



www.fn.viamedica.pl

## Tomasz Stompór — w imieniu Grupy PChN\*

Katedra i Klinika Nefrologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

\*Grupa PChN: prof. dr hab. med. Bolesław Rutkowski (Konsultant Krajowy w dziedzinie Nefrologii, AM Gdańsk), dr med. Bogdan Biedunkiewicz (AM Gdańsk), dr med. Ewa Król (AM Gdańsk), prof. dr hab. med. Jolanta Małyżko (AM Białystok), dr med. Piotr Mierzicki (UM Lublin), prof. dr hab. med. Michał Nowicki (UM Łódź), dr med. Joanna Pazik (UM Warszawa), dr hab. med. Jacek Różański (AM Szczecin), dr hab. med. Tomasz Stompór (CM UJ Kraków), dr med. Wirginia Tomczak (CM UMK Bydgoszcz), prof. dr hab. med. Maria Wanic-Kosowska (UM Poznań), dr med. Rafał Wnuk (Dąbrowa Górnicza)

# Białkomocznica

## STRESZCZENIE

Białkomocznica jest jednym z najważniejszych objawów przewlekłej choroby nerek. Obecnie poznano wiele mechanizmów prowadzących do zaburzeń czynności bariery filtracyjnej kłębuszka nerkowego, leżących u podstaw najważniejszego z punktu widzenia nefrologa rodzaju białkomoczu, jakim jest białkomocznica kłębuszkowa. Nadmierna utrata białka z moczem jest niezależnym wskaźnikiem prognostycznym zarówno progresji choroby nerek do dalszych jej stadiów, jak i powikłań pozanerkowych, z podwyższonym ryzykiem wystąpienia epizodów sercowo-naczyniowych, naczyniowo-mózgowych i zgonu włącznie. Dlatego

oprócz przyczynowego leczenia choroby objawiającej się białkomoczem niezbędne jest także podjęcie „niespecyficznych” działań zmierzających do redukcji wydalania białka z moczem, co ma znaczenie zarówno w nefroprotekcji, jak i kardioprotekcji. W podsumowaniu artykułu zaproponowano praktyczne zalecenia dotyczące kierowania pacjentów z białkomoczem do specjalisty oraz diagnostyki przyczyn wydalania białka z moczem.

Forum Nefrologiczne 2009, tom 2, nr 1, 50–59

**Słowa kluczowe:** białkomocznica, albuminuria, przewlekła choroba nerek, podocyt, oś renina–angiotensyna–aldosteron, inhibitory enzymu konwertującego, sartany

## WSTĘP

Jednym z podstawowych kryteriów rozpoznania przewlekłej choroby nerek (PChN) jest obecność markerów uszkodzenia mięszu nerek we krwi lub w moczu przez co najmniej trzy miesiące, niezależnie od aktualnej wartości współczynnika przesączania kłębuszkowego (GFR, *glomerular filtration rate*). Niewątpliwie najcenniejszym z punktu widzenia rozpoznania chorób nerek wskaźnikiem uszkodzenia jest wydalanie większej niż uznawana za prawidłową ilości białka z moczem (białkomocznica). W piśmiennictwie spotkać można wiele definicji białkomoczu — najczęściej za górną wartość prawidłową przyjmuje się wydalanie 150 mg białka z moczem dobowym przez osoby dorosłe i 250 mg w przypadku dzieci i osób w okresie dojrzewania. Wyniki dużych badań populacyjnych wskazują, że średnie wydalanie białka z moczem wynosi

$80 \pm 24$  mg/d. W tej ilości około 50% stanowią białka osocza (przesączone na poziomie kłębuszka nerkowego i następnie „niekompletnie” zresorbowane), a pozostałe 50% to białka pochodzące ze struktur nerki położonych poza kłębuszkiem oraz z dróg moczowych. Około 15% całkowitej wartości fizjologicznego białkomoczu stanowi albumina — w wartościach bezwzględnych to ilość od 2 do 25 mg (stąd tradycyjna definicja mikroalbuminurii — rozpoznajemy ją, gdy wydalanie albuminy przekracza 30 mg/24 godz.). Około 50% wartości białkomoczu fizjologicznego stanowi białko Tamma-Horsfalla, wydzielane przez komórki grubościennego odcinka ramienia wstępującego pętli Henlego. Zagadnienia związane z patofizjologią białkomoczu, jego znaczeniem diagnostycznym, rolą w rozwoju i progresji chorób nerek i innych narządów, a także sposobami leczenia chorób przebiega-

**Adres do korespondencji:**  
dr hab. med. Tomasz Stompór  
Katedra i Klinika Nefrologii  
Uniwersytet Jagielloński  
Collegium Medicum  
ul. Kopernika 15c  
31–501 Kraków  
tel./faks: (0 12) 424 71 30  
e-mail: stompin@mp.pl

jących z białkomoczem stanowiły jeden z istotnych elementów programu edukacyjnego „Nefrologia w pigułce — proste odpowiedzi na trudne pytania” prowadzonego pod patronatem Konsultanta Krajowego w dziedzinie Nefrologii, a także Konsultantów z zakresu hipertensjologii, diabetologii i medycyny rodzinnej.

## PODSTAWOWE MECHANIZMY PATOFIZJOLOGICZNE PROWADZĄCE DO ROZWOJU BIAŁKOMOCZU

W tabeli 1 przedstawiono podstawowe mechanizmy prowadzące do rozwoju białkomoczu oraz przykłady chorób, w przebiegu których może on wystąpić. Z punktu widzenia praktyki nefrologicznej za niewątpliwie najważniejszy należy uznać białkomocz pochodzenia kłębuszkowego, który związany jest z uszkodzeniem selektywnej błony filtracyjnej kłębuszka. Na przestrzeni lat zmieniały się poglądy co do roli poszczególnych składowych błony filtracyjnej (śródbłonek kłębuszkowy, błona podstawna, podocyt) w powstawaniu białkomoczu. W chwili obecnej jako kluczowe w rozwoju tej nieprawidłowości wymienia się zaburzenia dotyczące podocyta. Do zrozumienia mechanizmów białkomoczu w ogromnej mierze przyczyniło się opisanie błonki szczelinowej (struktury łączącej wypustki stopowate podocytów), zidentyfikowanie i poznanie roli białek znajdujących się bezpośrednio w błonce szczelinowej i w jej sąsiedztwie oraz cytoszkieletu podocyta. Poznanie podłoża wrodzonych postaci zespołu nerczycowego (np. zespołu nerczycowego typu fińskiego wywołanego mutacjami

geny dla nefryny lub steroidoopornego zespołu nerczycowego wywołanego mutacjami genu dla podocyty) pozwoliło zrozumieć kluczową rolę tych i innych białek błonki szczelinowej w zapobieganiu proteinurii. W dalszej kolejności opisano także mutacje genów łańcucha  $\beta 2$  lamininy (zespół Piersona), LMX1B (czynnika transkrypcyjnego dla genów kodujących szereg białek podocyta, w tym m.in. dla nefryny i podocyty; mutacje wywołują zespół rzępkowo-paznokciowy), WTI (czynnika transkrypcyjnego genów białek podocyta; mutacje wywołują zespół Denysa-Drasha),  $\alpha$ -aktyliny i kationowego kanału wapniowego TRCP6 (mutacje prowadzą do rozwoju ogniskowego/segmentalnego stwardnienia kłębuszków). Modele zwierzęce, w których doprowadza się do selektywnej inaktywacji określonych genów (*knock-out*) lub blokowania ich produktów, wskazują ponadto na rolę w rozwoju białkomoczu kolejnych białek podocyta: synaptopodiny (wspólnie z  $\alpha$ -aktyniną regulującej czynność i strukturę cytoszkieletu podocyta), CD2AP, Neph1 i FAT1 (białek odpowiadających za interakcje między cytoszkieletem i błoną szczelinową), integryn i dystroglikanów („zakotwiczących” podocyt w błonie podstawnej kłębuszka nerkowego) [1, 2]. Nieprawidłowości w zakresie struktury lub czynności wymienionych białek niemal zawsze prowadzą do wystąpienia najbardziej „uniwersalnego” zaburzenia morfologicznego u pacjentów z białkomoczem, jakim jest stopień wypustek stopowatych podocytów.

Najbardziej „klasycznymi” czynnikami wywołującymi uszkodzenie kłębuszka nerkowego są kompleksy immunologiczne. W ostat-

» Za górną wartość prawidłową przyjmuje się wydalanie 150 mg białka z moczem dobowym przez osoby dorosłe i 250 mg w przypadku dzieci i osób w okresie dojrzewania ◀◀

Tabela 1. Podstawowe mechanizmy rozwoju białkomoczu

Rodzaj białkomoczu	Mechanizm rozwoju białkomoczu	Wartość białkomoczu [g/d.]	Przykłady chorób
Kłębuszkowy	Uszkodzenie bariery filtracyjnej kłębuszka	Od 0,2 do > 20	Pierwotne i wtórne glomerulopatie
Cewkowy	Niepełna resorpcja zwrotna białek przesączanych fizjologicznie	Od 0,2 do 2,0	Choroby cewkowo-śródmiaższowe
Z przeładowania ( <i>overload</i> )	Nadmierne przesączanie i niedostateczna reabsorpcja białek drobnocząsteczkowych występujących w nadmiarze w osoczu	Od śladowego do masywnego	Hemoglobinuria, mioglobinuria, nefropatia szpiczakowa, enzymuria (amylaza)
Tkankowy (pozanerkowy)	Z dróg moczowych	Zazwyczaj < 0,5	Choroby zapalne i nowotworowe dróg moczowych

▶▶Znaczny białkomocznica jest czynnikiem złego rokowania, niezależnym od rozpoznania histopatologicznego w biopsji nerki◀◀

nim czasie poznano wiele nowych antygenów, które mogą być odpowiedzialne za rozwój niektórych chorób kłębuszkowych. Grupa prof. Ronco z Paryża zidentyfikowała przeciwciała przeciwko obojętnej endopeptydazie (NEP, *neutral endopeptidase*) wytwarzane przez organizm matki pozbawionej tego enzymu i skierowane przeciwko enzymowi płodu, które wywołały u dziecka obraz nefropatii błoniastej [3]. Rola przeciwciał anti-NEP w rozwoju tej postaci nefropatii (także u ludzi dorosłych) została potwierdzona w wynikach dalszych badań tej grupy autorów [4]. Za sensacyjne uznać należy doniesienie Dębiec i wsp. z ostatniego zjazdu *American Society of Nephrology*, w którym opisano obecność albuminy bydłowej oraz skierowanych przeciwko niej przeciwciał w depozytach immunologicznych w obrębie kłębuszków pacjentów chorych na nefropatię błoniastą! Według autorki, nawet do 70% „idiopatycznych” postaci nefropatii błoniastej może być w istocie rodzajem alergii pokarmowej wynikającej z nieprawidłowego funkcjonowania bariery jelitowej. Systematyczne omówienie postępów w tej dziedzinie znacznie przekracza ramy niniejszego artykułu, pozwala jednak uświadomić sobie na przykładzie jednej tylko choroby (nefropatii błoniastej) wielki postęp dokonujący się w tej dziedzinie wiedzy. Czynnikiem wywołującym uszkodzenie mogą być między innymi: wirusy (HCV, HBV, HIV, parwovirus B19), antygeny bakteryjne, leki (obok niezliczonej liczby „tradycyjnych” preparatów farmakologicznych obecnie coraz częściej leki nowej generacji, modyfikujące przebieg procesu zapalnego, np. interferon i terapie anti-TNF [*tumor necrosis factor*]), depozyty amyloidu różnych typów, depozyty łańcuchów lekkich i wiele innych [1]. Jak widać, w bardzo dużej liczbie przypadków rozpoznanie glomerulopatii „idiopatycznej” jest raczej wyrazem niemożności znalezienia przyczyny niż rzeczywistego jej braku.

„Efektorami” uszkodzenia struktur błony filtracyjnej może być niezliczona liczba mediatorów, z których za najważniejsze uznać należy takie czynniki, jak: angiotensyna II (ATII), aldosteron, transformujący czynnik wzrostu beta ( $TGF\beta$ , *transforming growth factor*  $\beta$ ), zasadowy czynnik wzrostu fibroblastów (bFGF, *basic fibroblast growth factor*), składowe dopełniacza (w tym szczególnie kompleks lityczny C5b-9), aktywne rodniki tlenowe, metaloproteiny oraz wiele czynników specyficznie aktywujących proces apoptozy podocytów.

Niezwykle ciekawym mechanizmem uszkodzenia podocytów i rozwoju białkomoczu, dominującym przede wszystkim w nefropatii cukrzycowej, ale odgrywającym również niezwykle ważną rolę w nefropatii nadciśnieniowej, związanej z otyłością lub zespołem metabolicznym oraz w przypadku, gdy mamy do czynienia z wrodzoną zmniejszoną liczbą nefronów, jest hiperfiltracja wywołana zaburzeniami autoregulacji mikrokrążenia nerkowego [5]. Jedną z istotnych konsekwencji nadmiernego rozszerzenia tętniczki doprowadzającej jest nadmierne „pulsowanie” kłębuszka i rytmiczne „rozciąganie” jego struktur (zjawisko określane jako *mesangial stretching*). Dalszym skutkiem jest m.in. (pośredniczona przez poddawane takiemu „stretchingowi” elementy cytoszkieletu komórek mezangialnych) aktywacja genów prowadzących do wzrostu syntezy angiotensyny II przez te komórki, a to z kolei prowadzi do nasilenia procesów syntezy macierzy mezangialnej, uwalniania czynników wzrostowych i postępującego uszkodzenia kłębuszka. Rytmiczne „pulsowanie” kłębuszka nerkowego uruchamia także proces hipertrofii i apoptozy podocyta oraz sprzyja utracie jego zakotwiczenia w błonie podstawnej, co skutkuje podocytopenią [6]. W warunkach prawidłowych, przy zachowanej autoregulacji mikrokrążenia nerkowego „pulsujący” w rytmie ciśnienia skurczowo-rozkurczowego kłębuszek zmienia swą objętość o mniej niż 0,5% — przy nieprawidłowej czynności autoregulacyjnej tętniczki doprowadzającej zmiana ta może sięgać 10% [7, 8].

### **ZNACZENIE BIAŁKOMOCZU DLA ROZWOJU I PROGRESJI CHOROÓB NEREK ORAZ USZKODZENIA INNYCH NARZĄDÓW**

Białkomocznica jest konsekwencją i jednym z podstawowych objawów choroby nerek, lecz jednocześnie ilość białka wydalanego z moczem oraz ewentualne zmiany jego wydalania pod wpływem leczenia są czynnikami decydującymi o ewentualnej progresji do dalszych stadiów PChN, z niewydolnością szczykową włącznie [9, 10]. Znaczny (nerczycowy) białkomocznica, zwłaszcza niezmniejszający się pod wpływem stosowanej terapii, jest czynnikiem złego rokowania, niezależnym od rozpoznania histopatologicznego w biopsji nerki. Znaczenie białkomoczu dla progresji niewydolności jest również kluczowe w niższym (subnerczycowym) jego natężeniu i decyduje o tempie

progresji PChN w większym nawet stopniu niż nadciśnienie tętnicze; tym samym większy efekt nefroprotekcyny można uzyskać, skutecznie zmniejszając wydalanie białka (albuminy) z moczem niż obniżając ciśnienie tętnicze [11]. Oczywiście w praktyce oba te cele są realizowane jednocześnie, a kluczowe z punktu widzenia skuteczności leczenia jest znalezienie leku, który potrafiłby zarówno obniżyć ciśnienie, jak i zredukować ilość białka wydalanego z moczem.

Jak wykazało wiele wyników badań ukierunkowanych na „sercowo-naczyniowe” punkty końcowe, obecność białkomoczu (w tym także w przedziałach definiowanych jako mikroalbuminuria) jest czynnikiem znacząco zwiększającym ryzyko wystąpienia ostrych zespołów wieńcowych, epizodów naczyniowo-mózgowych, zawału i zgonu. W badaniu *International Nifedipine Study Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT)* stwierdzono na przykład, że obecność białkomoczu powoduje 2,5-krotny wzrost ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych w porównaniu z osobami z prawidłowym wydalaniem białka z moczem, a białkomocz niesie ze sobą ryzyko podobne, jak przebyty w przeszłości zawał serca i przewyższa ryzyko związane z obecnością cukrzycy, paleniem papierosów czy hiperlipidemią [12]. W badaniu *Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)* stwierdzono, że białkomocz oceniany półilościowo w testach paskowych jest niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu niezależnie od przyczyny, z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz z przyczyn wieńcowych [13]. Na podstawie obserwacji dotyczących pacjentów z cukrzycą oraz z nadciśnieniem tętniczym wykazano, że ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych i zgonu rośnie proporcjonalnie do wartości albuminurii [14–16].

Mechanizmy, w których białkomocz przyczynia się do progresji choroby nerek są stosunkowo dobrze poznane. Białko resorbowane w nadmiarze przez komórki cewek proksymalnych prowadzi z jednej strony do bezpośredniego uszkodzenia tych komórek (głównie poprzez enzymy lizosomalne, które są aktywowane w związku z procesami nasilonej degradacji lizosomalnej resorbowanych białek), z drugiej natomiast pobudza je do uwalniania wielu mediatorów zapalenia, między innymi MCP-1 (*monocyte chemoattractant protein-1*), RANTES (*regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted*), cząstek adhezyjnych VCAM (*vascular cell*

*adhesion molecule*) i ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule-1*) oraz TGFβ. Sekrecja wymienionych czynników do śródmiąszu prowadzi do powstania nacieku zapalnego, a w konsekwencji do pobudzenia fibroblastów i procesu włóknienia śródmiąszowego [17]. Fibroblasty te pochodzą z trzech źródeł: są to komórki obecne na stałe w mięszu nerki (*resident fibroblasts*), fibroblasty rozwijające się z mezenchymalnych komórek macierzystych, które migrują do mięszu nerki w odpowiedzi na uszkodzenie oraz fibroblasty rozwijające się z komórek cewek proksymalnych w procesie transformacji nabłonkowo-mezenchymalnej (EMT, *epithelial-to-mesenchymal transition*). Ten ostatni proces polega na odróżnicowaniu komórki nabłonkowej cewki w kierunku miofibroblasta, w wyniku czego traci ona kontakt z błoną podstawną, migruje do śródmiąszu i staje się komórką „efektorową” procesu włóknienia. Nadmiar białka docierającego do cewki proksymalnej jest najprawdopodobniej czynnikiem zdolnym do uruchomienia „programu EMT” w komórce [17]. Białka traczone z moczem — zwłaszcza w cukrzycy, ale także w przebiegu innych chorób kłębuszkowych — często nie są białkami prawidłowymi, ale modyfikowanymi przez proces chorobowy. Najlepiej poznanym mechanizmem takiej modyfikacji jest nieenzymatyczna glikacja. Powstający produkt (np. glikowana albumina) ma zdolność oddziaływania z receptorami dla produktów nieenzymatycznej glikacji (RAGE, *receptors for advanced glycation end-products*) na powierzchni komórek cewek proksymalnych, co prowadzi zarówno do pobudzenia uwalniania mediatorów zapalenia, jak i procesu EMT [18, 19].

Mniej jasne są przyczyny, dla których albuminuria i białkomocz są tak silnymi czynnikami ryzyka niepomyślnego rokowania. Jedna z hipotez mówi, że wystąpienie białkomoczu jest przede wszystkim markerem ryzyka, a nie efektem zmian w układzie krążenia. Śródbłonek mikrokrażenia kłębuszkowego jest ważnym elementem błony filtracyjnej i jego uszkodzenie (skutkujące białkomoczem) jest wyrazem uogólnionej dysfunkcji śródbłonna, wraz ze wszystkimi niekorzystnymi następstwami tego faktu dla układu sercowo-naczyniowego. Wywołane cukrzycą zaburzenia składu glikokaliksu śródbłonna w różnych lokalizacjach i w konsekwencji zmiany jego przepuszczalności były przedmiotem licznych prac Deckerta i grupy Steno w latach 90. XX

►► Obecność białkomoczu jest czynnikiem znacząco zwiększającym ryzyko wystąpienia ostrych zespołów wieńcowych, epizodów naczyniowo-mózgowych, zawału i zgonu ◀◀



▶▶ Długotrwały białkomocz skutkuje uszkodzeniem nerek, a to z kolei prowadzi do pogłębienia hiperwolemii i nadciśnienia, niedokrwistości, zaburzeń w metabolizmie wapnia i fosforu czy powstawania i retencji kardiotoxycznych toksyn mocznicowych◀◀

wieku. Uszkodzenie nerek jako narządu „docelowego” dla cukrzycy i nadciśnienia tętniczego w stopniu, który prowadzi do białkomoczu, jest wykładnikiem równoległe postępujących, zaawansowanych zmian w sercu i naczyniach, co prowadzi do wzrostu śmiertelności i chorobowości. Utrzymujący się białkomocz powoduje uruchomienie wielu nieprawidłowości, które są szczególnie wyrażone w zespole nerczycowym, ale zachodzą także przy subnerczycowym białkomoczu: zmian w profilu lipidowym, nadkrzepliwości, upośledzenia fibrylizacji, retencji sodu i wody, zwiększonej podatności na infekcje. Długotrwały białkomocz skutkuje uszkodzeniem nerek, a to z kolei prowadzi do pogłębienia hiperwolemii i nadciśnienia, niedokrwistości, zaburzeń w metabolizmie wapnia i fosforu czy powstawania i retencji kardiotoxycznych toksyn mocznicowych — wszystkie te zjawiska wywołują niekorzystny wpływ na strukturę i funkcję serca i naczyń.

Niezwykle ciekawy mechanizm zależności między nadciśnieniem i albuminurią zaproponowała Russo z Australii. Według tej autorki utrata zwiększonej ilości albuminy z moczem wynika z upośledzonej degradacji lizosomalnej albuminy w komórkach cewek proksymalnych, co hamuje jej resorpcję zwrotną. Aktywność lizosomów w tych komórkach jest hamowana przez  $TGF\beta$ , który jest produkowany w nadmiarze w nadciśnieniu tętniczym. Jednym z jego istotnych źródeł mogą być komórki mezangialne, nadmiernie „pulsujące” w nadciśnieniu — produkowany przez nie czynnik wzrostu jest na drodze parakrynej dostarczany do komórek cewek proksymalnych. Autorka ta proponuje zatem „tubulocentryczne” spojrzenie na białkomocz jako konsekwencję chorób układu sercowo-naczyniowego:  $TGF\beta$  jako kluczowy czynnik pobudzający procesy przerostu i remodelingu ścian tętnic i mięśnia serca oraz włóknienia i bliznowacenia miąższu nerek prowadzi także do spadku resorpcji zwrotnej fizjologicznie przesączonej albuminy — albuminuria nie jest zatem spowodowana wzmożonym przesączaniem, lecz upośledzoną resorpcją cewkową zależną od nadmiaru  $TGF\beta$  [20–22]. W ostatnim czasie zidentyfikowano  $TGF\beta$ -zależny gen hamujący aktywność lizosomów cewek proksymalnych (*betaig-h3*) [22]. Ta niezwykle oryginalna koncepcja może stanowić uzupełnienie „klasycznego” sposobu tłumaczenia mechanizmów białkomoczu —  $TGF\beta$  jest wszakże kluczowym mediatorem uszkodzenia podocytów.

## BIALKOMOCZ — POSTĘPOWANIE TERAPEUTYCZNE

Systematyczne omówienie leczenia chorób przebiegających z białkomoczem wymagałoby wykładu z całej nefrologii i kilkusetstronicowej monografii. Dlatego dla celów niniejszego opracowania warto uświadomić sobie pewne ogólne zasady postępowania z chorym wydalającym nadmiar białka w moczu. Można je najogólniej podzielić na: leczenie przyczynowe choroby objawiającej się białkomoczem, „niespecyficzne” leczenie immunosupresyjne stosowane w chorobach kłębuszków nerkowych o nieustalonym podłożu (idiopatycznych), „niespecyficzne” leczenie nefroprotektoryjne zmierzające do zahamowania tempa progresji PChN i zmniejszenia białkomoczu (uniwersalne dla większości nefropatii) oraz leczenie uzupełniające.

W przypadkach chorób z białkomoczem, w których potrafimy jednoznacznie zidentyfikować przyczynę i poddaje się ona leczeniu możemy spodziewać się najbardziej spektakularnych sukcesów. Każdy praktykujący nefrolog wielokrotnie spotyka się z przypadkami remisji zespołu nerczycowego u pacjentów, u których dokonano na przykład pełnej sanacji uzębienia. Bardzo skuteczne w leczeniu kłębuszkowych zapaleń nerek przebiegających z białkomoczem i/lub szybko postępującą utratą czynności nerek w przebiegu zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C może okazać się celowana terapia przeciwwirusowa [23, 24]. W wielu przypadkach choroba jest jednak uznawana za idopatyczną. Omówione postępy w genetyce zaburzeń białek błonki szczelinowej i cytoszkieletu podocyta mogą stać się w przyszłości podstawą terapii genowej; już teraz jednak mogą pomóc w identyfikacji pacjentów, u których „z definicji” terapia immunosupresyjna nie może przynieść korzystnego efektu i w związku z tym nie należy ich daremnie narażać na jej skutki uboczne. Przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych nie można bowiem zapominać o niezwykle szerokim spektrum poważnych objawów ubocznych stosowanych leków [25–27]. W obszarze terapii immunosupresyjnej trudno jest mówić zarówno o rzeczywistym przełomie, jak i o dowodach na jej skuteczność rangi „medycyny opartej na faktach” (EBM, *evidence-based medicine*). Istnieje wiele schematów leczenia pierwotnych i wtórnych kłębuszkowych chorób nerek, dobieranych na podstawie obrazu

biopsyjnego i uznawanych za „specyficzne” dla danego typu choroby. W rzeczywistości skuteczność wielu nich nie została obiektywnie zweryfikowana. Dobrym przykładem są wyniki jednej z metaanaliz, poświęconej terapii immunosupresyjnej w idiopatycznej nefropatii błoniastej. Perna i wsp. stwierdzili, że żadna ze stosowanych obecnie w tej chorobie strategii terapeutycznych nie ma przewagi nad placebo, zarówno z punktu widzenia poprawy przeżycia lub zmniejszenia częstości występowania schyłkowego stadium przewlekłej choroby nerek, jak i zwiększenia częstości uzyskiwania całkowitych remisji [28]. W omawianej dziedzinie dokonuje się niemały postęp (co szczególnie dobrze widać na przykładzie nefropatii toczniowej, w której stosuje się m.in. rituksimab, infliksimab, epratuzumab, alentuzumab, belimumab, etanercept, adalimumab i inne), jednak wyniki raportowane przez poszczególne grupy autorów i dotyczące małych grup pacjentów nie są jednoznaczne. Już sama liczba nowych preparatów, które wprowadza się do terapii tej choroby świadczy, jak mało jednoznacznie korzystnych efektów można przypisać każdemu z nich. Wprowadzany na coraz większą skalę (zwłaszcza do leczenia postaci IV i V nefropatii toczniowej) mykofenolan mofetilu również nie spowodował przełomu w uzyskiwanych wynikach, choć niewątpliwie przyczynił się do istotnej redukcji liczby i ciężkości objawów ubocznych stosowanej terapii [29, 30]. Z drugiej strony, w nefrologii nie brak przykładów niezwykle skutecznego leczenia źle rokujących chorób nerek przebiegających z białkomoczem, na przykład zastosowanie metylprednizolonu z cyklofosfamidem pozwala często uzyskać spektakularne wyniki w ANCA-dodatnich gwałtownie postępujących kłębuszkowych zapaleniach nerek lub w chorobie z przeciwciałami przeciwko błonie podstawnej kłębuszka (*anty-GBM disease*).

Wobec niepewnej i nieudowodnionej skuteczności terapii „specyficznej” tym większą rolę przypisać należy niespecyficznym strategiom zmierzającym do zmniejszenia białkomoczu. Najlepiej udowodnioną metodą leczenia obniżającego białkomocz, mającą jednocześnie walor terapii nefroprotektoryjnej i kardioprotektoryjnej jest blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA, *renin-angiotensin-aldosteron*). Gdyby sformułować kryteria „idealnego” leku nefroprotektoryjnego, który miałby obniżać ciśnienie tętnicze systemowe i ciśnienie śródkłębuszkowe, przywracać zaburzoną autoregulację w mikrokra-

żeniu nerkowym, zmniejszać wydalanie białka z moczem, hamować proces EMT oraz zwłóknienie śródmiąższu i stwardnienie kłębuszków, a jednocześnie zmniejszać postęp miażdżycy i działać kardioprotekcyjnie, to kryteria takie mogłyby spełnić właśnie leki blokujące oś RAA. Wyniki licznych badań randomizowanych wskazują, że w nefropatiach przebiegających z białkomoczem zastosowanie inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę (ACEI, *angiotensin converting enzyme inhibitors*) lub sartanów (ARB, *angiotensin receptor blockers*) prowadzi do zmniejszenia tempa progresji niewydolności nerek, przy czym efekt ten można uznać za niezależny od stopnia redukcji ciśnienia tętniczego, jest on natomiast proporcjonalny do stopnia redukcji białkomoczu. Największą korzyść z leczenia obydwoma grupami leków odnoszą pacjenci cechujący się najwyższym białkomoczem na początku leczenia [31, 32]. Badania w nefropatii cukrzycowej z zastosowaniem takich leków, jak losartan, irbesartan, kandesartan i ramipril (MICRO-HOPE, IRMA-2, RENAAL, IDNT i wiele innych) oraz w nefropatiach innych niż cukrzycowa (przede wszystkim badania z benazeprilem oraz ramiprilem, m.in. Maschio, Hou oraz grup GISEN i AASK) wskazują na kluczową rolę wymienionych grup leków w nefroprotekcji; uzyskiwany efekt zwolnienia progresji choroby nerek był proporcjonalny do stopnia redukcji białkomoczu. Przewaga ACEI/ARB przejawia się nie tylko w stosunku do placebo, ale także do leków obniżających ciśnienie tętnicze należących do innych grup terapeutycznych. Za ważne należy uznać również badania wskazujące na skuteczność blokady osi renina-angiotensyna-aldosteron w prewencji pierwotnej — zastosowanie ACEI pozwala bowiem zapobiec wystąpieniu białkomoczu (albuminurii) u pacjentów z cukrzycą, u których można się było spodziewać takiego powikłania po długim okresie trwania choroby (badanie *Bergamo Nephrologic Diabetic Complications Trial* [BENEDICT]).

Również blokada osi RAA na innych poziomach może wiązać się ze zmniejszeniem białkomoczu i tym samym zwolnieniem lub zahamowaniem tempa progresji chorób nerek. Po szeregu anegdotycznych doniesień na temat roli spironolaktonu w nefroprotekcji zwłaszcza w nefropatii cukrzycowej, obecnie pojawia się coraz więcej danych klinicznych i eksperymentalnych dotyczących zastosowania eplerenonu w tym wskazaniu [33–35].

►► Najlepiej udowodnioną metodą leczenia obniżającego białkomocz, mającą jednocześnie walor terapii nefroprotektoryjnej i kardioprotektoryjnej, jest blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron ◀◀

»Z terapii wspomagających, stosowanych w szczególnych wskazaniach w chorobach nerek przebiegających z białkomoczem, wymienić należy przede wszystkim plazmaferezę«

Działanie nefroprotekcyjne dokonujące się między innymi przez wpływ na wydalanie białka z moczem i niezależne od obniżania ciśnienia tętniczego przejawia także nowej generacji lek blokujący układ RAA — aliskiren (inhibitor reniny) [36].

Mniej jasna jest obecnie rola podwójnej blokady układu RAA w hamowaniu progresji PChN i redukcji białkomoczu. *Candesartan and Lisinopril Microalbuminuria Study (CALM)* przeprowadzone w nefropatii cukrzycowej oraz szereg obserwacji stosunkowo nielicznych grup pacjentów, podsumowanych w ostatnio dokonanych metaanalizach, jednoznacznie wskazuje na korzystne (synergistyczne) działanie leków z obu grup, a nawet blokady „potrójnej” (z dodaniem antagonisty aldosteronu) w obniżaniu białkomoczu [37, 38]. Z drugiej jednak strony, prawdopodobieństwo sfałszowania znanego badania *Combination Treatment of Angiotensin-II Receptor Blocker and Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor in Nondiabetic Renal Disease (COOPERATE)* oraz niejednoznaczne dla podwójnej blokady wyniki badania *Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET)* kazały spojrzeć z pewną rezerwą na dotychczasowe przekonanie o skuteczności połączenia ACEI i ARB w nefroprotekcji i zaczekać na kolejną porcję dowodów z badań klinicznych [39, 40].

Spośród wielu innych strategii zmierzających do redukcji białkomoczu wymienić należy przede wszystkim leczenie hipolipemizujące. We wczesnej nefropatii cukrzycowej, w stosunkowo niewielkich grupach pacjentów wykazano skuteczność fenofibratu w hamowaniu postępu, a nawet regresji wydalania albuminy z moczem; wiele jest również danych (zazwyczaj analiz *post hoc* dużych randomizowanych badań ze statynami), z których wynika, że leki te także redukują białkomocz i działają nefroprotekcyjnie. Wyniki niektórych badań wskazują ponadto na możliwość redukcji białkomoczu pod wpływem leczenia preparatami aktywnej witaminy D [41]. Należy pamiętać, że choć optymalnym sposobem terapii hipotensyjnej chorób nerek przebiegających z białkomoczem jest blokada osi RAA, to obniżenie ciśnienia tętniczego i dążenie do uzyskania jego wartości docelowych dowolnym lekiem będzie również korzystne z punktu widzenia redukcji białkomoczu i hamowania progresji niewydolności nerek.

Z terapii wspomagających, stosowanych w szczególnych wskazaniach w chorobach

nerek przebiegających z białkomoczem, wymienić należy przede wszystkim plazmaferezę, która tylko w nielicznych wskazaniach jest jednak postępowaniem w wyborze i przynosi obiektywne korzyści. W opornych zespołach nerczycowych wykazano także w pojedynczych przypadkach lub małych grupach pacjentów skuteczność pozaustrojowego usuwania lipidów (LDL-afereza).

## **BIĄLKOMOCZ — ZALECENIA PRAKTYCZNE DLA SPECJALISTÓW MEDYCyny RODZINNEJ I LEKARZY NIENEFROLOGÓW**

Grupa PChN pod kierunkiem Profesora Bolesława Rutkowskiego starała się wypracować zalecenia dotyczące diagnostyki przyczyn białkomoczu w formie „programu minimum” dla lekarzy różnych specjalności, w tym specjalisty medycyny rodzinnej, oraz w postaci rozszerzonego programu diagnostycznego. Zalecenia te zawarto w tabeli 2. Mają one charakter dydaktyczny i są daleko idącym uproszczeniem — w rzeczywistości algorytm postępowania jest w dużej mierze modyfikowany przez wiele zmiennych, takich jak: wartość i czas trwania białkomoczu, współwystępowanie zmian w osadzie moczu, obecność chorób towarzyszących i wiele innych. W niektórych przypadkach badania zalecane w tabeli 2 pozwolą na ustalenie przyczyn białkomoczu. We wszystkich przypadkach, w których pozostanie ona nieznana, niezbędne jest wykonanie biopsji nerki i postawienie diagnozy na podstawie badania histopatologicznego. Należy sobie jednak uświadomić, że nawet poznając obraz morfologiczny choroby, często nadal nie wiadomo zbyt wiele o jej przyczynach, a wynik biopsji jedynie ukierunkowuje sposób terapii empirycznej i pomaga w nakreśleniu rokowania. Biopsja jest także wskazana w sytuacjach, w których leczenie uznane za przyczynowe nie spowodowało ustąpienia białkomoczu oraz u chorych, u których pomimo wysoce prawdopodobnego rozpoznania możliwe jest wiele wariantów tej samej choroby i wiele sposobów jej leczenia (przykładem jest tu nefropatia toczniowa, w której mimo rozpoznania klinicznego biopsja jest niezbędna dla ustalenia typu histopatologicznego, rokowania i sposobu leczenia). Do szczególnych sytuacji klinicznych zaliczyć należy białkomocz u pacjenta z cukrzycową chorobą nerek oraz z nefropatią nadciśnieniową. W pierwszym przypadku uznano, że biopsja nerki może być wskazana, jeżeli białkomocz (zwłaszcza nerczycowy) wystąpi krótko-

**Tabela 2.** Proponowany program „minimum” i program rozszerzony w diagnostyce białkomoczu

Program „minimum”	Program rozszerzony (nefrolog, zespół wielospecjalistyczny)
Wywiad i badanie przedmiotowe	Poszukiwanie wtórnych przyczyn białkomoczu — identyfikacja ognisk zapalnych i nowotworowych (konsultacje: ginekologiczna, urologiczna, stomatologiczna; badanie piersi/mammografia; badanie stolca na krew utajoną; gastroscopia), badanie dna oka
Ocena białkomoczu w pojedynczej próbce i zbiorce całodobowej	Badania w kierunku zakażenia wirusami WZW B i C oraz HIV
Ocena osadu moczu	Elektroforeza białek krwi i białek moczu
Ocena ciśnienia tętniczego	Badania w kierunku autoprzeciwciał (ANA, ANCA, anti-GBM)*
Ocena GFR (metoda zalecana — MDRD)	Poszukiwanie białka monoklonalnego oraz łańcuchów lekkich we krwi i w moczu**
Badanie USG nerek	Pomiar stężenia prekursora amyloidu typu A i/lub biopsja śluzówki przewodu pokarmowego lub tkanki tłuszczowej***
Ocena morfologii krwi	Ocena układu krzepnięcia (INR, APTT) oraz oznaczenie grupy krwi — przed biopsją nerki
Pomiar stężeń: wapnia, fosforanów, białka całkowitego, albuminy, glukozy; lipidogram; OB	Test ciężkowy — badanie niezbędne przed włączeniem leczenia (ACEI, ARB, leki cytotoksyczne)

Przeprowadzenie pełnej diagnostyki nie zawsze jest niezbędne i racjonalne, zwłaszcza w warunkach limitowanego finansowania procesu diagnostycznego. Wiele badań wykonuje się w przypadku określonych wskazań klinicznych, do których należą w szczególności:

\*podejrzanie chorób autoimmunologicznych — objawy pozanerkowe (zwłaszcza skórne, ze strony układu oddechowego, stawów, przewodu pokarmowego), towarzyszące szybkie narastanie niewydolności nerek (zespół nefrytyczny);

\*\*podejrzanie szpiczaka mnogiego i innych gammadopatii monoklonalnych — towarzyszące bóle kostne, niedokrwistość, hiperkalcemia, podwyższone OB, szybkie narastanie niewydolności nerek (kryterium wieku jest tu trudne do zastosowania z uwagi na rosnącą częstość rozpoznawania szpiczaka przed 40. rż.);

\*\*\*podejrzanie amyloidozy typu AA — wieloletnie choroby zapalne o infekcyjnym lub nieinfekcyjnym podłożu, objawy zajęcia wielu narządów, powiększenie nerek, wątroby, śledziony w badaniu USG i inne.

ANA (*antibody to nuclear antigens*) — przeciwciała przeciwjądrowe; ANCA (*anti-neutrophil cytoplasmic antibody*) — przeciwciała przeciw cytoplazmie neutrofilów; anti-GBM (*anti-glomerular basement membrane antibodies*) — przeciwciała przeciwko błonie podstawnej kłębuszka; GFR (*glomerular filtration rate*) — współczynnik przesączania kłębuszkowego; MDRD (*modification of diet in renal disease*) — modyfikacja diety u chorych z nefropatią; APTT (*activated partial thromboplastin time*) — czas częściowej trombolastyny po aktywacji; ACEI — (*angiotensin converting enzyme inhibitors*) — inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę; ARB (*angiotensin-receptor blockers*) — sartany

ko po rozpoznaniu cukrzycy, towarzyszą mu zmiany w osadzie moczu, wydalanie białka szybko się zwiększa oraz gdy jednocześnie dochodzi do szybkiego ubytku współczynnika przesączania kłębuszkowego. W podjęciu decyzji o wykonaniu biopsji może być także pomocna nieobecność zmian mikroangiopatycznych w innych narządach. W związku z brakiem precyzyjnej klinicznej definicji nefropatii nadciśnieniowej oraz wobec faktu, że w dobie współczesnej terapii hipotensyjnej tylko kilka procent pacjentów rozwija jawny białkomocz (a sporadycznie — białkomocz nercycowy), rzadko za przyczynę zwiększonego wydalania białka z moczem przyjąć należy samo tylko nadciśnienie tętnicze i raczej należy dążyć do wyjaśnienia przyczyny za pomocą biopsji. Podobnie jak w cukrzycy, zaawansowane zmiany nadciśnieniowe na dnie oka, obraz zaawanso-

wanej nefropatii w badaniu USG lub cechy uszkodzenia innych narządów w przebiegu nadciśnienia mogą sprzyjać decyzji o odstąpieniu od biopsji.

Najważniejszy spór między członkami Grupy PChN dotyczył sformułowania zasad kierowania pacjentów z białkomoczem do nefrologa. Wskazania te winny być bowiem sformułowane w sposób nieskomplikowany i jednoznaczny. Ustalono, że do nefrologa powinno się skierować każdego pacjenta z białkomoczem powyżej 1 g/d., o ile nie występują u niego objawy ostrej infekcji, oraz — w trybie pilnym — każdego pacjenta z białkomoczem, któremu towarzyszy „aktywny” osad moczu (przede wszystkim erytrocyturia) i/lub stwierdza się szybki ubytek wartości GFR. Zdajemy sobie sprawę, że jest to zalecenie dyskusyjne, stwarzające zapewne duże praw-

»Do nefrologa powinno się skierować każdego pacjenta z białkomoczem powyżej 1 g/d., o ile nie występują u niego objawy ostrej infekcji, w trybie pilnym — każdego pacjenta z białkomoczem, któremu towarzyszy „aktywny” osad moczu (przede wszystkim erytrocyturia) i/lub stwierdza się szybki ubytek wartości GFR◀◀



dopodobieństwo konsultacji zbędnych, dotyczących na przykład przypadków białkomoczu ortostatycznego, wydaje się jednak, że cenę taką warto zapłacić w zamian za możliwość wykrycia przypadków źle rokujących chorób nerek, nie zawsze objawiających się białkomoczem nerczykowym. Zalecenie to należy przy tym rozpatrywać w kontekście tych dotyczących krwinkomoczu i wartości GFR (patrz pozostałe artykuły NefroClub).

## PODSUMOWANIE

Diagnostyka białkomoczu pozostaje jednym z najważniejszych wyzwań współczesnej nefrologii. Postęp wiedzy w dziedzinie badań

nad białkomoczem wskazuje, że coraz mniej chorób objawiających się białkomoczem kłębuszkowym ma rzeczywiście idiopatyczny charakter — to raczej dostępne metody diagnostyczne nie pozwalają na zidentyfikowanie prawdziwej przyczyny choroby. W ostatnich latach wyjaśniono szereg mechanizmów powstawania białkomoczu oraz rozwoju nerkowych i pozanerkowych konsekwencji jego obecności. Postępy w patofizjologii nie przekładają się na spektakularną poprawę wyników leczenia wielu spośród chorób objawiających się nadmierną utratą białka z moczem. Za największy przełom ostatniej dekady uznać należy wprowadzenie leków blokujących RAA jako obowiązującego standardu terapeutycznego.

## Piśmiennictwo

1. Shackland S.J. The podocyte's response to injury: role in proteinuria and glomerulosclerosis. *Kidney Int.* 2006; 69: 2131–2147.
2. Tryggvason K., Patrakka J., Wartiovaara J. Hereditary proteinuria syndromes and mechanisms of proteinuria. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 1387–1401.
3. Dębiec H., Guignon V., Mougnot B. i wsp. Antenatal membranous glomerulonephritis due to anti-neutral endopeptidase antibodies. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 2053–2060.
4. Dębiec H., Nauta J., Coulet F. i wsp. Role of truncating mutations in MME gene in fetomaternal alloimmunisation and antenatal glomerulopathies. *Lancet* 2004; 364: 1252–1959.
5. Bidani A.K., Griffin K.A. Pathophysiology of hypertensive renal damage. Implications for therapy. *Hypertension* 2004; 44: 595–601.
6. Durvasula R.V., Petermann A.T., Hiromura K. i wsp. Activation of a local tissue angiotensin system in podocytes by mechanical strain. *Kidney Int.* 2004; 65: 30–39.
7. Gruden G., Setti G., Hayward A. i wsp. Mechanical stretch induces monocyte chemoattractant activity via an NF-kappaB-dependent monocyte chemoattractant protein-1-mediated pathway in human mesangial cells: inhibition by rosiglitazone. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005; 16: 688–696.
8. Riser B.L., Varani J., Cortes P. i wsp. Cyclic stretching of mesangial cells up-regulates intercellular adhesion molecule-1 and leukocyte adherence: a possible new mechanism for glomerulosclerosis. *Am. J. Pathol.* 2001; 158: 11–17.
9. Ruggenenti P., Perna A., Mosconi L., Pisoni R., Remuzzi G. Urinary protein excretion rate is the best independent predictor of ESRF in non-diabetic proteinuric chronic nephropathies. *Kidney Int.* 1998; 53: 1209–1216.
10. Ishani A., Grandits G.A., Grimm R.H. i wsp. Association of single measurements of dipstick proteinuria, estimated glomerular filtration rate, and hematocrit with 25-year incidence of end-stage renal disease in the multiple risk factor intervention trial. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; 17: 1444–1452.
11. Eijkelkamp W.B., Zhang Z., Remuzzi G. i wsp. Albuminuria is a target for renoprotective therapy independent from blood pressure in patients with type 2 diabetic nephropathy: post hoc analysis from the Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL) trial. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007; 18: 1540–1546.
12. Brown M.J., Palmer C.R., Castaigne A. i wsp. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000; 356: 366–372.
13. Grimm R.H. Jr, Svendsen K.H., Kasiske B. i wsp. Proteinuria is a risk factor for mortality over 10 years of follow-up. MRFIT Research Group. Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Kidney Int. Suppl.* 1997; 63: S10–S14.
14. Jensen J.S., Feldt-Rasmussen B., Strandgaard S. i wsp. Arterial hypertension, microalbuminuria, and risk of ischemic heart disease. *Hypertension* 2000; 35: 898–903.
15. Gerstein H.C., Yusuf S., Mann J.F.E. i wsp. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 253–259.
16. Mann J.F.E., Gerstein H.C., Yi Q.L. i wsp. Development of renal disease in people at high cardiovascular risk: results of the HOPE randomized study. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003; 14: 641–647.
17. Strutz F.M. EMT and proteinuria as progression factors. *Kidney Int.* 2009; 75: 475–481.
18. Morcos M., Sayed A.A., Bierhaus A. i wsp. Activation of tubular epithelial cells in diabetic nephropathy. *Diabetes* 2002; 51 (12): 3532–3544.
19. Oldfield M.D., Bach L.A., Forbes J.M. i wsp. Advanced glycation end products cause epithelial-myofibroblast transdifferentiation via the receptor for advanced glycation end products (RAGE). 2001; 108 (12): 1853–1863.
20. Russo L.M., Osicka T.M., Bonnet F. i wsp. Albuminuria in hypertension is linked to altered lysosomal activity and TGF-beta1 expression. *Hypertension* 2002; 39: 281–286.
21. Russo L.M., Osicka T.M., Brammar G.C. i wsp. Renal processing of albumin in diabetes and hypertension in rats: possible role of TGF-beta1. *Am. J. Nephrol.* 2003; 23: 61–70.
22. Hilliard L.M., Russo L.M., Comper W.D. Hypertension-mediated albuminuria is associated with reduced lysosomal activity in the kidney and the heart. *Am. J. Nephrol.* 2008; 29: 454–464.

23. Ahmed M.S., Wong C.F., Shawki H. i wsp. Rapidly deteriorating renal function with membranoproliferative glomerulonephritis type 1 associated with hepatitis C treated successfully with steroids and antiviral therapy: a case report and review of literature. *Clin. Nephrol.* 2008; 69: 298–301.
24. Kamar N., Rostaing L., Alric L. Treatment of hepatitis C-virus-related glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2006; 69: 436–439.
25. Faurschou M., Sorensen I.J., Mellemkjaer L. i wsp. Malignancies in Wegener's granulomatosis: incidence and relation to cyclophosphamide therapy in a cohort of 293 patients. *J. Rheumatol.* 2008; 35: 100–105.
26. Appenzeller S., Blatyta P.F., Costallat L.T. Ovarian failure in SLE patients using pulse cyclophosphamide: comparison of different regimens. *Rheumatol. Int.* 2008; 28: 567–571.
27. Katsifis G.E., Tzioufas A.G. Ovarian failure in systemic lupus erythematosus patients treated with pulsed intravenous cyclophosphamide. *Lupus* 2004; 13: 673–678.
28. Perna A., Schiapatti A., Zamora J. i wsp. Immunosuppressive treatment for idiopathic membranous nephropathy: a systematic review. *Am. J. Kidney Dis.* 2004; 44: 385–401.
29. Bertias G., Boumpas D.T. Update on the management of lupus nephritis: let the treatment fit the patient. *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.* 2008; 4: 464–472.
30. Walsh M., James M., Jayne D. i wsp. Mycophenolate mofetil for induction therapy of lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2007; 2: 968–975.
31. De Zeeuw D., Navis G.J. Optimizing the RAAS treatment strategy in diabetic and non-diabetic nephropathy: the potential of exploring the mechanisms of response variability. W: Mogensen C.E. (red.). *Diabetic nephropathy in type II diabetes*. London, Science Press 2002: 103–116.
32. Ruggenenti P., Perna A., Mosconi L. i wsp. GISEN. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). 1997; 349: 1857–1863.
33. Nakhoul F., Khankin E., Yaccob A. i wsp. Eplerenone potentiates the antiproteinuric effects of enalapril in experimental nephrotic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2008; 294: F628–637.
34. Epstein M., Williams G.H., Weinberger M. i wsp. Selective aldosterone blockade with eplerenone reduces albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; 1: 940–951.
35. Bomback A.S., Kshirsagar A.V., Amamoo M.A., Klemmer P.J. Change in proteinuria after adding aldosterone blockers to ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers in CKD: a systematic review. *Am. J. Kidney Dis.* 2008; 51: 199–211.
36. Parving H.H., Persson F., Lewis J.B. i wsp. AVOID Study Investigators. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 2433–2446.
37. MacKinnon M., Shurraw S., Akbari A. i wsp. Combination therapy with an angiotensin receptor blocker and an ACE inhibitor in proteinuric renal disease: a systematic review of the efficacy and safety data. *Am. J. Kidney Dis.* 2006; 48: 8–20.
38. Kunz R., Friedrich C., Wolbers M., Mann J.F. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann. Intern. Med.* 2008; 148: 30–48.
39. Mann J.F., Schmieder R.E., McQueen M. i wsp. ONTARGET investigators. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 547–553.
40. Kunz R., Wolbers M., Glass T., Mann J.F. The COOPERATE trial: a letter of concern. *Lancet* 2008; 371: 1575–1576.
41. Agarwal R., Acharya M., Tian J. i wsp. Antiproteinuric effect of oral paricalcitol in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2005; 68: 2823–2838.