

ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ IgA-НЕФРОПАТИИ*Т.С. Рябова, А.Л. Арьев*

Городская больница святого великомученика Георгия, Санкт-Петербург, Россия
Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,
Санкт-Петербург, Россия

APPROACHES TO THERAPY OF IgA-NEPHROPATHY*T.S. Raybova, A.L. Arieu*

Saint-Petersburg Hospital of Holy Martyr George, Saint-Petersburg, Russia
North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

© Т.С. Рябова, А.Л. Арьев, 2011

IgA-нефропатия сегодня является самой часто встречающейся формой гломерулонефрита. Причины ее развития, патогенеза и лечения представляют большой интерес. В данной статье рассматриваются современные аспекты терапии IgA-нефропатии. Приводятся литературные данные об эффективности применения глюкокортикостероидов, цитостатиков, ингибиторов АПФ.

Ключевые слова: IgA-нефропатия, лечение.

IgA nephropathy is one of the most common causes of glomerulonephritis in the world. In this article reviews the modern aspects of therapy IgA-nephropathy. We present data from the literature on the efficacy of corticosteroids, cytotoxic drugs, ACE inhibitors.

Key words: IgA-nephropathy, treatment.

IgA-нефропатия впервые была описана в 1968 г. Morbus Berger после проведения иммунофлюоресцентного исследования биопсий больных с мезангиально-пролиферативным гломерулонефритом. На сегодняшний день эта форма гломерулонефрита является наиболее часто выявляемой среди всех первичных гломерулонефритов [1]. Частота IgA-нефропатии является преобладающей во всех этнических группах, однако в Японии и Корее этот процент наиболее высок. Учитывая высокую распространенность, становится очевидным, что IgA-нефропатия является одной из основных причин развития терминальной почечной недостаточности. В связи с этим сегодня данная форма гломерулонефрита представляет наибольший интерес для ученых всего мира.

Лечение IgA-нефропатии до настоящего времени вызывает большие споры. Существуют три основных направления в лечение этого гломерулонефрита: глюкокортикостероиды (преднизолон/метилпреднизолон, дексаметазон); цитостатики (циклофосфан, азатиоприн, микофенолат мофетил); ингибиторы АПФ (эналаприл и др.).

В 1986 г. группа ученых [2] провела рандомизированное проспективное исследование 34 пациентов IgA-нефропатией с нефротическим синдромом с целью определить терапевтическую значимость глюкокортикостероидов

(ГКС). Пациенты были разделены на 2 группы: 1 группа – 17 пациентов, получавших преднизолон внутрь и 2 группа – 17 пациентов без терапии преднизолоном (группа контроля). В среднем период исследования длился 38 месяцев (диапазон 12–106), никаких существенных различий в уровне креатинина сыворотки крови и клиренса креатинина в обеих группах выявлено не было. В конце исследования была достигнута ремиссия нефротического синдрома у 80% больных с умеренными гистологическими изменениями в клубочках. В работе С. Pozzi с соавт. были опубликованы результаты многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования по влиянию терапии ГКС на прогноз у больных IgA-нефропатией. Было показано, что терапия метилпреднизолоном (использовалась пульс-терапия по 1 г с последующим применением препарата per os) снижает риск развития ухудшения функции почек в последующие пять лет ($p < 0,048$), а также способствует снижению протеинурии. Затем эти же авторы опубликовали данные по 10-летней выживаемости больных IgA-нефропатией на фоне терапии ГКС [3]. Оказалось, что на фоне терапии преднизолоном функция почек (уровень креатинина сыворотки крови) сохраняется значительно лучше, чем в контрольной группе (97 против 53%; log rank test $P = 0,0003$). Терапия стероидами была эффективна при любых

гистологических изменениях у больных IgA-нефропатией. При оценке динамики протеинурии на фоне терапии ГКС было показано, что на фоне приема метипреднизолона/преднизолона у больных IgA-нефропатией отмечалось существенное снижение выраженности протеинурии: от $2,0 \pm 0,60$ г/сут. до $1,0 \pm 0,68$ г/сут. через шесть месяцев. Также было показано, что в исследуемой группе за 6 лет только 20,9% пациентов показали увеличение выраженности азотемии по сравнению с контрольной группой (34,8%). Ни один из пациентов, получавших терапию ГКС, не начал заместительную почечную терапию гемодиализом. Терапия ГКС эффективна у пациентов IgA-нефропатией при наличии выраженного гломерулярного повреждения: выявлении полулуний и выраженной пролиферации мезангиальных клеток. В работе других авторов проводилось исследование повторной биопсии после трех лет приема преднизолона [4]. При повторном исследовании биопсийного материала больных IgA-нефропатией было показано значительное уменьшение выраженности пролиферации мезангиальных клеток, сокращение мезангиального матрикса и количества полулуний по сравнению с исходными данными до начала приема преднизолона. Таким образом, терапия преднизолоном оказывает влияние на прогноз больных IgA-нефропатией не только через уменьшение протеинурии, но и через морфологические изменения почечной ткани. Положительный эффект терапии ГКС показан и другими авторами, которые подтверждают эффективность как высоких доз – пульс-терапии метилпреднизолоном [5], так и низких [6].

Однако имеются исследования, показавшие недостаточный эффект терапии ГКС и даже полную резистентность: по данным С. Pozzi 30% больных вообще не реагируют на терапию ГКС [3]. В связи с этим представляется важным и интересным возможность предсказывать эффективность этой терапии. Известно, что фибробласты являются маркерами фиброза почечной ткани у больных гломерулонефритом. Их идентифицируют по экспрессии фибробласт-специфического белка 1 (fibroblast-specific protein 1 (FSP1)), который является маркером активации фибробластов и накапливается в зоне интерстициального фиброза. Показано, что у больных IgA-нефропатией количество FSP1+фибробластов прямо коррелирует с уровнем сывороточного креатинина ($R = 0,74$, $P < 0,0001$) и обратно коррелирует с клиренсом креатинина ($R = -0,54$, $p < 0,0001$). Коли-

чество FSP1+фибробластов связано с прогрессированием IgA-нефропатии и может служить гистологическим индексом прогрессирования заболевания. Исходя из этих данных К. Harada с соавторами [7] предположили, что определение количества FSP1-позитивных клеток (FSP1 (+) cells) может помочь в предсказании эффективности терапии ГКС. Была проведена оценка 50 биопсий больных IgA-нефропатией. В ходе работы показано, что количество интерстициальных FSP1+фибробластов является предиктором ГКС-«чувствительности» у больных IgA-нефропатией. Пороговое значение было 32,6 FSP1+ cells/HPF. При количестве FSP1+ cells выше этого уровня терапия оказывалась неэффективной.

В дополнение к терапии ГКС, в качестве иммуносупрессивной терапии, у больных IgA-нефропатией применяют цитостатики – циклофосфамид, азатиоприн. Однако их использование остается несколько проблематичным. В 1990 г. R.G. Walker с соавторами [8] опубликовали результаты 2-летнего рандомизированного проспективного исследования терапии циклофосфамидом, дипиридамолом и варфарином у больных IgA-нефропатией против группы контроля без терапии. В результате было выявлено уменьшение протеинурии на фоне проводимой терапии, однако на функцию почек терапия не повлияла. Показано, что на фоне пульс-терапии циклофосфамидом в сочетании с низкими дозами преднизолона *reg os* отмечалось значительное снижение потери функции почек – с 16% до начала терапии до 4% после терапии ($p < 0,001$). Однако после окончания терапии в последующие 0,7 лет у 38% больных отмечалось повышение сывороточного креатинина на 25% от исходного, а у 14% больных развилась терминальная ХПН. Но были получены и более утешительные результаты применения цитостатиков. В 2003 г. были опубликованы результаты 10-летнего исследования по сравнению терапии преднизолоном с азатиоприном против группы контроля (без терапии) [9]. Удвоение исходного уровня креатинина наблюдалось у 9 из 41 леченных больных (22%) и у 10 из 33 нелеченных (30%), тогда как развитие терминальной ХПН было показано у 6 леченных (15%) и 6 нелеченных пациентов (18%) ($p = NS$). Лучший результат на фоне терапии был показан у пациентов с исходной высокой протеинурией (> 3 г/24 ч): удвоения уровня креатинина сыворотки крови у 29% леченных больных против 78% нелеченных больных и развитие терминальной ХПН у

17% леченных против 55% нелеченных больных, $p < 0,05$, т.е. применение агрессивной терапии более выгодно у пациентов с тяжелой протеинурией. Также показано, что почечная выживаемость у больных получающих терапию ГКС + цитостатики значимо лучше, чем у пациентов без терапии.

Имеются работы, в которых показано влияние цитостатиков не только на лабораторную картину заболевания, но и на гистологические изменения. В работе С.W. McIntyre с соавторами [10] были обследованы пациенты IgA-нефропатией с наличием полулуний по данным биопсии. На фоне терапии циклофосфида и преднизолона отмечалось достоверное снижение уровня креатинина сыворотки крови ($149,6 \pm 16,5$ мкмоль/л до терапии и $116,4 \pm 8,6$ мкмоль/л после терапии, $p = 0,01$), повышение клиренса креатинина ($57,1 \pm 9,9$ мл/мин до терапии и $87,2 \pm 10,1$ мл/мин после терапии, $p = 0,004$) и снижение СПБ ($4,54 \pm 1,1$ г/сут до терапии и $1,2 \pm 0,27$ г/сут. после терапии, $p = 0,004$). На этом фоне при повторной биопсии у 8 из 9 пациентов было выявлено значительное улучшение гистологической картины – уменьшение количества полулуний и сокращение острых воспалительных изменений, и у одного пациента улучшения выявлено не было. Однако полная ремиссия на фоне проведенной терапии (были отобраны пациенты с IV классом IgA-нефропатии) была достигнута у 54,5% больных IgA-нефропатией, в то время как у 45,5% больных эффект был только «заметно эффективным».

Также имеются работы, в которых проводилось сравнение монотерапии ГКС с комбинированной терапией, – ГКС + азатиоприн. Эффективность этих двух схем по отношению к прогрессированию почечной недостаточности приблизительно одинакова, но у пациентов получавших азатиоприн, чаще развиваются побочные нежелательные эффекты (до 24%), т.е. добавление низких доз азатиоприна не дает дополнительных преимуществ для пациентов с IgA-нефропатией [11].

Таким образом, сегодня нет окончательного единого мнения по поводу применения цитостатиков у больных IgA-нефропатией. J.A. Samuels с соавторами [12] проанализировали опубликованные рандомизированные контролируемые исследования и частично рандомизированные контролируемые исследования. Они отмечают, что:

1) среди всех исследований нет сравнительного анализа терапии ГКС против терапии ци-

тостатиками. Показано только, что терапия ГКС или комбинацией ГКС + цитостатики улучшает прогноз у больных IgA-нефропатией по сравнению с нелечеными пациентами;

2) качество проводимых исследований не было оптимальным;

3) не все данные были доступны для оценки проведенных исследований.

В последние годы были опубликованы результаты использования Микофенолат мофетила (Mycophenolate mofetil) при лечении IgA-нефропатии [13]. Микофенолат мофетил (ММФ) – 2-морфолиноэтиловый эфир микофеноловой кислоты, продуцируемой грибом *Penicillium stoloniferum*. Является сильнодействующим селективным и обратимым ингибитором инозинмонофосфат-дегидрогеназы типа II. После приема внутрь препарат метаболизируется в печени с образованием активного метаболита – микофеноловой кислоты, которая и блокирует ключевой фермент синтеза гуаниновых нуклеотидов. Препарат оказывает более выраженное цитостатическое действие на лимфоциты, чем на другие клетки, поскольку пролиферация Т- и В-лимфоцитов очень сильно зависит от синтеза пуринов *de novo*, в то время как клетки других типов могут переходить на обходные пути метаболизма. Микофенолат мофетил подавляет пролиферацию стимулированных Т- и В-лимфоцитов периферической крови человека *in vitro*, обладает антипролиферативным действием в отношении мезангиальных клеток почек человека, подавляет образование антител в культуре лимфоцитов. Показано уменьшение количества мезангиальных клеток на 30% и объема экстрацеллюлярного матрикса на 40% на фоне приема ММФ у крыс с мезангиально-пролиферативным гломерулонефритом. Первоначально препарат использовался в трансплантологии, но, учитывая его антипролиферативное действие, появились работы по применению его в лечении гломерулонефритов и, в частности, IgA-нефропатии. Результаты этих работ весьма противоречивы. X. Chen с соавт. в 2002 г. [14] доложили о рандомизированном контролируемом исследовании по применению этого препарата у пациентов IgA-нефропатией, имевших по данным биопсии IV–V класс (Lee). Начальная доза ММФ составила 1,0 г/сут (масса тела < 50 кг) или 1,5 г/сут (масса тела > 50 кг). В последующем дозировка препарата была снижена, лечение продолжалось 12 месяцев. Контрольную группу составили пациенты, получавшие преднизолон *per os* в дозе 0,8 мг/кг.

В ходе работы было показано:

1. После 3 месяцев лечения отмечалось снижение СПБ ($p < 0,01$) в группе больных получавших ММФ по сравнению с контрольной группой. Снижение протеинурии было достоверным также через 6, 12 и 18 месяцев.

2. Общая эффективность препарата составила 50% в исследуемой группе против 28,6% – в контрольной группе.

3. У 5 пациентов, получавших ММФ, в дальнейшем была проведена повторная биопсия почек – выявлено уменьшение выраженности интерстициального поражения.

На основании полученных результатов авторы сделали вывод, что препарат ММФ является более эффективным в сравнении с преднизолоном и его можно рекомендовать к лечению больных IgA-нефропатией.

Однако имеются и менее оптимистичные исследования. Так, например, B.D. Maes с соавт. [13] сообщили, что у 14 из 21 пациентов с IgA-нефропатией (66% больных) пришлось отменить терапию ММФ из-за прогрессирования ХПН, двое пациентов достигли терминальной ХПН, потребовавшей начала заместительной почечной терапии.

Следующими, наиболее часто используемыми препаратами для лечения IgA-нефропатии являются ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и антагонисты рецепторов АГ II. Обоснование использования этих препаратов связано с ролью ангиотензина II в регуляции почечной гемодинамики и селективной проницаемости клубочка. Ангиотензин II вызывает развитие клубочковой гипертензии и гиперфилтрации, выступает в качестве фактора роста и профиброгенетического цитокина (profibrogenetic cytokine), повышает активацию ядерного фактора-κB (nuclear factor-κB – NF-κB) и усиливает почечный склероз, активируя воздействие тромбоцитарного фактора роста (PDGF) и трансформирующего фактора роста (TGFβ). Почечные клетки продуцируют компоненты ренин-ангиотензиновой системы и локальная продукция ангиотензина II может быть вовлечена в повреждение ткани при IgA-нефропатии через рецепторы к АГ II в почке, а контроль над АГ II способствует уменьшению развития тубулоинтерстициального повреждения у больных IgA-нефропатией. Иммунологическая активация мезангиальных клеток может также способствовать активации ренин-ангиотензиновой системы и тем самым способствовать прогрессированию заболевания.

В настоящее время опубликовано достаточно работ указывающих на положительное воздействие ИАПФ и антагонистов рецепторов АГ II у больных IgA-нефропатией. Эти препараты, в основном, приводят к снижению выраженности протеинурии и замедляют прогрессирование хронической почечной недостаточности. Следует отметить, что снижение протеинурии показано даже у нормотензивных пациентов с IgA-нефропатией. Также следует отметить хорошую переносимость этих препаратов и малое количество побочных эффектов. M. Laville и E. Alamartine [15], анализируя весь лечебный спектр у больных IgA-нефропатией, рекомендуют использовать ИАПФ в качестве препаратов первой линии у больных с нормальной или слегка нарушенной функцией почек. Первоначально должен быть достигнут целевой уровень АД: $< 125/75$ – 80 мм рт. ст., но $> 110/70$ мм рт. ст. В зависимости от уровня протеинурии гипотензивная терапия может быть представлена или ИАПФ или антагонистами рецепторов АГ II. В случае стойкой протеинурии ≥ 1 г / 24 ч, возможно сочетание этих групп препаратов. При этом автор подчеркивает, что сохранение стойкой протеинурии означает потерю нефронов, что в свою очередь приводит к уменьшению СКФ на 6–7 мл/мин/год. Поэтому представляется важным начать терапию как можно быстрее. Подобная тактика в лечении рекомендована и для «доброкачественной» IgA-нефропатии, т.е. когда у пациентов нормальная функция почек, отсутствует артериальная гипертензия и протеинурия < 1 г / 24 ч.

M.T. Rocchetti с соавт. в 2008 г. [16] опубликовали результаты работы, направленной на определение мочевого биомаркера, который мог бы помочь в предсказании клинического ответа на применение ИАПФ у больных IgA-нефропатией. Определяли три белка: кининогена (kininogen), интер-альфа-трипсин-ингибитор тяжелой цепи 4 (35 кДа фрагмент) (inter-alpha-trypsin-inhibitor heavy chain 4 (35 kDa fragment)) и транстипетина (transthyretin). Оказалось, что низкий уровень выделения с мочой кининогена является маркером низкого клинического ответа (или его отсутствия) на применение ИАПФ у больных IgA-нефропатией.

В дальнейшем стали проводиться исследования по сравнению терапии ИАПФ и антагонистов рецепторов АГ II. Сочетание высоких доз лозартана и ИАПФ способствовало повышению уровня СКФ и значительному уменьшению протеинурии.

Помимо монотерапии, эти группы препаратов в настоящее время принято комбинировать с ГКС, так как комбинированная терапия более предпочтительна по сравнению с монотерапией. В работе М. J. Kim с соавт. [17] проводилась последовательная терапия: сначала торможение ренин-ангиотензиновой системы путем применения ИАПФ, затем – преднизолон. Торможение ренин-ангиотензиновой системы осуществлялось в течение 3 месяцев. После этого применялась иммуносупрессивная терапия преднизолоном (0,5 мг/кг массы тела) через день в течение 6 месяцев. При этом оценивалось максимальное снижение протеинурии (spot urine protein/ creatinine ratio (uPCR)). В первые три месяца терапии на фоне приема ИАПФ uPCR снизилась с начальной 230 мг/ммоль (median, interquartile range (IQR) 146–396) до 154 мг/ммоль (IQR 88 – 190) – 33% сокращения, $p = 0,01$. Далее до 31 мг / ммоль (IQR 21–71) до конца приема преднизолона в течение 9 месяцев – 80% по сравнению с uPCR на 3 месяца, $p < 0,001$. Таким образом, последовательное торможение ренин-ангиотензиновой системы и иммуносупрессия низкими дозами приводит к непрерывному снижению протеинурии. Однако авторы советуют продолжить подобные исследования для уточнения их результатов.

В настоящее время также изучают влияние тонзилэктомии на течение и прогноз IgA-нефропатии. Y. Xie с соавт. [18] проанализировали почечную выживаемость у больных IgA-нефропатией, подвергшихся тонзилэктомии. Путем анализа Каплана – Мейера, почечная выживаемость составила 89,6% и 63,7% в течение 240 месяцев у пациентов с/без тонзилэктомии соответственно. В то же время есть и менее оптимистичные данные, указывающие на развитие клинической ремиссии только у 46,3% пациентов с тонзилэктомией и 27,6% больных без тонзилэктомии. Более того, удаление миндалин не является независимым фактором, влияющим на клиническую ремиссию заболевания. В любом случае этот метод требует дополнительного исследования и не может являться единственным при лечении больных с этой формой гломерулонефрита.

С 1984 г., после доклада Hamazaki с соавт. о положительном эффекте рыбьего жира у 20 больных начинается история изучения его влияния на функцию почек и прогноз у пациентов IgA-нефропатией. В последние годы опубликованы рандомизированные исследования, по результатам которых отмечается положитель-

ный эффект от приема рыбьего жира или выделенных из него кислот – eicosapentaenoic acid и docosahexaenoic acid. Так, например, стабилизация функции почек и снижение протеинурии было показано в исследовании E. Alexopoulos с соавт. [19]. Высказывались предположения, что эффективность лечения является дозозависимой, однако позднее это предположение было опровергнуто. Эффективность препаратов рыбьего жира связывают с тем, что окисленная eicosapentaenoic acid (ЕРА) дозозависимо ингибирует цитокин-индуцированные лейкоцитарные рецепторы адгезии на эндотелиальных клетках клубочков, что коррелирует с ингибцией лейкоцит-гломерулярного взаимодействия клеток. Именно окисленная ЕРА, а не неокисленная ЕРА, ингибирует цитокин-индуцированную экспрессию MCP-1 на гломерулярном эндотелии и мезангиальных клетках в меньшей степени, чем IL-8. Полученные данные показывают, что окисленная ЕРА ингибирует перекрестную трансмиграцию лейкоцитов и эндотелиальных клеток. Окисленная ЕРА, а не неокисленная ЕРА, мощно ингибирует цитокин-индуцированную активацию NF- κ B в эндотелиальных и мезангиальных клетках клубочков.

В то же время имеются работы, показывающие, что применение препаратов рыбьего жира не оказывает влияния на функцию почек и тем самым на прогноз заболевания и даже продемонстрировали снижение функции почек на фоне приема этих препаратов [20]. Сегодня прием препаратов рыбьего жира требует более полного изучения. Единого мнения по этому вопросу нет, и следует отметить, что все приведенные исследования очень малочисленны.

Выводы

Сегодня лечение IgA-нефропатии не имеет четких рекомендаций. Некоторые авторы предлагают свои схемы. Наиболее оптимальной нам представляется схема, предложенная M. Laville и E. Alamartine в 2004 г. [15]: первоначально диагноз IgA-нефропатии должен быть подтвержден гистологически путем световой и иммунофлюоресцентной биопсии;

– если протеинурия $< 0,5 \text{ г} / 24 \text{ ч}$ и СКФ $> 60 \text{ мл/мин}$ предлагается ежегодная диспансеризация больного без каких-либо лекарственных воздействий;

– если протеинурия $> 0,5 \text{ г} / 24 \text{ ч}$ и СКФ $> 60 \text{ мл/мин}$ предлагается использовать препараты группы ИАПФ, даже у нормотензивных пациентов. Рекомендуются постепенно повышать

дозу ИАПФ до получения самой низкой протеинурии. В то же время необходимо рекомендовать ограничения по режиму и диете – снижение массы тела, ограничение соли, алкоголя, отказ от курения;

– пациенты должны быть обследованы каждые три месяца, с анализом течения заболевания через год;

– если протеинурия $< 1,0 \text{ г} / 24 \text{ ч}$, продолжать прием ИАПФ;

– если протеинурия $> 1,0 \text{ г} / 24 \text{ ч}$ и СКФ $> 60 \text{ мл/мин}$, необходимо рассмотреть возможность применения курса высоких доз преднизолона;

– если СКФ $< 60 \text{ мл/мин}$ или снижается на 15% в год, или если протеинурия остается $> 3,0 \text{ г} / 24 \text{ ч}$, необходимо рассмотреть возможность применения цитостатиков.

Литература

1. Hogg, R.J. Idiopathic immunoglobulin A nephropathy in children and adolescents / R.J. Hogg // *Pediatr Nephrol.* – 2010. – Vol. 25, N. 5. – P. 823–829.
2. Lai, K.N. Corticosteroid therapy in IgA nephropathy with nephrotic syndrome: a long-term controlled trial / K.N. Lai [et al.] // *Clin Nephrol.* – 1986. – Vol. 26, N.4. – P. 174–180.
3. Pozzi, C. Corticosteroid effectiveness in IgA nephropathy: long-term results of a randomized, controlled trial / C. Pozzi [et al.] // *J Am Soc Nephrol.* – 2004. – Vol. 15, N.1. – P. 157–163.
4. Uzu, T. corticosteroid therapy on the progression of IgA nephropathy with moderate proteinuria / T. Uzu [et al.] // *Clin Exp Nephrol.* – 2003. – Vol. 7, N. 3. – P. 210–214.
5. Ikeuchi, H. [Efficacy of steroid pulse therapy in patients with IgA nephropathy and impaired renal function] / H. Ikeuchi [et al.] // *Nippon Jinzo Gakkai Shi.* – 2008. – Vol. 50. – N. 2. – P. 114–121.
6. Koike, M. Clinical assessment of low-dose steroid therapy for patients with IgA nephropathy: a prospective study in a single center / M. Koike [et al.] // *Clin Exp Nephrol.* – 2008. – Vol. 12, N. 4. – P. 250–255.
7. Harada, K. Prediction of corticosteroid responsiveness based on fibroblast-specific protein 1 (FSP1) in patients with IgA nephropathy / K. Harada [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.* – 2008. – Vol. 23, N.10. – P. 3152–3159.
8. Walker, R.G. The treatment of mesangial IgA nephropathy with cyclophosphamide, dipyridamole and warfarin: a two-year prospective trial / R.G. Walker [et al.] // *Clin Nephrol.* – 1990. – Vol. 34, N. 3. – P. 103–107.
9. Goumenos, D.S. Prednisolone and azathioprine in IgA nephropathy – a ten-year follow-up study / D.S. Goumenos [et al.] // *Nephron Clin Pract.* – 2003. – Vol. 93, N.2. – P. 58–68.
10. McIntyre, C.W. Steroid and cyclophosphamide therapy for IgA nephropathy associated with crescentic change: an effective treatment / C.W. McIntyre [et al.] // *Clin Nephrol.* – 2001. – Vol. 56, N.3. – P. 193–198.
11. Pozzi, C. Addition of azathioprine to corticosteroids does not benefit patients with IgA nephropathy / C. Pozzi [et al.] // *J Am Soc Nephrol.* – 2010. – Vol. 21, N. 10. – P. 1783–1790.
12. Samuels, J.A. Immunosuppressive agents for treating IgA nephropathy / J.A. Samuels [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2003. – N. 4. – CD003965.
13. Maes, B.D. Mycophenolate mofetil in IgA nephropathy: results of a 3-year prospective placebo-controlled randomized study / B.D. Maes [et al.] // *Kidney Int.* – 2004. – Vol. 65, N. 5. – P. 1842–1849.
14. Chen, X. A randomized control trial of mycophenolate mofetil treatment in severe IgA nephropathy / X. Chen [et al.] // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* – 2002. – Vol. 25, N.12. – P. 796–801.
15. Laville, M. Treatment options for IgA nephropathy in adults: a proposal for evidence-based strategy / M. Laville, E. Alamartine // *Nephrol Dial Transplant.* – 2004. – Vol. 19. – P. 1947–1951.
16. Rocchetti, M.T. Urine protein profile of IgA nephropathy patients may predict the response to ACE-inhibitor therapy / M.T. Rocchetti [et al.] // *Proteomics.* – 2008. – Vol. 8, N.1. – P. 206–216.
17. Kim, M.J. Individual effect of renin-angiotensin system inhibition and corticosteroid therapy in IgA glomerulonephritis: results of a pilot study / M.J. Kim [et al.] // *Clin Nephrol.* – 2010. – Vol. 73, N.2. – P. 122–130.
18. Xie, Y. The efficacy of tonsillectomy on long-term renal survival in patients with IgA nephropathy / Y. Xie [et al.] // *Kidney Int.* – 2003. – Vol. 63, N.5. – P. 1861–1867.
19. Alexopoulos, E. Treatment of severe IgA nephropathy with omega-3 fatty acids: the effect of a «very low dose» regimen / E. Alexopoulos [et al.] // *Ren Fail.* – 2004. – Vol. 26, N.4. – P. 453–459.
20. Pettersson, E.E. Treatment of IgA nephropathy with omega-3-polyunsaturated fatty acids: a prospective, double-blind, randomized study / E.E. Pettersson [et al.] // *Clin Nephrol.* – 1994. – Vol. 41, N. 4. – P. 183–190.