левого желудочка сердца. Кардиология 2000; 3: 31–38.

5. *Дядык А.И., Каннелла Дж., Багрий А.Э.* и соавт. Гипертрофия левого желудочка у больных с хронической почечной недостаточностью. Укр. кардиол. журн. 2000; 3: 81–87.

6. *Иванов Г.Г., Николаев Д.В., Балуев Э.П.* и соавт. Метод биоимпедансной спектроскопии в оценке общей воды и внеклеточной жидкости. Новости науки и техники 1997; 3: 28–33.

7. *Капитанов Е.Н., Шутов Е.В., Дудко М.Ю.* и соавт. Неинвазивный метод контроля нарушений водного баланса у больных на гемодиализе. Материалы пятой научно-практической конференции «Диагностика и лечение нарушений регуляции сердечно-сосудистой системы». М., 2003: 81–94.

8. *Капитанов Е.И., Шутов Е.В., Дудко М.Ю., Николаев Д.В., Абрин Г.В.* «Устройство для измерения электрического импеданса в частях тела». Патент РФ № 2242165 от 17.07.2003: 19.

9. *Родин И.Н.* Инструментальное определение «сухого веса» и оптимального объема ультрафильтрации у больных в условиях лечения программным гемодиализом. Нефрология и диализ 2002; 4 (1): 41–44.

10. *Шара Б.* Гемодиализ: «сухой вес»; история концепции. Нефрология и диализ 1999; 1 (2–3): 181–185.

11. *Casale P.N., Devereux R.B., Milner M.* et al. Value of echocardiographic measurement of left ventricular mass in predicting cardiovascular morbid events in hypertensive men. Ann Intern Med 1986; 105: 173–178.

12. *Clasey J.L., Kanaley J.A., Wideman L.* et al. Validity of methods of body composition assessment in young and older men and women. J Appl Physiol 1999; 86 (5): 1728–1738.

13. *Katzarski K., Charra B., Laurent G.* Multifrequency bioimpedance in asessment of dry weight in hemodialysis. Nephrol Dial Transplant 1996; 11 (2): 20–23.

14. *Kong C.H., Thompson C.M., Lewis C.A.* et al. Determination of total body water in uraemic patients by bioelectrical impedance. Nephrol Dial Transplant 1993; 8: 716–719.

15. *Konings Constantijn J.A.M., Kooman J.P., Frank M.* et al. Fluid status in peritoneal dialysis: what's new? Peritoneal Dialysis Intern 2003; 23: 284–290.

16. *Konings Constantijn J.A.M., Kooman J.P., Schonck M.* et al. Fluid status, blood pressure, and cardiovascular abnormalities in patients on peritoneal dialysis. Peritoneal Dialysis Intern 2002; 22: 477–487.

17. *Leunissen K.M.L.* Fluid status in haemodialysed patients. Nephrol Dial Transplant 1995; 2: 153–155.

18. *London G.M.* Heterogeneity of left ventricular hypertrophy – does it have clinical implications? Nephrol Dial Transplant 1998; 13: 17–19.

19. *De Lorenzo A., Andreoli A., Matthie J.* et al. Predicting body cell mass with bioimpedance by using theoretical methods: a technological review. J Appl Physiol 1997; 82 (5): 1542–1558.

20. *Organ L.W., Bradham G.B., Gore D.T., Lozier S.L.* Segmental bioelectrical impedance analysis: theory and application of a new technique. J Appl Physiol 1994; 77: 98–112.

21. *Stegmayr B.G.* Ultrafiltration and Dry Weight – What are the Cardiovascular Effects? Artif Organs 2003; 27 (3): 227–229.

22. *Woodrow G., Oldroyd B., Wright A.* et al. Comparison of anthropometric equations for estimation of total body water in peritoneal dialysis patients. Nephrol Dial Transplant 2003; 18: 384–389.

Циклоспорин А в лечении детей с фокально-сегментарным гломерулосклерозом

О.В. Комарова, А.Н. Цыгин, А.В. Суханов

Научный центр здоровья детей РАМН

Cyclosporine A treatment of focal and segmentary glomerulosclerosis in children

O.V. Komarova, A.N. Tsygin, A.V. Sukhanov

Ключевые слова: ФСГС, циклоспорин, метилпреднизолон.

21 ребенок с фокально-сегментарным гломерулосклерозом (ФСГС) в возрасте от 1,5 до 16 лет получал терапию циклоспорином А (ЦсА) в средней дозе 4–5 мг/кг в сочетании с преднизолоном 1–1,5 мг/кг/48 ч. Для индукции ремиссии у 14 больных проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном 30 мг/кг № 3–9. Через 6 мес. терапии циклоспорином А у 38% больных (8 детей) была констатирована полная клинико-лабораторная ремиссия стероид-резистентного нефротического синдрома (СРНС), частичная ремиссия – у 24% (5 больных), уменьшение активности отмечено в 10% случаев (2 больных), сохранение активности СРНС – в 28% (6 пациентов). У одного больного в связи с нарастанием гиперазотемии ЦсА был отменен через 6 мес. терапии. Через год терапии ЦсА полная ремиссия СРНС была отмечена в 55% случаев (11 детей), частичная – в 20% (4 больных), уменьшение активности констатировано в 5% случаев (1 ребенок), отсутствие эффекта от терапии – в 20% (4 больных). В 59% случаев при достижении ремиссии СРНС на фоне терапии ЦсА была снижена доза или полностью отменена терапия стероидами. У 5 из 8 больных, находящихся под наблюдением, через 1,5 года от начала терапии ЦсА проведена повторная нефробиопсия. Признаки

Адрес для переписки: *119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62*
Телефон: *(495) 134-04-49*
E-mail: *tsygin@nczd.ru*

тубулоинтерстициальной токсичности выявлены в одном случае, в связи с чем доза ЦсА была снижена вдвое. Пятеро больных находились на терапии ЦсА в терапевтической дозе в течение 2 лет. В одном случае отмечено нарастание уровня креатинина крови, что потребовало снижения дозы ЦсА с 4 до 2 мг/кг.

Таким образом, в 75% случаев ФСГС отмечено достижение полной или частичной клинико-лабораторной ремиссии СРНС через год терапии ЦсА.

Twenty one children aged 1,5–16 years with steroid-resistant GN and biopsy-proven focal and segmentary glomerulosclerosis (FSGS) were treated with Cyclosporine A (CsA) 4–5 mg/kg as initial dosage and oral prednisolone 1–1,5 mg/kg every other day tapered to the 12-th month. Methylprednisolone pulses (MP) 30 mg/kg every other day for the first 2–4 weeks were used in 14 patients. The duration of the disease before treatment varied from 6 months to 7 years.

After 6 months of treatment complete absence of proteinuria was achieved in 8 (38%) children, partial remission was found in 5 (24%) patients, more than 2-fold decrease in proteinuria was observed in 2 (10%) children. In 6 (28%) children including one patient who developed the ESRD the treatment had no effect. After one year of treatment complete remission was observed in 11 (55%) patients, partial remission was observed in 4 (20%) children, a decrease in proteinuria was found in 1 (5%) patient and no effect was achieved in 5 (25%) children. In all non-responders, the CsA-treatment was terminated. The MP-pulses were not used in 7 patients because of less severe disease or contraindications. However, 6 of them demonstrated a good response to treatment. None of responders had any severe side effects of CsA.

In 8 patients the CsA-treatment was continued for 18 months. Only in 1 case an additional biopsy showed the tubular interstitial toxicity because the dose of CsA was tapered from 4 to 2 mg/kg. Five children were treated with CsA for 2 years, 4 of them had no any side effects. In one case an increase in serum creatinine level demanded tapering the CsA-dose.

We conclude that early and prolonged treatment with CsA can provide complete or partial remission of GN in about 75% of patients with idiopathic FSGS.

Фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) является одной из основных морфологических форм стероид-резистентного нефротического синдрома СРНС в детском возрасте [3, 5]. СРНС определяется при отсутствии ремиссии после проведения перорального курса преднизолона в дозе 2 мг/кг, или 60 мг/м^2, в день в течение 6 нед.

Характерным морфологическим признаком ФСГС является наличие в части клубочков (*очаговое поражение*) очагов (*не во всех капиллярных петлях*) мезангиального склероза [7].

По данным разных авторов, ФСГС выявляется у 30–50% детей со СРНС [11, 14]. По данным нашей клиники, у 42% детей со СРНС был установлен данный морфологический диагноз [24].

Прогноз при ФСГС неблагоприятный. У большинства пациентов с резистентным к терапии нефротическим синдромом развивается терминальная стадия хронической почечной недостаточности (ХПН). Достижение ремиссии, вызванной преднизолоном или иммуносупрессантами, улучшает прогноз [19, 23]. В связи с этим выбор рациональной схемы терапии больных с ФСГС является одним из приоритетных направлений в лечении нефротического синдрома.

На основе многолетнего, в том числе и международного, опыта были созданы клинические рекомендации по лечению СРНС с морфологической основой ФСГС с применением циклоспорина А (ЦсА) и метилпреднизолона в сверхвысоких дозах [1].

Иммуносупрессивное действие ЦсА основано на подавлении синтеза ИЛ-2, который играет ключевую роль в регуляции иммунного ответа клеток, путем блокады кальцинейрина [21]. В ответ на антигенную стимуляцию в Т-лимфоците происходит активация тирозинкиназ, запускающая каскад внутриклеточных реакций, в результате которых происходит мобилизация внутриклеточного кальция. Кальций активирует кальцинейрин, который прямым и опосредованным путем через снижение активности ингибиторного фактора κβ активирует регуляторные ядерные протеины (нуклеарный фактор активированных Т-клеток, нуклеарный фактор κβ), запускающие транскрипцию гена ИЛ-2.

Циклоспорин А, образуя комплекс с циклофиллином, цитозольным пептидом, связывается с кальцинейрином и ингибирует его активность, подавляя активность нуклеарных факторов и уменьшая деградацию ингибиторного фактора κβ (рис. 1).

Глюкокортикоиды также блокируют активность нуклеарных протеинов посредством активации синтеза ингибиторного фактора κβ [20].

Впервые для лечения нефротического синдрома ЦсА был применен в конце 80-х гг.: у взрослых больных – в 1986 г., у детей – в 1988 г. [15, 22]. Лучшие результаты были получены в группе пациентов с болезнью минимальных изменений, ФСГС и мембранозной нефропатией [9, 13].

По данным различных авторов, 50–60% больных с ФСГС достигают терминальной стадии ХПН к 5-му году болезни [10, 12]. Выживаемость больных с данной патологией значимо повышает достижение ремиссии нефротического синдрома, которая составляет 30–70% в группах детей, находящихся на терапии ЦсА [4, 17, 18].

По данным P. Niaudet, F.B. Waldo и соавт., сочетанное применение ЦсА и кортикостероидов при лечении больных со СРНС, в том числе и с ФСГС, повышает частоту достижения ремиссии [17, 25].

Целью настоящей работы явилось изучение эффективности терапии ЦсА и метилпреднизолоном в сверхвысоких дозах у больных с ФСГС.

Материал и методы

Под наблюдением в нефрологическом отделении ГУ НЦЗД РАМН находился 21 больной (13 девочек, 8 мальчиков) с морфологически подтвержденным диагнозом ФСГС:

- Возраст детей составил от 1,5 до 16 лет *(до 3 лет – 3, 3–7 лет – 5, 7–10 лет – 3, 10–13 лет – 8, 14–17 лет – 3 больных).*
- Давность заболевания к моменту начала терапии составляла от 5 мес. до 7 лет (в среднем 16 мес.).
- У 10 детей заболевание проявлялось изолированным СРНС. У 5 детей СРНС сочетался с гематурией, а у 6 – и с гематурией, и с артериальной гипертензией.

Всем детям ранее проводился стандартный курс лечения преднизолоном, в связи с неэффективностью которого была констатирована стероид-резистентность. Помимо этого цитостатическую терапию получали 3 детей, цитостатическую терапию в сочетании с метилпреднизолоном – 9 больных, у 4 – проводилась терапия ингибиторами АПФ.

К моменту начала терапии все дети находились в активной стадии СРНС без нарушения азотовыделительной функции почек.

Для индукции ремиссии перед началом терапии ЦсА у 14 детей с наиболее выраженной активностью нефротического синдрома (протеинурия выше 6 г/сут, гипоальбуминемия ниже 15 г/л) проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном внутривенно в дозе 30 мг/кг через день. Шесть пульсовых введений – у 10 больных, 3 введения – у 2 больных, 9 – у 1 больного.

ЦсА назначали в средней дозе 4–5 мг/кг с достижением терапевтической концентрации в сыворотке крови (базальная концентрация 100–150 нг/мл, в точке C_2 800–1000 нг/мл). У двух больных достижение терапевтической концентрации потребовало назначения препарата в дозе 7 мг/кг, у одного – 10 мг/кг.

В сочетании с приемом ЦсА все дети получали преднизолон в альтернирующем режиме в дозе 1–1,5 мг/кг.

Контрольное обследование проводилось всем больным через 6, 12 мес. от начала лечения.

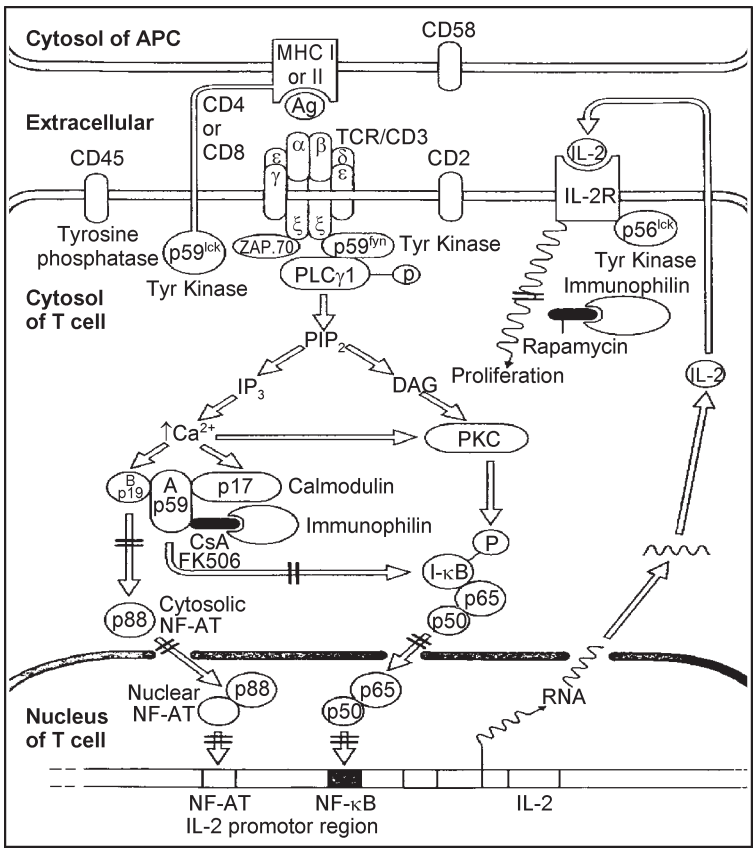


Рис. 1. Механизм действия ЦсА и глюкокортикоидов

Результаты

При контрольном обследовании 21 ребенка через 6 мес. от начала приема ЦсА установлено (рис. 2):

1) достижение полной клинико-лабораторной ремиссии – у 38% детей (8 больных);
2) достижение частичной клинико-лабораторной ремиссии (протеинурия ≤0,5 г/сут) – у 24% детей (5 больных);
3) уменьшение активности нефротического синдрома отмечено в 10% случаев (2 больных);
4) отсутствие эффекта констатировано в 28% случаев (6 больных).

У одного больного с сохраняющейся активностью нефротического синдрома прием ЦсА прекращен через 6 мес. из-за нарастания гиперазотемии более 30% от исходного уровня. У 20 детей через 6 мес. приема ЦсА уровень креатинина крови оставался в пределах возрастной нормы.

При обследовании 20 больных через год от начала терапии были получены следующие результаты (рис. 3):

- сохранение полной клинико-лабораторной ремиссии – у всех 8 больных, достигших ее к 6-му мес. терапии (40%). К окончанию годового срока приема ЦсА ремиссия СРНС была достигнута еще у 3 больных (15%).

Таким образом, через год от начала лечения ЦсА полная ремиссия была отмечена в 55% случаев (11 больных);

- частичная ремиссия была констатирована у 20% детей (4 больных);
- умеренная активность сохранялась у 5% детей (1 больной);
- отсутствие эффекта констатировано в 20% случаев (4 больных), в связи с чем ЦсА был отменен.

При обследовании больных через год от начала терапии ЦсА были выявлены следующие осложнения терапии:

- гипертрихоз – 14 детей (67%);
- гиперплазия десен – 9 детей (43%);
- гиперурикемия – 4 детей (19%).

В настоящее время под нашим наблюдением находится 8 детей, длительность терапии ЦсА у которых составляет 1,5 года.

У 6 из них сохраняется достигнутая ранее полная или частичная ремиссия нефротического синдрома без снижения азотовыделительной функции почек. В двух случаях мы отметили повторное нарастание протеинурии до 1,5–2 г/сут с тенденцией к гиперазотемии (повышение уровня креатинина крови на 30% от нормы) у одного из этих больных. Учитывая нарастание протеинурии до 1,5–2 г/сут, двум больным дополнительно было проведено 4 пульсовых введения метилпреднизолона с достижением ремиссии в обоих случаях.

Через 1,5 года от начала приема ЦсА пятерым больным была проведена повторная нефробиопсия.

Показаниями к биопсии служили:

1) длительность терапии в течение 1,5 лет – в 4 случаях;
2) нарастание гиперазотемии – в одном случае.

Результаты повторного морфологического ис-

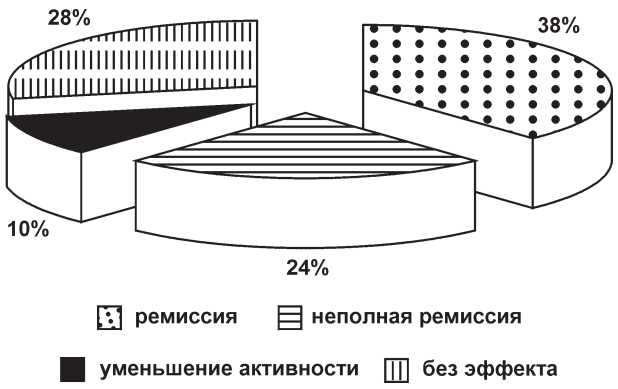


Рис. 2. Результаты терапии ЦсА через 6 мес. терапии детей с ФСГС

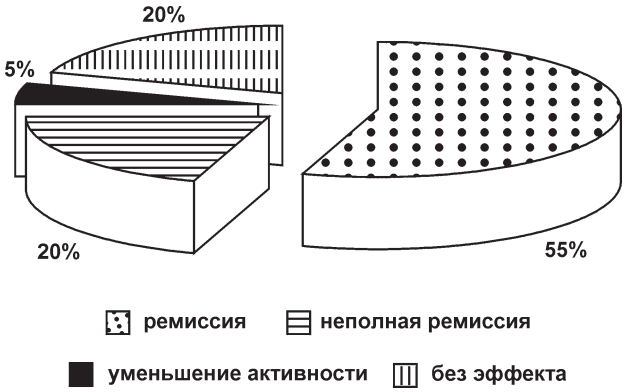


Рис. 3. Результаты терапии ЦсА через год терапии детей с ФСГС

следования почечной ткани позволили определить дальнейшую тактику лечения данных больных. В связи с отсутствием гистологических признаков нефротоксического действия ЦсА у 3 детей было продолжено лечение в прежней дозе. У 1 ребенка была установлена тубулоинтерстициальная токсичность, в связи с чем доза ЦсА была снижена в два раза.

У ребенка с эпизодом гиперазотемии данных за нефротоксическое действие ЦсА также не было выявлено. Однако в связи с высокой концентрацией ЦсА в крови доза препарата была снижена с 4 до 3 мг/кг, что привело к нормализации уровня креатинина крови.

К настоящему моменту под нашим наблюдением находится 5 больных, получавших ЦсА в течение 2 лет.

У 2 больных после двухгодичного курса препарат отменен в связи с сохранением стойкой ремиссии. У 1 из них сохраняется ремиссия в течение 3 лет после отмены. У 1 отмечено нарастание активности нефротического синдрома через 1,5 года после отмены, в связи с чем после проведения повторной нефробиопсии, подтвердившей отсутствие признаков нефротоксичности ЦсА, был возобновлен прием препарата в терапевтической дозе 5 мг/кг.

У 2 больных в связи с сохранением ремиссии нефротического синдрома и отсутствием осложнений от длительного приема ЦсА был продолжен курс лечения в терапевтической дозе, который к настоящему моменту составляет 2 года 5 мес.

У одного больного через 2 года от начала приема впервые было отмечено значимое снижение протеинурии до 0,3–0,5 г/сут. Однако нарастание уровня креатинина на 40%, превышение терапевтической концентрации ЦсА потребовало снижения дозы препарата в два раза с 4 до 2 мг/кг, которое привело к нормализации уровня креатинина крови. Частичная клинико-лабораторная ремиссия у этого больного к настоящему моменту сохраняется в течение 2 мес. после уменьшения дозы ЦсА.

К моменту начала лечения ЦсА все дети находились на длительной стероидной терапии с развитием у большинства из них множественных осложнений терапии. При достижении ремиссии нефротического синдрома на фоне терапии ЦсА удалось полностью отменить преднизолон у 26%, снизить до минимальной поддерживающей дозы – у 33% в среднем к 6–8-му мес. от начала лечения.

Обсуждение

Учитывая прогностически неблагоприятное течение СРНС при ФСГС, большое значение приобретает выбор рациональной тактики лечения.

Интерес представляют контролируемые исследования эффективности терапии ЦсА. По данным D.C. Cattran с соавт., 70% взрослых больных, у которых был диагностирован именно ФСГС, достигали частичной или полной ремиссии СРНС к 6,5 мес. приема ЦсА [4].

По данным C. Ponticelli с соавт. (1993 г.), эффективность ЦсА при лечении детей с ФСГС составляет 43% [18]. Исследования P. Niaudet в 1994 г. показали, что при сочетанном приеме ЦсА и преднизолона у детей со СРНС ремиссия была достигнута у 48% больных, в том числе у 30% детей с ФСГС [17].

Особого внимания заслуживала работа F.B. Waldo с соавт. [25], которые продемонстрировали эффект сочетанной терапии сверхвысокими дозами метилпреднизолона и ЦсА у детей с ФСГС. На фоне данной терапии у 8 из 10 детей была достигнута ремиссия заболевания.

По данным нашего исследования, через год приема ЦсА у детей с ФСГС у 55% больных отмечено достижение полной клинико-лабораторной ремиссии, частичной – у 20%. Применение пульс-терапии метилпреднизолоном перед началом терапии ЦсА у 14 больных с максимально выраженной активностью нефротического синдрома, по-видимому, способствовало наступлению ремиссии. У двух больных повторное внутривенное введение метилпреднизолона в сверхвысоких дозах при нарастании протеинурии в условиях приема ЦсА вновь приводило к достижению ремиссии заболевания.

В настоящее время в литературе дискутируется вопрос о целесообразности длительного курса приема ЦсА [2]. По данным A. Meyrier с соавт., снижение дозы ЦсА после года приема приводило к развитию рецидивов нефротического синдрома у 50% больных [16]. Пролонгирование курса лечения в терапевтической дозе до 2 лет значимо уменьшало частоту рецидивов. Ряд исследователей продемонстрировали хороший эффект и переносимость ЦсА при длительности лечения более 2,5–3 лет, максимально до 4 лет [6, 8].

В соответствии с нашими данными продолжение

терапии ЦсА более 1,5 лет в терапевтической дозе пролонгирует достигнутую ранее ремиссию СРНС у больных с ФСГС и возможно при регулярном исследовании почечных функций и отсутствии признаков его нефротоксического действия по результатам повторной нефробиопсии.

Выводы

1. У 75% больных с ФСГС на фоне сочетанной терапии стероидами в сверхвысоких дозах и ЦсА длительным курсом (не менее 1 года) была достигнута ремиссия СРНС.
2. Пролонгирование приема ЦсА до 1,5–2 лет и более возможно под контролем почечных функций и при отсутствии обнаружения признаков нефротоксичности по данным повторной биопсии почки.
3. Достижение ремиссии на фоне приема ЦсА позволило отменить преднизолон или снизить его дозу до минимальной у 59% детей с ФСГС.

Литература

1. *Цыгин А.Н., Комарова О.В., Сергеева Т.В.* и соавт. Нефротический синдром. В кн.: Клинические рекомендации по педиатрии. Под ред. А.А. Баранова. Геотар-Медиас, 2005: 107–128.
2. *Burgess E.* Management of focal segmental glomerulosclerosis: evidence-based recommendations. Kidney Int 1999; 70 (Suppl.): S26–S32.
3. *Braden G.L., Mulhern J.G., O'Shea M.H.* et al. Changing incidence of glomerular diseases in adults. Am J Kidney Dis 2000; 35: 878.
4. *Cattran D.C., Appel G.B., Hebert L.A.* et al. for the North American Nephrotic Syndrome Study Group. A randomized trial of cyclosporine in patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. Kidney Int 1999; 56: 2220.
5. *Haas M., Meehan S.M., Karrison T.G., Spargo B.H.* Changing etiologies of unexplained adult nephrotic syndrome: A comparison of renal biopsy findings from 1976–1979 and 1995–1997. Am J Kidney Dis 1997; 30: 621.
6. *El-Husseini A., El-Basuony F., Mahmoud I., Sheashaa H., Sabry A., Hassan R., Taha N., Hassan N., Sayed-Ahmad N., Sobh M.* Long-term effects of cyclosporine in children with idiopathic nephrotic syndrome: a single-centre experience. Nephrol Dial Transplant 2005; 20 (11): 2433–2438.
7. *Ichikawa I., Fogo A.* Focal segmental glomerulosclerosis. Pediatr Nephrol 1996; 10 (3): 374–391.
8. *Ingulli E., Singh A., Baqi N., Ahmad H., Moazami S., Tejani A.* Aggressive, long-term cyclosporine therapy for steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. J Am Soc Nephrol 1995; 5 (10): 1820–1825.
9. *Klein M., Radhakrishnan J., Appel G.* Cyclosporine treatment of glomerular diseases. Ann Rev Med 1999; 50: 1–15.
10. *Korbet S.M., Schwartz M.M., Lewis E.J.* Primary focal segmental glomerulosclerosis: Clinical course and response to therapy. Am J Kidney Dis 1994; 23: 773.
11. *Korbet S.M.* Treatment of primary focal segmental glomerulosclerosis. J Am Soc Nephrol 2002; 62: 2301–2310.
12. *Korbet S.M.* Angiotensin antagonists and steroids in the treatment of focal segmental glomerulosclerosis. Semin Nephrol 2003; 23: 219.
13. *Kveder R.* Therapy-resistant focal and segmental glomerulosclerosis. Nephrol Dial Transplant 2003; 18 (Suppl. 5): 34–37.
14. *Lieberman K.V., Tejani A.* for the New York-New Jersey Pediatric Nephrology Study Group. A randomized double-blind placebo-controlled trial of cyclosporine in steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis in children. J Am Soc Nephrol 1996; 7: 56.
15. *Meyrier A., Simon P., Perret G., Condamin-Meyrier M.C.* Remission of idiopathic nephrotic syndrome after treatment with cyclosporine A. Br Med J 1986; 292: 789–792.
16. *Meyrier A., Noel L.H., Auriche P., Callard P.* Long-term renal tolerance of cyclosporin A treatment in adult idiopathic nephrotic syndrome. Collaborative Group of the Societe de Nephrologie. Kidney Int 1994; 45 (5): 1446–1456.
17. *Niaudet P.* for the French Society of Pediatric Nephrology. Treatment of childhood steroid resistant idiopathic nephrosis with a combination of cyclosporine and prednisone. J Pediatr 1994; 125: 981.
18. *Ponticelli C., Rizzoni G., Edefonti A.* et al. A randomized trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. Kidney Int 1993; 43: 1377.
19. *Rydel J.J., Korbet S.M., Borok R.Z., Schwartz M.M.* Focal segmental glomerular sclerosis in adults: Presentation, course, and response to treatment. Am J Kidney Dis 1995; 25: 534.
20. *Scheinman R.I., Cogswell P.G., Lofquist A.K., Baldwin A.S.* Role of transcription activation of Iκβα in mediation of immunosupression by glucocorticoids. Science 1995; 270: 283–286.
21. *Suthanthiran M., Strom T.B.* Immunoregulatory drugs: mechanistic basic for use in organ transplantation. Pednephrol 1997; 11: 651–657.
22. *Tejani A., Butt K., Trachtman H., Suthanthiran M., Rosenthal C.J., Khawar R.* Cyclosporine A induced remission of relapsing nephrotic syndrome in children. Kidney Int 1988; 33: 729–734.
23. *Tune B.M., Mendoza S.A.* Treatment of the idiopathic nephrotic syndrome: regimens and outcomes in children and adults. J Am Soc Nephrol 2001; 12: S44–S47.
24. *Tsygin A., Sergeeva T., Voznesenskaya T., Pankratenko T., Varshavsky V., Timofeeva A.* Growing incidense of focal and segmental glomerulosclerosis as a cause of steroid-resistent nephrotic syndrome in Russian children. Abstract. E2. Paediatric clinical nephrology, acute and chronic renal failure 2004: 259.
25. *Waldo F.B., Benfield M.R., Kohaut E.C.* Therapy of focal and segmental glomerulosclerosis with methylprednisolone, cyclosporine A, and prednisone. Pediatr Nephrol 1998; 12 (5): 397–400.