

Проблемы иммунодепрессивной терапии гломерулонефритов

(Обзор литературы)

А.Ю. Николаев, В.М. Ермоленко, Е.В. Захарова
Кафедра нефрологии и гемодиализа РМАПО, г. Москва

Current problems of immunosuppression in glomerulonephritis

Review

A.J. Nikolaev, V.M. Ermolenko, E.V. Zakharova

Ключевые слова: хронический гломерулонефрит, быстропрогрессирующий гломерулонефрит, глюкокортикостероиды, циклофосфан, циклоспорин А, микофенолата мофетил, антицитоклиновые препараты, сифолимус, выживаемость, ремиссия.

Выживаемость больных первичным и вторичным хроническим гломерулонефритом (ХГН), а также быстропрогрессирующим гломерулонефритом (БПГН) за последние 20–30 лет увеличилась в 1,5–2 раза [2, 5, 16, 54, 71], однако возможности лечения гломерулонефритов и сегодня ограничены, а безопасность такого лечения недостаточна. Так, при лечении ударными дозами циклофосфана (ЦФ) и глюкокортикостероидов (ГКС) первичного фокального сегментарного гломерулосклероза (ФСГС), мембранозного нефрита (МН), пролиферативного волчаночного гломерулонефрита (ВГН) III и IV класса в среднем у 50% больных не достигается полная ремиссия и в последующие 5 лет у половины из них формируется хроническая почечная недостаточность – ХПН [17, 30, 38, 54]. Среди причин смерти больных гломерулонефритом, длительно леченных неселективными цитостатиками и ГКС, важное место занимают вызванные лекарственным иммунодефицитом тяжелые оппортунистические инфекции, сепсис, онкологические заболевания [71], а также осложнения медикаментозного синдрома Кушинга [4].

К важным условиям успеха терапии ХГН относятся: уточнение этиологии и нозологической формы нефрита, оценка его активности, а также выбор надежных критериев контроля эффективности лечения.

Этиотропная терапия ХГН на сегодняшний день возможна менее чем у 10% больных – при ХГН вирусной этиологии – и включает лечение интерферонами альфа HBV- и HCV-ассоциированных ХГН [45], в том числе при криоглобулинемическом васкулите, а также HAART-терапию при ВИЧ-нефропатии [9, 50]. В остальных 90% случаев возможна лишь патогенетическая терапия гломерулонефритов.

Оценка активности ХГН сегодня приобретает особенно важное значение. При низкой активности ХГН все шире используется нефропротективная стратегия с применением блокаторов ренин-ангиотензинной системы (РАС) – ингибиторов АПФ (иАПФ) и блокаторов AT₁-рецепторов (БРА) [34]. При высокой ак-

тивности ХГН показана иммунодепрессивная терапия; нефропротекция в этих случаях пока себя не оправдывает, что связывают с тем, что иАПФ и БРА не полностью ингибируют почечную РАС [69] и гиперальдостеронизм [67]. Влияние иАПФ и БРА на выживаемость, установленное для диабетической нефропатии, окончательно не доказано при IgA-нефрите [49] и МН [19].

Определение нозологической формы и адекватная оценка активности ХГН возможны только при комплексном подходе с анализом клинических, биохимических, иммунологических и морфологических (нефробиопсия) критериев (табл. 1) и позволяють выбрать стратегию иммунодепрессии: **индукционную** – при обострении нефрита или **поддерживающую** терапию – вне выраженного обострения.

Критерии эффективности иммунодепрессивной терапии ХГН. Признаком эффективности терапии является **развитие ремиссии ХГН**. Неполная ремиссия, незначительно замедляющая прогрессирование ХГН, не может рассматриваться как удовлетворительный результат лечения.

О полной ремиссии ХГН говорит значимое снижение протеинурии, нормализация креатинина крови и уровня АД, при «вторичных» формах ХГН – снижение титров иммунологических показателей, а также в ряде случаев динамика морфологических изменений.

Мнения об уровне **протеинурии**, отражающем достижение полной ремиссии, противоречивы. Если при «липидном нефрозе» и МН подчеркивается важность полного исчезновения протеинурии [19, 60], то при первичном ФСГС, IgA-нефрите и ВГН признаком полной ремиссии считают остаточную (резидуальную) протеинурию 0,3–0,5 г/сут [4, 7, 33]. Так, при болезни Берге 5-летняя выживаемость при снижении протеинурии до уровня <0,5 г/сут в 4 раза выше, чем при протеинурии 1,0–1,5 г/сут [48]. В то же время показано, что остаточная протеинурия ускоряет прогрессирование ХГН, а дальнейшее снижение остаточной протеинурии коррелирует с увеличением почечной выживаемости [35, 67]. Различные точки зрения

Таблица 1
Критерии активности хронического
и быстро прогрессирующего гломерулонефрита

Критерии активности	Проявления активности
Клинические	– прогрессирующая почечная недостаточность – остронефритический синдром – плохо контролируемая артериальная гипертензия – нефротический синдром (НС) – мочевого синдром с нарастающей протеинурией
Биохимические	– снижение скорости клубочковой фильтрации (КФ)
Иммунологические	– гипокомплементемия – антитела к нативной ДНК, антиядерный фактор (АНФ) – антитела к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА)* – антитела к базальной мембране клубочков (БМК) – смешанная криоглобулинемия II типа – повышение уровня иммуноглобулина А (IgA)
Морфологические	– диффузная экстракапиллярная пролиферация – фокальная экстракапиллярная пролиферация – диффузная интракапиллярная пролиферация – первичный ФСГС – выраженная инфильтрация интерстиция

* Прогностическое значение признается не всеми авторами.

высказываются в отношении целевой протеинурии при лечении АНЦА-ассоциированного БПГН, когда исходный уровень протеинурии обычно не превышает 1–2 г/сут [44]. Если при снижении протеинурии отмечается тенденция к повышению креатинина крови, это не должно расцениваться как признак ремиссии ХГН, поскольку в таких случаях снижение протеинурии может быть вызвано падением почечного кровотока и снижением скорости клубочковой фильтрации (КФ) вследствие воздействия лекарственных препаратов (иАПФ, циклоспорин А, такролимус) или прогрессированием почечного процесса с формированием ХПН.

Коррекция артериальной гипертензии – другое необходимое условие полной ремиссии ХГН, нередко требует присоединения к иммунодепрессантам антигипертензивных препаратов. Степень снижения АД при ХГН должна быть тем значительнее, чем выше остаточная протеинурия [58]. Так, при протеинурии менее 1 г/сут оптимальным считается АД 130/80 мм рт. ст., а при суточной потере белка более 1 г целевое АД должно быть 125/75 мм рт. ст. и ниже [3]. Однако целевой уровень АД при полной ремиссии ХГН – во многом не решенная проблема. Показатели «нормы» АД при ХГН, по мнению ряда авторов [57], подлежат пересмотру. Если, по данным J.P. Forman [35], снижение АД ниже 120/70 мм рт. ст. ведет к дальнейшему уменьшению протеинурии с увеличением почечной

выживаемости больных ХГН, то, по мнению G. Wolf [79], при ХГН дополнительное снижение АД ниже принятой «нормы» не даст нефропротективного эффекта и может ускорять формирование ХПН.

Уровень креатинина крови – определяющий критерий ремиссии ХГН. Однако нужно учитывать, что этот показатель может быть малоинформативен у больных с дефицитом мышечной массы, а также при длительном лечении ХГН циклоспорином А – ЦсА (сандимун-неорал). Так, при хронической циклоспориновой нефротоксичности креатинин крови остается нормальным в течение 6–12 мес., несмотря на прогрессирующий тубулоинтерстициальный фиброз по данным нефробиопсии [52].

Трактовка иммунологических критериев ремиссии ХГН также неоднозначна. Высокий титр антител к БМК в крови – безусловный признак активности антительного БПГН (синдрома Гудпасчера), а их снижение рассматривается как важный признак его ремиссии, хотя в ряде случаев и на высоте клинических проявлений антитела к БМК в крови могут не выявляться.

В то же время снижение в крови концентрации антител к нативной ДНК, АНФ, АНЦА многие авторы не расценивают как признак наступившей ремиссии ВГН и малоиммунного БПГН [4, 51, 62, 78]. При ретроспективном многоцентровом исследовании АНЦА-негативный малоиммунный БПГН по тяжести и прогнозу не отличается от АНЦА-позитивного [31].

Динамика при повторной биопсии почки. Морфологический анализ биопсии до, на фоне и после лечения имеет наибольшую ценность при пролиферативных формах ХГН, при БПГН, при контроле за лечением нефротоксичными препаратами (ЦсА, такролимус). Наиболее информативна морфометрия биоптата с расчетом индекса хронизации [62, 77].

Таким образом, повышение эффективности лечения ХГН требует применения диагностических методов установления этиологии и нозологической принадлежности нефрита, оценки как его активности, так и критериев достижения ремиссии. Заключение о достижении полной ремиссии ХГН более обоснованно, если оно базируется на комплексном анализе указанных критериев, включая данные повторной биопсии почки.

Патогенетическая индукционная терапия. В первую очередь результаты лечения ХГН зависят от эффективности патогенетической иммунодепрессивной терапии и ее безопасности. Сегодня выбор иммунодепрессивной индукционной терапии ХГН перестает быть эмпирическим благодаря расширению представлений о патогенезе и нозологической принадлежности нефритов (табл. 2). В настоящее время установлено, что ответ на иммунодепрессанты не только принципиально различается при первичном и вторичном ФСГС, но и неодинаков при разных морфологических вариантах первичного ФСГС. При классическом, верхушечном и клеточном вариантах первичного ФСГС чувствительность к ГКС высока, а для варианта ФСГС с коллапсом сосудистых петель клубочка типична стероид-резистентность [59].

Достижение большей целенаправленности иммунодепрессивной терапии связано с тем, что выбор

Таблица 2
Рекомендуемая иммунодепрессивная терапия
при различных формах ХГН

Нозологические формы	Иммунодепрессанты		
	ГКС	Цикло-фосфан	Цикло-спорин А
«Липоидный нефроз»	++	+/-	+
Лекарственный ГН	++	-	-
Первичный ФСГС	+	+/-	++
Волчаночный ГН (III, IV класс)	++	++	+/-
Мембранозный ГН	+	+	+
Первичный МКГН	+/-	++	-
Синдром Чарга-Стросс	++	+/-	-
Гранулематоз Вегенера, МПА	++	++	-
Первичный IgA-нефрит	+	+/-	+/-

алгоритма лечения сегодня основывается на результатах контролируемых многоцентровых исследований по изучению влияния конкретного препарата на достижение полной ремиссии и на выживаемость больных определенной нозологической формой ХГН (табл. 2).

Глюкокортикостероиды. Область применения ГКС в нефрологии сегодня расширена в связи с полученными в последние десятилетия доказательствами эффективности ГКС при формах ХГН, ранее считавшихся стероид-резистентными (табл. 2). Установлено, что при первичном ФСГС ремиссия достигается при длительном (4–5 месяцев) лечении высокими дозами ГКС (в расчете на преднизолон внутрь – 1 мг/кг/сут) в 4 раза чаще, чем при стандартном 4–6-недельном курсе [36, 75]. Однако сегодня указанную схему иммунодепрессивной терапии получают менее 50% больных ФСГС [72].

При IgA-нефрите с высокой активностью (протеинурия 2–3 г/сут, прогрессирующее снижение КФ в отсутствие нефросклероза, тубулоинтерстициального фиброза) ГКС эффективны при длительном лечении низкими дозами (внутри 0,5 мг/кг/сут в течение 6–12 месяцев) [11, 47].

Благодаря широкому внедрению биопсии почки и достижениям иммунологической диагностики возможен дифференцированный подход к терапии ВГН. Основным методом лечения ВГН III и IV классов является комбинация высоких доз ГКС с ЦФ. Но применяется и монотерапия ГКС, она возможна при ВГН V класса при отсутствии противопоказаний к ГКС (высокий индекс хронизации, нарастание в крови титра антифосфолипидных антител). По мнению некоторых авторов, монотерапия ВГН высокими дозами ГКС сопоставима по эффективности с комбинированной (ГКС + ЦФ), но реже приводит к инфекционным и онкологическим осложнениям [56]. Ценным является антианемический эффект ГКС и его противодействие миелотоксическому влиянию цитостатиков [46]. Однако при длительной терапии ГКС может сформироваться стероид-резистентность, и в рамках медикаментозного синдрома Кушинга развиваются такие осложнения, как ожирение, гипертензия, диффузный остеопороз, сахарный диабет, повышается риск желудочно-кишечных кровотечений и сердечно-сосудистой смертности [37, 72, 76].

Цитостатики. При первичном МКГН и МН, при ВГН III и IV классов, а также при БПГН цитостатики обычно назначают одновременно с ГКС (табл. 2). При липоидном нефрозе, ФСГС, IgA-нефрите цитостатики, предпочтительно селективные, присоединяют к предшествующему длительному лечению ГКС, если сформировалась стероид-резистентность или ГКС плохо переносятся больными.

При стероид-чувствительных формах нефрита с прогрессирующими осложнениями лечения ГКС или повторных рецидивах ХГН на фоне этого лечения целесообразен переход на **циклоспорин А** на фоне поддерживающей терапии ГКС. При этом полная ремиссия стероидочувствительного нефротического синдрома (НС) развивается у 70% взрослых больных «липоидным нефрозом» и у 50% больных ФСГС [8, 53]. Снижение дозы (отмена) ЦСА часто ведет к рецидиву ХГН, а увеличение дозы или длительности лечения высокими дозами повышает риск нефротоксичности [4, 36]. Острая токсичность ЦСА дозозависима и приводит к развитию артериальной гипертензии и падению КФ. Поэтому необходим мониторинг АД, уровня креатинина и концентрации ЦСА в крови. Гипертензивное побочное действие ЦСА и его констриктивное воздействие на афферентную артериолу клубочков могут быть нейтрализованы антагонистами кальция, другими вазодилататорами [54]. Для раннего выявления хронической нефротоксичности – при лечении нефрита ЦСА более 12 месяцев – рекомендуется биопсия почки [6, 52].

При стероид-резистентных формах ХГН ключевую роль в индукции ремиссии играет длительное комбинированное лечение ЦСА с ГКС. При МН и «липоидном нефрозе» с сохранной функцией почек комбинация низких доз ЦСА с ГКС предотвращает рецидивы НС и увеличивает выживаемость [8, 30, 66]. При стероид-резистентном ФСГС эффективны более высокие дозы ЦСА и ГКС, в т. ч. сочетание ЦСА с пульс-терапией метилпреднизолоном с длительностью индукционной терапии до 6 месяцев и с последующим переходом на поддерживающую терапию ЦСА [30, 36, 54]. Частота полных ремиссий стероид-резистентного ФСГС при лечении комбинацией ЦСА с ГКС достигает 30% у взрослых и 60% у детей [30, 36, 39], а при лечении сочетанием ЦФ с ГКС или азатиоприна с ГКС – не превышает 20% [4, 54].

При отсутствии эффективности указанной терапии ремиссия может быть достигнута после перехода на **микофенолат мофетил** – ММФ (селлсепт, мизорин) или такролимус [29, 70]. При появлении признаков нефротоксичности ЦСА он должен быть заменен на ММФ. Данные об эффективности ММФ получены при первичных и вторичных ХГН, включая IgA-нефрит, МН, ФСГС, БПГН [22, 26, 40, 49, 63]. Применение ММФ при ВГН III и IV классов, по данным метаанализа, индуцирует полную ремиссию чаще, чем лечение пульс-терапией ЦФ, и не вызывает тяжелых побочных эффектов [64, 81], однако, по данным ряда авторов, вызванные ММФ ремиссии менее стойкие, чем при лечении ЦФ [10]. Поэтому целесообразно использование низких доз ММФ вместе с ГКС в качестве поддерживающей терапии. ГКС, усиливая иммунодепрессию, предупреждают передозировку ММФ, снижая его уровень в крови [20].

Таблица 3

Побочные эффекты при поддерживающей терапии ХГН: преимущества селективных иммунодепрессантов

Препараты	Побочные эффекты препаратов				
	Нефро-токсичность	Гепато-токсичность	Оппортунистические инфекции	Онкопато-логия	Гипертония, сердечно-сосудистые осложнения
ГКС	-	-	+	-	++
Циклофосфан	+/-	++	+++	++	-
Циклоспорин	++	+/-	+	+	++
Азатиоприн	-	++	++	++	-
ММФ	-	-	+/-	+	-
Рапамицин	+/-	-	-	-	+

Циклофосфан остается препаратом выбора при БПГН и, на основании данных многоцентровых контролируемых исследований, стал значительно чаще применяться при первичных (МН, МКГН, IgA-нефропатии) ХГН и при ВГН со сниженной КФ (высоким индексом хронизации).

При БПГН в рамках системных васкулитов эффективны «ударные» дозы ЦФ в виде внутривенной пульс-терапии в течение 6–8 мес. [1, 4, 14, 43]. При пролиферативных и мембранозном нефритах чаще применяются низкие дозы ЦФ, вводимые внутривенно или внутрь, вместе с ГКС, с быстрым (через 1–3 месяца) переходом на длительный прием менее токсичных цитостатиков – азатиоприна, лейкерана, ММФ с поддерживающими дозами ГКС. Эффективность такой модификации лечения показана в контролируемых исследованиях [38, 41]. Так, при лечении МН алкилирующими цитостатиками (ЦФ или лейкераном) в сочетании с ГКС частота достижения полной ремиссии достигает 60% и может превышать в 1,5–2 раза таковую при лечении ЦсА с ГКС [4, 18, 19]. При тяжелых формах IgA-нефрита лечение комбинацией ГКС с ЦФ или азатиоприном, по сравнению с терапией иАПФ, увеличивает 3-летнюю выживаемость в 2 раза, а 5-летнюю – в 10 раз [12, 48].

Антицитокинные препараты и человеческий иммуноглобулин. Анти-CD20 моноклональные антитела (ритуксимаб), антитела против фактора некроза опухоли-альфа – ФНО (инфликсимаб, этанерсепт, адалимумаб), интерлейкина-18, нормальный человеческий иммуноглобулин (сандоглобулин, интраглобин) и антилимфоцитарный глобулин используются, если иммунодепрессанты первого ряда (ЦФ, ГКС) неэффективны или плохо переносятся. Имеются предварительные положительные результаты применения этих препаратов при БПГН в рамках АНЦА-ассоциированного [15, 42, 68, 80] и криоглобулинемического [24, 45] васкулита, а также при пролиферативном ВГН [61]. Однако безопасность данных препаратов изучена недостаточно. Так, инфузии человеческого иммуноглобулина при васкулитах с поражением почек могут привести к развитию острой почечной недостаточности (ОПН) за счет осмотического нефроза [23, 42]. Лечение антителами анти-ФНО может осложняться антифосфолипидным синдромом или развитием *de novo* иммунокомплексного нефрита за счет индукции синтеза антител к ДНК, фосфолипидам и АНФ [73].

Поддерживающая терапия для предотвращения обострений ХГН. Возникновение рецидивов является фактором прогрессирования нефрита. Важная роль этого фактора установлена при малоиммунном БПГН, пролиферативном ВГН и при таких первичных ХГН, как МН, МКГН, ФСГС [17, 54, 56, 71]. В то же время далеко не всегда частые обострения ускоряют прогрессирование ХГН и темпы его исхода в терминальную ХПН. При «липидном нефрозе» с рецидивами НС, а также при болезни Берже с частыми эпизодами «синфарингитической» макрогематурии влияние обострений на прогрессирование ХГН не доказано [4, 7, 60]. В последнем случае профилактика обо-

стрений ХГН неселективными цитостатиками или ГКС не оправдывает риск побочных эффектов такой терапии (табл. 3). Необходим дифференцированный подход – в зависимости от нозологической принадлежности и морфологического варианта ХГН – и более широкое применение при поддерживающей противорецидивной терапии селективных иммунодепрессантов: ЦсА, ММФ, а в перспективе – рапамицина.

Рапамицин (сиролимус, эверолимус) – m-TOR-ингибитор. Один из наиболее перспективных селективных иммунодепрессантов, подавляющий клеточный цикл за счет ингибирования антиапоптозного белка p-21 и циклинзависимой киназы. Сиролимус по сравнению с ЦсА и ММФ обеспечивает более высокую выживаемость почечного трансплантата и обладает уникальным противоопухолевым и противогрибковым эффектом [55]. При ХГН сиरोлимус, влияя на продукцию трансформирующего (TGF-бета) и эндотелиального (VEGF) факторов роста, уменьшает гипертрофию клубочков, пролиферацию гломерулярных эндотелиальных клеток и тубулоинтерстициальных клеток и тем самым замедляет гломерулосклероз и интерстициальный фиброз [65]. Сиролимус дает меньше осложнений, свойственных ЦсА (гипертензия, нефротоксичность), но не корригирует протеинурию и гиперхолестеринемию и индуцирует анемию.

Применение сиरोлимуса (эверолимуса) в эксперименте на одних моделях нефрита (ФСГС, МН) оказывает положительный эффект [13, 65], на других (пролиферативный нефрит, нефропатия вследствие перегрузки белком) – ускоряет прогрессирование гломерулосклероза [28], вызывает ОПН за счет внутриканальцевой обструкции белковыми цилиндрами [27]. Нефротоксичность связывают со способностью высоких доз сиरोлимуса (эверолимуса) ингибировать регенерацию клеток канальцевого эпителия, а также подавлять VEGF-зависимый рост капиллярных петель клубочков.

Данные клинических испытаний сиролимуса при стероид-резистентном ФСГС показали его эффективность при минимальном интерстициальном фиброзе [74] и обнаружили нефротоксический эффект на более поздней стадии ФСГС [25, 32]. Остается нерешенным целый ряд проблем применения сиролимуса при ХГН: определение нефропротективной дозы сиролимуса и стадии ХГН, обеспечивающих наибольшую чувствительность к лечению и его максимальную безопасность, а также выбор препаратов, компен-

рующих недостатки действия сиролимуса. В связи с этим обсуждается целесообразность применения сиролимуса на ранней стадии ХГН, его комбинация с антипротеинурическими (иАПФ, БРА) и гиполипидемическими (статины или фибраты) препаратами, а также с рекомбинантным эритропоэтином [65].

Заключение

Современная терапия гломерулонефритов, основанная на данных многоцентровых контролируемых исследований, характеризуется расширением показаний к иммунодепрессивному лечению и его интенсификацией – за счет значительного удлинения периода индукционной комбинированной (неселективный цитостатик или циклоспорин + ГКС) терапии. Несмотря на достигнутый в последние 30 лет существенный прогресс в лечении хронического и быстропрогрессирующего гломерулонефритов, результат терапии конкретного больного остается труднопрогнозируемым, повышение эффективности лечения достигается «ценой» увеличения риска побочных эффектов (кумуляция алкилирующих цитостатиков, хроническая нефротоксичность циклоспорина, формирование «стероидного» синдрома Кушинга) с соответствующими инфекционными, почечными, печеночными, сердечно-сосудистыми, метаболическими и онкологическими осложнениями.

Среди альтернативных методов более эффективной и безопасной терапии нефритов перспективны новые селективные иммунодепрессанты (микофенолата мофетил, такролимус, сиролимус), антицитокиновые препараты (инфликсимаб, ритуксимаб), а также средства этиологической противовирусной терапии (интерферон-альфа, HAART-терапия). Важными условиями успешной терапии гломерулонефритов являются повышение информативности методов оценки активности ХГН, а также стандартизация признаков эффективности терапии, в первую очередь – унификация клинических, лабораторных и морфологических критериев достижения полной ремиссии нефрита.

Литература

1. Захарова Е.В. ANCA-ассоциированные и криоглобулинемические васкулиты: диагностика и лечение. *Нефрология и диализ* 2005; 1: 6–25.
2. Михайлова Н.А., Захарова Е.В., Ипатьева Е.И. Системная красная волчанка с поражением почек: клиническая характеристика и опыт лечения в ГКБ им. С.П. Боткина за период с 1991 по 2001 гг. *Нефрология и диализ* 2002; 3: 186–191.
3. Николаев А.Ю. Хроническая почечная недостаточность. В кн.: *Нефрология: Учеб. пособие*. Под ред. Е.М. Шиловой. М., 2007: 541–564.
4. Тареева И.Е., Шилов Е.М. Гломерулонефриты. В кн.: *Нефрология: Руководство для врачей*. Под ред. И.Е. Тареевой. М., 2000: 188–280.
5. Тареева И.Е., Шилов Е.М., Краснова Т.Н. Волчаночный нефрит в середине XX века и в начале XXI века. *Терапевт. архив* 2001; 6: 5–10.
6. Andob T.F., Bennet W.M. Chronic cyclosporine nephrotoxicity. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1998; 7: 265–270.
7. Alexopoulos E., Coben J.J. Treatment of primary IgA-nephropathy. *Kidney Int* 2004; 65: 341–355.
8. Alexopoulos E., Papagianni A., Tsamelasvili M. Induction and long-term treatment with cyclosporine in membranous nephropathy

with nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 3127–3132.

9. Atta M.G., Gallant J.E., Racusen L.C. Antiretroviral therapy in the treatment of HIV-associated nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 2809–2813.

10. Ballow J.E., Austin H.A. Treatment of proliferative lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 383–385.

11. Ballardie F.W. IgA-nephropathy treatment 25 year on: can we halt progression? *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1041–1046.

12. Ballardie F.W., Roberts I.S. Controlled prospective trial of prednisolone and cytotoxics in progressive IgA-nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 142–148.

13. Benegio R.G., Fubro R., Wang Z. Sirolimus ameliorates proteinuria-associated tubulo-interstitial inflammation and fibrosis in experimental membranous nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1878–1879.

14. Booth AD., Pusey Cb.D., Jaine D.R. Renal vasculitis – an update in 2004. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1964–1968.

15. Booth AD., Harper L., Hammad I. Prospective study of TNF-alpha blockade with infliximab in ANCA-associated systemic vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 717–721.

16. Branten A.J., Reichert L.L., Koene R.A. Oral cyclophosphamide versus chlorambucil in the treatment of patients with membranous nephropathy and renal insufficiency. *Quart J Med* 1998; 91: 359–366.

17. de Buif-Vereijen P.W.G., Wetzel J.F.M. Efficacy of a second course of immunosuppressive therapy in patients with membranous nephropathy and persistent or relapsing activity. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 2036–2043.

18. de Buif-Vereijken P.W.G., Branten A.J., Wetzels J.F.M. Cytotoxic therapy for membranous nephropathy and renal insufficiency: improved renal survival but high relapse rate. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1142–1148.

19. de Buif-Vereijen P.W.G., Branten A.J., Wetzels J.F.M. Idiopathic membranous nephropathy: outline and rational treatment strategy. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 1012–1029.

20. Cattaneo D., Perico N., Gaspari F. Glucocorticosteroids interfere with mycophenolate mofetil bioavailability in kidney transplantation. *Kidney Int* 2002; 62: 1060–1067.

21. Cattran D.C., Appel G.B., Herbert L.A. A randomized trial of cyclosporine in patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1999; 56: 2220–2226.

22. Cattran D.C., Wang V.V., Appel G.B. Mycophenolate mofetil in the treatment of FSGS. *Clin Nephrol* 2004; 62: 405–411.

23. Cayco AV., Perazella M.A., Hayslett J.P. Renal insufficiency after intravenous immunoglobulin therapy: a report of two cases and analysis of the literature. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 1788–1794.

24. Cbanders M.O., Gayet S., Schleintz N. Infliximab in the treatment of refractory vasculitis secondary to HCV-associated mixed cryoglobulinaemia. *Rheumatol* 2004; 24: 532–533.

25. Cho M.E., Hurley J.K., Kopp J.B. Sirolimus therapy of FSGS is associated with nephrotoxicity. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: 310–317.

26. Choi M.J., Eustace J.A. Mycophenolate mofetil treatment of primary glomerular diseases. *Kidney Int* 2002; 62: 1089–1114.

27. Coombs J.D., Mreich E., Liddle C., Rangan G.K. Rapamycin worsens renal function and intratubular cast formation in protein-overload nephropathy. *Kidney Int* 2005; 68: 2599–2607.

28. Daniel C., Reinders L., Amann K. Mechanisms of everolimus-induced glomerulosclerosis after glomerular injury in the rat. *Am J Transplant* 2005; 5: 2849–2861.

29. Duncan N., Dbayguide A., Owen J. Treatment of FSGS in adults with tacrolimus therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 3062–3067.

30. Ecbrieh J.H.H., Geerling C., Zivicgjak M. Steroid-resistant idiopathic childhood nephrosis: overdiagnosed and underdiagnosed. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 2183–2193.

31. Eisenberger U., Fakbouri F., Vanbille P., Beufils H. ANCA-negative pauci-immune vasculitis: histology and outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1392–1399.

32. Fervenza F.C., Fitzpatrick P.M., Mertz J. Acute sirolimus nephrotoxicity in native kidneys of patients with chronic glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1288–1292.

33. Flanc R., Roberts M.A., Strippoli G.F.M. Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 197–208.

34. Fogo A. Progression versus regression of chronic renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 281–284.

35. *Forman J.P., Brenner B.M.* Hypertension and microalbuminuria: the bell tolls for thee. *Kidney Int* 2006; 69: 22–28.
36. *Goumenos D.S., Tsagalis G., Nabas A.M.* Immunosuppressive treatment of idiopathic FSGS: a five-year follow-up study. *Nephron* 2007; 105: 75–82.
37. *Grinyo J.M.* Steroid sparing strategies in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 2028–2031.
38. *Grootscholten L., Libtenberg G., Hagen E.C.* Azathioprine/methylpred versus cyclophosphamide in proliferative lupus nephritis. A randomized controlled trial. *Kidney Int* 2006; 70: 732–742.
39. *Habasby D., Hodson E.M., Schaefer F.* Interventions for steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 906–912.
40. *Hirayama K., Kobayashi M., Hashimoto Y.* Treatment with purine synthesis inhibitor Mizoribine for ANCA-associated renal vasculitis. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 57–63.
41. *Houssiau F.A., Vasconcelos C., D'Cruz D.* Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low dose versus high dose intravenous cyclophosphamide. *Arthr Rheum* 2002; 46: 2121–2131.
42. *Ito-Ibara T., Ono T., Nogaki F.* Clinical efficacy of intravenous immunoglobulin for patients with MPO-ANCA-associated rapidly progressive glomerulonephritis. *Nephron* 2006; 102: 35–42.
43. *Jaine D., Rasmussen N., Andrassy K.* A randomized trial of maintenance therapy for ANCA-associated vasculitis. *New Engl J Med* 2003; 349: 36–44.
44. *Jamette J.C.* Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int* 2003; 63: 1164–1177.
45. *Kamar N., Rostaig L., Alric L.* Treatment of hepatitis C-virus-related glomerulonephritis. *Kidney Int* 2006; 69: 436–439.
46. *King D.J., Bruntton J., Barr R.D.* The influence of corticosteroids on human erythropoiesis. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1988; 10: 313–315.
47. *Kizuki M., Asabi K., Asano K.* Steroid therapy reduces mesangial matrix accumulation in advanced IgA-nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1311–1315.
48. *Laville M., Alamartine E.* Treatment options for IgA-nephropathy in adults: a proposal for evidence-based strategy. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1947–1951.
49. *Locatelli F., Pozzi C., Andrulli S.* IgA-nephritis: ACE inhibitors, steroids, both or neither? *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 3357–3361.
50. *Lukas G.M., Eustace J.A., Sozio S., Mentazi E.K.* HAART and the incidence of HIV-1-associated nephropathy. *AIDS* 2004; 18: 541–546.
51. *Markowitz G.S., Radhakrishnan J., D'Agati V.D.* An overlapping etiology of rapidly progressive glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 388–393.
52. *Meyrier A., Noel L.H., Aurich P., Callard P.* Long-term renal tolerance of cyclosporine A treatment in adult idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1994; 45: 1446–1456.
53. *Meyrier A.* Treatment of idiopathic nephrosis by immunophilin modulation. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 (Suppl. 6): 79–86.
54. *Meyrier A.* Nephrotic focal segmental sclerosis in 2004: an update. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 2437–2444.
55. *Morath C., Arns W., Schwenger V.* Sirolimus in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 (Suppl. 8): 61–66.
56. *Moroni G., Quaglioni S., Galleni B., Ponticelli C.* The long-term outcome of 93 patients with proliferative lupus-nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 2531–2539.
57. *Myata T., van Ypersele C.* Renoprotection of AT1-R blockers: beyond blood pressure lowering. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 810–815.
58. *Nagy J., Kovacs T., Wittmann I.* Renal protection in IgA-nephropathy requires strict blood pressure control. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1533–1539.
59. *Nair B.* FSGS: cellular variant and beyond. *Kidney Int* 2006; 70: 1676–1678.
60. *Nakayama M., Katafuchi R., Yamase T.* Steroid responsiveness and frequency of relapse in adult-onset minimal change nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 503–512.
61. *Navarra S.V.* Immune therapy in lupus nephritis: what is on the horizon? *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 579–581.
62. *Neumann I., Kain R., Redele H., Soleiman A.* Histological and clinical predictors of early and late renal outcome in ANCA-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 96–104.
63. *Nichioka Y., Horita Y., Tadokoro M.* Mizoribine induced remission of relapsed ANCA-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1087–1088.
64. *Radhakrishnan J., Ginzler J.* Mycophenolate – a first-line therapy of severe lupus nephritis. *New Engl J Med* 2005; 253: 2219–2228.
65. *Rangan G.K., Coombes J.D.* Renoprotective effects of sirolimus in non-immune initiated focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 2175–2182.
66. *Rostoker G., Belghiti D., Ben Maadi A.* Long-term cyclosporine A therapy for severe idiopathic membranous nephropathy. *Nephron* 1993; 63: 335–341.
67. *Rump L.C.* Secondary rise of albuminuria under AT1-receptor blockade – what is the potential role of aldosterone escape? *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 5–8.
68. *Schmitt W.H., Hagen E., Neumann I.* Treatment of refractory Wegener's granulomatosis with anti-thymocyte globulin (ATG): a open study in 15 patients. *Kidney Int* 2004; 65: 1440–1448.
69. *Seegall L., Covic A., Goldsmith D.J.A.* Direct renin inhibitors: the dawn of a new era, or just a variation on a theme. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 2425–2439.
70. *Segarra A., Vila J., Pou L.* Combined therapy of tacrolimus and corticosteroids in cyclosporine-resistant or -dependent idiopathic FSGS. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 655–662.
71. *Slot M.C., Tervaert J.W.C., Franssen C.F.* Renal survival and prognostic factors in patients with PR3-ANCA associated vasculitis with renal involvement. *Kidney Int* 2003; 63: 670–677.
72. *Stirling C.M.* FSGS – does treatment work? *Nephron* 2006; 104: 83–84.
73. *Stokes M.B., Foster K., Markowitz G.S.* Development of glomerulonephritis during anti-TNF-alpha therapy of rheumatoid arthritis. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1400–1406.
74. *Tumlin J.A., Miller P., Near M.* A prospective open-label trial of sirolimus in the treatment of steroid-resistant FSGS. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 117–126.
75. *Time B.M., Mendoza S.A.* Treatment of idiopathic nephrotic syndrome: regimes and outcomes in children and adults. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 824–832.
76. *Uzu T., Harada T., Sakaguchi M.* Glucocorticoid-induced diabetes mellitus: prevalence and risk factors in primary renal disease. *Nephron* 2007; 105: 54–57.
77. *Wakai K., Kawamura T., Endob M., Kojima M.* A scoring system to predict renal outcome in IgA-nephropathy: from a nationwide prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 2800–2808.
78. *Weidner S., Geuss S., Hafezi-Rachbi S.* ANCA-associated vasculitis with renal involvement: an outcome analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1403–1411.
79. *Wolf G.* Zenon paradox or how much to lower blood pressure for optimal renoprotection. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 2304–2307.
80. *Wong C.F.* Rituximab in refractory ANCA-associated vasculitis: what is current evidence? *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 32–36.
81. *Zhu B., Chen N., Chen Y., Ren H.* Mycophenolate mofetil in induction and maintenance therapy of severe lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 1933–1942.