбинации с преднизолоном или без таковой, независимо от режима терапии индуцирует замедление темпов прогрессирования хронической болезни почек, улучшая отдалённый прогноз и не оказывая при этом влияния на частоту рецидивов заболевания.

Ключевые слова: мезангиопролиферативный гломерулонефрит, циклофосфан, режимы терапии, темпы прогрессирования хронической болезни почек.

Для цитирования: Сигитова О.Н., Ким Т.Ю., Синеглазова А.В. и др. Анализ влияния иммуносупрессивной терапии на прогрессирование хронической болезни почек при мезангиопролиферативном нефрите. *Казанский мед. ж.* 2020; 101 (2): 175–181. DOI: 10.17816/KMJ2020-175.

Analysis of the effect of immunosuppressive therapy on the progression of chronic kidney disease with mesangioproliferative nephritis

O.N. Sigitova, T.Yu. Kim, A.V. Sineglazova, G.R. Kamasheva, R.A. Nadeeva
Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Abstract

Aim. To assess the effect of immunosuppressive cyclophosphamide therapy and its regimens on the rate of progression of chronic kidney disease in mesangioproliferative glomerulonephritis.

Methods. 72 patients with mesangioproliferative glomerulonephritis and indications for immunosuppressive therapy with disease activation were included in the comparative analysis: 56 patients received cyclophosphan in conventional doses (26 patients with daily or every other day, 30 patients with in pulse mode 1 time per month), and 16 patients did not receive cyclophosphan. Duration of the disease before observation ranged from 0 to 33.58 years, a median follow-up was 6.00 (interquartile range 1.63–13.17) years, and after observation from 0 to 5 years with the median follow-up was 2.00 (1.00–3.50) years. The examination included nephrobiopsia with a morphological diagnosis, activity index/sclerosis, and glomerulonephritis progression rate for decreased glomerular filtration rate (ml/min/1.73 m² per year).

Results. The progression rate of chronic kidney disease was higher in the group of patients not receiving immunosuppressive therapy, 5.57 (3.27–7.95) ml/min/1.73 m² per year compared with of the treated patients group, 3.05 (2.04–6.78) ml/min/1.73 m² per year ($p=0.040$). There were no differences in the rate of decrease in glomerular filtration rate between groups depending on the treatment regimen: 4.86 (2.12–6.77) ml/min/1.73 m² per year with regular and 3.67 (2.04–6.91) ml/min/1.73 m² per year with a pulse mode ($p=0.720$). The rate of glomerulonephritis also did not differ significantly: 1.0 (1.0–2.0) and 2.0 (1.0–2.0) relapses over 5 years, respectively ($p=0.691$) in both treatment regimens.

Conclusion. The treatment of patients with mesangioproliferative glomerulonephritis with cyclophosphane, in combination with prednisone or without it, regardless of the treatment regimen induces a slowdown in the progression of chronic kidney disease, improving the long-term prognosis and without affecting the frequency of relapses of the disease.

Keywords: mesangioproliferative glomerulonephritis, cyclophosphamide, modes of therapy, rate of progression of chronic kidney disease.

For citation: Sigitova O.N., Kim T.Yu., Sineglazova A.V. et al. Analysis of the effect of immunosuppressive therapy on the progression of chronic kidney disease with mesangioproliferative nephritis. *Kazan medical journal*. 2020; 101 (2): 175–181. DOI: 10.17816/KMJ2020-175.

Хронический гломерулонефрит остаётся одной из важнейших проблем нефрологии, в большинстве случаев имеет прогрессирующее течение с переходом в терминальную почечную недостаточность, занимает первое место в структуре причин терминальной почечной недостаточности среди пациентов, получающих лечение программным гемодиализом в России [1]. Наиболее частая форма хронического гломерулонефрита — мезангиопролиферативный гломерулонефрит (МезПГН) [2, 3].

В настоящее время МезПГН рассматривают как разнородную группу заболеваний, различающихся в зависимости от преимущественного отложения в клубочках одного из иммуноглобулинов — А, М и G. Особое место и наибольшее распространение среди МезПГН имеет нефрит с преимущественным отложением в клубочках иммуноглобулина А (IgA-нефрит) — от 10–20% в Соединённых Штатах и Европе, до 40–45% в странах Азии [4]. Течение МезПГН ранее считали благоприятным, с 10-летней выживаемостью 80–90% [5]. Однако в последние десятилетия доказано менее благоприятное течение, с 10-летней выживаемостью 64% [6], и даже быстро прогрессирующее течение с нередким формированием нефротического синдрома.

В основу выбора метода лечения МезПГН положен риск прогрессирования хронического

гломерулонефрита, который определяется в зависимости от клинических проявлений активности — протеинурии (ПУ), артериальной гипертензии, функций почек на момент постановки диагноза. В соответствии с риском прогрессирования пациентов делят на три группы [4, 7].

– 1-я группа — с низким риском прогрессирования, без ПУ или с ПУ <0,5 г/сут, с нормальными уровнями артериального давления и скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Пациентам показано только наблюдение.

– 2-я группа — средний риск прогрессирования, с ПУ 0,5–1,0 г/сут, артериальной гипертензией или без неё. Пациентам показаны ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина II, рыбий жир, при неэффективности терапии — глюкокортикоиды (ГК).

– 3-я группа — высокий риск прогрессирования, с ПУ >3 г/сут. Назначают ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина II в максимально переносимых дозах, ГК изолированно или в комбинации с циклофосфаном (ЦФ).

Нефропротективный эффект блокаторов ренин-ангиотензиновой системы доказан многочисленными исследованиями, обусловлен антигипертензивным системным и местным внутрисклубочковым и антипротеинурическим эффектами, препятствующими развитию ин-

терстициального склероза [2, 4, 7–9]. В то же время, если эффективность иммуносупрессивной терапии (ГК и иммунодепрессантов) доказана в отношении ближайшего прогноза, то в отношении отдалённого прогноза — замедления прогрессирования хронической болезни почек (ХБП) — вопрос до настоящего времени остаётся предметом дискуссий, представлен противоречивыми результатами клинических и экспериментальных исследований [2].

В крупных рандомизированных исследованиях высокие дозы внутривенных пульсов ГК и поддерживающая терапия низкими дозами внутрь значительно снижали ПУ и риск почечной недостаточности [8]. Ретроспективные исследования продемонстрировали, что ГК в дополнение к ингибиторам ангиотензин-превращающего фермента или блокаторам рецепторов ангиотензина II значительно увеличивают почечную выживаемость [10, 11]. ГК в режиме пульс-терапии проявляют противовоспалительное действие, но вызывают апоптоз при длительном применении [5, 8, 10].

Положительный эффект применения ЦФ получен в исследованиях при IgA-нефрите [12, 13]. Однако если наличие массивной ПУ >3 г/сут считают обоснованием к назначению иммуносупрессивной терапии в большинстве публикаций [6, 12], то при умеренной ПУ >1 г/сут только отдельные авторы назначали иммуносупрессивную терапию [9, 14], а при ПУ <1 г/сут её проведение считают необоснованным [15]. У пациентов с IgA-нефритом значимый эффект получен при использовании ЦФ и ГК в сочетании с контролируемой артериальной гипертензией — почечная выживаемость составила 91,6% [16].

ЦФ имеет наиболее длительный срок применения и, несмотря на цитотоксический эффект, в большинстве исследований доказал свою эффективность [6, 9, 14, 16–18]. В рандомизированных контролируемых исследованиях ЦФ назначали внутрь по 1,5 мг/кг в день со снижением дозы до 50 мг в день в течение 3 мес, с ориентировочной суммарной дозой 9 г [6]. В то же время пульс-терапия ЦФ показала лучшие результаты в отношении безопасности и меньшей токсичности [16, 17]. Эффективность внутривенного введения ЦФ в комбинации со стероидами доказана при быстро прогрессирующих формах IgA-нефрита со снижением пролиферации в клубочках, ПУ и стабилизацией функций почек [17].

Эффективность ЦФ по влиянию на темпы прогрессирования нефрита изучена в исследовании STOP-IgAN, в котором он в комбинации

с высокими дозами пульсов ГК продемонстрировал более значительное воздействие на ПУ и темпы снижения СКФ у пациентов с IgA-нефритом с ПУ >1 г/сут по сравнению с ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента и блокаторами рецепторов ангиотензина II [17, 18].

В исследованиях не выявлено преимуществ других иммуносупрессоров — азатиоприна, микофенолата мофетила, такролимуса, циклоспорина по сравнению с ЦФ. ГК и ЦФ в настоящее время служат единственными иммуносупрессорами, от применения которых был получен положительный эффект [15, 16].

До настоящего времени остаются не до конца нерешёнными показания к терапии ЦФ и выбор режима терапии. Существует недостаток больших рандомизированных контролируемых исследований из-за относительно медленной скорости прогрессирования хронического гломерулонефрита, поскольку контролируемые клинические испытания методов лечения требуют достаточно длительных сроков наблюдения (более 10–15 лет) для получения надёжных результатов. В этой ситуации большое значение приобретают ретроспективные исследования при условии их правильной методической организации и выполнения. Кроме того, оценку нефропротективного эффекта осуществляют в основном по 5–10-летней выживаемости или темпам нарастания нефросклероза в нефробиоптате, которые мало приемлемы в клинической практике.

Цель исследования — оценка влияния иммуносупрессивной терапии ЦФ на темпы прогрессирования ХБП, а также сравнительный анализ эффективности двух режимов терапии: регулярного с введением ЦФ ежедневно в дозе 2–3 мг/кг (0,6–0,75 г/м² поверхности тела) или в двойной дозе через день и пульс-режима с введением ЦФ 1 раз в месяц в дозе 15 мг/кг внутривенно.

В группу наблюдения вошли 72 пациента с МезПГН, госпитализированных с обострением заболевания в нефрологическое отделение Республиканской клинической больницы г. Казани за период с 2013 по 2017 гг., с показаниями к иммуносупрессивной терапии. Показания к иммуносупрессивной монотерапии в соответствии с рекомендациями Научного общества нефрологов России (НОНР) [4, 7]:

- неэффективность терапии преднизолоном в течение 3–6 мес от начала обострения заболевания или наличие нефротического синдрома;
- иммуносупрессивная терапия в комбинации с преднизолоном — при нефротическом

Таблица 1. Сравнительная характеристика групп пациентов (Me [Q₁–Q₃])

Показатель	Иммуносупрессивная терапия		p
	Получали (n=56)	Не получали (n=16)	
Пол, абс. (%): мужской женский	32 (57,1) 24 (42,9)	10 (62,5) 6 (37,5)	0,924
Возраст, годы	38,55 [29,00–43,50]	30,00 [23,00–41,50]	0,114
Продолжительность заболевания, годы	9,17 [5,88–13,0]	10,10 [6,88–14,50]	0,053
Всего рецидивов	1,00 [1,00–2,00]	2,00 [0,50–2,00]	0,533
Исходная величина САД/ДАД, мм рт.ст.	130,00 [120,00–147,50]/ 85,00 [80,00–97,50]	135,00 [115,00–147,50]/ 90,00 [80,00–100,00]	0,945 0,531
Конечная величина САД/ДАД, мм рт.ст.	130,00 [120,00–140,000]/ 80,00 [80,00–90,00]	130,00 [120,00–145,00]/ 80,00 [80,00–100,00]	0,652 0,620
Исходная СПУ, г/сут	1,35 [0,28–2,66]	2,02 [1,13–3,43]	0,096
Конечная СПУ, г/сут	1,08 [0,23–2,55]	1,91 [0,99–3,15]	0,087
Исходная СКФ, мл/мин/1,73 м ²	70,91 [49,23–101,32]	83,11 [47,25–115,51]	0,715
Конечная СКФ, мл/мин/1,73 м ²	62,61 [37,62–103,56]	19,81 [12,09–76,55]	0,023
ИМТ, кг/м ²	26,17 [23,23–29,50]	23,52 [20,64–25,87]	0,017
ИА/ИС, баллы	7,50 [5,00–10,00]/ 7,00 [5,00–10,00]	7,00 [6,00–8,00]/ 8,00 [6,00–10,50]	0,465 0,313
ΔСКФ, мл/мин/1,73 м ² в год	3,05 [2,04–6,78]	5,57 [3,27–7,95]	0,040

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; СПУ — скорость протеинурии; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ИМТ — индекс массы тела; ИА — индекс активности; ИС — индекс склероза.

синдроме, у отдельных пациентов — при его отсутствии;

– высокая степень артериальной гипертензии — у пациентов из группы ретроспективного наблюдения, у которых монотерапия преднизолоном имела высокий риск осложнений артериальной гипертензии, которые вошли в наблюдение до публикации клинических рекомендаций НОНР (2014).

Статистическая обработка данных проведена с использованием методов непараметрического анализа с расчётом медианы, нижнего и верхнего квартилей. Для сравнения количественных данных использованы U-критерий Манна–Уитни и критерий Краскела–Уоллиса. Сравнение показателей осуществлено при помощи критерия χ^2 Пирсона. Рассчитывали критерий χ^2 с поправкой Йейтса и критерия Фишера.

Диагноз МезПГН установлен на основании гистоморфологического исследования нефробиоптата. Стадию ХБП устанавливали в соответствии с рекомендациями НОНР (2014). Оценку темпов прогрессирования ХБП осуществляли по показателю темпов прогрессирования МезПГН в /1,73 м² в год (ΔСКФ). У 32% пациентов проведено иммунофлюоресцентное исследование нефробиоптата: у 18 диа-

гностирован IgA-нефрит, у 4 — IgM-нефрит, у 1 — IgG-нефрит, что подтверждает данные литературы и свидетельствует о преобладании IgA-нефрита среди МезПГН. Наблюдение за пациентами включало ретроспективный период — от 0 до 33,58 года, медиана составила 6,00 (1,63–13,17) лет, проспективный период — от 0 до 5 лет с медианой 2,00 (1,00–3,50) года.

72 пациента с МезПГН и показаниями к иммуносупрессивной терапии при стратификации риска прогрессирования отнесены к группам умеренного и высокого риска (НОНР, 2014), распределены по двум группам:

– в первую группу (n=56) вошли пациенты, получившие иммуносупрессивную терапию ЦФ, соблюдавшие протокол лечения в соответствии с клиническими рекомендациям, одним из режимов: (а) 2–3 мг/кг в сутки внутривенно ежедневно или двойная доза через день либо (б) пульсы ЦФ в дозе 15 мг/кг внутривенно 1 раз в месяц;

– во вторую группу (n=16) вошли пациенты, не получавшие лечения по разным причинам (не соблюдавшие протокол лечения).

Группы были сопоставимы по полу, возрасту [соответственно 38,55 (29,00–43,50) года и 30,00 (23,00–41,50) лет, p=0,114], продолжительности заболевания (соответственно

Таблица 2. Оценка эффективности двух режимов циклофосфана (регулярного и пульс-режима) у пациентов с мезангиопротеративным гломерулонефритом (Me [Q₁-Q₃])

Показатель	Иммуносупрессивная терапия		p
	Первая группа. Введение циклофосфана ежедневно/через день (n=26)	Вторая группа. Введение циклофосфана 1 раз в месяц (n=30)	
Пол, абс. (%): мужской женский	13 (50,0) 13 (50,0)	19 (63,3) 11 (36,7)	0,560
Возраст, годы	34,00 [25,00–42,00]	41,00 [31,00–45,00]	0,160
Продолжительность заболевания, годы	8,1 [4,0–14,0]	6,2 [3,3–12,0]	0,145
Частота рецидивов за 5 лет	1,0 [1,0–2,0]	2,0 [1,0–2,0]	0,691
САД/ДАД, мм рт.ст.	130,0 [120,0–140,0]/ 80,0 [80,0–90,0]	140,0 [130,0–150,0]/ 90,0 [80,0–100,0]	0,307 0,612
ИМТ, кг/м ²	24,6 [22,3–27,7]	27,0 [23,6–31,1]	0,013
ИА/ИС, баллы	8,0 [6,0–10,0]/ 6,0 [2,0–10,0]	7,0 [5,0–10,0]/ 5,5 [2,0–9,0]	0,479 0,771
ΔСКФ, мл/мин/1,73 м ² в год	4,86 [2,12–6,77]	3,67 [2,04–6,91]	0,720

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ИМТ — индекс массы тела; ИА — индекс активности; ИС — индекс склероза; СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

9,17 (5,88–13,0) года и 10,10 (6,88–14,50) года, $p=0,053$), количеству рецидивов, исходному и конечному уровню систолического артериального и диастолического артериального давления, суточной ПУ, индексу активности / индексу склероза. Различия оказались только по индексу массы тела, который в группе получавших ЦФ был выше [26,17 (23,23–29,50) кг/м²] по сравнению с таковым во второй группе [23,52 (20,64–25,87) кг/м²], $p=0,017$, что, возможно, обусловлено известным эффектом терапии преднизолоном в данной группе (табл. 1).

Темпы прогрессирования ХБП были более высокими в группе пациентов, не получавших иммуносупрессивную терапию — 5,57 (3,27–7,95) мл/мин/1,73 м² в год по сравнению с группой лечившихся пациентов — 3,05 (2,04–6,78) мл/мин/1,73 м² в год ($p=0,040$). Данный факт свидетельствует о положительном влиянии иммуносупрессивной терапии на темпы прогрессирования ХБП при МезПГН (она приводит к их замедлению и удлинению додиализного периода), следовательно, на отдаленный прогноз МезПГН. Частота рецидивов хронического гломерулонефрита не различалась между группами, то есть не зависела от иммуносупрессивной терапии.

Для оценки влияния различных режимов ЦФ на течение МезПГН пациенты разделены на две группы в зависимости от режима терапии:

а) первая группа — с введением ЦФ ежедневно/через день;

б) вторая группа — с введением ЦФ в пульс-режиме 1 раз в месяц.

В первой группе пациенты получали ЦФ ежедневно в дозе 2–3 мг/кг (0,6–0,75 г/м² поверхности тела) или в двойной дозе через день в течение 1,5–3 мес, до снижения активности заболевания. Затем дозу снижали вдвое, лечение продолжали до ремиссии с последующей отменой препарата или переходом на поддерживающую терапию.

Во второй группе введение ЦФ в пульс-режиме было 1 раз в месяц в дозе 15 мг/кг внутривенно, длительностью от 2–3 до 6 мес в зависимости от показаний. Терапию ЦФ у части пациентов в обеих группах сочетали с пероральным приёмом преднизолона по 0,5 мг/кг в сутки в течение 6–8 нед с последующим снижением по 2,5–5 мг/нед вплоть до отмены (табл. 2).

Сравниваемые группы были сопоставимы по полу, возрасту, длительности заболевания, числу рецидивов, уровням систолического и диастолического артериального давления, индексам активности и склероза, то есть данные факторы не могли повлиять на темпы прогрессирования ХБП. Различия были по индексу массы тела ($p=0,013$), который был выше в группе, получавшей преднизолон в пульс-режиме.

Не выявлено различий в частоте рецидивов между группами пациентов, получивших и не получивших иммуносупрессивную терапию, что, однако, коррелирует с нашими ранними

исследованиями, в которых мы также не выявили различий в частоте рецидивов в зависимости от группы риска прогрессирования [19], что, возможно, свидетельствует о генетически предопределённых особенностях течения хронического гломерулонефрита.

Темпы снижения СКФ не различались между группами, что подтверждает равную эффективность сравниваемых режимов терапии в отношении темпов прогрессирования ХБП при МезПГН. Полученный результат позволяет при выборе режима иммуносупрессивной терапии выбрать пульс-режим как предпочтительный, имеющий меньше побочных эффектов при необходимости проведения длительной терапии.

Следовательно, проведение иммуносупрессивной терапии у пациентов с МезПГН с показаниями к данной терапии оказывает нефропротективный эффект, то есть улучшает отдалённый прогноз заболевания, замедляя его прогрессирование и отдаляя диализный период, без различий в эффективности режимов терапии.

ВЫВОДЫ

1. Иммуносупрессивная терапия циклофосфаном, в комбинации с преднизолоном или без таковой, у пациентов с мезангиопролиферативным гломерулонефритом умеренного и высокого риска прогрессирования индуцирует замедление темпов прогрессирования хронической болезни почек, положительно влияя на отдалённый прогноз заболевания.

2. Не выявлено различий в частоте рецидивов мезангиопролиферативного гломерулонефрита у пациентов, получавших и не получавших циклофосфан, а также между группами больных с различным режимом терапии (регулярным и пульс-режимом).

3. Не обнаружено различий в темпах прогрессирования гломерулонефрита у пациентов, получающих различные режимы терапии циклофосфаном (пульс-режим или ежедневный/через день), в комбинации с глюкокортикоидами или без них, на замедление темпов прогрессирования нефрита.

Участие авторов. О.Н.С. — руководитель исследования; О.Н.С., Т.Ю.К. — участие в исследовании, статистическая обработка, анализ полученных результатов, написание раздела собственных исследований, заключения и выводы; А.В.С., Г.Р.К., Р.А.Н. — сбор материала, обзор литературы, транслитерация, перевод на английский язык.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. Состав больных и показатели качества лечения на заместительной терапии терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 1998–2013 гг. *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. *Nefrologiya i dializ.* 2016; 18 (2): 98–164. (In Russ.)]
2. 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.
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. 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.)]
5. 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.
6. Шилов Е.М., Тареева И.Е., Иванов А.А. и др. Течение и прогноз мезангиопролиферативного гломерулонефрита. *Терап. 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. *Terapevticheskij arkhiv.* 2002; 74 (6): 11–18. (In Russ.)]
7. 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.
8. Li P.K., Leung C.B., Chow K.M. et al. Hong Kong study using valsartan in IgA nephropathy (HKVIN): a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am. J. Kidney Dis.* 2006; 47 (5): 751–760. DOI: 10.1053/j.ajkd.2006.01.017.
9. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int. Suppl.* 2013; 3 (1): 1–150. DOI: 10.1038/kisup.2012.73.
10. McCarthy D.D., Kujawa J., Wilson C. et al. Mice overexpressing BAFF develop a commensal flora-dependent, IgA-associated nephropathy. *J. Clin. Invest.* 2011; 121 (10): 3991–4002. DOI: 10.1172/JCI45563.
11. Eftimovska N., Stojceva-Taneva O., Polenakovic M. Slow progression of chronic kidney disease and what it is associated with. *Prilozi.* 2008; 29 (1): 153–165. PMID: 18709007.
12. Hirahashi J., Hanafusa N., Wada T. et al. Aspirin and eicosapentaenoic acid may arrest progressive IgA nephropathy: a potential alternative to immunosuppression. *Intern. Med.* 2015; 54 (18): 2377–2382. DOI: 10.2169/intermalmedicine.54.4623.
13. Hirahashi J. Omega-3 polyunsaturated fatty acids for the treatment of IgA nephropathy. *J. Clin. Med.* 2017; 6 (7): 70. DOI: 10.3390/jcm6070070.

14. Jalalah S.M. IgG glomerulonephritis: a morphologic study of a rare entity. *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.* 2009; 20 (5): 798–801. PMID: 19736476.

15. Chen X., Chen P., Cai G. et al. A randomized control trial of mycophenolate mofetil treatment in severe IgA nephropathy. *Zhonghua. Yi. Xue. Za. Zhi.* 2002; 82 (12): 796–801. PMID: 12126522.

16. Tumlin J.A., 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. DOI: 10.1093/ndt/gfg081.

17. Haas M., Verhave J.C., Liu Z.H. et al. A Multicenter Study of the predictive value of crescents in IgA nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2017; 28 (2): 691–701. DOI: 10.1681/ASN.2016040433.

18. 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.

19. Sigitova O.N., Kim T.Yu., Salmakova A.V. Flow features of immunoglobulin a nephropathy depending on activity/risk of progression and influence of pathogenetic therapy. *BioNanoScience.* 2019; 9 (2): 495–501. DOI: 10.1007/s12668-019-0594-z.