

## Galimos imunokompleksinio membranoproliferacinio glomerulonefrito antigenemijos priežastys Lietuvoje

Arvydas Laurinavičius, Elita Gruodytė<sup>1</sup>, Janina Priluckienė<sup>2</sup>,  
Loreta Razukevičienė<sup>3</sup>, Lilija Supranavičienė<sup>4</sup>, Giedrius Šalkus

Vilniaus universiteto Patologijos, teismo medicinos ir farmakologijos katedra, Valstybinis patologijos centras, <sup>1</sup>Vilniaus miesto universitetinė ligoninė, <sup>2</sup>Klaipėdos jūrininkų ligoninė, <sup>3</sup>Kauno medicinos universiteto klinikų Nefrologijos klinika, <sup>4</sup>Vilniaus universiteto ligoninė „Santariškių klinikos“

**Raktažodžiai:** membranoproliferacinis glomerulonefritas, etiologija, inkstų biopsija, inkstų liga.

**Santrauka.** Esminė imunokompleksinio membranoproliferacinio glomerulonefrito patogenezės grandis yra cirkuliuojančių imuninių kompleksų depozicija glomeruluose, sukelta persistuojančios antigenemijos. Anksčiau esame nustatė, kad imunokompleksinis membranoproliferacinis glomerulonefritas yra santykinai dažna glomerulonefrito forma Lietuvoje. Darbo tikslas. Nustatyti galimas persistuojančios antigenemijos priežastis tarp imunokompleksiniu membranoproliferaciniu glomerulonefritu sergančių ligonių.

**Medžiaga ir metodai.** Retrospektyviai surinkome duomenis apie 45 ligonių, kuriems 2000–2002 metais inksto biopsijoje buvo diagnozuotas imunokompleksinis membranoproliferacinis glomerulonefritas, ligos ryšį su persistuojančiomis bakterinėmis arba virusinėmis infekcijomis, autoimuninėmis ir kitomis ligomis. Ligoniai, kuriems prieš biopsiją buvo nustatyta sisteminės raudonosios vilkligės diagnozė, nebuvo įtraukti į šį tyrimą.

**Rezultatai.** Daugumai (20; 44 proc.) ligonių diagnozuota įvairios lokalizacijos persistuojančių bakterinių infekcijų. Keturi ligoniai (9 proc.) buvo infekuoti B hepatito virusu. Trims (7 proc.) ligonėms diagnozuota sisteminė raudonoji vilkligė, kitiems trims (7 proc.) – kitos susijusios ligos. 15 (33 proc.) ligonių imunokompleksinis membranoproliferacinis glomerulonefritas išliko idiopatinis. Antikūnų prieš C hepatito virusą testas buvo atliktas 36 ligoniams (12 jų – idiopatinio imunokompleksinio membranoproliferacinio glomerulonefrito grupėje) ir buvo neigiamas visais atvejais. C hepatito viruso RNR nebuvo nustatinėjama. Ligoniai, kuriems nustatyta bakterinė infekcija, buvo žymiai jaunesni negu idiopatinio imunokompleksiniu membranoproliferaciniu glomerulonefritu sergančiųjų grupėje (atitinkamai –  $36,5 \pm 19,1$  ir  $53,8 \pm 16,4$ ,  $p=0,01$ ).

**Išvada.** Persistuojančios bakterinės infekcijos buvo pagrindinis galimas antigenemijos šaltinis mūsų tirtų sergančiųjų imunokompleksiniu membranoproliferaciniu glomerulonefritu grupėje, ypač jaunesnio amžiaus, o B hepatito viruso ir C hepatito viruso infekcijų diagnozuota retai.

### Įvadas

Esminė imunokompleksinio membranoproliferacinio glomerulonefrito (IMPGN) patogenezės grandis yra persistuojanti antigenemija, kuri sukelia ilgalaikę cirkuliuojančių imuninių kompleksų depoziciją glomerulų kapiliarų sienelėje. Tokia antigenemija gali atsirasti dėl persistuojančių bakterinių infekcijų (poūmis bakterinis endokarditas, visceraliniai abscesai, piodermija ir kt.), virusinių infekcijų (C ir B hepatito virusų, žmogaus imunodeficitu viruso), neoplazijos arba autoimuninių ligų (1–4). Jei antigenemijos priežastis nenustatoma, toks IMPGN vadinamas idiopatinio.

Pastaraisiais dešimtmečiais IMPGN dažnis daugelyje Vakarų šalių yra žymiai sumažėjęs (5). Tai aiškina tiek lėtinių bakterinių infekcijų dažnio sumažėjimu, gerėjant socialinei ir ekonominei situacijoms, tiek geresne B hepatito viruso (BHV) ir C hepatito viruso (CHV) infekcijų kontrole (6), nors šios hipotezės nepatvirtintos. Nevisiškai sutariama ir dėl CHV infekcijos vaidmens IMPGN etiologijoje: Japonijoje, Amerikoje bei kitose šalyse nustatytas aiškus CHV vaidmuo IMPGN ir II bei III tipo krioglobulinemijos etiologijoje, o Prancūzijoje nerasta žymesnės šių būklių sąsajos (6–10). Lietuvoje nustatyta dažna (50,6 proc.) CHV ir

krioglobulinemijos sąsaja (11).

Lietuvoje IMPGN pagal dažnį biopsinėje medžiagoje yra antras po IgA nefropatijos (12). IMPGN išlieka dažna glomerulopatija tarp Lenkijos ir Turkijos vaikų (13, 14). Tuo tarpu tarp Lietuvos vaikų IMPGN diagnozuojamas retai (15).

Taigi yra aktualus klausimas, kokie etiologiniai veiksniai lemia šios sunkios ir santykinai dažnos Lietuvoje inkstų pažeidimo formos, t. y. IMPGN atsiradimą. Šiuo tyrimu siekėme nustatyti pagrindines IMPGN etiologines sąsajas ir konkrečiai – persistuojančių bakterinių ir virusinių infekcijų dažnį tarp tirtų ligonių.

### Tyrimo medžiaga ir metodai

Į retrospektyviąją analizę įtraukėme 45 ligonius, kuriems 2000–2002 metais, remiantis natyvinio inksto biopsijos radiniais, nustatytais Valstybiniame patologijos centre, diagnozuotas IMPGN. Šie ligoniai buvo tirti Klaipėdos Jūrinių ligoninėje (14), Kauno medicinos universiteto klinikose (12), Vilniaus universiteto ligoninėje „Santariškių klinika“ (10) ir Vilniaus miesto universitetinėje ligoninėje (9). Ligoniai, kuriems iki inksto biopsijos buvo nustatyta sisteminės raudonosios vilkligės (SRV) diagnozė, nebuvo įtraukti į šią grupę. Iš ligos istorijų buvo surinkti duomenys apie ligonių gyvenamąją vietą, profesiją bei užimtumą, intraveninių narkotikų vartojimo anamnezę, bakterinių bei virusinių infekcijų, autoimuninių ir kitų ligų duomenis prieš ir po inksto biopsijos.

Įvertinome tirtų parametrų dažnių pasiskirstymą, jų patikimumas įvertintas remiantis Fišerio tiksliojo testo statistika. Kiekybinių dydžių palyginimui naudotas Mann-Whitney-Wilcoxon U testas. Duomenys statistiškai reikšmingi, kai  $p < 0,05$ . Kokybiniai duomenys

pateikiami kaip absoliutieji ir santykiniai (proc.) dažniai. Kiekybiniai duomenys pateikiami kaip aritmetiniai vidurkiai su standartinio kvadratinio nukrypimo intervalu ( $M \pm \sigma$ ).

### Rezultatai

Duomenys apie tirtų ligonių demografinę charakteristiką bei nustatytus galimus etiologinius IMPGN veiksnius pateikiami pirmoje lentelėje. Dažniausiai IMPGN buvo susijęs su persistuojančiomis bakterinėmis infekcijomis – 44,4 proc. ligonių. Šios infekcijos buvo apibūdintos kaip poūmis septinis endokarditas, lėtinis dekompensuotas tonzilitas, paratonzilinis abscesas, sinusitas, pleuros empiema, lėtinis bronchitas, *Hemophilus influenzae* infekcija, fistulės po pilvo organų operacijos pūlinių komplikacijų bei kepenų cirozė be hepatito virusų žymenų, pūliniai sėdmenyse, piodermija, generalizuota pustulinė psoriazė ir streptokokinė egzema bei skiepijimas (1–3, 5). Keturiems ligoniams aptikta BHV infekcija, trims ligonėms po inksto biopsijos patvirtinta SRV diagnozė. Kitiems trims ligoniams IMPGN buvo susijęs su Ne-Hodgkino limfoma, odos nudegimu ir alerginiu generalizuotu vaskulitu po kontakto su insekticidais. Trečdaliui ligonių galimų etiologinių veiksnių nenustatyta. Nė vienam ligoniui nedidžiama CHV infekcija (36 ligonių serume ieškota antikūnų prieš CHV, žr. žemiau).

Abiejose pagrindinėse IMPGN grupėse – idiopatinio ir bakterinio – vyriškos lyties ligonių buvo daugiau negu moteriškos – santykiu 3:2. Idiopatinio IMPGN grupėje ligoniai buvo žymiai vyresni negu bakterinio ( $53,8 \pm 16,4$  lyginant su  $36,5 \pm 19,1$  metų,  $p = 0,01$ ), bet panašaus amžiaus kaip BHV, susijusio su IMPGN ( $53,5 \pm 13,2$  metų). Šie skirtumai rodo ir ligonių pasiskirstymą pagal amžiaus grupes (2 lentelė): ligonių iki

**1 lentelė. Imunokompleksinio membranoproliferacinio glomerulonefrito etiologinės kategorijos ir ligonių demografinė charakteristika**

Etiologinė grupė	Skaičius		Lytis		Amžius, metai ( $M \pm \sigma$ )
	N	proc.	M	V	
Nenustatyta (idiopatinis)	15	33,3	9	6	$53,8 \pm 16,4^1$
Bakterinės infekcijos	20	44,4	12	8	$36,5 \pm 19,1^1$
B hepatito viruso infekcija	4	8,9	2	2	$53,5 \pm 13,2$
Sisteminė raudonoji vilkligė <sup>2</sup>	3	6,7	3	0	$25,7 \pm 11,0$
Kitos <sup>3</sup>	3	6,7	2	1	$50,7 \pm 25,8$
Iš viso	45	100	25	20	$44,0 \pm 19,6$

<sup>1</sup> Patikimumo lygmuo  $p = 0,01$ .

<sup>2</sup> SRV diagnozė nustatyta po inkstų biopsijos.

<sup>3</sup> Ne-Hodgkino limfoma; odos nudegimas; alerginis generalizuotas vaskulitas po kontakto su insekticidais.

**2 lentelė. Ligonių pasiskirstymas pagal ligonio amžių (N=45) bei inkstų ligos trukmę (N=42) iki biopsijos**

Etiologinė grupė	Amžius (N, proc.)				Trukmė (N, proc.)					
	8–40 metų <sup>1</sup>		42–79 metų <sup>1</sup>		iki 1 mėn.		2–6 mėn.		daugiau 6 mėn.	
Nenustatyta (idiopatinis)	2	10	13	52	5	26,3	4	40,0	6	46,2
Bakterinės infekcijos	13	65	7	28	9	47,4	5	50,0	5	38,5
B hepatito viruso infekcija	1	5	3	12	3	15,8	0	0	1	7,7
Sisteminė raudonoji vilkligė	3	15	0	0	1	5,3	1	10,0	1	7,7
Kitos	1	5	2	8	1	5,3	0	0	0	0
Iš viso	20	100	25	100	19	100	10	100	13	100

<sup>1</sup>Patikimumo lygmuo p=0,002.

40 metų grupėje vyraavo bakterinės infekcijos; vyresnių kaip 40 metų – idiopatinis IMPGN (atitinkamai – 65 ir 52 proc., p=0,002). Tačiau 65 proc. visų bakterinių IMPGN buvo diagnozuota ligoniams iki 40 metų grupėje, o 87 proc. visų idiopatinė – vyresniems kaip 40 metų ligoniams.

Ligonių pasiskirstymas pagal inkstų ligos trukmę iki biopsijos (2 lentelė) rodo tendenciją, kad bakterinis IMPGN dažniau buvo diagnozuojamas ankstyvos arba ūminės inkstų pažeidimo fazės (beveik pusei ligonių inksto biopsija atlikta per vieną mėnesį nuo inkstų ligos pradžios), o idiopatinio IMPGN atveju dviem trečdaliams ligonių inkstų biopsija atlikta praėjus dviem mėnesiams nuo ligos pradžios arba vėliau (skirtumas statistiškai nereikšmingas).

Duomenys apie ligoniams atliktus laboratorinius testus virusinėms infekcijoms bei krioglobulinemijai nustatyti pateikiami trečioje lentelėje. Nemaža ligonių dalis (80 proc.) tirta dėl BHV ir CHV infekcijų. Iš 15 ligonių idiopatinio IMPGN grupėje 12 buvo tirta ir nerasta antikūnų prieš CHV. Testas dėl krioglobulinemijos buvo atliekamas gana retai – tik 13 iš 45 ligonių, idiopatinio IMPGN grupėje – tik 4 iš 15 ligonių. Pastarojoje grupėje vienai ligonei rasta krioglobulinemija, tačiau CHV antikūnų testas buvo neigiamas. Dviem ligoniams bakterinio IMPGN (viena

ligonė su fistulėmis po pilvo operacijos komplikacijų ir kepenų ciroze su neigiamais BHV ir CHV žymenimis bei vienas ligonis su tonzilito simptomais) ir vienai SRV grupės ligonei rasta krioglobulinemija, tačiau visų jų CHV antikūnų testai buvo neigiami. Tik keturiems ligoniams buvo atliktas ŽIV testas.

Tirtų pacientų grupėje nenustatyta intraveninių narkotikų vartojusiųjų, tą neigė 24 pacientai. Likusių pacientų anamnezė šiuo aspektu nebuvo detalizuota. Mes nenustatėme ryškesnių tendencijų tiriamiesiems pasiskirstant pagal gyvenamąją vietą arba profesiją bei užimtumą.

**Rezultatų aptarimas**

Šio tyrimo duomenys rodo potencialių IMPGN etiologinių veiksnių, galinčių sukelti persistuojančią antigenemiją ir lėtinę imuninių kompleksų ligą, santykį tarp Lietuvos ligonių, sergančių inkstų ligomis. Įvairios lokalizacijos persistuojančios bakterinės infekcijos buvo dažniausia (44,4 proc.) susijusi patologija, tik 8,9 proc. pacientų nustatyta BHV infekcija ir nė vienam ligoniui nerasta CHV infekcijos. Dėl tokio santykio galima manyti, kad persistuojančios bakterinės infekcijos išlieka svarbus IMPGN etiologinis veiksnys Lietuvoje kaip ir Lenkijoje, Turkijoje bei kitose šalyse, kur blogesnės socialinės ir ekonominės sąlygos,

**3 lentelė. Laboratorinių testų, atliktų IMPGN sergantiems tiriamiesiems, duomenys**

Etiologinė grupė	Atlikti testai, teigiamas / iš viso tirta ligonių				Iš viso ligonių
	BHV	CHV	ŽIV	krioglobulinemija	
Nenustatyta (idiopatinis)	0/13	0/12	0/1	1/4	15
Bakterinės infekcijos	0/15	0/15	0/3	2/6	20
B hepatito viruso infekcija	4/4	0/4	0/0	0/0	4
Sisteminė raudonoji vilkligė	0/3	0/3	0/0	1/3	3
Kitos	0/2	0/2	0/0	0/0	3
Iš viso	4/37	0/36	0/4	4/13	45

skirtingai nuo šalių (Ispanija, Italija, Prancūzija, Japonija ir kt.), kur persistuojančių bakterinių infekcijų ir IMPGN dažnis yra sumažėję (13, 14, 16–21). Šio tyrimo duomenys patvirtina jau anksčiau publikuotus 1994–1999 duomenis, kad bakterinės infekcijos išlieka pagrindinis IMPGN etiologinis veiksnys Lietuvoje (22). Nors kai kuriais atvejais mūsų tirtiems ligoniams nustatyti bakterinės infekcijos židiniai nebūtinai turėjo būti tiesioginė ir vienintelė antigenemijos priežastis, dauguma asocijuotos bakterinės patologijos atveju buvo pakankamai reikšmingas veiksnys lėtinei antigenemijai formuotis.

Mes neaptikome nė vieno CHV infekuoto ligonio šioje ligonių, sirgusių IMPGN ir tirtų 2000–2002 metais, grupėje. Šį radinį reikėtų vertinti atsargiai. CHV infekcija yra gana dažna Lietuvoje ir neretai sukelia krieglobulinemiją bei jos komplikacijų (11). Anksčiau publikuoti 1994–1999 metų duomenys parodė, kad dviem iš 40 IMPGN sirgusių ligonių buvo rasta CHV žymenų (22). Tačiau mūsų ligonių tyrimas dėl CHV infekcijos nebuvo nuodugnus: 20 proc. ligonių nebuvo tirta dėl CHV infekcijos, 71 proc. – dėl krieglobulinemijos. Be to, nors mūsų tirtiems ligoniams buvo atliekamas gana jautrus II bei III kartos antikūnų prieš CHV testas, tačiau jis gali būti nepakankamai jautrus lyginant su CHV RNR nustatymu, ypač ligoniams su ryškiu imuninių kompleksų bei krieglobulinų formavimusi (23, 24). Taigi mūsų duomenys rodo mažą CHV ir IMPGN sąsajos tikimybę tarp tirtų ligonių, sergančių inkstų ligomis, o sąsajai patikslinti gali būti reikalinga jautresnė CHV infekcijos paieška, ypač idiopatinio ir krieglobulineminio IMPGN grupėje.

Trečdaliui ligonių antigenemiją galėjusi sukelti

priežastis liko neaiški. Manoma, kad šiuolaikinėje nefrologijos praktikoje vis didėjančios techninės galimybės iširti ligonio antigenemijos priežastis mažina idiopatinio IMPGN dalį. Nors IMPGN yra santykinai dažna Lietuvoje ir prognostiškai nepalanki inkstų liga (12, 22), tikslingas tolesnis šios ligonių grupės tyrimas siekiant išplėsti etiologinio ligonių gydymo galimybes.

Ligoniai, kuriems nustatyta bakterinės infekcijos židinių, buvo žymiai jaunesni palyginti su idiopatinio IMPGN grupe. Panašus į idiopatinio buvo ir BHV – asocijuoto IMPGN ligonių amžius. Tai gali rodyti esminius etiologinių veiksnių skirtumus ligonių amžiaus grupėse ir netiesiogiai atitinka duomenis, kad BHV ir CHV infekcijos retai diagnozuojamos tarp vaikų, sergančių IMPGN, o CHV dažniau nustatomas vyresniems pacientams (25, 26).

#### Išvados

1. Dažniausia (44,4 proc.) antigenemijos priežastis tarp IMPGN sergančių ligonių buvo įvairios lokalizacijos persistuojančios bakterinės infekcijos.

2. Tirtų IMPGN ligonių grupėje 2000–2002 metais nenustatyta nė vieno CHV infekcijos atvejo, tačiau išlieka CHV infekcijos hipodiagnostikos galimybė.

3. BHV infekcija buvo potencialus persistuojančios antigenemijos šaltinis 8,9 proc. ligonių, sirgusių IMPGN.

4. Trečdaliui ligonių IMPGN galėjusios sukelti antigenemijos priežastis liko neaiški.

5. Ligoniai, kuriems nustatyta bakterinės infekcijos židinių, buvo žymiai jaunesni palyginti su idiopatinio IMPGN sergančiųjų grupe.

## Potential causes of antigenemia in the patients with an immune complex-mediated membranoproliferative glomerulonephritis in Lithuania

Arvydas Laurinavičius, Elita Gruodytė<sup>1</sup>, Janina Priluckienė<sup>2</sup>, Loreta Razukevičienė<sup>3</sup>,  
Lilija Supranavičienė<sup>4</sup>, Giedrius Šalkus

Department of Pathology, Forensic Medicine and Pharmacology, Vilnius University, State Center of Pathology, <sup>1</sup>Vilnius University City Hospital, <sup>2</sup>Klaipėda Seamen's Hospital, <sup>3</sup>Clinic of Nephrology, Kaunas University of Medicine Hospital, <sup>4</sup>Vilnius University Hospital „Santariškių klinika“, Lithuania

**Key words:** membranoproliferative glomerulonephritis, etiology, renal biopsy, kidney disease.

**Summary.** The pathogenesis of an immune complex-mediated membranoproliferative glomerulonephritis (IMPGN) involves persistent deposition of circulating immune complexes in the glomeruli caused by persistent antigenemia. We have previously reported relatively high incidence of IMPGN in Lithuania. The objective of our study was to evaluate potential causes of persistent antigenemia in the patients with IMPGN.

**Material and methods.** Forty-five patients with IMPGN diagnosed on renal biopsy during 2000–2002 were retrospectively evaluated for the presence of persistent bacterial or viral infections, autoimmune diseases and other associated medical conditions. Patients with established diagnosis of systemic lupus erythematosus (SLE) before the biopsy were not included in the study.

**Results.** A great majority (20; 44%) of the patients were found to have persistent bacterial infections of various localization. Four patients (9%) were infected with hepatitis B virus (HBV). Three (7%) patients were eventually diagnosed with SLE and another 3 (7%) had other associated pathology. In the remaining 15 (33%) patients, IMPGN remained idiopathic. Testing for hepatitis C virus (HCV) antibody was performed in 36 patients (12 of them with idiopathic IMPGN) and was negative in all patients. Testing for HCV RNA was not performed. Patients with bacterial infections were significantly younger compared to the group of idiopathic IMPGN ( $36.5 \pm 19.1$  and  $53.8 \pm 16.4$ , respectively,  $p=0.01$ ).

We conclude that persistent bacterial infection was a major potential source of antigenemia in our patients with IMPGN, particularly in the younger patients, while HBV and HCV infection was rarely detected.

Correspondence to A. Laurinavičius, State Center of Pathology, P. Baublio 5, 2600 Vilnius, Lithuania  
E-mail: arvydas.laurinavicius@pac.vu.lt

### Literatūra

- Choi IJ, Jeong HJ, Han DS, Lee JS, Choi KH, Kang SW, et al. An analysis of 4,514 cases of renal biopsy in Korea. *Yonsei Med J* 2001;42:247-54.
- Iida H, Izumino K, Asaka M, Kameyama T, Takata M, Mizumura Y, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with chronic hepatitis B in adults: pathogenetic role of HBsAg. *Am J Nephrol* 1987;7(4):319-24.
- Johnson RJ, Gretch DR, Yamabe H, Hart J, Bacchi CE, Hartwell P, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection [see comments]. *N Engl J Med* 1993;328:465-70.
- Rennke HG. Secondary membranoproliferative glomerulonephritis. *Kidney Int* 1995;47:643-56.
- Barbiano di Belgiojoso G, Baroni M, Pagliari B, Lavagni MG, Porri MT, Banfi G, et al. Is membranoproliferative glomerulonephritis really decreasing? A multicentre study of 1,548 cases of primary glomerulonephritis. *Nephron* 1985;40:380-1.
- Johnson RJ, Willson R, Yamabe H, Couser W, Alpers CE, Wener MH, et al. Renal manifestations of hepatitis C virus infection. *Kidney Int* 1994;46:1255-63.
- Fabrizi F, Pozzi C, Farina M, Dattolo P, Lunghi G, Badalamenti S, et al. Hepatitis C virus infection and acute or chronic glomerulonephritis: an epidemiological and clinical appraisal. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:1991-7.
- Lopes LM, Lopes EP, Silva E, Kirsztajn GM, Pereira AB, Sesso RC, et al. Prevalence of hepatitis C virus antibodies in primary glomerulonephritis in Brazil. *Am J Nephrol* 1998;18:495-7.
- Rostoker G, Pawlotsky JM, Bastie A, Weil B, Dhumeaux D. Type I membranoproliferative glomerulonephritis and HCV infection. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11(Suppl 4):22-4.
- Yamabe H, Johnson RJ, Gretch DR, Fukushi K, Osawa H, Miyata M, et al. Hepatitis C virus infection and membranoproliferative glomerulonephritis in Japan. *J Am Soc Nephrol* 1995;6:220-3.
- Irnius A, Liakina V, Speičienė D, Naraškevičienė J, Semuchinienė T. Krioglobulinemijos dažnis tarp sergančių virusiniu hepatitu C. (Prevalence of cryoglobulinemia in patients with hepatitis C virus infection.) *Medicina (Kaunas)* 2001;37:1074-9.
- Kasteckas M, Vaišnoras T, Laurinavičius A. Pirminės glomerulopatijos Lietuvoje (1995–1999 metų inkstų biopsijų duomenų retrospektyvi analizė). (Primary glomerulopathies in Lithuania (retrospective analysis of 1995–1999 renal biopsy data.)) *Medicina (Kaunas)* 2001;37:429-32.
- Salwa-Zurawska W, Bortkiewicz E, Wozniak A, Dworacki G, Maciejewski J. Morphological and clinical aspects of membranoproliferative glomerulonephritis in children. *Pol J Pathol* 1996;47:215-24.
- Yalcinkaya F, Tumer N, Cakar N, Ekim M. Paediatric membranoproliferative glomerulonephritis is not decreasing in Turkey! *Pediatr Nephrol* 1994;8:131-2.
- Laurinavičius A, Šalkus G. Vaikų glomerulopatijos Lietuvoje 1995–2001 metų inkstų biopsijų duomenimis. (Childhood glomerulopathies in Lithuania based on analysis of renal biopsy cases (1995–2001.)) *Sveikatos mokslai* 2002;6:8-11.
- Stratta P, Segoloni GP, Canavese C, Sandri L, Mazzucco G, Roccatello D, et al. Incidence of biopsy-proven primary glomerulonephritis in an Italian province. *Am J Kidney Dis* 1996;27:631-9.
- Asinobi AO, Gbadegesin RA, Adeyemo AA, Akang EE, Arowolo FA, Abiola OA, et al. The predominance of membranoproliferative glomerulonephritis in childhood nephrotic syndrome in Ibadan, Nigeria. *West Afr J Med* 1999;18:203-6.
- Iitaka K, Saka T, Yagisawa K, Aoki Y. Decreasing hypocomplementemia and membranoproliferative glomerulonephritis in Japan. *Pediatr Nephrol* 2000;14:794-6.
- Decreasing incidence of membranoproliferative glomerulonephritis in Spanish children. Study Group of the Spanish Society of Nephrology. *Pediatr Nephrol* 1990;4:266-7.
- Simon P, Ramee MP, Autuly V, Laruelle E, Charasse C, Cam G, et al. Epidemiology of primary glomerulopathies in a French region. Variations as a function of age in patients. *Nephrologie* 1995;16:191-201.
- Progressively decreasing incidence of membranoproliferative glomerulonephritis in Spanish adult population. A multicentre study of 8,545 cases of primary glomerulonephritis. Study Group of the Spanish Society of Nephrology. *Nephron* 1989;52:370-1.
- Razukevičienė L, Bumblytė IA, Kuzminskis V, Miglinas M. The clinical course of membranoproliferative glomerulonephritis: prognostic factors. *Ann Acad Med Gedan* 2001;31:99-105.
- Lunel F, Musset L, Cacoub P, Frangeul L, Cresta P, Perrin M, et al. Cryoglobulinemia in chronic liver diseases: role of hepatitis C virus and liver damage. *Gastroenterology* 1994;106:1291-300.
- Colantoni A, De Maria N, Idilman R, Van Thiel DH. Polymerase chain reaction for the detection of HCV-RNA: cryoglobulinemia as a cause for false negative results. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1997;29:273-4.
- Ohsawa I, Ohi H, Endo M, Fujita T, Seki M, Watanabe S. High prevalence of hepatitis C virus antibodies in older patients with membranoproliferative glomerulonephritis [letter]. *Nephron* 1999;82:366-7.
- Nowicki MJ, Welch TR, Ahmad N, Kuramoto IK, Mendoza EC, Zeldis JB, et al. Absence of hepatitis B and C viruses in pediatric idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis. *Pediatr Nephrol* 1995;9:16-8.

*Straipsnis gautas 2003 04 08, priimtas 2003 05 05*  
*Received 8 April 2003, accepted 5 May 2003*