DOI: 10.28996/2618-9801-2020-4-435-473

Клинические практические рекомендации IPNA по диагностике и лечению детей со стероид-резистентным нефротическим синдромом

Агнес Траутманн[1], Марина Виварелли[2], Сьюзан Самуэль[3], Дебби Джипсон[4], Адити Синха[5], Франц Шафер[1], Нг Кар Хуи[6], Оливия Бойер[7,8], Мойн А Салим[9], Луциана Фельтран[10], Янина Мюллер-Дайле[11], Ян Ульрих Беккер[12], Франциско Кано[13], Хонг Сю[14], Ям Нго Лим[15], Уильям Смойер[16], Ифеома Аночи[17], Коичи Наканиси[18], Элизабет Ходсон[19], Дитер Хаффнер[20,21] от имени Международной ассоциации педиатрической нефрологии (IPNA)

[1] *Отделение детской нефрологии, Центр педиатрии и подростковой медицины, Хайдельберг, Германия*

[2] *Отделение нефрологии и диализа, отделение педиатрии, педиатрическая больница и научно-исследовательский центр Бамбино Джезу, Рим, Италия*

[3] *Отделение детской нефрологии, отделение педиатрии, Детская больница Альберты, Университет Калгари, Калгари, Канада*

[4] *Отделение нефрологии, Мичиганский университет, Мичиган, США*

[5] *Отделение нефрологии, отделение педиатрии, Всеиндийский институт медицинских наук, Нью-Дели, Индия*

[6] *Отделение педиатрии, Школа медицины Yong Loo Lin, Национальный университет Сингапура, Сингапур*

[7] *Лаборатория наследственных заболеваний почек, Институт Imagine, INSERM U1163, Парижский университет Декарта, Париж, Франция*

[8] *Отделение детской нефрологии, референсный центр по идиопатическому нефротическому синдрому у детей и взрослых, Госпиталь Неккер, APHP, 75015 Париж, Франция*

[9] *Отделение детской нефрологии, Бристольский университет, Бристольская королевская детская больница, Бристоль, Великобритания*

[10] *Госпиталь Samaritano и HRim/UNIFESP, Федеральный университет Сан-Паулу, Сан-Паулу, Бразилия*

[11] *Отделение нефрологии, университетская больница Эрланген, Эрланген, Германия*

[12] *Институт патологии, университетская больница Кельна, Кельн, Германия*

[13] *Отделение нефрологии, детская больница Луиса Кальво Маккенны, Чилийский университет*

[14] *Отделение нефрологии, детская больница университета Фудан, Шанхай, Китай*

[15] *Отделение педиатрии, медицинский центр "Принц-Корт", Куала-Лумпур, Малайзия*

[16] *Научно-исследовательский институт общенациональной детской больницы, Университет штата Огайо, Колумбус, США*

[17] *Отделение педиатрии, Университет Порт-Харкорта Преподавательская больница, Порт-Харкорт, штат Риверс, Нигерия*

[18] *Отделение охраны здоровья детей (педиатрия), Высшая школа медицины, Университет Рюкюса, Окинава, Япония*

[19] *Cochrane Центр исследования и трансплантации почек, Детская больница в Вестмиде и Сиднейская школа общественного здравоохранения, Сиднейский университет, Сидней, Австралия*

[20] *Отделение детских заболеваний почек, печени и метаболизма детской больницы Ганноверской медицинской школы, Ганновер, Германия*

[21] *Центр редких заболеваний, Детская больница Ганноверской медицинской школы, Ганновер, Германия*

Перевод с английского (по поручению IPNA)
Л.С. Приходиной и Е.Н. Левченко **под редакцией** Е.В. Захаровой

Адрес для переписки:
Дитер Хаффнер, доктор медицины, отделение детских заболеваний почек, печени и метаболизма, педиатрический научно-исследовательский центр, Ганноверская медицинская школа, ул. Карл-Нойберг 1, 30625 Ганновер, Германия
Тел.: *+49 511 532 3212* ***e-mail:*** *Haffner.Dieter@mh-hannover.de*
Correspondence:
Dieter Haffner, M.D., Department of Paediatric Kidney, Liver and Metabolic Diseases, Paediatric Research Center, Hannover Medical School, Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover, Germany
Tel.: *+49 511 532 3212* ***e-mail:*** *Haffner.Dieter@mh-hannover.de*

IPNA Clinical Practice Recommendations for the Diagnosis and Management of Children with Steroid-resistant Nephrotic Syndrome

Agnes Trautmann[1], Marina Vivarelli[2], Susan Samuel[3], Debbie Gipson[4], Aditi Sinha[5], Franz Schaefer[1], Ng Kar Hui[6], Olivia Boyer[7,8], Moin A Saleem[9], Luciana Feltran[10], Janina Müller-Deile[11], Jan Ulrich Becker[12], Francisco Cano[13], Hong Xu[14], Yam Ngo Lim[15], William Smoyer[16], Ifeoma Anochie[17], Koichi Nakanishi[18], Elisabeth Hodson[19], Dieter Haffner[20,21] on behalf of the International Pediatric Nephrology Association

[1] *Division of Pediatric Nephrology, Center for Pediatrics and Adolescent Medicine, Heidelberg, Germany*

[2] *Division of Nephrology and Dialysis, Department of Pediatric Subspecialties, Bambino Gesù Pediatric Hospital and Research Center, Rome, Italy*

[3] *Section of Pediatric Nephrology, Department of Pediatrics, Alberta Children's Hospital, University of Calgary, Calgary, Canada*

[4] *Division of Nephrology, University of Michigan, Michigan, US*

[5] *Division of Nephrology, Department of Pediatrics, All India Institute of Medical Sciences, New Delhi, India*

[6] *Department of Paediatrics, Yong Loo Lin School of Medicine, National University of Singapore, Singapore*

[7] *Laboratory of Hereditary Kidney Diseases, Imagine Institute, INSERM U1163, Paris Descartes University, Paris, France*

[8] *Department of Pediatric Nephrology, Reference center for idiopathic nephrotic syndrome in children and adults, Necker Hospital, APHP, 75015 Paris, France*

[9] *Department of Pediatric Nephrology, University of Bristol, Bristol Royal Hospital for Children, Bristol, UK*

[10] *Hospital Samaritano and HRim/UNIFESP, Federal University of São Paulo, São Paulo, Brazil*

[11] *Department of Nephrology, University Hospital Erlangen, Erlangen, Germany*

[12] *Institute of Pathology, University Hospital of Cologne, Cologne, Germany*

[13] *Department of Nephrology; Luis Calvo Mackenna Children's Hospital, University of Chile*

[14] *Department of Nephrology; Children's Hospital of Fudan University, Shanghai, China*

[15] *Department of Pediatrics, Prince Court Medical Centre, Kuala Lumpur, Malaysia*

[16] *The Research Institute at Nationwide Children's Hospital, The Ohio State University, Columbus, US*

[17] *Department of Paediatrics, University of Port Harcourt Teaching Hospital, Port Harcourt, Rivers State, Nigeria*

[18] *Department of Child Health and Welfare (Pediatrics), Graduate School of Medicine, University of the Ryukyus, Okinawa, Japan*

[19] *Cochrane Kidney and Transplant, Centre for Kidney Research, The Children's Hospital at Westmead and the Sydney School of Public Health, University of Sydney, Sydney, Australia*

[20] *Department of Paediatric Kidney, Liver and Metabolic Diseases, Hannover Medical School Children's Hospital, Hannover, Germany*

[21] *Center for Rare Diseases, Hannover Medical School Children's Hospital, Hannover, Germany*

Translated on behalf of the IPNA by Larisa Prikhodina and Elena Levtchenko, **edited by** Elena Zakharova

Ключевые слова: *стероид-резистентный нефротический синдром, дети, хронические заболевания почек, генетика, исход, педиатрия, иммуносупрессивное лечение*

Резюме

Идиопатический нефротический синдром ежегодно выявляется у 1-3 детей на 100 000 детской популяции. Примерно в 85% случаев наблюдается полная ремиссия протеинурии после лечения глюкокортикостероидами. У пациентов, не достигших полной ремиссии в течение 4-6 недель стероидной терапии, имеет место стероид-резистентный нефротический синдром (СРНС). У 10-30% пациентов со СРНС могут быть обнаружены мутации в генах, ассоциированных с подоцитами, в то время как у остальных детей в генезе заболевания предполагаются циркулирующие факторы иммунного происхождения. Диагностика и лечение СРНС представляет собой сложную задачу в связи с гетерогенной этиологией заболевания, частым отсутствием эффекта при дальнейшей иммуносупрессивной терапии, а также с тяжелыми осложнениями и развитием хронической болезни почек (ХБП) 5 стадии и возвратом заболевания после трансплантации почек. Группа экспертов, включающая детских нефрологов и генетиков из Международной ассоциации педиатрической нефрологии (IPNA), ренального патоморфолога и взрослого нефролога, разработала клинические практические рекомендации по диагностике и лечению СРНС у детей. Экспертная группа провела систематический обзор литературы по 9 клинически значимым вопросам PICO (Patient or Population covered, Intervention, Comparator, Outcome/Пациент или Популяция, Вмешательство, Сравнение, Исход), сформулировала рекомендации и присвоила им степень на консенсусном совещании с участием представителей пациентов и диетолога, выступавшего в качестве внешнего консультанта, а также группы детских нефрологов, участвующих в голосовании.

Для цитирования: Trautmann A, Vivarelli M, Samuel S, Gipson D, Sinha A, Schaefer F, Hui NK, Boyer O, Saleem MA, Feltran L, Müller-Deile J, Becker JU, Cano F, Xu H, Lim YN, Smoyer W, Anochie I, Nakanishi K, Hodson E, Haffner D; International Pediatric Nephrology Association. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 35, 1529–1561 (2020). https://doi.org/10.1007/s00467-020-04519-1.

Abstract

Idiopathic nephrotic syndrome newly affects 1-3 per 100,000 children per year. Approximately 85% of cases show complete remission of proteinuria following glucocorticoid treatment. Patients who do not achieve complete remission within 4-6 weeks of glucocorticoid treatment have steroid-resistant nephrotic syndrome (SRNS). In 10-30% of steroid resistant patients, mutations in podocyte-associated genes can be detected, whereas an undefined circulating factor of immune origin is assumed in the remaining ones. Diagnosis and management of SRNS is a great challenge due to its heterogeneous etiology, frequent lack of remission by further immunosuppressive treatment, and severe complications including the development of end-stage kidney disease and recurrence after renal transplantation. A team of experts including pediatric nephrologists and renal geneticists from the International Pediatric Nephrology Association (IPNA), a renal pathologist, and an adult nephrologist have now developed comprehensive clinical practice recommendations on the diagnosis and management of SRNS in children. The team performed a systematic literature review on 9 clinically relevant PICO (Patient or Population covered, Intervention, Comparator, Outcome) questions, formulated recommendations and formally graded them at a consensus meeting, with input from patient representatives and a dietician acting as external advisors and a voting panel of pediatric nephrologists. Research recommendations are also given.

Key words: *steroid-resistant nephrotic syndrome, children, chronic kidney disease, genetics, outcome, pediatrics, immunosuppressive treatment*

Please, to cite this article, use the citation provided below including doi: Trautmann A, Vivarelli M, Samuel S, Gipson D, Sinha A, Schaefer F, Hui NK, Boyer O, Saleem MA, Feltran L, Müller-Deile J, Becker JU, Cano F, Xu H, Lim YN, Smoyer W, Anochie I, Nakanishi K, Hodson E, Haffner D; International Pediatric Nephrology Association. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 35, 1529–1561 (2020). https://doi.org/10.1007/s00467-020-04519-1.

Введение

Идиопатический нефротический синдром (НС), характеризующийся выраженной протеинурией, гипоальбуминемией и/или наличием отеков [1, 2], выявляется приблизительно у 1-3 детей на 100 000 детской популяции в возрасте до 16 лет [3-5]. Ориентировочно в 85% случаев наблюдается полная ремиссия протеинурии после ежедневного приема преднизолона/преднизона внутрь в стандартных дозах [6]. У пациентов, не достигших ремиссии после 4-6 недель лечения, имеет место стероид-резистентный НС (СРНС) [7]. Длительность терапии преднизолоном/преднизоном, необходимая для установления резистентности к стероидам, неоднозначна, имеются мнения о более длительных сроках лечения (6-8 недель), а также о дополнительных внутривенных пульсах метилпреднизолона для подверждения СРНС [6].

У 10-30% пациентов со СРНС и неотягощенным семейным анамнезом могут быть обнаружены мутации в подоцит-ассоциированных генах, а в остальных случаях предполагается наличие ряда неопределенных циркулирующих факторов [8-10]. Основными гистопатологическими типами СРНС являются фокальный и сегментарный гломерулосклероз (ФСГС), болезнь минимальных изменений (БМИ), диффузный мезангиальный склероз (ДМС). У пациентов с негенетическими формами СРСН лечение обычно включает ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и ингибиторы кальциневрина. При таком подходе полная или частичная ремиссия может быть достигнута в 50-70% случаев [6, 7].

Ведение детей со СРНС представляет собой сложную задачу в связи с гетерогенной этиологией заболевания, частым отсутствием эффекта при использовании иммуносупрессивной терапии и осложнениями, включающими медикаментозную токсичность, инфекции, тромбозы, а также прогрессирование ХБП до 5 стадии и возврат заболевания после трансплантации почек [11]. В настоящее время не имеется научно обоснованных, систематически разработанных рекомендаций по диагностике и ведению детей со СРНС, за исключением клинических практических рекомендаций KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) по гломерулонефриту [6]. Поэтому в декабре 2018 г. Международная ассоциация педиатрической нефрологии (International Paediatric Nephrology Association/IPNA) создала рабочую группу с целью разработки клинических практических рекомендаций для диагностики и лечения детей со СРНС. Представлены также рекомендации в отношении будущих исследований относительно ключевых показателей исходов у пациентов со СРНС.

Методы

Обзор проекта по разработке рекомендаций

Мы следовали положению RIGHT (Reporting Items for practice Guidelines in HealThcare/Компоненты для подготовки рекомендаций в здравоохранении) для практических рекомендаций [12]. Были созданы три рабочие группы: основная руководящая группа, группа внешних экспертов и группа голосования. В основную группу вошли 18 членов IPNA, в том числе детские нефрологи, генетики, эпидемиологи, взрослый нефролог и патоморфолог. Индивидуальный опыт и обязанности членов основной группы приведены в дополнительной таблице S1. В состав внешней группы экспертов входили 3 представителя пациентов и один диетолог. Представители пациентов обсудили рукопись, предоставленную участниками основной группы членам локальной ассоциации родителей пациентов, и затем их предложения были включены в оригинальную статью. В состав группы голосования вошли 23 детских нефролога, в том числе по 3-5 представителей от каждого регионального общества IPNA, имеющих опыт ведения СРНС у детей. Членам группы по голосованию был направлен онлайн-опросник с просьбой указать уровень согласия по 5-балльной шкале: категорически не согласен, не согласен, ни согласен/ни несогласен, согласен, полностью согласен (Дельфийский метод). В отношении положений, по которым не был достигнут 70%-й уровень консенсуса, рекомендации были оценены повторно и изменены основной группой, а затем вновь рассматривались группой по проведению голосования до тех пор, пока не был достигнут 70%-й уровень консенсуса.

Разработка вопросов PICO

Мы разработали следующие вопросы PICO (Patient or Population covered, Intervention, Comparator, Outcome) [13]:
Популяция: Дети (>3 месяцев и <18 лет) со СРНС;
Вмешательства и сравнения: терапия в сравнении с отсутствием лечения, другим лечением или плацебо;
Итоговый документ: Мы разработали рекомендации по диагностике, лечению и последующему наблюдению за детьми со СРНС (включая эффективность индукции ремиссии и побочные эффекты терапии).

Поиск литературы

В базе данных PubMed был произведен поиск исследований, опубликованных до 15 сентября 2019 года; всех систематических обзоров рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), проспективных неконтролируемых исследований, наблюдательных исследований и регистров диагностики и лечения СРНС у детей. Поиск был ограничен исключительно результатами исследований у людей, и публикациями только на английском языке. Метаанализ РКИ с использованием коэффициентов риска, по возможности, приводился из обновленного систематического обзора Кокрейн, посвященного вмешательствам при СРНС у детей [14]. Более подробная информация и краткое изложение публикаций, использованных для настоящих клинических практических рекомендаций, приведены в дополнительном материале (дополнительные таблицы S2-S5).

Система оценки рекомендаций

Мы использовали систему оценки Американской академии педиатрии (рис. 1; [15, 16]). Качество доказательств было оценено по уровням: Высокий (A), Умеренный (B), Низкий (C), Очень низкий (D) или Неприменимый (X). Последний относится к исключительным ситуациям, когда валидирующие исследования не могут быть выполнены из-за явного преобладания пользы или вреда. Данная градация была использована для классификации противопоказаний к терапевтическим вмешательствам и параметров безопасности. Сила рекомендации была оценена как сильная, умеренная, слабая или предоставленная на усмотрение пользователя (когда рекомендация не может быть определена).

Ограничения процесса разработки рекомендаций

СРНС является редким заболеванием с небольшим количеством РКИ низкого методологического качества, проведенных на немногочисленных выборках пациентов, поэтому большинство рекомендаций являются слабыми или умеренными. В связи с ограниченным бюджетом данной инициативы IPNA, представители пациентов и диетологи были включены только в качестве внешних экспертов.

Клинические практические рекомендации

Определения и диагностическое обследование

- Мы рекомендуем проводить количественную оценку протеинурии по соотношению белок/креатинин либо в первой утренней порции мочи, либо в суточной моче, по крайней мере, один раз перед тем, как диагностировать у пациента СРНС и/или начать иммуносупрессивную терапию. Мы предлагаем использовать исходное значение протеинурии для оценки последующего ответа (уровень A, сильная рекомендация).
- Мы предлагаем использовать определения, приведенные в таблице 1, для диагностики и лечения СРНС (уровень B, умеренная рекомендация).
- Мы предлагаем использовать "период подтверждения", т.е. период времени между 4 и 6 неделями

Совокупное качество доказательств	Преобладание пользы или вреда	Польза или вред сбалансированы
Уровень A • Меры: проведенные исследования с высоким качеством дизайна, мета-анализы в различных популяциях • Диагностика: независимые исследования «золотого стандарта» в различных популяциях	Сильная рекомендация	Слабая рекомендация (основана на балансе пользы или вреда)
Уровень B Диагностические исследования с незначительными ограничениями, согласованные результаты из различных обсервационных исследований	Умеренная рекомендация	
Уровень C Одно или несколько обсервационных исследований или ряд исследований с противоречивыми выводами или значительными ограничениями		
Уровень D Мнение экспертов, клинические описания случаев, обоснование на теоретической основе	Слабая рекомендация (основана на доказательствах низкого качества)	Никакие рекомендации не могут быть сделаны
Уровень X Исключительные ситуации, когда валидирующие исследования не могут быть выполнены и очевидны преобладание пользы или вреда	Сильная рекомендация Умеренная рекомендация	

Рис. 1. Таблица системы оценки уровня доказательств и определения силы рекомендаций, используемая в настоящее время Американской Академией Педиатрии. Воспроизводится с разрешения [15]

Fig. 1. Matrix for grading of evidence and assigning strength of recommendations as currently used by the American Academy of Pediatrics. Reproduced with permission from [15]

с момента начала терапии преднизолоном/преднизоном внутрь в стандартных дозах для оценки ответа на дальнейшее лечение глюкокортикостероидами, и для начала применения ингибиторов РААС (уровень С, слабая рекомендация). Мы также рекомендуем провести генетическое исследование и/или нефробиопсию в это время (уровень В, умеренная рекомендация).

- Мы предлагаем включать гистологические, клинические и генетические данные всех пациентов со СРНС в регистры и генетические базы данных для улучшения наших знаний о болезни и терапевтических подходах (неклассифицированный уровень).

Доказательства и обоснования

Оценка протеинурии

Традиционное определение НС у детей включает наличие протеинурии >40 мг/ч/м^2 или ≥1000 мг/м^2/сутки или соотношение белка к креатинину мочи ≥200 мг/ммоль (2 мг/мг) или 3+ на тест-полосках в моче в комбинации с гипоальбуминемией (<30 г/л) или отеками [17]. Анализ протеинурии по тест-полоскам используется для скрининга и домашнего мониторинга протеинурии, но терапевтические решения должны основываться, по крайней мере, на одном количественном определении протеинурии, т.е. соотношении белка к креатинину в первой утренней порции мочи или суточной моче после лечения в течение ≥4 недель с полной дозой преднизолона/преднизона внутрь. Для исключения возможного влияния ортостатической протеинурии предпочтительны образцы первой утренней мочи по сравнению с разовыми образцами в течение дня [18, 19]. Учитывая линейную зависимость между соотношением белка к креатинину мочи в разовой порции мочи и белком в суточной моче, рекомендуется определение соотношения белка к креатинину мочи. Если любое из измерений соотношения белка к креатинину мочи составляет ≥200 мг/ммоль (2 мг/мг), то следует назначать лечение СРНС. Полуколичественная оценка протеинурии по результатам тест-полосок мочи приведена в дополнительной таблице S6.

Определение СРНС

Первоначальное лечение детей с идиопатическим НС обычно включает пероральный прием преднизолона/преднизона в дозе 60 мг/м^2/сутки или 2 мг/кг/сутки (максимум 60 мг/сутки) в течение 4-6 недель, затем 40 мг/м^2 или 1,5 мг/кг через день альтернирующим курсом в течение еще 4-6 недель. После первых 4-х недель приема стандартной дозы преднизолона/преднизона внутрь у большинства детей с НС развивается полная ремиссия (соотношение белка к креатинину мочи ≤20 мг/ммоль (0,2 мг/мг) или отрицательный или следовой белкок в моче в 3-х и более исследованиях мочи с помощью тест-полосок подряд), что подтверждает стероид-

Таблица 1 | **Table 1**

Определения нефротического синдрома у детей

Definitions relating to nephrotic syndrome in children

Термин	Определение
Протеинурия нефротического уровня	Соотношение белка к креатинину ≥200 мг/ммоль (2 мг/мг) в первой утренней порции мочи или ≥1000 мг/м²/сутки, соответствующее 3+ или 4+ по тест-полоскам мочи
Нефротический синдром	Протеинурия нефротического уровня и гипоальбуминемия (альбумин крови <30 г/л) или отеки, если определение уровня альбумина в крови недоступно
Стероид-чувствительный нефротический синдром	Полная ремиссия в течение 4-х недель перорального приема преднизолона или преднизона в стандартной дозе (60 мг/м²/сутки или 2 мг/кг/сутки, максимум 60 мг/сутки)
СРНС	Отсутствие полной ремиссии в течение 4-х недель терапии преднизолоном или преднизоном внутрь в стандартной дозе
Период подтверждения СРНС	Период времени между 4-й до 6-й неделями от начала стероидной терапии преднизолоном или преднизоном внутрь, в течение которого определяется наличие или отсутствие ответа на продолжающийся пероральный прием преднизолона или преднизона и/или внутривенные пульсы метилпреднизолона и прием *per os* ингибиторов РААС у пациентов, достигающих только частичной ремиссии НС через 4 недели. Пациент, достигающий полной ремиссии НС на 6-й неделе стероидной терапии, определяется как пациент с поздним ответом. Пациент, не достигший полной ремиссии НС на 6-й неделе терапии, но с частичной ремиссией на 4-й неделе, определяется как имеющий СРНС
Полная ремиссия	Соотношение белка к креатинину (в первой утренней порции мочи или в суточнй моче) ≤20 мг/ммоль (0,2 мг/мг) или отсутствие или следы белка в трех и более тест-полосках мочи подряд
Частичная ремиссия	Соотношение белка к креатинину (в первой утренней порции мочи или в суточной моче) >20, но <200 мг/ммоль и, если доступно, альбумин крови ≥30 г/л
Рецидив	Возврат протеинурии нефротического уровня. У детей рецидив обычно оценивается тест-полосками и, таким образом, определяется как ≥3+ в течение 3-х дней подряд, или соотношение белка к креатинину ≥200 мг/ммоль (2 мг/мг) в первой утренней порции мочи, независимо от наличия или отсутствия отеков, у ребенка, у которого ранее была достигнута частичная или полная ремиссия
СРНС, резистентный к ингибиторам кальциневрина	Отсутствие, по крайней мере, частичной ремиссии после 6 месяцев лечения ингибиторами кальциневрина в адекватных дозах и/или с терапевтическими уровнями препаратов в крови
СРНС с множественной лекарственной устойчивостью	Отсутствие полной ремиссии через 12 месяцев терапии двумя различимыми иммуносупрессивными препаратами в стандартных дозах (см. текст)
Вторичная стероид-резистентность	Дети с первоначальной стероидной чувствительностью, у которых при последующих рецидивах развивается СРНС
Возвратный нефротический синдром после трансплантации почек	Возврат протеинурии нефротического уровня у ребенка со СРНС после трансплантации почки при отсутствии других очевидных причин и/или наличии распластывания малых отростков подоцитов при нефробиопсии. Этот диагноз необходимо рассматривать в случае наличия стойкой протеинурии (соотношение белка к креатинину ≥100 мг/ммоль (1 мг/мг) у пациента с анурией до трансплантации, или при увеличении соотношения белка к креатинину мочи ≥100 мг/ммоль (1 мг/мг) у пациента с сохраняющейся протеинурией во время проведения трансплантации при отсутствии других очевидных причин

чувствительный НС (СЧНС). Если наблюдается частичная ремиссия, то, учитывая тот факт, что небольшой процент детей достигает полной ремиссии в течение 2-х дополнительных недель, начинается "период подтверждения". В течение этого времени оценивается ответ на последующий ежедневный пероральный прием преднизолона/преднизона с 3 пульсами метилпреднизолона (500 мг/м² или 15 мг/кг) или без них, а также на ингибиторы РААС (рис. 2). Если полная ремиссия достигается к 6-й неделе стероидной терапии, то диагноз у ребенка определяется как "поздний ответ" СЧНС и проводится соответствующее лечение. Если ремиссия не достигается к 6-й неделе стероидной терапии, диагноз СРНС подтверждается (рис. 2). Мы рекомендуем проведение биопсии почек и молекулярно-генетического исследования (если доступно) как можно скорее, в идеале в течение 2-х недельного периода подтверждения. В случае отсутствия генетических результатов к концу периода подтверждения мы предлагаем начать терапию ингибиторами кальциневрина и провести повторную оценку лечения после получения генетических результатов. В странах с ограниченными ресурсами, где генетическая и/или гистопатологическая оценка недоступна, может быть начато немедленное иммуносупрессивное лечение ингибиторами кальциневрина. Если ингибиторы кальциневрина не доступны, может быть начато лечение циклофосфамидом (ЦФ) внутривенно или перорально (смотри ниже). Подробная информация о доказательствах и обосновании этих определений приводится в дополнительном материале.

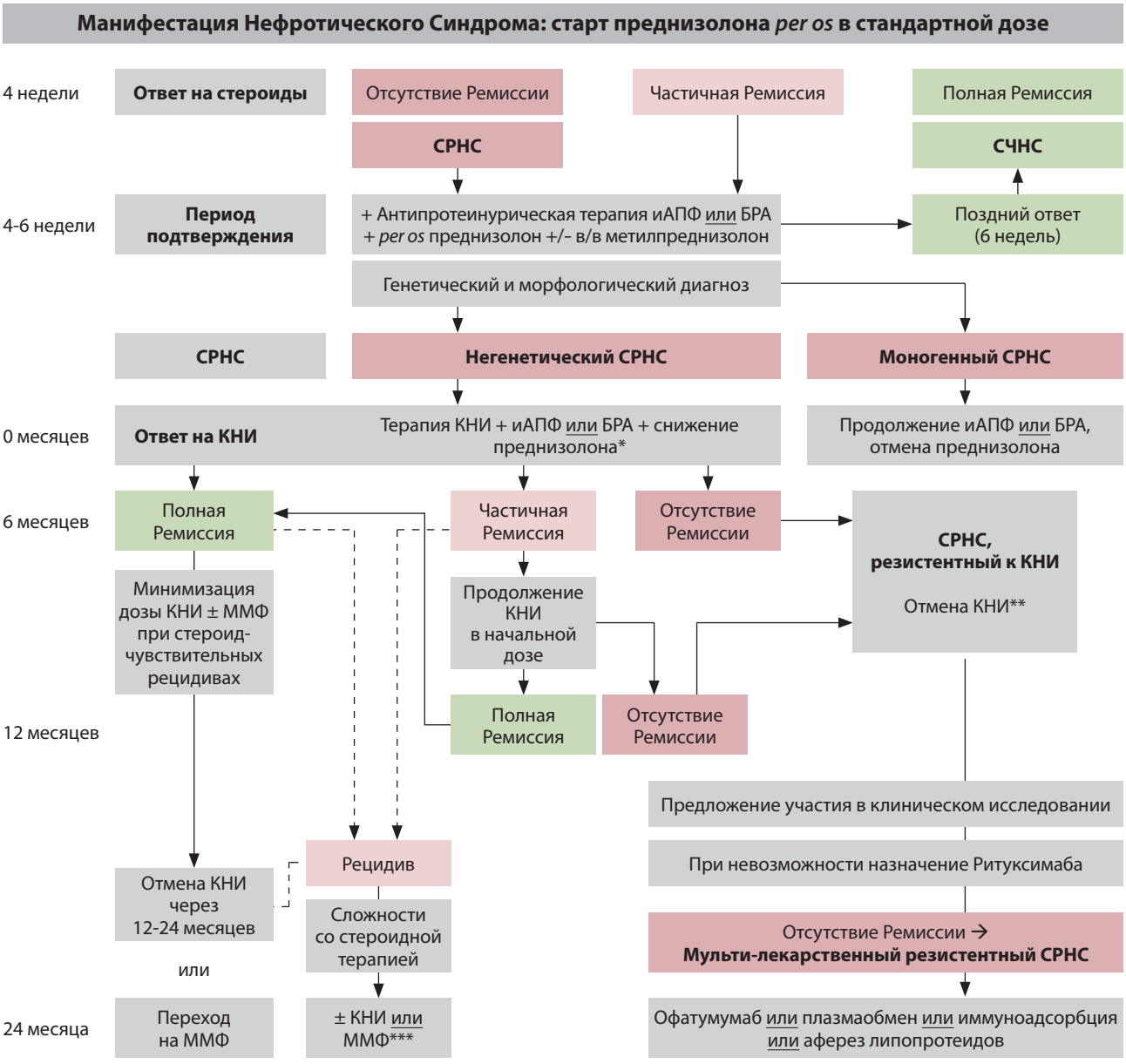


Рис. 2. Алгоритм ведения детей с нефротическим синдромом

Fig. 2. Algorithm for the management of children with nephrotic syndrome

НС у пациентов характеризуется в зависимости от ответа на пероральную терапию преднизолоном в течение 4-х недель. Пациенты, не достигшие полной ремиссии, вступают в период подтверждения, в течение которого определяются ответы на последующую терапию *per os* преднизолоном с внутривенными пульсами метилпреднизолона или без пульсов в сочетании либо с ингибиторами АПФ, либо с БРА, и проводится генетическое и гистопатологическое обследование. Пациенты с негенетическим СРНС рассматриваются в качестве кандидатов на дальнейшую иммуносупрессивную терапию, в то время как пациенты с моногенным СРНС таковыми не являются (подробнее см. текст). В странах с низкими ресурсами, где генетическое и/или гистопатологическое исследования недоступны, может быть начато немедленное иммуносупрессивное лечение ингибиторами кальциневрина (КНИ). В случае отсутствия КНИ может быть начато лечение циклофосфамидом (ЦФ) внутривенно или перорально. * Мы предлагаем постепенное снижение преднизолона после начала лечения КНИ следующим образом: 40 мг/м^2 через день в течение 4 недель, 30 мг/м^2 через день в течение 4 недель, 20 мг/м^2 через день в течение 4 недель, 10 мг/м^2 через день в течение 8 недель с последующей отменой; ** КНИ могут быть продолжены в случае частичной ремиссии; *** при отсутствии полной ремиссии в течение 4 недель, наличии частых рецидивов или побочных эффектов терапии мы рекомендуем следовать протоколу СРНС; *СРНС* – стероид-резистентный нефротический синдром; *ингибиторы АПФ* – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; *БРА* – блокаторы рецепторов к ангиотензину; КНИ – ингибиторы кальциневрина; *ММФ* – микофенолата мофетил.

Определение нефротического синдрома, резистентного к терапии ингибиторами кальциневрина

Среди детей со СРНС без генетических причин, значительная часть ответит на терапию ингибиторами кальциневрина через тот или иной промежуток времени (от нескольких недель до нескольких месяцев). Дети с первичным СРНС, которые впоследствии достигают ремиссии на терапии ингибиторами кальциневрина, либо остаются в стабильной ремиссии без рецидивов или с редкими рецидивами, либо могут развить вторичный СЧНС. Резистентность к ингибиторам кальциневрина определяется в том случае, если ребенок не достигает, по крайней мере, частичной ремиссии после 6 месяцев лечения ингибиторами кальциневрина, применяемых в адекватных дозах и с терапевтической концентрацией препаратов в крови.

Определение нефротического синдрома с множественной лекарственной резистентностью

Детям со СРНС, резистентным к ингибиторам кальциневрина, могут быть назначены другие иммуносупрессивные препараты (см. «Разработка вопросов PICO», рис. 2 и дополнительную таблицу S2). Мультирезистентный СРНС определяется при отсутствии полной ремиссии после 12 месяцев лечения двумя различными иммуносупрессивными препаратами (включая ингибиторы кальциневрина), применяемыми в стандартных дозах.

Первоначальное диагностическое обследование ребенка со СРНС

- Мы рекомендуем тщательный сбор семейного анамнеза, включая вопросы о заболеваниях почек и внепочечных проявлениях в семье, а также о возможных родственных связях (близкородственный брак) родителей пациентов. При заболеваниях почек у членов семьи необходимо, по возможности, уточнить возраст манифестации и клиническое течение заболевания, включая ответ на проводимую терапию, функцию почек, результаты нефробиопсии и генетического исследования (уровень А, сильная рекомендация).
- Мы рекомендуем комплексное медицинское обследование пациента, включая оценку экстраренальных проявлений: аномалии костно-суставной системы, патологию центральной нервной системы, органов зрения, слуха, половой системы, а также вторичных причин (в основном инфекционных) НС (табл. 2) (уровень А, сильная рекомендация).
- Мы предлагаем провести анализы крови и мочи, перечисленные в таблице 2, для поиска иммунологических или инфекционных причин СРНС и оценить степень протеинурии, расчетную скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) и данные гистологического исследования почечной ткани (оценка В, умеренная рекомендация).
- Мы предлагаем провести анализ мочи братьям и сестрам пациентов со СРНС до проведения генетического исследования (класс С, умеренная рекомендация).

Доказательства и обоснования

Ранняя идентификация генетических форм СРНС (табл. 3) чрезвычайно важна, поскольку длительная и потенциально токсичная иммуносупрессивная терапия вряд ли принесет пациентам пользу. Выяснение семейного анамнеза для выявления семейных форм СРНС и тщательное физикальное обследование пациентов с целью выявления экстраренальных проявлений имеют важное значение для поиска генетически-ассоциированных заболеваний (см. в дополнительной таблице S7). В ряде случаев СРНС может быть вторичным по отношению к инфекционным агентам, главным образом, к цитомегаловирусу (ЦМВ), вирусу иммунодефицита человека (ВИЧ), гепатиту В, малярии, парвовирусу В19 и сифилису. Другими причинами СРНС могут быть серповидно-клеточная анемия, лимфомы, мембранозная нефропатия, мембранно-пролиферативный гломерулонефрит, С3-гломерулопатия, IgA нефропатия, системная красная волчанка, синдром Альпорта/гломерулопатия коллагена IV, амилоидоз и тромботическая микроангиопатия (ТМА). Обследование для исключения этих состояний должно быть проведено пациентам со сниженной рСКФ, и может включать нефробиопсию, генетическое тестирование и/или определение титров комплемента С3, С4, антинуклеарных антител, антистрептококковых антител и анти-нейтрофильных цитоплазматических антител. Снижение рСКФ может сигнализировать о прогрессировании заболевания, остром почечном повреждении (ОПП) или токсичности терапии. Ультразвуковое исследование почек, включая допплерографию, выявляет врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей, а также сосудистые тромбозы, которые могут быть причиной протеинурии. Рекомендуется выполнение общего анализа мочи братьям и сестрам пациентов с аутосомно-рецессивным типом наследования СРНС, учитывая 25%-й риск передачи заболевания.

Показания для генетического исследования и нефробиопсии

- Мы рекомендуем, если это возможно, проведение генетического исследования у всех детей с диагнозом первичного СРНС (уровень В, умеренная рекомендация).

Таблица 2 | **Table 2**

Первоначальное обследование и последующее наблюдение за ребенком со стероид-резистентным нефротическим синдромом

Initial workup and follow-up for a child with steroid-resistant nephrotic syndrome

Исследования	Первоначальное клиническое обследование	Последующий мониторинг в динамике наблюдения
Клиническое обследование		
Анамнез жизни и заболевания пациента - Включая результаты анализа мочи, выполненного с помощью тест-полосок в домашних условиях, выявление эпизодов лихорадки, болей, абдоминального дискомфорта, отеков; оценку физической активности, утомляемости, возможности посещения школы, приверженности к лечению, и особенностей менструального цикла у девочек-подростков	√	Каждые 3 месяца
- Поиск факторов риска вторичных причин СРНС (серповидно-клеточная анемия, ВИЧ, люпус-нефрит, гепатит В, малярия, парвовирус В19)	√	По мере необходимости
- Обследование для исключения туберкулеза в эндемичных регионах до назначения иммуносупрессивной терапии	√	По мере необходимости
Физикальное обследование пациента		
- Оценка волемического статуса, включая наличие отеков (асцит, перикардиальный и плевральный выпот), судорог, лимфаденопатии	√	Каждые 3 месяца
- Лекарственная токсичность (глаза, кожа)	√	Каждые 3 месяца
- Оценка костно-суставной системы	√	Каждые 3 месяца
- Экстраренальные особенности (признаки дизморфии, нарушения полового развития)	√	По мере необходимости
- Комплексное неврологическое обследование и стандартизированная оценка когнитивного статуса	√	Каждые 12 месяцев или по мере необходимости
- Пубертатный статус: шкала Таннера, объем яичек (у мальчиков >10 лет)	√	Каждые 12 месяцев
- Жизненно важные параметры: артериальное давление	√	Каждые 3 месяца, СМАД ежегодно у пациентов с артериальной гипертензией (по возможности)
Антропометрия[a] - Диаграммы роста, массы тела (в зависимости от возраста пациентов) - Окружность головы у пациентов <2-х лет - Расчет индекса массы тела и годового темпа роста	√	Каждые 3 месяца (ежемесячно у детей до 1 года)
Вакцинация - Завершение вакцинации, особенно против инкапсулированных бактерий – пневмококков, менингококков, гриппа и ветряной оспы (при наличии)	√	Каждые 12 месяцев или по мере необходимости
Заболевания у родственников - Заболевания почек и экстраренальные проявления - Близкородственный брак	√	Каждые 12 месяцев или по мере необходимости
Биохимические исследования		
Моча - Анализ разовой утренней порции или суточной мочи: определение соотношения белка к креатинину мочи	√ Необходимо	Каждые 3 месяца (более часто до достижения ремиссии)
- Общий анализ мочи, включая оценку гематурии	√	Каждые 6-12 месяцев
- Определение в разовой порции мочи соотношения кальция к креатинину, экскреции низкомолекулярных белков с мочой (например, соотношение α_1-микроглобулина к креатинину мочи)	По ситуации	
Кровь Клинический анализ крови	√ Необходимо	Каждые 3 месяца (более часто до достижения ремиссии и при ХБП 4-5 стадий)
- Креатинин, мочевина - Электролиты, включая ионизированный кальций, калий* - Альбумин крови, общий белок - Кислотно-основное состояние (HCO_3)		Каждый день или через день при использовании высоких доз диуретиков
С-реактивный белок	√	При необходимости (клиническое решение)
р-СКФ[b]	√	Каждые 3 месяца (более часто при ХБП 4 стадии)
ЩФ, ПТГ, 25(OH) витамин Д	√	Каждые 12 месяцев (более часто при ХБП 3-5 стадий)

Таблица 2 (продолжение) | **Table 2 (continued)**

Исследования	Первоначальное клиническое обследование	Последующий мониторинг в динамике наблюдения
Липидный профиль (ЛПНП- и ЛПВП-холестерин, триглицериды)	√	Каждые 12 месяцев или при необходимости
Основные коагуляционные тесты (протромбиновое время (МНО), АЧТВ, фибриноген, антитромбин-III), детальный скрининг на тромбофилию у пациентов с ранее зарегистрированными тромбозами, центральными венозными катетерами, торпидной протеинурией нефротического уровня, и/или отягощенной наследственностью по тромботическим осложнениям	√	При постановке диагноза и затем, в случае рецидивов, при необходимости
Функции щитовидной железы (T3, T4c, ТТГ)	√	Каждые 12 месяцев или при необходимости, особенно у пациентов с торпидной протеинурией
Иммуноглобулин G	√	При рецидивирующих инфекциях
Глюкоза/глюкоза натощак	√	Каждые 6 месяцев или при необходимости
Гликированный (гликозилированный) гемоглобин (*HbA1c*)	√	Каждые 12 месяцев или при необходимости
C3 компонент комплемента, антинуклеарные антитела	√	При необходимости
Антитела класса IgG к двуспиральной ДНК (ds-DNA), антитела к экстрагируемому ядерному антигену, антитела к цитоплазме нейтрофилов	По ситуации	При необходимости
Тесты на HBs-Ag, анти-HCV-IgG, сифилис и ВИЧ	√	До назначения преднизолона и при необходимости
Статус вакцинации, включая титры антител в крови	√	Ежегодно или при необходимости
Генетика - Секвенирование следующего поколения (NGS)/полноэкзомное секвенирование	√	Расширенный генетический скрининг для пациентов со СРНС в зависимости от новых данных (табл. 3); полноэкзомное секвенирование по показаниям До трансплантации почки, если ранее не проводилось
Мониторинг лекарственных средств		
- Циклоспорин А и Такролимус: концентрация в крови	–	Еженедельно в течение 4-х недель – периода титрования дозы, затем каждые 3 месяца или при необходимости
ММФ: фармакокинетика микофеноловой кислоты (12 ч)[c]	–	Площадь под кривой через 4 недели терапии, затем каждые 6-12 месяцев или при необходимости
Ритуксимаб	–	Подсчет CD19 B-клеток: исходный уровень, через 1 месяц после введения 1-й дозы (надир), затем каждые 1-3 месяца до восстановления B-клеток
Статины: креатининкиназа в крови	–	Если пациент принимает статины, каждые 6 месяцев
Длительная глюкокортикостероидная терапия	– По ситуации	Офтальмологическое обследование для исключения катаракты и повышенного внутриглазного давления. Определение минеральной плотности костей при денситометрии
Визуализирующие методы исследования		
Ультразвуковое исследование почек: эхогенность и размер почек	√	При манифестации (обязательно перед нефробиопсией)
Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и плевральных полостей (асцит, плевральный выпот, тромбоз)	√	При необходимости
ЭХО-КГ (оценка массы левого желудочка, наличия и объема выпота в перикарде)	√	Каждые 12 месяцев у пациентов с артериальной гипертензией или выраженными отеками
Рентгенография грудной клетки	√	По показаниям
Рентгенография левого запястья (оценка костного возраста у детей в возрасте >5 лет и минерализации костей)	√	Каждые 12 месяцев или при необходимости
Гистопатология Биопсия почек	√	См. текст: при постановке диагноза, затем по показаниям: при необъяснимом снижении рСКФ, увеличении протеинурии, для исключения и/или контроля нефротоксичности, ассоциированной с ингибиторами кальциневрина во время длительного (>2 лет) лечения

Таблица 2 (продолжение) | **Table 2 (continued)**

Исследования	Первоначальное клиническое обследование	Последующий мониторинг в динамике наблюдения
Оценка рациона питания Консультация и рекомендации диетолога относительно потребления соли, калия, калорий и белка	√	Каждые 3 месяца (более часто у детей до 1 года, пациентов с дефицитом массы тела и детей с ХБП 4-5 стадий)
Оценка экстраренальных проявлений В зависимости от основного заболевания и клинически выявленных экстраренальных проявлений: - *МРТ головного мозга* (например, микроцефалия, задержка психомоторного развития, умственная отсталость, миоклоническая эпилепсия, тремор, атаксия, гипотония)	√ По показаниям	По показаниям
Междисциплинарное обследование: - *Офтальмология* (например, микрокория, катаракта, глаукома, атрофия зрительного нерва, кератоконус, дистрофия сетчатки, лентиконус, нистагм), - *Кардиология* (в т.ч. врожденные пороки сердца), - *Эндокринология* (аномально развитые наружные половые органы, задержка полового созревания, первичная аменорея, псевдогермафродитизм, диабет), - *Дерматология* (в т.ч., буллезный эпидермолиз), - *Ортопедия* (отсутствие или гипоплазия коленной чашечки, спондилоэпифизарная дисплазия), - *Иммунология* (Т-клеточный иммунодефицит), - *Гематология* (тромбоцитопения с увеличенными тромбоцитами, тельца Döhle) - *Аудиология* (сенсоневральная тугоухость)	√ По показаниям	По показаниям

СМАД – суточное мониторирование артериального давления, *ЩФ* – щелочная фосфатаза, *ПТГ* – паратиреоидный гормон, *МНО* – международное нормализованное отношение, *ЛПНП* – липопротеиды низкой плотности, *ЛПВП* – липопротеиды высокой плотности, *АЧТВ* – активированное частичное тромбопластиновое время, *Т3* – трийодтиронин общий, *Т4с* – тироксин свободный, *ТТГ* – тиреотропный гормон, *ММФ* – микофенолата мофетил.

[a] антропометрические данные должны сравниваться с национальными или международными стандартами (диаграммы ВОЗ [20]).

[b] рСКФ (мл/мин/1,73 м^2) = *k* рост (см)/креатинин крови (мг/дл); где *k* – константа = 0,413. У пациентов с недостаточным питанием или с ожирением следует использовать формулу для расчета СКФ на основе цистатина [21].

[c] в соответствие с Gellerman et al. [22].

- Мы предлагаем отдавать предпочтение генетическому исследованию в семейных случаях (семейный анамнез протеинурии/гематурии или ХБП невыясненного генеза), у детей с экстраренальными проявлениями, а также при подготовке к трансплантации почки (уровень С, слабая рекомендация).
- Мы рекомендуем проводить нефробиопсию у всех детей с диагнозом СРНС, за исключением случаев известной инфекции или вторичного СРНС, ассоциированного со злокачественными заболеваниями или, в перспективе, у пациентов с семейным характером заболеваний, наследственными синдромами или генетическими причинами СРНС (уровень А, сильная рекомендация).
- Мы предлагаем проводить генетическое исследование до нефробиопсии у детей со СРСН, особенно в приоритетных случаях (см. выше), при условии, что результаты будут быстро доступны (в течение нескольких недель) (уровень D, слабая рекомендация).
- Мы не рекомендуем выполнять генетическое исследование у пациентов с первичной стероидчувствительностью, у которых впоследствии развивается вторичная стероид-резистентность (уровень С, умеренная рекомендация).

Доказательства и обоснования

Генетическое исследование

Генетическое исследование у пациентов со СРНС: (i) может предоставить пациентам и их семьям точный диагноз, (ii) может выявить форму СРНС, поддающуюся лечению (например, коэнзимом Q10), (iii) может позволить избежать нефробиопсии и отменить проводимую иммуносупрессивную терапию как можно раньше, (iv) даст возможность осуществить обоснованную генетическую консультацию, включая оценку риска рецидива заболевания после трансплантации почки [23, 24], и (v) может обеспечить надлежащую диагностику и лечение внепочечных проявлений [25, 26]. При использовании технологии полноэкзомного секвенирования в настоящее время у 10-30% детей диагностируются моногенные заболевания [8]. Мутации в генах *NPHS2, WT1* и *NPHS1* являются наиболее распространенными генетическими причинами СРНС у детей Европейской популяции, на долю которых приходится 42%, 16% и 13% случаев с мутациями, соответственно [26]. Мутации в гене *NPHS2* вызывают развитие СРНС у ~20-30% пациентов Европейской популяции [23]. Вероятность выявления причинных мутаций обратно пропорциональна воз-

Таблица 3 | **Table 3**

Гены, подлежащие включению в исследование методами секвенирования следующего поколения у детей со СРНС [8]

Genes to be included in Next Generation Sequencing in a child with SRNS [8]

Гены	Тип наследования	Транскрипт	Заболевание
*ACTN4**	АД	NM_004924	Семейный и спорадический СРНС (обычно взрослые)
*ADCK4**	АР	NM_024876	СРНС
ALG1	АР	NM_019109	Врожденное нарушение гликозилирования
ANKFY1	АР	NM_001330063.2	СРНС у детей
ANLN	АД	NM_018685	ФСГС (в основном у взрослых)
ARHGAP24	АД	NM_001025616	ФСГС
ARHGDIA	АР	NM_001185078	Врожденный НС
AVIL	АР	NM_006576.3	СРНС
CD151	АР	NM_004357	НС, буллезный пемфигоид, сенсоневральная тугоухость, двусторонний стеноз слезного канала, дистрофия ногтей, талассемия
CD2AP	АД / АР	NM_012120	ФСГС/СРНС
CFH	АР	NM_000186	МбПГН тип II + НС
CLCN5	Х-сцепленный	NM_001127898.4	Болезнь Дента ± ФСГС ± гиперкальциурия и нефролитиаз
*COL4A3**	АР	NM_000091	Болезнь Альпорта/ФСГС
COL4A4	АР	NM_000092	Болезнь Альпорта/ФСГС
*COL4A5**	Х-сцепленный	NM_000495	Болезнь Альпорта/ФСГС
COQ2	АР	NM_015697	Митохондриальная болезнь/изолированная нефропатия
COQ6	АР	NM_182476	НС ± сенсоневральная тугоухость; ДМС
*CRB2**	АР	NM_173689	СРНС
CUBN	АР	NM_001081	Протеинурия (нефротического) уровня ± эпилепсия
*DGKE**	АР	NM_003647	Гемолитико-уремический синдром, СРНС
DLC1	АР	NM_182643.3	СРНС и СЧНС у детей и взрослых
E2F3	АД	NM_001949	ФСГС + умственная отсталость (делеция всего гена)
EMP2	АР	NM_001424	СРНС и СЧНС в детском возрасте
FAT1	АР	NM_005245.4	СРНС, эктазия канальцев, гематурия
FN1	АД?	NM_212482.3	Фибронектиновая гломерулопатия
GAPVD1	АР	NM_001282680.3	НС в детском возрасте
INF2	АД	NM_022489	Семейный и спорадический СРНС, ФСГС-ассоциированная Шарко-Мари-Тута нейропатия
ITGA3	АР	NM_002204	Врожденное интерстициальное заболевание легких, НС и буллезный эпидермолиз
ITGB4	АР	NM_000213	Буллезный эпидермолиз и атрезия привратника + ФСГС
ITSN1	АР	NM_003024.3	Врожденный НС/СРНС/СЧНС (с БМИ/ФСГС на биопсии)
ITSN2	АР	NM_019595.4	СЧНС/СЗНС (с БМИ/МбПГН на биопсии)
KANK1	АР	NM_015158	СЧНС
KANK2	АР	NM_015493	СЧНС/СЗНС ± гематурия
KANK4	АР	NM_181712	СРНС + гематурия
KIRREL1	АР	HM_018240.7	СРНС
LAGE3	АР	NM_006014.4	НС с первичной микроцефалией
LAMA5	АР	NM_005560.6	НС в детском возрасте
*LAMB2**	АР	NM_002292	Синдром Пирсона
LCAT	АР	NM_000229.2	Болезнь Норума (наследственный дефицит лецитин: холестерин ацилтрансферазы)
LMNA	АД	NM_170707	Семейная парциальная липодистрофия + ФСГС
*LMX1B**	АД	NM_002316	Синдром Nail-patella; ФСГС без экстраренальных проявлений
MAFB	АД	NM_005461.5	ФСГС с синдромом Дуэйна (врождённый редкий тип косоглазия)
MAGI2	АР	NM_012301.4	НС +/- неврологические нарушения
MMACHC	АР	NM_015506.3	Дефицит кобаламина С, ТМА и НС
*MYO1E**	АР	NM_004998	Семейный СРНС
NEU1	АР	NM_000434.4	Нефросиалидоз (сиалидоз 2 типа + НС в детском возрасте)
NPHP4	АР	NM_015102.5	Нефронофтиз с ФСГС и протеинурией нефротического уровня

Таблица 3 (продолжение) | **Table 3 (continued)**

*NPHS1**	АР	NM_004646	Врожденный НС/СРНС
*NPHS2**	АР	NM_014625	Врожденный НС, СРНС
NUP85	АР	NM_024844.5	СРНС
*NUP93**	АР	NM_014669	СРНС в детском возрасте
*NUP107**	АР	NM_020401	СРНС в детском возрасте
NUP160	АР	NM_015231.2	СРНС
NUP205	АР	NM_015135	СРНС в детском возрасте
NXF5	Х-сцепленный	NM_032946	ФСГС с заболеванием сердца
*OCRL**	Х-сцепленный	NM_000276	Болезнь Дента тип 2, синдром Лоу, ± ФСГС, ± протеинурия нефротического уровня
OSGEP	АР	NM_017807.4	НС с первичной микроцефалией
PAX2	АД	NM_003987	ФСГС с манифестацией у взрослых без экстраренальных проявлений
PDSS2	АР	NM_020381	Врожденный НС, инфантильный НС, СРНС и синдром Ли (инфантильная энцефаломиопатия)
PLCe1	АР	NM_016341	Врожденный НС/СРНС
PMM2	АР	NM_000303	Врожденный НС/СРНС, Врожденное нарушение гликозилирования
*PODXL**	АД	NM_005397	ФСГС
PTPRO	АР	NM_030667	НС
SCARB2	АР	NM_005506	Синдром миоклонуса, почечной недостаточности ± тугоухость
SGPL1	АР	NM_003901.4	СРНС и первичная надпочечниковая недостаточность
SMARCAL1	АР	NM_014140	Иммуно-костная дисплазия Шимке
SYNPO	АД	NM_007286	Спорадический ФСГС (промоторные мутации)
TBC1D8B	Х-сцепленный	NM_017752.3	Манифестация СРНС с ФСГС в раннем возрасте
TNS2	АР	NM_170754.3	СЧНС/СЗНС (с БМИ/ФСГС/ДМС на биопсии)
TP53RK	АР	NM_033550.4	НС с первичной микроцефалией
TPRKB	АР	NM_001330389.1	НС с первичной микроцефалией
*TRPC6**	АД	NM_004621	Семейный и спорадический СРНС (преимущественно, у взрослых)
TTC21B	АР	NM_024753	ФСГС с тубулоинтерстициальным поражением
WDR73	АР	NM_032856	Синдром Галловэй-Моват (СРНС и микроцефалия)
*WT1**	АД	NM_024426	Спорадический СРНС; синдромы Денис-Драш и Фрайзера
XPO5	АР	NM_020750	СРНС в детском возрасте
ZMPSTE24	АР	NM_005857	Мандибулоакральная дисплазия с ФСГС
MYH9	АД / ассоц.	NM_002473	MYH9-ассоциированное заболевание; синдромы Эпштейна и Фехтчера
*APOL1**	G1, G2 аллели риска	NM_003661	Повышенная предрасположенность к ФСГС и ХБП 5 стадии у афроамериканцев, латиноамериканцев и лиц африканского происхождения

АД – аутосомно-доминантный, *АР* – аутосомно-рецессивный, *СЧНС* – стероид-чувствительный нефротический синдром, *СЗНС* – стероид-зависимый нефротический синдром, *БМИ* – болезнь минитальных изменений, *ФСГС* – фокально-сегментарный гломерулосклероз, *ДМС* – диффузный мезангиальный гломерулосклероз, *МбПГН* – мембрано-пролиферативный гломерулонефрит, *ТМА* – тромботическая микроангиопатия

* Гены с вероятной или известной мутацией, или аллелем риска в этой группе

расту манифестации СРНС и увеличивается либо при положительном семейном анамнезе, либо при наличии экстраренальных проявлений [27], однако мутации в генах, ответственных за развитие СРНС в одной популяции, могут не быть распространены в другой популяции [28-30]. У пациентов с моногенными формами СРНС иммуносупрессивную терапию следует отменить, так как имеются данные, подтверждающие неэффективность такого лечения [31].

Биопсия почек

Нефробиопсия позволяет исключить другие перечисленные выше диагнозы (например, мембранозную нефропатию) и подтвердить первичную подоцитопатию (БМИ, ФСГС или ДМС). Кроме того, биопсия почки позволяет выявить и классифицировать тубулярную атрофию, интерстициальный фиброз и гломерулосклероз в качестве прогностических маркеров [32, 33]. Поэтому, как только ребенок определяется как пациент со СРНС, необходимо провести нефробиопсию в соответствии с действующими стандартами, описанными в дополнительном материале, для определения патологии, лежащей в основе заболевания, прежде чем начинать терапию ингибиторами кальциневрина, которые назначают если только не выявлена явная моногенная форма СРНС, резистентная к иммуносупрессии.

Нефробиопсия особенно актуальна в условиях, когда доступ к генетическим исследованиям ограничен.

Генетическое исследование и консультирование

- Мы рекомендуем проводить комплексный анализ широкой группы генов (т.е. панели секвенирования следующего поколения, включающей все известные на данный момент гены СРНС, что в настоящее время является наиболее экономически эффективным подходом к генетическому исследованию) (гены перечислены в таблице 3). Если имеет место специфический клинический фенотип, то мы предлагаем вместо исследования панели генов проводить анализ одного гена (уровень B, умеренная рекомендация).
- Мы предлагаем определять патогенность идентифицированных генетических вариантов в соответствии с рекомендациями Американского колледжа медицинской генетики [34]. Семейный сегрегационный анализ может быть проведен в отдельных случаях (уровень B, умеренная рекомендация).
- Мы рекомендуем генетическое консультирование пациентов и их семей, чтобы помочь им интерпретировать как предполагавшиеся, так и непредвиденные заранее генетические данные (уровень B, умеренная рекомендация).

Доказательства и обоснования

Мы рекомендуем проводить генетическое исследование в соответствии с действующими стандартами [24, 35]. Это включает подтверждение идентифицированных патогенных или вероятных патогенных генетических вариантов с помощью секвенирования по Сэнгеру. В случаях, когда причинные мутации не обнаружены в панелях известных генов, можно рассмотреть возможность секвенирования полного экзома или полного генома, особенно при подозрении на генетическую этиологию заболевания. При интерпретации генетических вариантов неизвестной клинической значимости требуются осторожность и экспертные знания специалистов [36]. Без генетической консультирования пациенты и их семьи могут не понять значения полученных генетических данных [37].

Скрининг на инфекции

- Мы рекомендуем проводить обследование на субклинический туберкулез в соответствии с национальными рекомендациями (рентгенография грудной клетки, туберкулиновая проба Манту, квантифероновый тест), если есть клиническое подозрение, или в случае пребывания в эндемичных районах (уровень C, умеренная рекомендация).
- Мы предлагаем обследование на гепатиты B и C, сифилис и ВИЧ: (i) для исключения вторичных причин НС: и (ii) до назначения иммуносупрессии (особенно с использованием ритуксимаба), учитывая эндемичность данных инфекций в разных странах (уровень C, слабая рекомендация).

Доказательства и обоснования

Должны осуществляться: учет распространенности заболеваний в той или иной стране, оценка индивидуальных рисков и обследования на инфекции, вызывающие вторичные формы СРНС.

Лечение

Не иммуносупрессивное лечение первой линии у детей со СРНС

- Мы рекомендуем после постановки диагноза СРНС начинать терапию блокаторами РААС: ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) или блокаторами рецепторов к ангиотензину (БРА) (рис. 2) (уровень B, умеренная рекомендация).
- После начала терапии блокаторами РААС мы предлагаем количественно оценивать динамику протеинурии в разовой утренней порции мочи (уровень D, слабая рекомендация).
- Мы предлагаем стремиться к максимально допустимым дозам, указанным в дополнительном материале (дополнительная таблица S8) (уровень C, слабая рекомендация).
- Препараты ингибиторов АПФ или БРА следует применять с осторожностью у пациентов с ХБП 4-й стадии и их не следует назначать в случае внутрисосудистой гиповолемии, ОПП, гиперкалиемии или частой рвоты/диареи (уровень X, сильная рекомендация).
- Мы предлагаем использовать блокаторы РААС с внепочечным метаболизмом (например, рамиприл и БРА), так как они не накапливаются при снижении функций почек (уровень D, слабая рекомендация).
- У девочек-подростков необходимо обеспечить контрацепцию, чтобы избежать потенциального тератогенного эффекта, вызванного блокаторами РААС (уровень X, сильная рекомендация).

Доказательства и обоснования

У пациентов с ХБП применение ингибиторов АПФ или БРА способствует снижению внутриклубочкового давления, замедлению прогрессирования и уменьшению протеинурии [38-42]. Рекомендуется стремиться к максимально допустимым дозам блокаторов РААС при хорошей переноси-

мости пациентами, так как описан дозозависимый антипротеинурический эффект ингибиторов АПФ со снижением протеинурии до ~30% [39]. Полная ремиссия СРНС отмечалась у детей после терапии ингибиторами АПФ или БРА без дополнительных препаратов, кроме преднизолона/преднизона [43]. Поэтому у детей с подтвержденным или подозреваемым СРНС такое лечение может быть начато уже через 4 недели стероидной терапии, в так называемый "период подтверждения". Однако ингибиторы АПФ или БРА могут повысить риск ОПП, особенно у пациентов с ХБП или внутрисосудистой гиповолемией [44, 45]. Комбинированное лечение ингибиторами АПФ и БРА не рекомендуется из-за повышенного риска развития побочных эффектов, включая ОПП и летальный исход [46]. Предпочтение следует отдавать препаратам с внепочечным метаболизмом, поскольку они не аккумулируются при ХБП (дополнительная таблица S8) [44]. Контрацепция необходима девочкам-подросткам для того, чтобы избежать фетопатии-индуцированной блокаторами РААС [47].

Иммуносупрессивная терапия первой линии у детей со СРНС

- Мы рекомендуем, чтобы ингибиторы кальциневрина (циклоспорин или такролимус) назначались в качестве иммуносупрессивной терапии первой линии у детей со СРНС сразу после подтверждения диагноза (рис. 2) (уровень B, умеренная рекомендация).
- Мы предлагаем постепенное снижение дозы преднизолона/преднизона после установления диагноза СРНС и отмену стероидной терапии после 6 месяцев лечения (уровень D, слабая рекомендация).
- Мы рекомендуем не назначать терапию ингибиторами кальциневрина у пациентов с рСКФ <30 мл/мин/1,73 м^2, ОПП и/или неконтролируемой артериальной гипертензией (уровень X, сильная рекомендация).
- Мы рекомендуем не незначать терапию ингибиторами кальциневрина и произвести отмену стероидной терапии преднизолоном/преднизоном у пациентов с моногенными формами СРНС (уровень B, умеренная рекомендация).
- В случае недоступности ингибиторов кальциневрина мы предлагаем использовать циклофосфамид (ЦФ) [внутривенно или перорально] в комбинации с высокими дозами стероидов или без них (уровень D, слабая рекомендация).
- Мы рекомендуем информировать пациентов и членов их семей о потенциальных побочных эффектах иммуносупрессивных препаратов, как указано в таблице 4 (уровень X, сильная рекомендация).

Доказательства и обоснования

Ингибиторы кальциневрина

Использование ингибиторов кальциневрина в качестве терапии первой линии у детей со СРНС оценивали в 8 РКИ, сравнивая эффективность циклоспорина (ЦСА) с плацебо [48], с отсутствием лечения [49, 50], с внутривенным метилпреднизолоном [51], микофенолатом мофетила (ММФ), дексаметазоном [52], такролимусом (ТАК) [53, 54], ЦСА или ТАК с внутривенным ЦФ [55, 56]. Результаты оценивали по "количеству пациентов с полной или частичной ремиссией" (дополнительная таблица S2). Терапия ЦсА по сравнению с плацебо, отсутствием лечения или внутривенным введением метилпреднизолона показала наилучший результат (~75% против 22%) независимо от морфологического варианта СРНС (RR 3,50 (95% ДИ: 1,04-9,57) [14]. Не выявлено различий в исходе заболевания при сравнении терапии ТАК с ЦсА (RR 1,05 [95% ДИ: 0,87-1,25]) [14, 53, 54]. ЦсА или ТАК были более эффективны, чем внутривенный ЦФ (78% против 40%; RR 1,98 [95% ДИ: 1,25-3,13]) [55, 56]. Эффективность ЦсА аналогична таковой при использовании ММФ в сочетании с дексаметазоном (46% против 33%; RR 1,38 [95% ДИ: 0,9-2,10]) [52]. ТАК был более эффективен по сравнению с ММФ для достижения ремиссии (90% против 45%; RR 2,01 [95% ДИ: 1,32-3,07]) [57]. При сравнении терапии ЦсА с плацебо, отсутствием лечения или внутривенным метилпреднизолоном не выявлено различий в количестве пациентов, у которых развивалась ХБП 5 стадии, но число наблюдений было очень небольшим [48, 51, 58]. При сравнении ЦсА с внутривенным ЦФ отмечалось увеличение тяжелых побочных эффектов на терапии ЦФ, но не выявлено различий в количестве пациентов с нефротоксичностью или в частоте летальных исходов [55]. Не было обнаружено различий при сравнении ЦСА, ММФ + дексаметазон или ТАК в исходах с достижением ХБП 5 стадии или 50% снижении рСКФ [52, 53, 55, 57].

Лечение ингибиторами кальциневрина не рекомендуется у пациентов со сниженной рСКФ, ОПП и/или неконтролируемой артериальной гипертензией вследствие их нефротоксического эффекта. Однако у пациентов с ХБП и отсутствием других альтернативных методов терапии заболевания ингибиторы кальциневрина могут способствовать снижению протеинурии и улучшению долговременной почечной выживаемости [59].

Пациенты со СРНС, не достигшие хотя бы частичной ремиссии к 6 месяцам терапии ингибиторами кальциневрина, считаются резистентными к проводимой терапии, а те, кто не реагирует на ингибиторы кальциневрина в комбинации с другими препаратами, автоматически рассматриваются на 12-м кумулятивном месяце терапии как паци-

енты с множественной лекарственной устойчивостью (см. выше). Если у пациента выявлен моногенный СРНС, при котором, как известно, отсутствует эффект на иммуносупрессивную терапию, или у пациента не отмечено никакого ответа на ранее проводившуюся иммуносупрессивную терапию, лечение должно быть прекращено. Мы предлагаем пациентам этих категорий отменить иммуносупрессивную терапию, но продолжать терапию блокаторами РААС до достижения ХБП 4-5 стадий (рис. 2).

Алкилирующие агенты в условиях ограниченности ресурсов

При сравнении терапии ЦФ с преднизолоном/плацебо не выявлено различий в частоте полной ремиссии (RR 1,06 [95% ДИ: 0,61-1,87]) [60, 61]. В целом, 36% детей, получавших ЦФ, и 35% пациентов на терапии преднизолоном достигли полной ремиссии заболевания [60]. Аналогичная частота достижения ремиссии отмечались у пациентов, получавших ЦФ внутривенно или перорально (каждый ~50%) [62-64] [14]. Ответ на терапию ЦФ в некоторых наблюдательных исследованиях может указывать на включение в исследование пациентов не только со СРНС, но и со СЧНС [65, 66]. В ранее проведенных исследованиях, возможно, были включены дети с моногенным СРНС, учитывая, что генетическое исследование не было широко распространено до 2000-2010 гг., с чем может быть связана низкая частота ответа на ЦФ. ЦФ может быть применен с целью индукции ремиссии в условиях ограниченных ресурсов, но терапия ЦФ должна быть остановлена при отсутствии ответа. Поскольку хлорамбуцил не оценивался ни в одном РКИ, мы не делаем никаких предложений по его использованию.

Назначение и мониторинг терапии ингибиторами кальциневрина

- Мы предлагаем назначать ЦсА перорально дважды в день в стартовой дозе 3-5 мг/кг/сутки (максимальная начальная доза 250 мг/сутки) (уровень B, слабая рекомендация).
- Мы предлагаем проводить титрование дозы ЦсА с целью поддержания терапевтического уровня ЦсА в крови в диапазоне 80-120 нг/мл на основе анализа тандемной масс-спектрометрии (уровень B, слабая рекомендация).
- Мы предлагаем назначать ТАК перорально дважды в день в стартовой дозе 0,1-0,2 мг/кг/сутки (максимальная начальная доза 5 мг/сутки) (уровень B, слабая рекомендация).
- Мы предлагаем проводить титрование дозы ТАК с целью поддержания терапевтического уровня ТАК в крови в диапазоне 4-8 нг/мл с интервалом титрования не менее 3 дней (уровень B, слабая рекомендация).
- Мы предлагаем контролировать уровень ЦсА и ТАК, как минимум, еженедельно до достижения целевых терапевтических концентраций в крови, а затем каждые 1-3 месяца вместе с уровнем креатинина в крови в качестве параметра безопасности (уровень D, слабая рекомендация) (табл. 2).
- Мы рекомендуем уменьшить дозу или произвести отмену ингибиторов кальциневрина, если рСКФ снижается ниже 30 мл/мин/1,73 м^2 (уровень X, сильная рекомендация).

Доказательства и обоснования

Несмотря на то, что мониторинг концентрации уровня ЦсА в крови через 2 часа после приема препарата (C_2) является наиболее точной единичной временной точкой для оценки терапевтического уровня в крови [67], целевые уровни C_2 у пациентов со СРНС не являются широко применяемыми в клинической практике. Вместо этого рекомендуется проводить измерения целевого уровня ЦсА в крови через 12 часов после приема (C_0) с помощью тандемной масс-спектрометрии. Эти тесты дают более низкие параметры, чем иммуноферментный анализ, который использовался ранее. Диапазоны целевых уровней ЦсА в крови, сообщаемые в РКИ, широко варьируют [48, 49, 52, 53, 56, 58]. В недавних исследованиях использовались более низкие уровни ЦсА (80-150 нг/мл), которые инициируются начальной дозой 5-6 мг/кг/сутки [53, 54, 55, 57]. Поскольку даже низкие уровни ЦсА в крови могут быть ассоциированы с длительной нефротоксичностью у детей с НС, мы предлагаем ориентироваться на целевые уровни ЦсА в крови в диапазоне 80-120 нг/мл, хотя при более высоких уровнях препарата в крови возможна более высокая эффективность, при этом целевые уровни ЦсА в крови следует анализировать вместе с креатинином крови в качестве параметра безопасности. Высокие дозы ЦсА (уровень C_2 в крови >600 нг/мл) показали повышенный риск ЦсА-опосредованной нефротоксичности, особенно в сочетании с ингибиторами АПФ/БРА у детей со стероид-зависимым НС [68]. Уровни ЦсА в крови следует контролировать еженедельно до стабилизации состояния, а затем каждые 1-3 месяца.

Продолжительность лечения ингибиторами кальциневрина

- Мы предлагаем минимальный период лечения 6 месяцев для определения ответа на терапию ингибиторами кальциневрина (уровень B, слабая рекомендация).
- Мы рекомендуем отменить ингибиторы кальциневрина, если частичная ремиссия не достигнута в течение 6 месяцев лечения (уровень B, умеренная рекомендация).

- В случае достижения полной ремиссии, дозы ингибиторов кальциневрина должны быть снижены до самой низкой дозы, необходимой для поддержания ремиссии. Мы также предлагаем рассмотреть возможность отмены терапии ингибиторами кальциневрина через 12-24 месяца у пациентов с полной ремиссией заболевания, чтобы снизить риск нефротоксичности (уровень С, умеренная рекомендация). У таких пациентов может быть рассмотрен переход на ММФ для минимизации нефротоксичности и поддержания ремиссии (см. ниже).
- Если рецидивы заболевания отмечаются после отмены терапии ингибиторами кальциневрина, мы предлагаем таким пациентам вновь назначить ингибиторы кальциневрина в комбинации с 4-х недельным курсом высоких доз преднизолона/преднизона внутрь. В качестве альтернативы может быть рассмотрен ММФ (уровень С, слабая рекомендация).
- В случае достижения частичной ремиссии, мы предлагаем продолжать прием ингибиторов кальциневрина в той же дозе, как минимум, в течение 12 месяцев (уровень С, слабая рекомендация).

Доказательства и обоснования

В связи с риском нефротоксичности и побочных эффектов, связанных с длительной иммуносупрессией (см. таблицу 4), ингибиторы кальциневрина следует отменить через 6 месяцев терапии, если не достигнута, по крайней мере, частичная ремиссия. В случае достижения полной ремиссии мы предлагаем рассмотреть возможность отмены ингибиторов кальциневрина через 12-24 месяца.

Микофенолата мофетил

- Если иммуносупрессивная терапия рассматривается у ребенка со СРНС и рСКФ <30 мл/мин/1,73 м^2, мы предлагаем использовать ММФ, а не ингибиторы кальциневрина из-за риска опосредованной ими нефротоксичности (уровень С, слабая рекомендация).
- У детей с ремиссией СРНС, индуцированной ингибиторами кальциневрина, мы предлагаем использование ММФ, если у них развивается рецидив, чувствительный к стероидной терапии (уровень С, слабая рекомендация).
- Пациентам со СРНС, достигшим полной ремиссии при лечении ингибиторами кальциневрина в течение не менее 12 месяцев, мы предлагаем рассмотреть возможность перехода на ММФ в качестве альтернативного иммуносупрессивного препарата, а не продолжать лечение ингибиторами кальциневрина (уровень С, слабая рекомендация).

Доказательства и обоснования

Если иммуносупрессивная терапия рассматривается у ребенка со СРНС и рСКФ <30 мл/мин/1,73 м^2, то ММФ может быть использован, чтобы избежать нефротоксичности, ассоциированной с ингибиторами кальциневрина. ЦсА не показал преимущественного эффекта в достижении ремиссии по сравнению с ММФ в комбинации с дексаметазоном (45% против 33%) [52]. Если у ребенка со СРНС достигнута ремиссии после терапии ингибиторами кальциневрина, но впоследствии у него развивается рецидив, чувствительный к стероидной терапии (СЧНС), то ММФ может быть использован для поддержания ремиссии на основании данных РКИ, оценивающих эффект ММФ при рецидиве [22, 69, 70]. Основная причина перехода на иммуносупрессивный протокол, свободный от ингибиторов кальциневрина, состоит в том, чтобы избежать длительной нефротоксичности, опосредованной ингибиторами кальциневрина. Протокол перехода с ингибиторов кальциневрина на ММФ успешно применялся у детей со СРНС после 1,7 лет терапии ингибиторами кальциневрина с регулярным мониторингом уровня препарата в крови [71]. Однако в РКИ было показано, что у пациентов, достигших ремиссии на ТАК, при переходе на ММФ отмечались рецидивы заболевания [57]. Мы предлагаем использовать ММФ в стартовой дозе 1200 мг/м^2/сутки и осуществлять терапевтический мониторинг препарата у пациентов со СРНС с целью определения оптимальной площади под кривой микофеноловой кислоты >50 мкг × ч/мл, на основании результатов исследования у больных со СЧНС [22].

Повторная нефробиопсия

- В случае необъяснимого снижения рСКФ или нарастания протеинурии во время динамического наблюдения, мы предлагаем рассмотреть возможность повторной нефробиопсии для оценки потенциальной нефротоксичности, опосредованной ингибиторами кальциневрина (уровень С, слабая рекомендация).
- Мы предлагаем рассмотреть проведение биопсии почек у пациентов, длительно получавших терапию ингибиторами кальциневрина (более 2 лет) или при возобновлении лечения ингибиторами кальциневрина на втором курсе терапии (уровень С, слабая рекомендация).

Доказательства и обоснования

Необъяснимое снижение рСКФ или нарастание протеинурии может быть вызвано прогрессированием заболевания или токсичностью препаратов, особенно у пациентов, длительное время получающих терапию ингибиторами кальциневрина. Не-

фротоксичность, опосредованная ингибиторами кальциневрина, подтверждается при выявлении гиалиноза артериол и гладкомышечной вакуолизации, ишемического повреждения гломерул, гиперплазии юкстагломерулярного аппарата, интерстициального (полосатого) фиброза и тубулярной атрофии на световой микроскопии и митохондриального повреждения при трансмиссионной электронной микроскопии [72].

Взаимодействие с глюкокортикостероидами

- Мы не рекомендуем длительное (>6 месяцев) лечение преднизолоном/преднизоном в сочетании с ингибиторами кальциневрина и блокаторами РААС (уровень С, умеренная рекомендация).
- Мы предлагаем постепенное снижение дозы преднизолона/преднизона после начала терапии ингибиторами кальциневрина следующим образом: 40 мг/м^2 через день в течение 4-х недель, 30 мг/м^2 через день в течение 4-х недель, 20 мг/м^2 через день в течение 4-х недель, 10 мг/м^2 через день в течение 8-ми недель с последующей отменой (уровень D, слабая рекомендация).

Доказательства и обоснования

Преднизолон/преднизон использовался в качестве дополнительного препарата в нескольких РКИ [52, 53, 55, 56]. Доза и продолжительность терапии преднизолоном/преднизоном варьировала от 0,3 до 1 мг/кг/сутки через день в течение 6 месяцев. В настоящее время отсутствуют данные, подтверждающие целесообразность длительной пероральной стероидной терапии у пациентов со СРНС, поскольку она может привести к стероидной токсичности, поэтому мы предлагаем постепенное снижение дозы преднизолона/преднизона по схеме, предложенной выше [73, 74]. Доза преднизолона/преднизона может снижаться и в более быстром темпе, особенно у пациентов с глюкокортикостероидной токсичностью. Однако это не относится к пациентам с полной ремиссией СРНС, индуцированной ингибиторами кальциневрина, который в дальнейшем трансформировался в СЧНС. Эти пациенты могут лечиться преднизолоном внутрь в малых дозах в альтернирующем режиме с приемом препарата через день.

Терапевтические подходы второй линии

- Пациентам со СРНС, не ассоциированным с генетическими заболеваниями или наследственными синдромами и не достигших хотя бы частичной ремиссии на терапии ингибиторами кальциневрина, следует предложить участие в клиническом исследовании, оценивающем новые методы потенциальной терапии СРНС (неклассифицированно).
- Если клиническое исследование недоступно, может быть рассмотрено использование ритуксимаба (уровень С, слабая рекомендация).
- Мы предлагаем назначение двух инфузий ритуксимаба в дозе 375 мг/м^2 на инфузию с целью уменьшения количества CD19 клеток ниже 5 на микролитр или 1% (обычно 1-2 инфузии в течение 2-х недель) (уровень С, слабая рекомендация).
- Ритуксимаб не следует применять при наличии туберкулеза, гепатита В или полиомавируса. В случае клинического подозрения или проживания в эндемичных регионах пациенты должны пройти скрининг, включая рентгенографию грудной клетки, туберкулиновую кожную пробу или анализ крови на туберкулез, серологический анализ HBs-Ag в случае повышенного содержания ферментов печени и исследование спинномозговой жидкости в случае неврологических симптомов, свидетельствующих о заражении полиомавирусом до начала применения ритуксимаба (уровень X, сильная рекомендация).
- У пациентов с резистентностью к ритуксимабу можно рассмотреть использование офатумумаба и экстракорпоральных методов очистки крови, таких как плазмаобмен, иммуноадсорбция или аферез липопротеидов (уровень С, слабая рекомендация).

Доказательства и обоснования

Наблюдательные исследования показали, что у ~30% пациентов со СРНС и множественной лекарственной устойчивостью удалось достичь полной ремиссии при использовании ритуксимаба в качестве «терапии отчаяния» [75-85]. Однако терапия ритуксимабом не была более эффективна по сравнению с протоколами лечения, которые включали плазмаобмен и иммуноадсорбцию [85]. В большинстве исследований пациенты с мультирезистентным СРНС получали ритуксимаб в дозе 375 мг/м^2 на инфузию, а 1-2 инфузии в течение двух недель обычно было достаточно для снижения числа клеток CD19 <5 на микролитр или <1% от общего количества лимфоцитов. У пациентов, достигших частичной или полной ремиссии, следует контролировать протеинурию в первой утренней порции мочи и количество В клеток в крови. При появлении или выраженном нарастании протеинурии, и после восстановления количества В-клеток в крови (количество клеток CD19 >5 на микролитр или 1% от от общего количества лимфоцитов) можно назначать второй курс ритуксимаба. Противопоказания к применению ритуксимаба включают гепатит В, туберкулез и полиомавирус. Рекомендуется профилактика ко-тримоксазолом и составление графика вакцинации в соответствии с возрастом (см. Раздел Антибактериальная профилактика

и вакцинация). Необходимо контролировать уровень IgG в крови после лечения ритуксимабом, так как у ~30% пациентов IgG в крови остается низким [86, 87].

В ряде небольших педиатрических исследований, у пациентов с резистентностью или непереносимостью ритуксимаба, а также у пациентов без предварительного лечения ритуксимабом наблюдалась полная ремиссия с использованием альтернативного гуманизированного моноклонального антитела, связывающего CD20 – офатумумаба [88-90]. В двух исследованиях офатумумаб назначался в начальной дозе 300 мг/1,73 м^2 (максимум 300 мг), затем еженедельно в дозе 2000 мг/1,73 м^2 (максимум 2000 мг) в течение 5 недель [89, 90], а в одном единичном наблюдении – в дозе 750 мг/1,73 м^2 [88].

В экспериментальных исследованиях у пациентов с мультирезистентным СРНС применялись различные фармакологические и экстракорпоральные методы лечения. Частичная или полная ремиссия наблюдалась в нескольких случаях в небольших сериях пациентов, получавших плазмаферез, плазмаобмен, иммуноадсорбцию, аферез липопротеидов [91-93], ингибитор B7-1 абатацепт [94-96] и галактозу *per os* [97-99]. Настоятельно рекомендуется привлекать пациентов к клиническим исследованиям новых методов терапии СРНС (см. текущие исследования: https://kidneyhealthgateway.com/trials-research/).

Отмена иммуносупрессии у невосприимчивых пациентов

- Мы рекомендуем проводить скрининг на все известные гены подоцитопатий для принятия решения о дальнейшей иммуносупрессии (уровень X, сильная рекомендация).
- Мы рекомендуем проводить консультирование пациентов и их родителей относительно высокого риска прогрессирования до 5 стадии ХБП у детей с наследственным и/или мультирезистентным СРНС (уровень X, сильная рекомендация).
- Мы рекомендуем отмену неэффективной иммуносупрессивной терапии с продолжением нефропротективной терапии блокаторами РААС и другой симптоматической терапии (уровень X, сильная рекомендация).
- У пациентов с негенетическим СРНС мы предлагаем изучить доступные варианты новых методов лечения, которые оцениваются в клинических исследованиях (уровень X, сильная рекомендация).
- Пациентам с наследственным СРНС, достигшим *частичной* или *полной* ремиссии на иммуносупрессивной терапии, мы предлагаем:
  Пересмотр выявленного(-ых) генетического(-их) варианта(-ов) для подтверждения их действительной патогенности или вероятной патогенности (уровень A, сильная рекомендация).
  Решение о продолжении или отмене иммуносупрессии должно приниматься после консультаций с родителями относительно предполагаемых преимуществ ремиссии (облегчение симптомов; потенциально более низкий риск прогрессирования болезни) по сравнению с возможными рисками (токсичность, связанная с терапией; инфекции) и стоимостью терапии (уровень A, сильная рекомендация).

Доказательства и обоснования

Осутствие ответа на иммуносупрессивную терапию ассоциировано с быстрым прогрессированием СРНС до ХБП 5 стадии [11, 100, 101]. У пациентов с генетическим СРНС отмечалась низкая частота полной (2,7-3%) или частичной (10,8-16%) ремиссии в ответ на проводимую иммуносупрессивную терапию [11, 100-102]. У детей с генетически-ассоциированным СРНС по сравнению с детьми с идиопатическим СРНС чаще наблюдается прогрессирование до 5 стадии ХБП (71-74% против 4-29%), и отмечается более короткая средняя почечная выживаемость (45-48 месяцев против 58-205 месяцев) [11, 100-102]. Мы предлагаем отменять иммуносупрессивную терапию у невосприимчивых пациентов с моногенным СРНС. У пациентов со СРНС, обусловленным генетическими дефектами с дефицитом кофермента Q10 можно рассмотреть возможность применения терапии коэнзимом Q10 внутрь [103-105]. При низкой вероятности ответа на экспериментальную терапию у пациентов с мультирезистентным СРНС необходимо консультирование пациентов и их родителей с информированием о низкой вероятности эффекта и возможной токсичности проводимой иммуносупрессивной терапии [89, 91, 106-108].

Дополнительные меры для облегчения симптомов и контроля отеков

Соль

- Мы предлагаем избегать чрезмерного потребления соли у детей со СРНС (дополнительная таблица S11) (уровень C, слабая рекомендация).
- Диетолог (при наличии) должен давать пациентам и их семьям рекомендации по подходящим низкосолевым продуктам и продуктам с высоким содержанием соли, которых следует избегать (уровень D, слабая рекомендация).

Жидкость

- Мы не рекомендуем ограничение жидкости у пациентов со СРНС (уровень C, слабая рекомендация).

- Мы предлагаем сбалансированный прием жидкости с учетом диуреза, волемического статуса и уровня натрия в крови (уровень С, слабая рекомендация).

Диуретики

- Мы предлагаем рассмотреть возможность лечения петлевыми диуретиками (например, фуросемидом) пациентов с генерализованными отеками. У пациентов с рефрактерными отеками также может быть рассмотрена возможность добавления метолазона, тиазидов или калийсберегающих диуретиков (уровень С, умеренная рекомендация).
- Не следует назначать диуретики пациентам с признаками внутрисосудистой гиповолемии, в том числе с длительным временем заполнения капилляров, тахикардией, гипотензией и олигурией в связи с риском возникновения тромбоза и ОПП (уровень Х, сильная рекомендация).

Инфузии альбумина

- Мы предлагаем лечение пациентов с рефрактерными отеками (перикардиальный/плевральный выпот, анасарка, отеки гениталий) и/или симптоматической гиповолемией или преренальной почечной недостаточностью (олигурия вследствие гиповолемии) с применением инфузий альбумина (уровень С, умеренная рекомендация).
- Мы предлагаем применять 20-25% раствор альбумина в стартовой дозе из расчета 0,5-1 г/кг внутривенно в течение 4-8 часов с добавлением фуросемида (1-2 мг/кг внутривенно) в середине и/или в конце инфузии (уровень С, слабая рекомендация).
- Детям, получающим инфузии альбумина, необходимо проводить измерение артериального давления и частоты сердечных сокращений каждые 30 минут. При появлении у пациентов симптомов, указывающие на повышение внутрисосудистого объема, необходимо замедлить скорость или прекратить инфузию альбумина (уровень Х, сильная рекомендация).

Белок

- Недостаточно доказательств для того, чтобы рекомендовать повышенное потребление белка у пациентов со СРНС (неклассифицированный уровень).

Доказательства и обоснования

Выраженные отеки при НС могут сочетаться с гиповолемией (“underfilled patient”), либо с гиперволемией (“overfilled patient”) [109]. Поэтому все терапевтические мероприятия должны быть проведены с учетом степени выраженности отеков и волемического статуса. Клиническими показателями внутрисосудистой гиповолемии являются сужение периферических сосудов (длительное время заполнения капилляров), тахикардия, гипотензия, олигурия, в условиях снижения экскреции натрия с мочой (фракционная экскреция натрия (FeNa) <0,2%). В отличие от этого, артериальная гипертензия и FeNa >0,2% указывают на гиперволемию [110-112].

Соль

Согласно гиповолемической и гиперволемической гипотезам формирование отеков при идиопатическом НС связано с задержкой соли и/или уменьшением ее экскреции [109]. Поэтому детям с НС было предложено строгое ограничение потребления натрия <2 мЭкв/кг/сутки (<35 мг/кг/сутки) [110, 113, 114]. Однако такое строгое ограничение натрия трудновыполнимо у детей и не является необходимым многим пациентам. Поэтому мы рекомендуем избегать чрезмерного потребления соли в зависимости от степени выраженности отеков (дополнительная таблица S11). Для этого, как правило, требуется рекомендация диетолога.

Жидкость

Общее ограничение приема жидкости до 2/3 от необходимого объема было предложено у детей с НС [7, 114]. Однако у пациентов с внутрисосудистой гиповолемией (“underfilled patient”), несмотря на наличие отеков, возникает риск появления симптомов гиповолемии. Поэтому мы не рекомендуем ограничение жидкости у пациентов со СРНС. Вместо этого мы предлагаем сбалансированный прием жидкости с учетом объема выделенной мочи и уровня натрия в крови (низкое содержание натрия в крови предполагает перегрузку жидкостью). Пациентам следует избегать соленой пищи, так как она усиливает жажду (дополнительная таблица S11).

Диуретики

Лечение выраженных отеков у детей с НС одними лишь диуретиками безопасно и эффективно при наличии гиперволемии (“overfilled patient”) [113], в то время как у пациентов с гиповолемией (“underfilled patient”) агрессивная терапия диуретиками связана с риском усугубления внутрисосудистой гиповолемии, развития ОПП и тромбоза [115]. Поэтому мы предлагаем рассматривать лечение диуретиками (предпочтительно “петлевыми”) у пациентов с выраженными отеками только после исключения внутрисосудистой гиповолемии, основываясь на вышеуказанных клинических состояниях. Комбинированная терапия металазоном, тиазидами или калийсберега-

ющими диуретиками, в том числе блокатором эпителиальных натриевых каналов – амилоридом и антагонистом альдостерона – спиронолактоном, может усилить диуретический эффект по сравнению только с петлевыми диуретиками и должна рассматриваться у пациентов с рефрактерными отеками [116]. Пациенты нуждаются в тщательном мониторинге во избежание тяжелой гипокалиемии или гиперкалиемии, гиповолемии и алкалоза [117-120]. Поскольку фуросемид имеет короткую продолжительность действия ($t_{1/2}$ 6 ч) и большую вариабельность биодоступности при пероральном применении (10-100%), его следует назначать не менее двух раз в сутки в виде перорального приема или внутривенно, если мочегонный эффект недостаточен [121, 122].

Инфузии альбумина

Инфузии альбумина в сочетании с петлевыми диуретиками увеличивают диурез за счет повышения онкотического давления и улучшения почечной гемодинамики у пациентов с выраженными рефрактерными отеками и гиповолемией (“underfilled patient”) [123-125]. Однако данная комбинация работает кратковременно [126] и связана с риском развития аллергических реакций [127], дыхательной недостаточности и застойной сердечной недостаточности, особенно при слишком быстром введении при наличии гиперволемии (“overfilled patient”), а также у пациентов с олигурией [126]. Поэтому обязательна тщательная оценка состояния волемического статуса и объема выделенной мочи у пациента [110]. Рекомендуется внутривенное введение 20-25% раствора альбумина в дозе до 1 г/кг в течение не менее 4 часов для уменьшения риска осложнений [128]. Мы предлагаем ограничить применение инфузий альбумина только популяцией пациентов с генерализованными отеками (перикардиальный/плевральный выпот, анасарка, отеки гениталий), симптомами гиповолемии или с преренальным ОПП. Добавление фуросемида в середине и/или в конце инфузии усиливает мочегонный эффект.

Потребление белка

Гипоальбуминемия ассоциируется с рядом осложнений СРНС, включая тромбозы и риск ОПП [115], однако в настоящее время отсутствуют доказательства, свидетельствующие о том, что повышенное потребление белка с пищей способствует увеличению альбумина крови или улучшает исход заболевания [129].

Рекомендации по образу жизни

- Мы рекомендуем поддерживать физическую активность и здоровое питание у детей со СРНС, а также адаптировать возможности пациента к стадии ХБП. Мы рекомендуем пациентам не курить (уровень C, умеренная рекомендация).

Доказательства и обоснования

Пациенты со СРНС имеют повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний [130] и снижения минеральной плотности костей [131,132]. Поэтому рекомендуется регулярная физическая активность, отказ от курения, в т.ч. электронных сигарет, и употребления психоактивных веществ, а также здоровое питание (как и у всего населения). Диетолог осуществляет рекомендации по питанию, направленные на обеспечение адекватного потребления энергии и исключения продуктов с высоким содержанием соли (см. выше) или фосфора с коррекцией на возраст и рост ребенка при задержке роста, а также в зависимости от стадии ХБП [133, 134]. Предпочтительным является прием пищи домашнего приготовления со свежими ингредиентами вместо консервированных, замороженных или фасованных блюд (дополнительная таблица S11), так как в последних содержится гораздо больше соли и неорганического фосфора, который до 100% всасывается в кишечнике [134].

Мониторинг и лечение осложнений НС и побочных эффектов медикаментозной терапии

Мониторинг осложнений

- Мы рекомендуем проводить мониторинг на предмет выявления осложнений НС и побочных эффектов медикаментозного лечения (см. таблицу 4) (уровень B, умеренная рекомендация).

Доказательства и обоснования

Осложнения, связанные с заболеванием, включают инфекции, гипогаммаглобулинемию, гиперлипидемию, артериальную гипертензию, гипотиреоз, венозную тромбоэмболию, дефицит витамина D, задержку роста, ожирение, недостаточность питания, ОПП и ХБП. Потенциальные побочные эффекты лекарственных средств указаны в таблице 4, а параметры первичных исходов для использования в регистрах/исследованиях приведены в дополнительной таблице S9.

Мероприятия – профилактика и лечение

Гипогаммаглобулинемия – замещение иммуноглобулином

- Мы предлагаем рассмотреть возможность заместительной внутривенной терапии иммуноглобулином в случаях низкого уровня IgG в крови и рецидивирующих и/или тяжелых инфекций (уровень D, слабая рекомендация).

Таблица 4 | **Table 4**

Осложнения и побочные эффекты лекарственной терапии, подлежащие оценке при наблюдении за пациентами

Common medication-related complications and side effects to be assessed for patient monitoring

Тип препарата	Лекарственно-индуцированные побочные эффекты	Профилактика
Все иммуносупрессивные препараты	Рецидивирующие инфекции (бактериальные, вирусные, грибковые)	Адекватное дозирование иммуносупрессивных препаратов Вакцинация (если возможно)
Глюкокортикостероиды	Синдром Кушинга Артериальная гипертензия Нарушение толерантности к глюкозе Задержка роста Снижение минеральной плотности костей Катаракта, глаукома Нарушения поведения	Применение глюкокортикостероидов в течение ограниченного периода времени Применение стероид-сберегающих препаратов
Ингибиторы кальциневрина	Артериальная гипертензия Нефротоксичность Нейротоксичность (тремор) Судороги в ногах Гипомагниемия Взаимодействие с другими препаратами	Адекватное дозирование иммуносупрессивных препаратов с подбором терапевтического уровня в крови Снижение доз лекарственных средств при возникновении побочных эффектов
Такролимус	Нарушение толерантности к глюкозе Диабет	
Циклоспорин А	Гипертрихоз Гиперплазия десен	
ММФ	Гематологические: - Лейкопения/ нейтропения - Панцитопения Желудочно-кишечные проявления (тошнота, рвота, боли в животе, диарея) Снижение веса	Адекватное дозирование с подбором терапевтического уровня в крови
	Дерматологические: - Бородавки - Новообразования кожи	Дополнительная защита от солнца/ УФ-излучения
	Неврологические: - Головные боли - Парестезия - Судороги в ногах	
Ритуксимаб	- Гепатит В и фульминантные гепатиты Гипогаммаглобулинемия Лейкопения/нейтропения Панцитопения	Вакцинация против гепатита В - Профилактика ко-тримоксазолом пневмоцистной пневмонии
	Острые инфузионные реакции - Ангионевротический отек - Бронхоспазм - Крапивница	Премедикация
	Прогрессивная мультифокальная лейкоэнцефалопатия, индуцированная полиомавирусом	

Доказательства и обоснования

Аргументами против рутинной заместительной терапии иммуноглобулинами у пациентов с низким уровнем IgG в крови являются: а) быстрое выведение IgG с мочой после инфузии, б) низкие титры IgG против бактерий, главным образом, ответственных за септические эпизоды (стафилококки, стрептококки, грамотрицательные бактерии) в коммерческих препаратах иммуноглобулинов [135] и в) высокая стоимость. Мы предлагаем использовать заместительную терапию иммуноглобулинами у пациентов со СРНС таким же образом, как и во всех других случаях вторичной гипогаммаглобулинемии у пациентов с рецидивирующими и/или тяжелыми инфекциями [136].

Антибиотикопрофилактика

- Мы не рекомендуем проводить регулярную антибиотикопрофилактику у детей со СРНС (уровень С, слабая рекомендация).
- Мы предлагаем осуществлять антибиотикопрофилактику ко-тримоксазолом у пациентов, получающих ритуксимаб в течение 3-6 месяцев

в зависимости от восстановления В-клеток и сопутствующей иммуносупрессивной терапии (уровень С, слабая рекомендация).

Доказательства и обоснования

Несмотря на то, что 60% летальных исходов, ассоциированных с НС, вызваны инфекцией [137], в настоящее время отсутствуют доказательства, которые бы позволили рекомендовать антибиотикопрофилактику у детей со СРНС [138-142]. 30-50% инфекций были обусловлены пневмококком, остальные – грамотрицательными бактериями, главным образом, E. Coli [2, 114, 137, 143-146]. Согласно проведенным расчетам, для профилактики пневмококкового перитонита у одного пациента потребуется лечение 110 детей в течение 1 года [147]. Учитывая высокую летальность от пневмоцистной пневмонии, мы предлагаем назначать ко-тримоксазол пациентам, получающим терапию ритуксимабом на период от 3 до 6 месяцев в зависимости от восстановления В-клеток и использования дополнительных иммуносупрессивных средств [75]. Профилактическую дозу ко-тримоксазола внутрь рекомендуется назначать из расчета 5-10 мг триметоприма/кг/сутки или 150 мг триметоприма/м^2/сутки у младенцев (не менее 4-х недельного возраста) и детей в виде однократной суточной дозы или двух разделенных доз каждые 12 часов 3 раза в неделю (в последовательные или альтернативные дни) с максимальной дозой триметоприма 320 мг/сутки [148]. Дозировка для перорального приема у подростков составляет от 80 до 160 мг триметоприма в сутки или 160 мг триметоприма 3 раза в неделю [149]. При рСКФ <30 мл/мин/1,73 м^2 требуется снижение дозы ко-тримоксазола на 50%, а при рСКФ <15 мл/мин/1,73 м^2 необходима отмена котримоксазола. В этих случаях альтернативным вариантом может быть профилактическое применение аэрозольного пентамидина, но в настоящее время отсутствуют достаточные доказательства его эффективности.

Вакцинация

- Мы рекомендуем оценить статус вакцинации ребенка в начале заболевания и выполнять все прививки без задержки, особенно в отношении инкапсулированных бактерий (пневмококка, менингококка, гемофильной палочки) и, по возможности, вируса ветряной оспы (уровень А, сильная рекомендация).
- Мы предагаем ежегодно вводить инактивированную вакцину против гриппа (уровень А, сильная рекомендация).
- Мы рекомендуем соблюдать национальные рекомендации по вакцинации для введения неактивных и живых аттенуированных вакцин пациентам с ослабленным иммунитетом (уровень А, сильная рекомендация).
- Живые вакцины не следует вводить пациентам со СРНС, находящимся на ежедневной иммуносупрессивной терапии, включая ингибиторы кальциневрина, ММФ и преднизолон/преднизон (уровень Х, сильная рекомендация).

Профилактика заражения ветряной оспой

- Мы рекомендуем лечить восприимчивых к ветряной оспе пациентов (т.е. тех, которые не вакцинированы или неадекватно вакцинированы против ветряной оспы) специфическим иммуноглобулином против вируса ветряной оспы (уровень А, сильная рекомендация).
- При отсутствии специфического иммуноглобулина против вируса ветряной оспы мы предлагаем лечение ацикловиром для перорального применения (10 мг/кг 4 раза в сутки курсом 7 дней) в течение 7-10 дней после контакта (уровень С, умеренная рекомендация).
- Мы рекомендуем вводить вакцину против ветряной оспы не-иммунизированым пациентам в стадии ремиссии и не получающим иммуносупрессивной терапии (уровень А, сильная рекомендация).

Доказательства и обоснования

Инфицирование ветряной оспой может быть опасным для жизни детей со СРНС. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США одобрило применение внутривенного введения иммуноглобулина против вируса ветряной оспы для снижения симптомов инфекционного заболевания у восприимчивых пациентов, т.е. у неиммунизированных и не болевших в анамнезе ветряной оспой [150]. Иммуноглобулин против вируса ветряной оспы следует вводить как можно быстрее – до 10 дней после контакта [151-154]. К сожалению, в большинстве стран иммуноглобулин против вируса ветряной оспы недоступен. Согласно небольшим исследованиям, проведенным у 52 иммунокомпрометированных детей, получающих кортикостероиды, установлено, что назначение ацикловира в течение 7-10 дней после контакта с больным курсом 7 дней снижает риск развития ветряной оспы [155-157]. Вакцину против ветряной оспы следует назначать пациентам, достигшим ремиссии СРНС и не получающим иммуносупрессивных препаратов, а также не-иммунизированным пациентам и членам их семей.

Профилактика тромбозов:

- Мы рекомендуем обеспечить максимальную подвижность пациентов и не устанавливать центральные венозные катетеры, за исключением

специфических и кратковременных целей (уровень X, сильная рекомендация).
- Недостаточно доказательств для того, чтобы рекомендовать профилактическую антикоагулянтную терапию всем детям со СРНС без предшествующего эпизода тромбоза или его риска (неклассифицированный уровень).
- Мы предлагаем проводить профилактическую антикоагулянтную терапию низкомолекулярным гепарином или пероральными антикоагулянтами пациентам с эпизодами венозных тромбозов и тромбоэмболии в анамнезе, а также рассматривать возможность лечения пациентов с дополнительными факторами риска (наличие центральных венозных катетеров, известная наследственная предрасположенность к тромбофилии, острые заболевания при госпитализации, инфекция или риск дегидратации) (уровень C, слабая рекомендация).
- Мы предлагаем выполнять скрининг на тромбофилию у пациентов со СРНС и дополнительными факторами риска, включая центральные венозные катетеры, персистирующую протеинурию нефротического уровня и отягощенным семейным анамнезом по предрасположенности к тромбозам (табл. 2) (уровень C, слабая рекомендация).

Доказательства и обоснования

У 3% детей с НС отмечены случаи тромбоэмболии (обобщенные данные приведены в [158-160]). Факторы риска включают гиперкоагуляцию, связанную с заболеванием, предсуществующую предрасположенность к тромбозам, инфекции [161] и некоторые виды лечения, например, центральные венозные катетеры. У всех детей со СРНС основные тесты на коагуляцию (табл. 2) должны выполняться во время первичного обследования. Мы предлагаем расширить скрининг на тромбофилию у пациентов с высоким тромботическим риском (предыдущие тромботические эпизоды или известная наследственная предрасположенность к тромбозма) с включением исследований на наследственный дефицит антикоагулянтных белков (например, белка C, белка S и антитромбина) и однонуклеотидных полиморфных вариантов в генах протромбина (фактор II G20210A) и фактора V (фактор V G1691A). Мы также предлагаем рассмотреть возможность превентивной антикоагулянтной терапии у больных СРНС с высоким тромботическим риском с применением низкомолекулярного гепарина в течение короткого времени или антагонистов витамина K при необходимости длительного использования [158].

Лечение гипер- или дислипидемии

- Мы предлагаем рассмотреть возможность лечения детей с мультирезистентным НС и постоянно высоким уровнем липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) (>130 мг/дл; >3,4 ммоль/л) препаратами, снижающими уровень липидов в крови в зависимости от возраста пациентов (уровень C, слабая рекомендация).

Доказательства и обоснования

Длительная гипер-/дислипидемия осложняет СРНС и является фактором риска сердечно-сосудистой заболеваемости, однако в настоящее время недостаточно данных, которыми можно было бы руководствоваться при назначении антигиперлипидемического лечения у детей [162-166]. Неконтролируемые исследования у детей с НС показали снижение уровня ЛПНП и общего холестерина на 30-40% при изменении образа жизни и применении статинов, однако РКИ не выявили значительного снижения уровня липидов у детей со СРНС [167-169]. Учитывая высокую сердечно-сосудистую заболеваемость, ассоциированную с дислипидемией, мы предлагаем рассмотреть возможность снижения уровня липидов у детей со СРНС и стойким уровнем ЛПНП >130 мг/дл (3,4 ммоль/л), начиная с изменений образа жизни, включающих изменения в рационе питания, повышение физической активности и контроль массы тела [166]. В настоящее время отсутствуют доказательства, которые бы позволили рекомендовать использование статинов, снижающих уровень липидов у детей с НС. Некоторые эксперты рекомендуют рассматривать лечение статинами при постоянно повышенном натощак уровне ЛПНП >160 мг/дл (4,1 ммоль/л) [140, 170] или ранее при постоянно повышенном натощак уровне ЛПНП >130 мг/дл (3,4 ммоль/л) при наличии дополнительных сердечно-сосудистых факторов риска [166].

Обеспечение кальцием, магнием и витамином D

- Мы предлагаем назначать препараты кальция перорально, если имеется гипокальциемия, оцениваемая по уровню ионизированного кальция и/или общего кальция, скорректированного на альбумин (уровень C, слабая рекомендация).
- Мы предлагаем добавлять холекальциферол или эргокальциферол, если уровень витамина Д 25-OH низкий (<30 нг/мл) (уровень C, умеренная рекомендация).
- Мы предлагаем назначать препараты магния перорально в случае появления симптомов гипомагниемии (уровень D, слабая рекомендация).

Доказательства и обоснования

У детей со СРНС наблюдается потеря с мочой витамин Д-связывающего белка и 25-дигидроксивитамина Д, что может способствовать дефициту

витамина Д с появлением гипокальциемии, гиперпаратиреоза и нарушению минерализации костной ткани [171]. Назначение витамина Д у этих пациентов является эффективным [172-174] и рекомендуется, как и у других пациентов с ХБП [175]. Терапия ингибиторами кальциневрина может вызвать гипомагниемию, которая проявляется судорогами в ногах. Прием препаратов магния перорально позволит избежать появления симптомов гипомагниемии.

Заместительная терапия гормонами щитовидной железы

- Мы рекомендуем при гипотиреозе проводить заместительную терапию левотироксином натрия (уровень А, сильная рекомендация).

Доказательства и обоснования

Гипотиреоз у детей со СРНС является результатом потери с мочой тироксин-связывающих белков [176, 177]. Поэтому уровни тиреотропного гормона (ТТГ) и свободного тироксина Т4 должны регулярно контролироваться у пациентов со стойкой выраженной протеинурией (табл. 2) [178, 179]. У детей с уровнем ТТГ >10 МЕ/л и низким уровнем свободного тироксина Т4 мы рекомендуем лечение левотироксином натрия [180]. У детей без симптомов гипотиреоза, уровнем ТТГ в пределах 4,5-10 МЕ/л и нормальным уровнем свободного тироксина Т4 необходимо периодически контролировать функцию щитовидной железы, а показания к лечению повторно оценивать по результатам обследования [177, 180, 181].

Лечение артериальной гипертензии и осложнений ХБП

- Мы рекомендуем лечение артериальной гипертензии и осложнений ХБП, таких как анемия, метаболический ацидоз и гиперпаратиреоз, в соответствии с действующими рекомендациями (уровень А, сильная рекомендация).

Доказательства и обоснования

У детей со СРНС значительно повышен риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [130, 132]. Как и у любого ребенка с ХБП, высокое артериальное давление (АД) (>95 перцентиля в соответствии с возрастом, полом и ростом) следует лечить, ориентируясь на целевые значения АД <75-го перцентиля у детей без протеинурии и <50-го перцентиля у детей с протеинурией [182, 183]. Другие осложнения, связанные с ХБП, следует лечить в соответствии с действующими рекомендациями [133, 175, 184].

Диагностика, профилактика и лечение рецидивов СРНС

Предотвращение рецидива

В настоящее время отсутствуют клинические или гистологические параметры для прогнозирования рецидивов СРНС в дебюте заболевания (неклассифицированный уровень).

Доказательства и обоснования

В настоящее время остается неизвестным, до какой степени дозы препаратов должны быть снижены и когда возможна отмена препаратов после достижения ремиссии [53, 71]. Частота рецидивов СРНС достигает 70% у пациентов, ответивших на терапию ингибиторами кальциневрина, после ее отмены через 6 или 12 месяцев. Мы рекомендуем продолжать иммуносупрессивную терапию ингибиторами кальциневрина или ММФ после достижения ремиссии в течение как минимум одного года [6, 57]. Постепенное снижение доз ингибиторов кальциневрина или ММФ вместо резкой отмены может предотвратить ранний рецидив заболевания [50].

Лечение рецидива

Рецидив на фоне терапии ингибиторами кальциневрина

- Мы рекомендуем контролировать прием ингибиторов кальциневрина, основываясь на уровне препарата в крови в соответствии с графиком мониторинга, представленным в таблице 2 (уровень С, умеренная рекомендация).
- Мы предлагаем назначать преднизолон/преднизон перорально в дозе 60 мг/м^2 ежедневно до достижения ремиссии или в течение максимум 4-х недель с последующим снижением дозы при достижении ремиссии (уровень С, слабая рекомендация).
- В случае отсутствия ответа, частых рецидивов или побочных эффектов терапии, мы рекомендуем следовать протоколу рефрактерного СРНС («Терапевтические подходы второй линии») (неклассифицированный уровень).

Рецидив после отмены иммуносупрессивной терапии

- Мы предлагаем назначать преднизолон/преднизон перорально (60 мг/м^2 в сутки) до достижения ремиссии или в течение максимум 4-х недель ежедневно с последующим снижением дозы при достижении ремиссии. В качестве альтернативы, мы предлагаем назначить ранее эффективную иммуносупрессивную терапию, способствующую

предотвращению рецидивов (уровень D, слабая рекомендация).
- В случае отсутствия полной ремиссии в течение 4-х недель, частых рецидивов или побочных эффектов препаратов, мы рекомендуем следовать протоколу рефрактерного СРНС (см. «Терапевтические подходы второй линии») (неклассифицированный уровень).

Доказательства и обоснования

Рецидивирующий СРНС и роль стероидов

Ряд исследований показали эффективность преднизолона/преднизона внутрь при рецидиве СРНС в дозе 2 мг/кг/сутки для индукции ремиссии [52, 53] с переходом на альтернирующий курс через день и последующим снижением дозы к концу 6-го месяца терапии [185, 186]. Метилпреднизолон внутривенно также был эффективен для индукции ремиссии у пациентов с рецидивами СРНС [71, 74, 187]. Целесообразно повторное назначение неглюкокортикостероидных (иммуносупрессивных) препаратов, которые были ранее эффективны у конкретного пациента.

Ведение детей с ХБП 5 стадии

Диализные пациенты

- Мы рекомендуем измерять уровень экскреции белка с мочой перед трансплантацией у пациентов с остаточной функцией собственных почек для обеспечения правильного посттрансплантационного ведения для предотвращения возврата СРНС (уровень A, сильная рекомендация).
- Мы рекомендуем при планировании заместительной почечной терапии обсудить с семьей пациента предполагаемый риск возврата СРНС после трансплантации почки (уровень A, сильная рекомендация).
- Если планируется трансплантация почки при активном СРНС мы предлагаем рассмотреть возможность выполнения медикаментозной или хирургической нефрэктомии до пересадки почки (уровень D, сильная рекомендация).

Доказательства и обоснования

Подготовка к трансплантации в идеале требует снижения активности СРНС для минимизации риска венозной тромбоэмболии и повышения точности мониторинга посттрансплантационного возврата заболевания. Если после начала диализа не происходит адекватного снижения суточной протеинурии, мы предлагаем рассмотреть возможность проведения медикаментозной или хирургической нефрэктомии. Однако следует также учитывать преимущества остаточной функции почек и выделения мочи в период лечения диализом.

Отбор реципиентов для трансплантации

- Мы рекомендуем проводить генетическое исследование перед трансплантацией почки для информирования о потенциальном риске возврата СРНС (уровень B, умеренная рекомендация).
- Мы рекомендуем выполнять трансплантацию почки детям с ХБП 5 стадии вследствие СРНС, независимо от генетической или негенетической причины заболевания (уровень B, умеренная рекомендация).
- Мы предлагаем обсуждать риски и преимущества повторной трансплантации у пациентов с возвратами СРНС в трансплантате в анамнезе с пациентом и его семьей при планировании повторной трансплантации почки (уровень A, сильная рекомендация).

Доказательства и обоснования

Факторы, ассоциированные с возвратом СРНС после трансплантации почки: негенетический СРНС (рецидив у 24% против 0% у больных с моногенным СРНС в бразильской когорте [188] и 50% против 7% в европейской когорте) [101]; первичная стероидрезистентность против стероид-чувствительности (ОР 30, 95% ДИ: 6,6-135,9) [189]; время до ХБП 5 стадии <48 месяцев против >48 месяцев (ОР 11.7, 95% ДИ: 1,53-89,1) и процент гломерулосклероза <55% при нефробиопсии (ОР 16, 95% ДИ: 1,45-1,76) [190]. У детей с возвратом СРНС в анамнезе при предыдущей трансплантации вероятность возврата при последующей пересадке почки составляет более 80% [188]. Полная и частичная ремиссия отмечена у 63% и 8% пациентов, соответственно, с возвратом НС после трансплантации почки с 10-летней выживаемостью аллотрансплантата в 50% случаев [191, 192].

Выбор доноров для трансплантации почки

- Мы рекомендуем проведение генетического исследования (если доступно) родственным донорам почки с целью исключения генетической природы СРНС (уровень X, сильная рекомендация).
- Мы рекомендуем исключить в качестве потенциального донора кандидата с патогенным или вероятно патогенным вариантом в гене, ассоциированным с аутосомно-доминантным (АД) типом наследования СРНС независимо от наличия симптомов (уровень X, сильная рекомендация).

- Гетерозиготный носитель генетического варианта, ассоциированного со СРНС с аутосомно-рецессивным (АР) наследованием может рассматриваться в качестве потенциального донора после генетической консультации (за исключением носителей патологических вариантов в генах *COL4A5, COL4A3* и *COL4A4*) (уровень С, слабая рекомендация).
- Бессимптомный носитель генетического варианта неизвестной клинической значимости может рассматриваться в качестве донора после углубленного обследования и генетического консультирования, когда другие варианты донорства почки недоступны (уровень С, слабая рекомендация).
- Мы рекомендуем при рассмотрении кандидатуры донора учитывать ожидаемый риск возврата заболевания и потери трансплантата (уровень А, сильная рекомендация).

Доказательства и обоснования

В контексте генетических заболеваний почек при планировании родственной трансплантации почек необходимо проведение детального обследования потенциального донора, анализа типа наследования болезни, а также выполнения генетического исследования и консультирования [193, 194]. Семейный характер генетического заболевания почек с АР типом наследования не считается противопоказанием для родственного донорства почек, однако данные долгосрочного наблюдения в настоящее время отсутствуют [193]. При СРНС с АД типом наследования не рекомендуется родственное донорство при наличии в семье больных с НС. Если остается неясным, имеет ли кандидат-донор генетическое заболевание почек и может ли это заболевание вызвать ХБП, трансплантация почки должна выполняться только после информирования кандидата-донора о риске донорства, если болезнь проявится позже [193, 194].

Носителям патогенных вариантов в гене *COL4A5* (матерям и сестрам) не следует рекомендовать донорство почек, так как известно, что у них развивается ХБП 5 стадии [195]. Аналогичные рекомендации следует давать и донорам с патогенными гетерозиготными вариантами в генах *COL4A3* и *COL4A4*. Кроме того, у доноров с гетерозиготными *NPHS2* мутациями и полиморфным вариантом R229Q имеется риск развития заболевания [196, 197]. В рамках обследования донора выполняются анализы мочи с оценкой протеинурии и гематурии, которые интерпретируются с особым вниманием при установлении семейного СРНС. Если генетическое обследование потенциального донора не выявило патогенных вариантов, но семейный анамнез СРНС положителен, то донорство должно происходить только после получения полного информированного согласия.

Оценка родственного донора для трансплантации почки с учетом риска возврата в трансплантате

- Пациентам с негенетическим СРНС, получающим первый аллотрансплантат почки, рекомендуется выполнять трансплантацию либо от живых родственных, либо от умерших доноров (уровень В, умеренная рекомендация).

Доказательства и обоснования

У пациентов, получивших трансплантат от живых родственных и умерших доноров наблюдалась одинаковая частота возврата СРНС в трансплантате (10-50% и 3-45%, соответственно), но при рецидивах ФСГС в трансплантате выживаемость аллотрансплантатов была выше при трансплантации от живых родственных доноров по сравнению с трансплантацией от умерших доноров [198-200].

Стратегия трансплантации почки пациентам с предшествующим возвратом заболевания в трансплантате

- Мы не рекомендуем родственную трансплантацию почки реципиентам, у которых наблюдался возврат заболевания после первой пересадки почки (уровень В, умеренная рекомендация).
- Потенциальным реципиентам, у которых в анамнезе были потери аллотрансплантата вследствие возврата НС может быть предложена пересадка почки от трупного донора, особенно если диализ трудно проводить или он связан с жизнеугрожающими осложнениями, серьезными инфекциями, замедленными темпами роста и/или низким качеством жизни (уровень С, слабая рекомендация).

Доказательства и обоснования

Трансплантацию не следует откладывать у пациентов со СРНС, так как это не снижает риск возврата заболевания [200-204]. Возврат в первом аллотрансплантате указывает на 60-80% риск повторного возврата в последующих аллотрансплантатах почки [199, 203, 204]. Применяемые стратегии лечения возврата СРНС в трансплантате почки (высокие дозы ингибиторов кальциневрина, внутривенные инфузии метилпреднизолона, ритуксимаб, экстракорпоральная терапия) индуцировали ремиссию в ~60% случаев [200, 205, 206]. По результатам ряда исследований, при ранней диагностике и агрессивной терапии возврата СРНС в трансплантате исходы сравнимы с таковыми для аллотрансплантатов без возврата заболевания [207, 208]. Исходы после возврата, как правило, более неблагоприятные для пациентов, резистентных к проводимой терапии [209-214]. Поэтому повторные трансплантации от родственных доноров

не рекомендуются при возврате СРНС, и этически оправданной считается повторная трансплантация от умершего донора, а не проведение диализа.

Профилактика возвратов после трансплантации почки

- Недостаточно доказательств для того, чтобы рекомендовать стратегии для предотвращения возврата СРНС у детей, которым была сделана первая пересадка почки (неклассифицированный уровень).
- Мы предлагаем проведение профилактического плазмафереза, иммуноадсорбции или афереза липопротеидов и периоперационное введение ритуксимаба у детей с потерей аллотрансплантата вследствие возврата СРНС при предыдущей трансплантации (уровень С, слабая рекомендация).

Доказательства и обоснования

В настоящее время отсутствуют подтвержденные превентивные стратегии для снижения вероятности возврата СРНС в трантсплантат у пациентов, перенесших первую пересадку почки. Эффективные стратегии профилактики возвратов первичного и негенетического СРНС с предшествующим возвратом заболевания в течение 1 года после трансплантации доказали свои преимущества в отдельных наблюдениях и небольших сериях, включающих 8 пациентов. Данные превентивные стратегии возвратов СРНС в трансплантат включают профилактический плазмаферез 3 раза в неделю в течение 2-х недель, начиная с 1-й недели до родственной трансплантации или в течение 1 дня после трансплантации от умершего донора с 1,5 обменами объема плазмы и внутривенным введением ритуксимаба периоперационно или сразу после трансплантации с или без 2-й дозы на 7-й день после трансплантации [93, 215-217].

Возврат в трансплантат (как определено в таблице 1)

- Мы рекомендуем осуществлять наблюдение за потенциальным возвратом СРНС, начиная с 1-го дня трансплантации почки, ежедневно мониторируя соотношение белка к креатинину в моче в течение всего периода первоначальной госпитализации, а затем периодически (например, еженедельно в течение 4-х недель, ежемесячно в течение 1 года, а затем ежеквартально) (уровень С, умеренная рекомендация).
- Мы предполагаем, что у пациентов с анурией до и после трансплантации почки соотношение белка к креатинину в моче ≥100 мг/ммоль (1 мг/мг) может указывать на ранний возврат, инфекцию или другие патологические состояния, что требует обследования (уровень С, слабая рекомендация).
- Мы предлагаем у пациентов с выраженной протеинурией на момент трансплантации рассматривать увеличение соотношения белка к креатинину в моче ≥100 мг/ммоль (1 мг/мг) как ранний возврат заболевания в трансплантате, инфекция или другие патологические состояния, требующие обследования (уровень С, слабая рекомендация).
- Мы предлагаем рассматривать наличие канальцевого некроза или отсроченной функции/дисфункции трансплантата как возможные первые признаки возврата СРНС в транплантате (уровень С, слабая рекомендация).
- Мы предлагаем не проводить биопсию аллотрансплантата для диагностики быстрого возврата НС, как это представлено в таблице 1. Но при выявлении субнефротической протеинурии, возврата через 48 часов после трансплантации или при отсроченной функции трансплантата рекомендуется выполнять биопсию аллотрансплантата с целью дифференциальной диагностики (уровень В, умеренная рекомендация).
- Мы предлагаем проведение диагностического обследования перед корректировкой иммуносупрессивной терапии в условиях позднего возврата НС (>3 месяцев после трансплантации), включая оценку инфекционных агентов, серологическое исследование донор-специфических антител и гистопатологическое исследование, в том числе электронную микроскопию почечной ткани (уровень В, умеренная рекомендация).

Доказательства и обоснования

Возврат СРНС может отмечаться уже через 24 часа после трансплантации почки и характеризуется повышением соотношения белка к креатинину в моче ≥100 мг/ммоль (1 мг/мг) у пациентов с предшествующей анурией (табл. 1). Первым признаком возврата заболевания в трансплантат следует считать раннее выявление острого канальцевого некроза или отсроченную функцию/дисфункцию трансплантата [218, 219]. Диагноз возврата ФСГС может быть установлен на основании нефробиопсии при выявлении диффузного распластывания малых отростков подоцитов при электронной микроскопии и отсутствии гломерулярного склероза, определяющего ФСГС. При позднем или внезапном появлении протеинурии требуется проведение нефробиопсии для исключения ряда диагнозов, в том числе ТМА *de novo* и антитело-опосредованного отторжения с трансплантационной гломерулопатией, так как при обоих состояниях наблюдается вторичный ФСГС [191, 220-222].

Лечение возвратов в трансплантате

- Мы рекомендуем проводить специфическую терапию возврата НС как можно быстрее после

установления диагноза (уровень X, сильная рекомендация).
- Мы предлагаем применять повышенные дозы ингибиторов кальциневрина, а также внутривенные пульсы метилпреднизолона и/или плазмаферез (или иммуноадсорбции) с ритуксимабом или без него (уровень C, слабая рекомендация).
- Мы предлагаем начинать терапию блокаторами РААС, когда не удается достичь полной ремиссии после целенаправленной терапии возврата заболевания в трансплантате (уровень C, слабая рекомендация).

Доказательства и обоснования

Стратегии, используемые для лечения возврата СРНС в трансплантате, включающие высокие дозы ингибиторов кальциневрина, внутривенные введения метилпреднизолона и ритуксимаба и методы экстракорпоральной очистки крови, индуцировали ремиссию у ~60% пациентов [198, 223]. Мы предлагаем пациентам, находящимся на терапии ритуксимабом, вводить 2-ю дозу ритуксимаба (375 мг/м^2) в условиях неполной В-клеточной деплеции и/или возврата протеинурии.

Благодарности: Авторы признательны за ценный вклад членов группы по проведению голосования, представляющих региональные общества IPNA, включая Европейское Общество педиатрической нефрологии (ESPN): Елена Левченко (отделение педиатрии, Левенский университет, Бельгия), Юн О (отделение детской нефрологии, Университетская детская больница, Гамбург, Германия), Резан Топалоглу (отделение детской нефрологии, отделение педиатрии, Школа медицины, Университет Хаджеттепе, Анкара, Турция), Жорж Дешенес (APHP Роберт-Дебре, Париж, Франция), Пьер Коша (Лион, Франция); Ассоциация педиатров-нефрологов Австралии и Новой Зеландии (ANZPNA): Сиа Ким (Сеть детских больниц Сиднея, Сидней, Австралия), Анна Фрэнсис (Детская больница Квинсленда, Брисбен, Австралия), Ник Ларкинс (Детская больница Перта, Перт, Австралия); Японское Общество педиатрической нефрологии (JSPN): Ютака Харита (отделение педиатрии, Токийский университет, Япония), Рику Хамада (столичный детский медицинский центр Токио, Токио, Япония), Хироси Кайто (детская больница префектуры Хиого Кобе, Кобе, Япония); Американское Общество педиатрической нефрологии (ASPN): Чиа-Ши Ван (Университет Эмори и детское здравоохранение Атланты, Атланта, США), Рашид Гбадегезин (Медицинский университет Дьюка, Дарем, США), Мишель Рео (кафедра педиатрии медицинского факультета Университета Миннесоты, Миннеаполис, США); Латино-Американская Ассоциация педиатрической нефрологии (ALANEPE): Вера Кох (Instituto da Criança HCFMUSP, Сан-Паулу, Бразилия), Хайме Рестрепо (Fundacion Valle del Lili, Кали, Колумбия), Мелвин Бонилья-Феликс (Университет Пуэрто-Рико – Медицинский колледж, Сан-Хуан, Пуэрто-Рико); Африканская Ассоциация педиатрической нефрологии (AFPNA): Башир Адмани (Университет Найроби, Найроби, Кения), Пепе Экулу (Университетская больница Киншасы, Киншаса, Демократическая Республика Конго), Миньон МакКаллок (Детская больница Красного Креста, Кейптаун, Южная Африка); Asian Pediatric Nephrology Association: Арвинд Багга (отделение нефрологии, отделение педиатрии, Всеиндийский институт медицинских наук, Нью-Дели, Индия), Шэньцзянь (детская больница Фуданьского университета, Шанхай, Китай), Халид Альхасан (Университет Кинг-Сауда, педиатрическое отделение, Риад, Саудовская Аравия). Авторы также хотели бы поблагодарить представителей пациентов, выступающих в качестве внешних экспертов: Чандана Гуха (научный ассистент, Центр исследования почек, Детская больница в Вестмиде, Сиднейская школа общественного здравоохранения, Сиднейский университет, Австралия); Клеменс Браунер (Организация пациентов для детей с ХБП в Нижней Саксонии, Ганновер, Германия); Венди Кук (Директор и координатор по сбору средств организации пациентов "Траст нефротического синдрома" (NeST), Великобритания. Авторы также хотели бы поблагодарить Штефани Штайнманн (диетолога, Детская больница, Ганноверская медицинская школа, Германия) за то, что она выступила в качестве внешнего эксперта и обсудила данные рекомендации в рабочей группе "Питание детей с почечной недостаточностью в Германии".

Финансирование: Международная ассоциация педиатрической нефрологии (IPNA) выступила с данной инициативой, организовав и профинансировав ее, включая расходы на проезд и проживание членов основной группы. Финансирующая организация не оказала влияния на содержание руководства.

Конфликт интересов: D.H. получил исследовательские гранты от Kyowa Kirin и Amgen, а также гонорары докладчиков и/или консультантов от Amgen, Sandoz, Kyowa Kirin, Pfizer, Merck Serono, Horizon, and Chiesi. O.B. получила гонорары докладчиков и/или консультантов от Amgen, Chiesi, Novartis и Octapharma. Все это не было связано с темой данных рекомендаций. Остальные авторы не заявляют о наличии каких-либо конфликтов интересов.

Дополнительные материалы
(Electronic supplementary material):
https://link.springer.com/article/10.1007/s00467-020-04519-1#Sec106

Список литературы

1. Noone DG, Iijima K, Parekh R (2018) Idiopathic nephrotic syndrome in children. Lancet (London, England) 392 (10141):61-74. doi:10.1016/s0140-6736(18)30536-1
2. Eddy AA, Symons JM (2003) Nephrotic syndrome in childhood. Lancet (London, England) 362 (9384):629-639. doi:10.1016/s0140-6736(03)14184-0

3. McKinney PA, Feltbower RG, Brocklebank JT, Fitzpatrick MM (2001) Time trends and ethnic patterns of childhood nephrotic syndrome in Yorkshire, UK. Pediatric nephrology (Berlin, Germany) 16 (12):1040-1044. doi:10.1007/s004670100021
4. El Bakkali L, Rodrigues Pereira R, Kuik DJ, Ket JC, van Wijk JA (2011) Nephrotic syndrome in The Netherlands: a population-based cohort study and a review of the literature. Pediatric nephrology (Berlin, Germany) 26 (8):1241-1246. doi:10.1007/s00467-011-1851-8
5. Dossier C, Lapidus N, Bayer F, Sellier-Leclerc AL, Boyer O, de Pontual L, May A, Nathanson S, Orzechowski C, Simon T, Carrat F, Deschenes G (2016) Epidemiology of idiopathic nephrotic syndrome in children: endemic or epidemic? Pediatric nephrology (Berlin, Germany) 31 (12):2299-2308. doi:10.1007/s00467-016-3509-z
6. Lombel RM, Gipson DS, Hodson EM (2013) Treatment of steroid-sensitive nephrotic syndrome: new guidelines from KDIGO. Pediatric nephrology (Berlin, Germany) 28 (3):415-426. doi:10.1007/s00467-012-2310-x
7. Tullus K, Webb H, Bagga A (2018) Management of steroid-resistant nephrotic syndrome in children and adolescents. The Lancet Child & adolescent health 2 (12):880-890. doi:10.1016/s2352-4642(18)30283-9
8. Bierzynska A, McCarthy HJ, Soderquest K, Sen ES, Colby E, Ding WY, Nabhan MM, Kerecuk L, Hegde S, Hughes D, Marks S, Feather S, Jones C, Webb NJ, Ognjanovic M, Christian M, Gilbert RD, Sinha MD, Lord GM, Simpson M, Koziell AB, Welsh GI, Saleem MA (2017) Genomic and clinical profiling of a national nephrotic syndrome cohort advocates a precision medicine approach to disease management. Kidney international 91 (4):937-947. doi:10.1016/j.kint.2016.10.013
9. El-Reshaid K, El-Reshaid W, Madda J (2005) Combination of immunosuppressive agents in treatment of steroid-resistant minimal change disease and primary focal segmental glomerulosclerosis. Renal failure 27 (5):523-530. doi:10.1080/08860220500198623
10. Sampson MG (2017) The Democratization of Genomic Inquiry Empowers Our Understanding of Nephrotic Syndrome. Transplantation 101 (12):2814-2815. doi:10.1097/tp.0000000000001897
11. Trautmann A, Schnaidt S, Lipska-Zietkiewicz BS, Bodria M, Ozaltin F, Emma F, Anarat A, Melk A, Azocar M, Oh J, Saeed B, Gheisari A, Caliskan S, Gellermann J, Higuita LMS, Jankauskiene A, Drozdz D, Mir S, Balat A, Szczepanska M, Paripovic D, Zurowska A, Bogdanovic R, Yilmaz A, Ranchin B, Baskin E, Erdogan O, Remuzzi G, Firszt-Adamczyk A, Kuzma-Mroczkowska E, Litwin M, Murer L, Tkaczyk M, Jardim H, Wasilewska A, Printza N, Fidan K, Simkova E, Borzecka H, Staude H, Hees K, Schaefer F (2017) Long-Term Outcome of Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome in Children. Journal of the American Society of Nephrology: JASN 28 (10):3055-3065. doi:10.1681/asn.2016101121
12. Chen Y, Yang K, Marusic A, Qaseem A, Meerpohl JJ, Flottorp S, Akl EA, Schunemann HJ, Chan ES, Falck-Ytter Y, Ahmed F, Barber S, Chen C, Zhang M, Xu B, Tian J, Song F, Shang H, Tang K, Wang Q, Norris SL (2017) A Reporting Tool for Practice Guidelines in Health Care: The RIGHT Statement. Annals of internal medicine 166 (2):128-132. doi:10.7326/m16-1565
13. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, Alderson P, Glasziou P, Falck-Ytter Y, Schunemann HJ (2011) GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. Journal of clinical epidemiology 64 (4):395-400. doi:10.1016/j.jclinepi.2010.09.012
14. Liu ID, Willis NS, Craig JC, Hodson EM (2019) Interventions for idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children. The Cochrane database of systematic reviews 2019 (11). doi:10.1002/14651858.CD003594.pub6
15. Drube J, Wan M, Bonthuis M, Wuhl E, Bacchetta J, Santos F, Grenda R, Edefonti A, Harambat J, Shroff R, Tonshoff B, Haffner D (2019) Clinical practice recommendations for growth hormone treatment in children with chronic kidney disease. 15 (9):577-589. doi:10.1038/s41581-019-0161-4
16. Classifying recommendations for clinical practice guidelines (2004). Pediatrics 114 (3):874-877. doi:10.1542/peds.2004-1260
17. The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. A report of the International Study of Kidney Disease in Children (1981). The Journal of pediatrics 98 (4):561-564. doi:10.1016/s0022-3476(81)80760-3
18. Slev PR, Bunker AM, Owen WE, Roberts WL (2010) Pediatric reference intervals for random urine calcium, phosphorus and total protein. Pediatric nephrology (Berlin, Germany) 25 (9):1707-1710. doi:10.1007/s00467-010-1544-8
19. Hogg RJ, Portman RJ, Milliner D, Lemley KV, Eddy A, Ingelfinger J (2000) Evaluation and management of proteinuria and nephrotic syndrome in children: recommendations from a pediatric nephrology panel established at the National Kidney Foundation conference on proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, and elimination (PARADE). Pediatrics 105 (6):1242-1249. doi:10.1542/peds.105.6.1242
20. de Onis M, Habicht JP (1996) Anthropometric reference data for international use: recommendations from a World Health Organization Expert Committee. The American journal of clinical nutrition 64 (4):650-658. doi:10.1093/ajcn/64.4.650
21. Bjork J, Nyman U (2019) Validation of standardized creatinine and cystatin C GFR estimating equations in a large multicentre European cohort of children. 34 (6):1087-1098. doi:10.1007/s00467-018-4185-y
22. Gellermann J, Weber L, Pape L, Tonshoff B, Hoyer P, Querfeld U (2013) Mycophenolate mofetil versus cyclosporin A in children with frequently relapsing nephrotic syndrome. Journal of the American Society of Nephrology: JASN 24 (10):1689-1697. doi:10.1681/asn.2012121200
23. Lovric S, Ashraf S, Tan W, Hildebrandt F (2016) Genetic testing in steroid-resistant nephrotic syndrome: when and how? Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association – European Renal Association 31 (11):1802-1813. doi:10.1172/jci8962610.1093/ndt/gfv355
24. Preston R, Stuart HM, Lennon R (2019) Genetic testing in steroid-resistant nephrotic syndrome: why, who, when and how? Pediatric nephrology (Berlin, Germany) 34 (2):195-210. doi:10.1007/s00467-017-3838-6

25. Emma F, Salviati L (2017) Mitochondrial cytopathies and the kidney. Nephrologie & therapeutique 13 Suppl 1:S23-s28. doi:10.1016/j.nephro.2017.01.014
26. Trautmann A, Lipska-Zietkiewicz BS, Schaefer F (2018) Exploring the Clinical and Genetic Spectrum of Steroid Resistant Nephrotic Syndrome: The PodoNet Registry. Frontiers in pediatrics 6:200. doi:10.3389/fped.2018.00200
27. Sen ES, Dean P, Yarram-Smith L, Bierzynska A, Woodward G, Buxton C, Dennis G, Welsh GI, Williams M, Saleem MA (2017) Clinical genetic testing using a custom-designed steroid-resistant nephrotic syndrome gene panel: analysis and recommendations. Journal of medical genetics 54 (12):795-804. doi:10.1136/jmedgenet-2017-104811
28. Kitamura A, Tsukaguchi H, Iijima K, Araki J, Hattori M, Ikeda M, Honda M, Nozu K, Nakazato H, Yoshikawa N, Kagami S, Muramatsu M, Choi Y, Cheong HI, Doi T (2006) Genetics and clinical features of 15 Asian families with steroid-resistant nephrotic syndrome. Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association – European Renal Association 21 (11):3133-3138. doi:10.1093/ndt/gfl347
29. Maruyama K, Iijima K, Ikeda M, Kitamura A, Tsukaguchi H, Yoshiya K, Hoshii S, Wada N, Uemura O, Satomura K, Honda M, Yoshikawa N (2003) NPHS2 mutations in sporadic steroid-resistant nephrotic syndrome in Japanese children. Pediatric nephrology (Berlin, Germany) 18 (5):412-416. doi:10.1007/s00467-003-1120-6
30. Yu Z, Ding J, Huang J, Yao Y, Xiao H, Zhang J, Liu J, Yang J (2005) Mutations in NPHS2 in sporadic steroid-resistant nephrotic syndrome in Chinese children. Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association – European Renal Association 20 (5):902-908. doi:10.1093/ndt/gfh769
31. Anochie IC, Eke FU, Okpere AN (2012) Familial focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) in a Nigerian family and exclusion of mutations in NPHS2,WT1 and APOL1. West African journal of medicine 31 (4):273-276
32. Hommos MS, Zeng C, Liu Z, Troost JP, Rosenberg AZ, Palmer M, Kremers WK, Cornell LD, Fervenza FC, Barisoni L, Rule AD (2018) Global glomerulosclerosis with nephrotic syndrome; the clinical importance of age adjustment. Kidney international 93 (5):1175-1182. doi:10.1016/j.kint.2017.09.028
33. Trautmann A, Bodria M, Ozaltin F, Gheisari A, Melk A, Azocar M, Anarat A, Caliskan S, Emma F, Gellermann J, Oh J, Baskin E, Ksiazek J, Remuzzi G, Erdogan O, Akman S, Dusek J, Davitaia T, Ozkaya O, Papachristou F, Firszt-Adamczyk A, Urasinski T, Testa S, Krmar RT, Hyla-Klekot L, Pasini A, Ozcakar ZB, Sallay P, Cakar N, Galanti M, Terzic J, Aoun B, Caldas Afonso A, Szymanik-Grzelak H, Lipska BS, Schnaidt S, Schaefer F (2015) Spectrum of steroid-resistant and congenital nephrotic syndrome in children: the PodoNet registry cohort. Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN 10 (4):592-600. doi:10.2215/cjn.06260614
34. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, Grody WW, Hegde M, Lyon E, Spector E, Voelkerding K, Rehm HL (2015) Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. 17 (5):405-424. doi:10.1038/gim.2015.30
35. Watanabe A, Feltran LS, Sampson MG (2019) Genetics of Nephrotic Syndrome Presenting in Childhood: Core Curriculum 2019. Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics. doi:10.1038/gim.2015.3010.1053/j.ajkd.2019.01.033
36. Weber S, Buscher AK, Hagmann H, Liebau MC, Heberle C, Ludwig M, Rath S, Alberer M, Beissert A, Zenker M, Hoyer PF, Konrad M, Klein HG, Hoefele J (2016) Dealing with the incidental finding of secondary variants by the example of SRNS patients undergoing targeted next-generation sequencing. Pediatric nephrology (Berlin, Germany) 31 (1):73-81. doi:10.1007/s00467-015-3167-6
37. Gbadegesin RA, Winn MP, Smoyer WE (2013) Genetic testing in nephrotic syndrome--challenges and opportunities. Pediatric nephrology (Berlin, Germany) 9 (3):179-184. doi:10.1007/s00467-018-3994-310.1038/nrneph.2012.286
38. Wuhl E, Trivelli A, Picca S, Litwin M, Peco-Antic A, Zurowska A, Testa S, Jankauskiene A, Emre S, Caldas-Afonso A, Anarat A, Niaudet P, Mir S, Bakkaloglu A, Enke B, Montini G, Wingen AM, Sallay P, Jeck N, Berg U, Caliskan S, Wygoda S, Hohbach-Hohenfellner K, Dusek J, Urasinski T, Arbeiter K, Neuhaus T, Gellermann J, Drozdz D, Fischbach M, Moller K, Wigger M, Peruzzi L, Mehls O, Schaefer F (2009) Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children. The New England journal of medicine 361 (17):1639-1650. doi:10.1056/NEJMoa0902066
39. Bagga A, Mudigoudar BD, Hari P, Vasudev V (2004) Enalapril dosage in steroid-resistant nephrotic syndrome. Pediatric nephrology (Berlin, Germany) 19 (1):45-50. doi:10.1007/s00467-003-1314-y
40. van den Belt SM, Heerspink HJL, Gracchi V, de Zeeuw D, Wuhl E, Schaefer F (2018) Early Proteinuria Lowering by Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition Predicts Renal Survival in Children with CKD. Pediatric nephrology (Berlin, Germany) 29 (8):2225-2233. doi:10.1007/s00467-016-3495-110.1681/asn.2018010036
41. Xie X, Liu Y, Perkovic V, Li X, Ninomiya T, Hou W, Zhao N, Liu L, Lv J, Zhang H, Wang H (2016) Renin-Angiotensin System Inhibitors and Kidney and Cardiovascular Outcomes in Patients With CKD: A Bayesian Network Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation 67 (5):728-741. doi:10.1053/j.ajkd.2015.10.01
42. Ruggenenti P, Cravedi P, Chianca A, Caruso M, Remuzzi G (2017) Achieving remission of proteinuria in childhood CKD. 32 (2):321-330. doi:10.1007/s00467-016-3495-1
43. Yi Z, Li Z, Wu XC, He QN, Dang XQ, He XJ (2006) Effect of fosinopril in children with steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. Pediatric nephrology (Berlin, Germany) 21 (7):967-972. doi:10.1007/s00467-006-0096-4
44. Weir MR, Lakkis JI, Jaar B, Rocco MV, Choi MJ, Kramer HJ, Ku E (2018) Use of Renin-Angiotensin System Blockade in Advanced CKD: An NKF-KDOQI Controversies Report. American journal of kidney diseases: the official

journal of the National Kidney Foundation 72 (6):873-884. doi:10.1681/asn.201801003610.1053/j.ajkd.2018.06.010
45. Tullus K (2011) Safety concerns of angiotensin II receptor blockers in preschool children. Archives of disease in childhood 96 (9):881-882. doi:10.1136/archdischild-2011-300172
46. Stotter BR, Ferguson MA (2019) Should ACE inhibitors and ARBs be used in combination in children? Pediatric nephrology (Berlin, Germany) 34 (9):1521-1532. doi:10.1007/s00467-018-4046-8
47. Polifka JE (2012) Is there an embryopathy associated with first-trimester exposure to angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor antagonists? A critical review of the evidence. Birth defects research Part A, Clinical and molecular teratology 94 (8):576-598. doi:10.1002/bdra.23027
48. Lieberman KV, Tejani A (1996) A randomized double-blind placebo-controlled trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic focal segmental glomerulosclerosis in children. Journal of the American Society of Nephrology: JASN 7 (1):56-63
49. Garin EH, Orak JK, Hiott KL, Sutherland SE (1988) Cyclosporine therapy for steroid-resistant nephrotic syndrome. A controlled study. American journal of diseases of children (1960) 142 (9):985-988. doi:10.1001/archpedi.1988.02150090083029
50. Ponticelli C, Rizzoni G, Edefonti A, Altieri P, Rivolta E, Rinaldi S, Ghio L, Lusvarghi E, Gusmano R, Locatelli F, et al. (1993) A randomized trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. Kidney international 43 (6):1377-1384. doi:10.1038/ki.1993.194
51. Bhaumik SK MA, Barman SK (2002) Comparison of pulse methylprednisolone vs. cyclosporine based therapy in steroid resistant focal segmental glomerulosclerosis (abstract). Indian journal of nephrology 12 ((4)):190
52. Gipson DS, Trachtman H, Kaskel FJ, Greene TH, Radeva MK, Gassman JJ, Moxey-Mims MM, Hogg RJ, Watkins SL, Fine RN, Hogan SL, Middleton JP, Vehaskari VM, Flynn PA, Powell LM, Vento SM, McMahan JL, Siegel N, D'Agati VD, Friedman AL (2011) Clinical trial of focal segmental glomerulosclerosis in children and young adults. Kidney international 80 (8):868-878. doi:10.1038/ki.2011.195
53. Choudhry S, Bagga A, Hari P, Sharma S, Kalaivani M, Dinda A (2009) Efficacy and safety of tacrolimus versus cyclosporine in children with steroid-resistant nephrotic syndrome: a randomized controlled trial. American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation 53 (5):760-769. doi:10.1053/j.ajkd.2008.11.033
54. Valverde S (2010) Efficacy of prednison-tacrolimus vs. prednisone-cyclosporine in steroid-resistant nephrotic syndrome [abstract]. Pediatric Nephrology 25 ((9)):1804
55. Gulati A, Sinha A, Gupta A, Kanitkar M, Sreenivas V, Sharma J, Mantan M, Agarwal I, Dinda AK, Hari P, Bagga A (2012) Treatment with tacrolimus and prednisolone is preferable to intravenous cyclophosphamide as the initial therapy for children with steroid-resistant nephrotic syndrome. Kidney international 82 (10):1130-1135. doi:10.1038/ki.2012.238
56. Plank C, Kalb V, Hinkes B, Hildebrandt F, Gefeller O, Rascher W (2008) Cyclosporin A is superior to cyclophosphamide in children with steroid-resistant nephrotic syndrome-a randomized controlled multicentre trial by the Arbeitsgemeinschaft fur Padiatrische Nephrologie. Pediatric nephrology (Berlin, Germany) 23 (9):1483-1493. doi:10.1007/s00467-008-0794-1
57. Sinha A, Gupta A, Kalaivani M, Hari P, Dinda AK, Bagga A (2017) Mycophenolate mofetil is inferior to tacrolimus in sustaining remission in children with idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome. Pediatric nephrology (Berlin, Germany) 92 (1):248-257. doi:10.1007/s00467-017-3634-310.1016/j.kint.2017.01.019
58. Ponticelli C (1993) Cyclosporine in idiopathic nephrotic syndrome. Immunopharmacology and immunotoxicology 15 (4):479-489. doi:10.3109/08923979309035241
59. Cattran DC, Alexopoulos E, Heering P, Hoyer PF, Johnston A, Meyrier A, Ponticelli C, Saito T, Choukroun G, Nachman P, Praga M, Yoshikawa N (2007) Cyclosporin in idiopathic glomerular disease associated with the nephrotic syndrome: workshop recommendations. Kidney international 72 (12):1429-1447. doi:10.1038/sj.ki.5002553
60. Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J, Edelmann CM, Jr. (1996) Cyclophosphamide does not benefit patients with focal segmental glomerulosclerosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. Pediatric nephrology (Berlin, Germany) 10 (5):590-593
61. Prospective, controlled trial of cyclophosphamide therapy in children with nephrotic syndrome. Report of the International study of Kidney Disease in Children (1974). Lancet (London, England) 2 (7878):423-427
62. Mantan M, Sriram CS, Hari P, Dinda A, Bagga A (2008) Efficacy of intravenous pulse cyclophosphamide treatment versus combination of intravenous dexamethasone and oral cyclophosphamide treatment in steroid-resistant nephrotic syndrome. Pediatric nephrology (Berlin, Germany) 23 (9):1495-1502. doi:10.1007/s00467-008-0860-8
63. Elhence R, Gulati S, Kher V, Gupta A, Sharma RK (1994) Intravenous pulse cyclophosphamide--a new regime for steroid-resistant minimal change nephrotic syndrome. Pediatric nephrology (Berlin, Germany) 8 (1):1-3. doi:10.1007/bf00868243
64. Shah KM, Ohri AJ, Ali US (2017) A Randomized Controlled Trial of Intravenous versus Oral Cyclophosphamide in Steroid-resistant Nephrotic Syndrome in Children. Indian journal of nephrology 27 (6):430-434. doi:10.4103/ijn.IJN_201_16
65. Bajpai A, Bagga A, Hari P, Dinda A, Srivastava RN (2003) Intravenous cyclophosphamide in steroid-resistant nephrotic syndrome. Pediatric nephrology (Berlin, Germany) 18 (4):351-356. doi:10.1007/s00467-003-1095-3
66. Gulati S, Kher V (2000) Intravenous pulse cyclophosphamide--a new regime for steroid resistant focal segmental glomerulosclerosis. Indian pediatrics 37 (2):141-148
67. Knight SR, Morris PJ (2007) The clinical benefits of cyclosporine C2-level monitoring: a systematic review. Transplantation 83 (12):1525-1535. doi:10.1097/01.tp.0000268306.41196.2c
68. Kengne-Wafo S, Massella L, Diomedi-Camassei F, Gianviti A, Vivarelli M, Greco M, Stringini GR, Emma F (2009) Risk factors for cyclosporin A nephrotoxicity in children with steroid-dependant nephrotic syndrome. Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN 4 (9):1409-1416. doi:10.2215/cjn.01520209

69. Dorresteijn EM, Kist-van Holthe JE, Levtchenko EN, Nauta J, Hop WC, van der Heijden AJ (2008) Mycophenolate mofetil versus cyclosporine for remission maintenance in nephrotic syndrome. Pediatric nephrology (Berlin, Germany) 23 (11):2013-2020. doi:10.1007/s00467-008-0899-6
70. Uddin GM RM, Rahman MH, Roy RR, Begum A, Huque SS. (2016) Comparative efficacy of mycophenolate mofetil and cyclosporine in children with frequent relapse nephrotic syndrome [abstract]. Pediatric Nephrology 31 ((10)):1852-185
71. Gellermann J, Ehrich JH, Querfeld U (2012) Sequential maintenance therapy with cyclosporin A and mycophenolate mofetil for sustained remission of childhood steroid-resistant nephrotic syndrome. Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association – European Renal Association 27 (5):1970-1978. doi:10.1093/ndt/gfr572
72. Singh L, Singh G, Sharma A, Sinha A, Bagga A, Dinda AK (2015) A comparative study on renal biopsy before and after long-term calcineurin inhibitors therapy: an insight for pathogenesis of its toxicity. Human pathology 46 (1):34-39. doi:10.1016/j.humpath.2014.09.00
73. Niaudet P (1994) Treatment of childhood steroid-resistant idiopathic nephrosis with a combination of cyclosporine and prednisone. French Society of Pediatric Nephrology. The Journal of pediatrics 125 (6 Pt 1):981-986. doi:10.1016/s0022-3476(05)82020-
74. Ehrich JH, Geerlings C, Zivicnjak M, Franke D, Geerlings H, Gellermann J (2007) Steroid-resistant idiopathic childhood nephrosis: overdiagnosed and undertreated. Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association – European Renal Association 22 (8):2183-2193. doi:10.1093/ndt/gfm092
75. Bagga A, Sinha A, Moudgil A (2007) Rituximab in patients with the steroid-resistant nephrotic syndrome. The New England journal of medicine 356 (26):2751-2752. doi:10.1056/NEJMc063706
76. Nakayama M, Kamei K, Nozu K, Matsuoka K, Nakagawa A, Sako M, Iijima K (2008) Rituximab for refractory focal segmental glomerulosclerosis. Pediatric nephrology (Berlin, Germany) 23 (3):481-485. doi:10.1007/s00467-007-0640-
77. Gulati A, Sinha A, Jordan SC, Hari P, Dinda AK, Sharma S, Srivastava RN, Moudgil A, Bagga A (2010) Efficacy and safety of treatment with rituximab for difficult steroid-resistant and -dependent nephrotic syndrome: multicentric report. Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN 5 (12):2207-2212. doi:10.2215/cjn.03470410
78. Ito S, Kamei K, Ogura M, Udagawa T, Fujinaga S, Saito M, Sako M, Iijima K (2013) Survey of rituximab treatment for childhood-onset refractory nephrotic syndrome. Pediatric nephrology (Berlin, Germany) 28 (2):257-264. doi:10.1007/s00467-012-2319-1
79. Kamei K, Ishikura K (2016) Rituximab treatment for refractory steroid-resistant nephrotic syndrome. Pediatric nephrology (Berlin, Germany) 31 (2):337-338. doi:10.1007/s00467-015-3205-4
80. Fujinaga S, Sakuraya K (2017) Repeated Administrations of Rituximab along with Steroids and Immunosuppressive Agents in Refractory Steroid-resistant Nephrotic Syndrome. Indian pediatrics 54 (1):49-50. doi:10.1007/s13312-017-0996-3
81. Zachwieja J, Silska-Dittmar M (2018) Multicenter analysis of the efficacy and safety of a non-standard immunosuppressive therapy with rituximab in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. doi:10.1111/1440-1681.13046
82. Sun L, Xu H, Shen Q, Cao Q, Rao J, Liu HM, Fang XY, Zhou LJ (2014) Efficacy of rituximab therapy in children with refractory nephrotic syndrome: a prospective observational study in Shanghai. World journal of pediatrics: WJP 10 (1):59-63. doi:10.1007/s12519-014-0453-5
83. Kari JA, El-Morshedy SM, El-Desoky S, Alshaya HO, Rahim KA, Edrees BM (2011) Rituximab for refractory cases of childhood nephrotic syndrome. Pediatric nephrology (Berlin, Germany) 26 (5):733-737. doi:10.1007/s00467-011-1778-0
84. Basu B, Mahapatra TK, Mondal N (2015) Mycophenolate Mofetil Following Rituximab in Children With Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. Pediatrics 136 (1):e132-139. doi:10.1542/peds.2015-0486
85. Magnasco A, Ravani P, Edefonti A, Murer L, Ghio L, Belingheri M, Benetti E, Murtas C, Messina G, Massella L, Porcellini MG, Montagna M, Regazzi M, Scolari F, Ghiggeri GM (2012) Rituximab in children with resistant idiopathic nephrotic syndrome. Journal of the American Society of Nephrology: JASN 23 (6):1117-1124. doi:10.1681/asn.2011080775
86. Fujinaga S, Nishino T, Umeda C, Tomii Y, Watanabe Y, Sakuraya K (2019) Long-term outcomes after early treatment with rituximab for Japanese children with cyclosporine- and steroid-resistant nephrotic syndrome. Pediatric nephrology (Berlin, Germany) 34 (2):353-357. doi:10.1007/s00467-018-4145-6
87. Kronbichler A, Gauckler P, Lee KH, Shin JI, Malvezzi P, Mayer G (2019) Immunoadsorption in nephrotic syndrome: Where are we now and where are we going from here? Atherosclerosis Supplements. doi:10.1016/j.atherosclerosis-sup.2019.08.027
88. Vivarelli M, Colucci M, Bonanni A, Verzani M, Serafinelli J, Emma F, Ghiggeri G (2017) Ofatumumab in two pediatric nephrotic syndrome patients allergic to rituximab. Pediatric nephrology (Berlin, Germany) 32 (1):181-184. doi:10.1007/s00467-016-3498-
89. Wang CS (2017) Ofatumumab for the treatment of childhood nephrotic syndrome. Pediatric nephrology (Berlin, Germany) 32 (5):835-841. doi: 10.1007/s00467-017-3621-8
90. Basu B (2014) Ofatumumab for rituximab-resistant nephrotic syndrome. The New England journal of medicine 370 (13):1268-1270. doi:10.1056/NEJMc1308488
91. Muso E, Mune M, Hirano T, Hattori M, Kimura K, Watanabe T, Yokoyama H, Sato H, Uchida S, Wada T, Shoji T, Takemura T, Yuzawa Y, Ogahara S, Sugiyama S, Iino Y, Sakai S, Ogura Y, Yukawa S, Nishizawa Y, Yorioka N, Imai E, Matsuo S, Saito T (2015) A Prospective Observational Survey on the Long-Term Effect of LDL Apheresis on Drug-Resistant Nephrotic Syndrome. Nephron extra 5 (2):58-66. doi:10.1159/00043733
92. Shah L (2019) LDL-apheresis-induced remission of focal segmental glomerulosclerosis recurrence in pediatric renal transplant recipients. International journal of genomics. doi:10.1155/2019/219783710.1007/s00467-019-04296-6

93. Raina R, Krishnappa V (2019) An update on LDL apheresis for nephrotic syndrome. Pediatric nephrology (Berlin, Germany) 34 (10):1655-1669. doi:10.1007/s00467-018-4061-9
94. Yu CC, Fornoni A, Weins A, Hakroush S, Maiguel D, Sageshima J, Chen L, Ciancio G, Faridi MH, Behr D, Campbell KN, Chang JM, Chen HC, Oh J, Faul C, Arnaout MA, Fiorina P, Gupta V, Greka A, Burke GW, 3rd, Mundel P (2013) Abatacept in B7-1-positive proteinuric kidney disease. The New England journal of medicine 369 (25):2416-2423. doi:10.1056/NEJMoa1304572
95. Jayaraman VK, Thomas M (2016) Abatacept experience in steroid and rituximab-resistant focal segmental glomerulosclerosis. BMJ case reports 2016. doi:10.1136/bcr-2016-214396
96. Dado D, Parikh S, Ayoub I, Rovin B, Nadasdy T, Hebert L (2018) Abatacept efficacy in steroid-resistant minimal-change disease revealed by the speed of proteinuria reduction after the start of abatacept. Clinical nephrology 89 (5):376-380. doi:10.5414/cn10929
97. Mishra OP, Singh AK (2014) Galactose treatment in focal and segmental glomerulosclerosis. Pediatric nephrology (Berlin, Germany) 29 (5):935. doi:10.1007/s00467-013-2731-1
98. Sgambat K, Banks M, Moudgil A (2013) Effect of galactose on glomerular permeability and proteinuria in steroid-resistant nephrotic syndrome. Pediatric nephrology (Berlin, Germany) 28 (11):2131-2135. doi:10.1007/s00467-013-2539-z
99. Trachtman H, Savin VJ (2014) Galactose treatment in focal segmental glomerulosclerosis. Pediatric nephrology (Berlin, Germany) 29 (5):931. doi:10.1007/s00467-013-2700-8
100. Trautmann A, Schnaidt S, Lipska-Zietkiewicz BS, Bodria M, Ozaltin F, Emma F, Anarat A, Melk A, Azocar M, Oh J, Saeed B, Gheisari A, Caliskan S, Gellermann J, Higuita LMS, Jankauskiene A, Drozdz D, Mir S, Balat A, Szczepanska M, Paripovic D, Zurowska A, Bogdanovic R, Yilmaz A, Ranchin B, Baskin E, Erdogan O, Remuzzi G, Firszt-Adamczyk A, Kuzma-Mroczkowska E, Litwin M, Murer L, Tkaczyk M, Jardim H, Wasilewska A, Printza N, Fidan K, Simkova E, Borzecka H, Staude H, Hees K, Schaefer F (2017) Long-Term Outcome of Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome in Children. BioMed research international 28 (10):3055-3065. doi:10.1155/2017/175794010.1681/asn.2016101121
101. Buscher AK, Beck BB, Melk A, Hoefele J, Kranz B, Bamborschke D, Baig S, Lange-Sperandio B, Jungraithmayr T, Weber LT, Kemper MJ, Tonshoff B, Hoyer PF, Konrad M, Weber S (2016) Rapid Response to Cyclosporin A and Favorable Renal Outcome in Nongenetic Versus Genetic Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN 11 (2):245-253. doi:10.2215/cjn.07370715
102. Buscher AK, Kranz B, Buscher R, Hildebrandt F, Dworniczak B, Pennekamp P, Kuwertz-Broking E, Wingen AM, John U, Kemper M, Monnens L, Hoyer PF, Weber S, Konrad M (2010) Immunosuppression and renal outcome in congenital and pediatric steroid-resistant nephrotic syndrome. Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN 5 (11):2075-2084. doi:10.2215/cjn.01190210
103. Starr MC, Chang IJ, Finn LS, Sun A, Larson AA, Goebel J, Hanevold C, Thies J, Van Hove JLK, Hingorani SR, Lam C (2018) COQ2 nephropathy: a treatable cause of nephrotic syndrome in children. Pediatric nephrology (Berlin, Germany) 33 (7):1257-1261. doi:10.1007/s00467-018-3937-z
104. Eroglu FK, Ozaltin F, Gonc N, Nalcacioglu H, Ozcakar ZB, Yalnizoglu D, Gucer S, Orhan D, Eminoglu FT, Gocmen R, Alikasifoglu A, Topaloglu R, Duzova A (2018) Response to Early Coenzyme Q10 Supplementation Is not Sustained in CoQ10 Deficiency Caused by CoQ2 Mutation. Pediatr Neurol 88:71-74. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2018.07.008
105. Atmaca M, Gulhan B, Korkmaz E, Inozu M, Soylemezoglu O, Candan C, Bayazit AK, Elmaci AM, Parmaksiz G, Duzova A, Besbas N, Topaloglu R, Ozaltin F (2017) Follow-up results of patients with ADCK4 mutations and the efficacy of CoQ10 treatment. 32 (8):1369-1375. doi:10.1007/s00467-017-3634-3
106. Lieberman KV, Pavlova-Wolf A (2017) Adrenocorticotropic hormone therapy for the treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children and young adults: a systematic review of early clinical studies with contemporary relevance. Journal of nephrology 30 (1):35-44. doi:10.1007/s40620-016-0308-3
107. Awanami Y, Fukuda M, Nonaka Y, Takashima T, Matsumoto K, Yamasaki M, Miyazono M, Ikeda Y (2017) Successful treatment of a patient with refractory nephrotic syndrome with PCSK9 inhibitors: a case report. BMC nephrology 18 (1):221. doi:10.1186/s12882-017-0644-0
108. Suzuki H, Tsukamoto T, Muso E (2017) Rituximab-Resistant Nephrotic Syndrome With Successful Induction of Remission by Low-Density Lipoprotein Apheresis. Therapeutic apheresis and dialysis: official peer-reviewed journal of the International Society for Apheresis, the Japanese Society for Apheresis, the Japanese Society for Dialysis Therapy 21 (3):295-296. doi:10.1111/1744-9987.12561
109. Bockenhauer D (2013) Over- or underfill: not all nephrotic states are created equal. Pediatric nephrology (Berlin, Germany) 28 (8):1153-1156. doi:10.1007/s00467-013-2435-6
110. Cadnapaphornchai MA, Tkachenko O, Shchekochikhin D, Schrier RW (2014) The nephrotic syndrome: pathogenesis and treatment of edema formation and secondary complications. Pediatric nephrology (Berlin, Germany) 29 (7):1159-1167. doi:10.1007/s00467-013-2567-8
111. Schrier RW, Fassett RG (1998) A critique of the overfill hypothesis of sodium and water retention in the nephrotic syndrome. Kidney international 53 (5):1111-1117. doi:10.1046/j.1523-1755.1998.00864.x
112. Vande Walle JG, Donckerwolcke RA, Koomans HA (1999) Pathophysiology of edema formation in children with nephrotic syndrome not due to minimal change disease. Journal of the American Society of Nephrology: JASN 10 (2):323-331
113. Kapur G, Valentini RP, Imam AA, Mattoo TK (2009) Treatment of severe edema in children with nephrotic syndrome with diuretics alone--a prospective study. Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN 4 (5):907-913. doi:10.2215/cjn.04390808
114. Kapur G, Valentini RP, Imam AA, Mattoo TK (2009) Treatment of severe edema in children with nephrotic syndrome with diuretics alone--a prospective study. Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN 4 (5):907-913. doi:10.2215/cjn.04390808
115. Rheault MN, Zhang L, Selewski DT, Kallash M, Tran CL, Seamon M, Katsoufis C, Ashoor I, Hernandez J, Supe-Mar-

kovina K, D'Alessandri-Silva C, DeJesus-Gonzalez N, Vasylyeva TL, Formeck C, Woll C, Gbadegesin R, Geier P, Devarajan P, Carpenter SL, Kerlin BA, Smoyer WE (2015) AKI in Children Hospitalized with Nephrotic Syndrome. Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN 10 (12):2110-2118. doi:10.2215/cjn.06620615

116. Gupta S, Pepper RJ, Ashman N, Walsh SB (2018) Nephrotic Syndrome: Oedema Formation and Its Treatment With Diuretics. Frontiers in physiology 9:1868. doi:10.3389/fphys.2018.01868
117. Fallahzadeh MA, Dormanesh B, Fallahzadeh MK, Roozbeh J, Fallahzadeh MH, Sagheb MM (2017) Acetazolamide and Hydrochlorothiazide Followed by Furosemide Versus Furosemide and Hydrochlorothiazide Followed by Furosemide for the Treatment of Adults With Nephrotic Edema: A Randomized Trial. American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation 69 (3):420-427. doi:10.1053/j.ajkd.2016.10.022
118. Lemieux G, Beauchemin M, Gougoux A, Vinay P (1981) Treatment of nephrotic edema with bumetanide. Canadian Medical Association journal 125 (10):1111-1112, 1117
119. Garin EH (1987) A comparison of combinations of diuretics in nephrotic edema. American journal of diseases of children (1960) 141 (7):769-771. doi:10.1001/archpedi.1987.04460070071028
120. Mahdavinia S OH, Hoseini R, Shheikhvatan M (2016) Amiloride vs hydrochlorthiazide therapy in children with nephrotic syndrome: A clinical trial. International Journal of Children and Adolescents Vol. 2 (No. 3):29-31
121. Prandota J (1983) Pharmacokinetics of furosemide urinary elimination by nephrotic children. Pediatric research 17 (2):141-147. doi:10.1203/00006450-198302000-00012
122. Engle MA, Lewy JE, Lewy PR, Metcoff J (1978) The use of furosemide in the treatment of edema in infants and children. Pediatrics 62 (5):811-818
123. Fliser D, Zurbruggen I, Mutschler E, Bischoff I, Nussberger J, Franek E, Ritz E (1999) Coadministration of albumin and furosemide in patients with the nephrotic syndrome. Kidney international 55 (2):629-634. doi:10.1046/j.1523-1755.1999.00298.x
124. Dharmaraj R, Hari P, Bagga A (2009) Randomized crossover trial comparing albumin and frusemide infusions in nephrotic syndrome. Pediatric nephrology (Berlin, Germany) 24 (4):775-782. doi:10.1007/s00467-008-1062-0
125. Kitsios GD, Mascari P, Ettunsi R, Gray AW (2014) Co-administration of furosemide with albumin for overcoming diuretic resistance in patients with hypoalbuminemia: a meta-analysis. Journal of critical care 29 (2):253-259. doi:10.1016/j.jcrc.2013.10.004
126. Haws RM, Baum M (1993) Efficacy of albumin and diuretic therapy in children with nephrotic syndrome. Pediatrics 91 (6):1142-1146
127. Liumbruno GM, Bennardello F, Lattanzio A, Piccoli P, Rossettias G (2009) Recommendations for the use of albumin and immunoglobulins. Blood transfusion = Trasfusione del sangue 7 (3):216-234. doi:10.2450/2009.0094-09
128. Reid CJ, Marsh MJ, Murdoch IM, Clark G (1996) Nephrotic syndrome in childhood complicated by life threatening pulmonary oedema. BMJ (Clinical research ed) 312 (7022):36-38. doi:10.1136/bmj.312.7022.36
129. Rodrigo R, Bravo I, Pino M (1996) Proteinuria and albumin homeostasis in the nephrotic syndrome: effect of dietary protein. Nutr Rev 54(11 Pt 1):337-47. doi: 10.1111/j.1753-4887.1996.tb03800.x.
130. Sethna CB, Ng DK, Jiang S, Saland J, Warady BA, Furth S, Meyers KE (2019) Cardiovascular disease risk among children with focal segmental glomerulosclerosis: a report from the chronic kidney disease in children study. Pediatric nephrology (Berlin, Germany) 34 (8):1403-1412. doi:10.1007/s00467-019-04229-3
131. Ribeiro D, Zawadynski S, Pittet LF, Chevalley T, Girardin E, Parvex P (2015) Effect of glucocorticoids on growth and bone mineral density in children with nephrotic syndrome. European journal of pediatrics 174 (7):911-917. doi:10.1007/s00431-014-2479-z
132. Lee JM, Kronbichler A (2019) Review on long-term nonrenal complications of childhood nephrotic syndrome. Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics. doi:10.1111/apa.15035
133. KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in Children with CKD: 2008 update. Executive summary (2009). American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation 53 (3 Suppl 2):S11-104. doi:10.1053/j.ajkd.2008.11.017
134. McAlister L, Pugh P, Greenbaum L, Haffner D, Rees L, Anderson C, Desloovere A, Nelms C, Oosterveld M, Paglialonga F, Polderman N, Qizalbash L, Renken-Terhaerdt J, Tuokkola J, Warady B, Walle JV, Shaw V, Shroff R (2019) The dietary management of calcium and phosphate in children with CKD stages 2-5 and on dialysis-clinical practice recommendation from the Pediatric Renal Nutrition Taskforce. doi:10.1007/s00467-019-04370-z
135. Ljungberg P, Holmberg C, Jalanko H (1997) Infections in infants with congenital nephrosis of the Finnish type. Pediatric nephrology (Berlin, Germany) 11 (2):148-152. doi:10.1007/s004670050246
136. Karim MY (2018) Hypogammaglobulinemia. BMJ Best Practices (https://bestpractice.bmj.com) Mar 21, 2018
137. Minimal change nephrotic syndrome in children: deaths during the first 5 to 15 years' observation. Report of the International Study of Kidney Disease in Children (1984). Pediatrics 73 (4):497-501
138. Pasini A, Benetti E, Conti G, Ghio L, Lepore M, Massella L, Molino D, Peruzzi L, Emma F, Fede C, Trivelli A, Maringhini S, Materassi M, Messina G, Montini G, Murer L, Pecoraro C, Pennesi M (2017) The Italian Society for Pediatric Nephrology (SINePe) consensus document on the management of nephrotic syndrome in children: Part I – Diagnosis and treatment of the first episode and the first relapse. Italian journal of pediatrics 43 (1):41. doi:10.1186/s13052-017-0356-x
139. Nuorti JP, Whitney CG (2010) Prevention of pneumococcal disease among infants and children – use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine – recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports 59 (Rr-11):1-18

140. Gipson DS, Massengill SF, Yao L, Nagaraj S, Smoyer WE, Mahan JD, Wigfall D, Miles P, Powell L, Lin JJ, Trachtman H, Greenbaum LA (2009) Management of childhood onset nephrotic syndrome. Pediatrics 124 (2):747-757. doi:10.1542/peds.2008-1559
141. Wu HM, Tang JL, Cao L, Sha ZH, Li Y (2012) Interventions for preventing infection in nephrotic syndrome. The Cochrane database of systematic reviews (4):Cd003964. doi:10.1002/14651858.CD003964.pub3
142. Bagga A (2008) Revised guidelines for management of steroid-sensitive nephrotic syndrome. Indian journal of nephrology 18 (1):31-39. doi:10.4103/0971-4065.4128
143. Uncu N, Bulbul M, Yildiz N, Noyan A, Kosan C, Kavukcu S, Caliskan S, Gunduz Z, Besbas N, Gur Guven A (2010) Primary peritonitis in children with nephrotic syndrome: results of a 5-year multicenter study. European journal of pediatrics 169 (1):73-76. doi:10.1007/s00431-009-0989-x
144. Gorensek MJ, Lebel MH, Nelson JD (1988) Peritonitis in children with nephrotic syndrome. Pediatrics 81 (6):849-856
145. Krensky AM, Ingelfinger JR, Grupe WE (1982) Peritonitis in childhood nephrotic syndrome: 1970-1980. American journal of diseases of children 136 (8):732-736. doi:10.1001/archpedi.1982.03970440076023
146. Gulati S, Kher V, Arora P, Gupta S, Kale S (1996) Urinary tract infection in nephrotic syndrome. The Pediatric infectious disease journal 15 (3):237-240. doi:10.1097/00006454-199603000-00012
147. McIntyre P, Craig JC (1998) Prevention of serious bacterial infection in children with nephrotic syndrome. Journal of paediatrics and child health 34 (4):314-317. doi:10.1046/j.1440-1754.1998.00232.x
148. HHS (2016) HHS Panel on Opportunistic Infections in HIV-Exposed and HIV-Infected Children.Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Exposed and HIV-Infected Children. Department of Health and Human Services Available at http://aidsinfonihgov/contentfiles/lvguidelines/oi_guidelines_pediatricspdf Accessed 2016
149. HHS (2017) HHS Panel on Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-infected Adults and Adolescents: Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Available at http://aidsinfonihgov/contentfiles/lvguidelines/adult_oipdf Accessed 2017
150. FDA approval of an extended period for administering VariZIG for postexposure prophylaxis of varicella (2012). MMWR Morbidity and mortality weekly report 61 (12):212
151. Updated recommendations for use of VariZIG--United States, 2013 (2013). MMWR Morbidity and mortality weekly report 62 (28):574-576
152. Administration FaD (2012) FDA approves VariZIG for reducing chickenpox symptoms. Silver Spring, MD: Food and Drug Administration 2012
153. Marin M, Guris D, Chaves SS, Schmid S, Seward JF (2007) Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports 56 (Rr-4):1-40
154. Levin MJ, Duchon JM, Swamy GK, Gershon AA (2019) Varicella zoster immune globulin (VARIZIG) administration up to 10 days after varicella exposure in pregnant women, immunocompromised participants, and infants: Varicella outcomes and safety results from a large, open-label, expanded-access program. PloS one 14 (7):e0217749. doi:10.1371/journal.pone.0217749
155. Lin TY, Huang YC, Ning HC, Hsueh C (1997) Oral acyclovir prophylaxis of varicella after intimate contact. The Pediatric infectious disease journal 16 (12):1162-1165. doi:10.1097/00006454-199712000-00012
156. Asano Y, Yoshikawa T, Suga S, Kobayashi I, Nakashima T, Yazaki T, Ozaki T, Yamada A, Imanishi J (1993) Postexposure prophylaxis of varicella in family contact by oral acyclovir. Pediatrics 92 (2):219-222
157. Goldstein SL, Somers MJ, Lande MB, Brewer ED, Jabs KL (2000) Acyclovir prophylaxis of varicella in children with renal disease receiving steroids. Pediatric nephrology (Berlin, Germany) 14 (4):305-308. doi:10.1007/s00467005076
158. Kerlin BA, Haworth K, Smoyer WE (2014) Venous thromboembolism in pediatric nephrotic syndrome. Pediatric nephrology (Berlin, Germany) 29 (6):989-997. doi:10.1007/s00467-013-2525-5
159. Andrew M, Brooker LA (1996) Hemostatic complications in renal disorders of the young. Pediatric nephrology (Berlin, Germany) 10 (1):88-99. doi:10.1007/bf00863459
160. Lilova MI, Velkovski IG, Topalov IB (2000) Thromboembolic complications in children with nephrotic syndrome in Bulgaria (1974-1996). Pediatric nephrology (Berlin, Germany) 15 (1-2):74-78. doi:10.1007/s004679900253
161. Carpenter SL, Goldman J, Sherman AK, Selewski DT, Kallash M, Tran CL, Seamon M, Katsoufis C, Ashoor I, Hernandez J, Supe-Markovina K, D'Alessandri-Silva C, DeJesus-Gonzalez N, Vasylyeva TL, Formeck C, Woll C, Gbadegesin R, Geier P, Devarajan P, Smoyer WE, Kerlin BA, Rheault MN (2019) Association of infections and venous thromboembolism in hospitalized children with nephrotic syndrome. 34 (2):261-267. doi:10.1007/s00467-018-4072-6
162. Agrawal S, Zaritsky JJ, Fornoni A, Smoyer WE (2018) Dyslipidaemia in nephrotic syndrome: mechanisms and treatment. Nature reviews Nephrology 14 (1):57-70. doi:10.1038/nrneph.2017.155
163. Kong X, Yuan H, Fan J, Li Z, Wu T, Jiang L (2013) Lipid-lowering agents for nephrotic syndrome. The Cochrane database of systematic reviews (12):Cd005425. doi:10.1002/14651858.CD005425.pub2
164. Suryawanshi SP, Das B, Patnaik AN (2011) Myocardial infarction in children: Two interesting cases. Annals of pediatric cardiology 4 (1):81-83. doi:10.4103/0974-2069.79633
165. Silva JM, Oliveira EA, Marino VS, Oliveira JS, Torres RM, Ribeiro AL, Simal CJ, Ribeiro MC (2002) Premature acute myocardial infarction in a child with nephrotic syndrome. Pediatric nephrology (Berlin, Germany) 17 (3):169-172. doi:10.1007/s00467-001-0793-y
166. Hari P, Khandelwal P, Smoyer WE (2019) Dyslipid-

emia and cardiovascular health in childhood nephrotic syndrome. Pediatric nephrology (Berlin, Germany). doi:10.1007/s00467-019-04301-y
167. Coleman JE, Watson AR (1996) Hyperlipidaemia, diet and simvastatin therapy in steroid-resistant nephrotic syndrome of childhood. Pediatric nephrology (Berlin, Germany) 10 (2):171-174. doi:10.1007/bf00862065
168. Sanjad SA, al-Abbad A, al-Shorafa S (1997) Management of hyperlipidemia in children with refractory nephrotic syndrome: the effect of statin therapy. The Journal of pediatrics 130 (3):470-474. doi:10.1016/s0022-3476(97)70213-0
169. Hari P, Khandelwal P, Satpathy A, Hari S, Thergaonkar R, Lakshmy R, Sinha A, Bagga A (2018) Effect of atorvastatin on dyslipidemia and carotid intima-media thickness in children with refractory nephrotic syndrome: a randomized controlled trial. Pediatric nephrology (Berlin, Germany) 33 (12):2299-2309. doi:10.1007/s00467-018-4036-x
170. Nishi S, Ubara Y, Utsunomiya Y, Okada K, Obata Y, Kai H, Kiyomoto H, Goto S, Konta T, Sasatomi Y, Sato Y, Nishino T, Tsuruya K, Furuichi K, Hoshino J, Watanabe Y, Kimura K, Matsuo S (2016) Evidence-based clinical practice guidelines for nephrotic syndrome 2014. Clinical and experimental nephrology 20 (3):342-370. doi:10.1007/s10157-015-1216-x
171. Alon U, Chan JC (1984) Calcium and vitamin D homeostasis in the nephrotic syndrome: current status. Nephron 36 (1):1-4. doi:10.1159/000183106
172. Selewski DT, Chen A, Shatat IF, Pais P, Greenbaum LA, Geier P, Nelson RD, Kiessling SG, Brophy PD, Quiroga A, Seifert ME, Straatmann CE, Mahan JD, Ferris ME, Troost JP, Gipson DS (2016) Vitamin D in incident nephrotic syndrome: a Midwest Pediatric Nephrology Consortium study. Pediatric nephrology (Berlin, Germany) 31 (3):465-472. doi:10.1007/s00467-015-3236-x
173. Denburg MR (2016) Skeletal manifestations of renal disease in childhood. Current opinion in nephrology and hypertension 25 (4):292-300. doi:10.1097/mnh.0000000000000233
174. Singh DN, Krishnamurthy S, Kamalanathan SK, Harichandrakumar KT, Sivamurukan P (2018) Three-monthly bolus vitamin D supplements (1000 vs 400 IU/day) for prevention of bone loss in children with difficult-to-treat nephrotic syndrome: a randomised clinical trial. Paediatrics and international child health 38 (4):251-260. doi:10.1080/20469047.2018.1505589
175. Shroff R, Wan M, Nagler EV, Bakkaloglu S, Cozzolino M, Bacchetta J, Edefonti A, Stefanidis CJ, Vande Walle J, Ariceta G, Klaus G, Haffner D, Schmitt CP (2017) Clinical practice recommendations for treatment with active vitamin D analogues in children with chronic kidney disease Stages 2-5 and on dialysis. Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association – European Renal Association 32 (7):1114-1127. doi:10.1093/ndt/gfx080
176. Ito S, Kano K, Ando T, Ichimura T (1994) Thyroid function in children with nephrotic syndrome. Pediatric nephrology (Berlin, Germany) 8 (4):412-415. doi:10.1007/bf00856516
177. Dagan A, Cleper R, Krause I, Blumenthal D, Davidovits M (2012) Hypothyroidism in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association – European Renal Association 27 (6):2171-2175. doi:10.1093/ndt/gfr665
178. Kapoor K, Saha A, Dubey NK, Goyal P, Suresh CP, Batra V, Upadhayay AD (2014) Subclinical non-autoimmune hypothyroidism in children with steroid resistant nephrotic syndrome. Clinical and experimental nephrology 18 (1):113-117. doi:10.1007/s10157-013-0800-1
179. Sharma S, Dabla PK, Kumar M (2015) Evaluation of Thyroid Hormone Status in Children with Steroid Resistant Nephrotic Syndrome: A North India Study. Endocrine, metabolic & immune disorders drug targets 15 (4):321-324
180. Vigone MC, Capalbo D, Weber G, Salerno M (2018) Mild Hypothyroidism in Childhood: Who, When, and How Should Be Treated? Journal of the Endocrine Society 2 (9):1024-1039. doi:10.1210/js.2017-00471
181. Salerno M, Capalbo D, Cerbone M, De Luca F (2016) Subclinical hypothyroidism in childhood – current knowledge and open issues. Nature reviews Endocrinology 12 (12):734-746. doi:10.1038/nrendo.2016.100
182. Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK, Dillon MJ, Ferreira I, Invitti C, Kuznetsova T, Laurent S, Mancia G, Morales-Olivas F, Rascher W, Redon J, Schaefer F, Seeman T, Stergiou G, Wuhl E, Zanchetti A (2009) Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. Journal of hypertension 27 (9):1719-1742. doi:10.1097/HJH.0b013e32832f4f6b
183. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, Dominiczak A, Erdine S, Hirth A, Invitti C, Litwin M, Mancia G, Pall D, Rascher W, Redon J, Schaefer F, Seeman T, Sinha M, Stabouli S, Webb NJ, Wuhl E, Zanchetti A (2016) 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. Journal of hypertension 34 (10):1887-1920. doi:10.1097/hjh.0000000000001039
184. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, Fukagawa M, Herzog CA, McCann L, Moe SM, Shroff R, Tonelli MA, Toussaint ND, Vervloet MG, Leonard MB (2017) Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what's changed and why it matters. Kidney international 92 (1):26-36. doi:10.1016/j.kint.2017.04.006
185. Hamasaki Y, Yoshikawa N, Hattori S, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, Matsuyama T, Ishikura K, Yata N, Kaneko T, Honda M (2009) Cyclosporine and steroid therapy in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. Pediatric nephrology (Berlin, Germany) 24 (11):2177-2185. doi:10.1007/s00467-009-1264-0
186. Prasad N, Manjunath R, Rangaswamy D, Jaiswal A, Agarwal V, Bhadauria D, Kaul A, Sharma R, Gupta A (2018) Efficacy and Safety of Cyclosporine versus Tacrolimus in Steroid and Cyclophosphamide Resistant Nephrotic Syndrome: A Prospective Study. Indian journal of nephrology 28 (1):46-52. doi:10.4103/ijn.IJN_240_16
187. Montane B, Abitbol C, Chandar J, Strauss J, Zilleruelo G (2003) Novel therapy of focal glomerulosclerosis with mycophenolate and angiotensin blockade. Pediatric nephrology (Berlin, Germany) 18 (8):772-777. doi:10.1007/s00467-003-1174-5

188. Feltran LS, Varela P, Silva ED, Veronez CL, Franco MC, Filho AP, Camargo MF, Koch Nogueira PC, Pesquero JB (2017) Targeted Next-Generation Sequencing in Brazilian Children With Nephrotic Syndrome Submitted to Renal Transplant. Transplantation 101 (12):2905-2912. doi:10.1097/tp.0000000000001846
189. Ding WY, Koziell A, McCarthy HJ, Bierzynska A, Bhagavatula MK, Dudley JA, Inward CD, Coward RJ, Tizard J, Reid C, Antignac C, Boyer O, Saleem MA (2014) Initial steroid sensitivity in children with steroid-resistant nephrotic syndrome predicts post-transplant recurrence. Journal of the American Society of Nephrology: JASN 25 (6):1342-1348. doi:10.1681/asn.2013080852
190. Kim SJ, Ha J, Jung IM, Ahn MS, Kim M, Lee HS, Cheong HI, Choi Y (2001) Recurrent focal segmental glomerulosclerosis following renal transplantation in Korean pediatric patients. Pediatric transplantation 5 (2):105-111
191. Francis A, Didsbury M, McCarthy H, Kara T (2018) Treatment of recurrent focal segmental glomerulosclerosis post-kidney transplantation in Australian and New Zealand children: A retrospective cohort study. Pediatric transplantation 22 (5):e13185. doi:10.1111/petr.13185
192. Briganti EM, Russ GR, McNeil JJ, Atkins RC, Chadban SJ (2002) Risk of renal allograft loss from recurrent glomerulonephritis. The New England journal of medicine 347 (2):103-109. doi:10.1056/NEJMoa013036
193. Lentine KL, Kasiske BL, Levey AS, Adams PL, Alberu J, Bakr MA, Gallon L, Garvey CA, Guleria S, Li PK, Segev DL, Taler SJ, Tanabe K, Wright L, Zeier MG, Cheung M, Garg AX (2017) KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Care of Living Kidney Donors. Transplantation 101 (8S Suppl 1):S1-s109. doi:10.1097/tp.0000000000001769
194. Andrews PA, Burnapp L, Manas D, Bradley JA, Dudley C (2012) Summary of the British Transplantation Society/Renal Association U.K. guidelines for living donor kidney transplantation. Transplantation 93 (7):666-673. doi:10.1097/TP.0b013e318247a7b7
195. Gross O, Weber M, Fries JW, Muller GA (2009) Living donor kidney transplantation from relatives with mild urinary abnormalities in Alport syndrome: long-term risk, benefit and outcome. Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association – European Renal Association 24 (5):1626-1630. doi:10.1093/ndt/gfn635
196. Hildebrandt F, Heeringa SF (2009) Specific podocin mutations determine age of onset of nephrotic syndrome all the way into adult life. Kidney international 75 (7):669-671. doi:10.1038/ki.2008.693
197. Straner P, Balogh E, Schay G, Arrondel C, Miko A, L'Aune G, Benmerah A, Perczel A, D KM, Antignac C, Mollet G, Tory K (2018) C-terminal oligomerization of podocin mediates interallelic interactions. Biochimica et biophysica acta Molecular basis of disease 1864 (7):2448-2457. doi:10.1016/j.bbadis.2018.04.008
198. Trachtman R, Sran SS, Trachtman H (2015) Recurrent focal segmental glomerulosclerosis after kidney transplantation. Pediatric nephrology (Berlin, Germany) 30 (10):1793-1802. doi:10.1007/s00467-015-3062-1
199. Striegel JE, Sibley RK, Fryd DS, Mauer SM (1986) Recurrence of focal segmental sclerosis in children following renal transplantation. Kidney international Supplement 19:S44-50
200. Lee SE, Min SI, Kim YS, Ha J, Ha IS, Cheong HI, Kim SJ, Choi Y, Kang HG (2014) Recurrence of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis after kidney transplantation: experience of a Korean tertiary center. Pediatric transplantation 18 (4):369-376. doi:10.1111/petr.12257
201. Donckerwolcke RA, Broyer M, Brunner FP, Brynger H, Jacobs C, Kramer P, Selwood NH, Wing AJ (1983) Combined report on regular dialysis and transplantation of children in Europe, XI, 1981. Proceedings of the European Dialysis and Transplant Association European Dialysis and Transplant Association 19:61-91
202. Cameron JS, Senguttuvan P, Hartley B, Rigden SP, Chantler C, Koffman G, Williams DG, Ogg CS (1989) Focal segmental glomerulosclerosis in fifty-nine renal allografts from a single centre; analysis of risk factors for recurrence. Transplantation proceedings 21 (1 Pt 2):2117-2118
203. Moroni G, Gallelli B, Quaglini S, Banfi G, Montagnino G, Messa P (2010) Long-term outcome of renal transplantation in adults with focal segmental glomerulosclerosis. Transplant international: official journal of the European Society for Organ Transplantation 23 (2):208-216. doi:10.1111/j.1432-2277.2009.00977.x
204. Newstead CG (2003) Recurrent disease in renal transplants. Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association – European Renal Association 18 Suppl 6:vi68-74. doi:10.1093/ndt/gfg1068
205. Garrouste C, Canaud G, Buchler M, Rivalan J, Colosio C, Martinez F, Aniort J, Dudreuilh C, Pereira B, Caillard S, Philipponnet C, Anglicheau D, Heng AE (2017) Rituximab for Recurrence of Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis After Kidney Transplantation: Clinical Outcomes. Transplantation 101 (3):649-656. doi:10.1097/tp.0000000000001160
206. Kashgary A, Sontrop JM, Li L, Al-Jaishi AA, Habibullah ZN, Alsolaimani R, Clark WF (2016) The role of plasma exchange in treating post-transplant focal segmental glomerulosclerosis: A systematic review and meta-analysis of 77 case-reports and case-series. BMC nephrology 17 (1):104. doi:10.1186/s12882-016-0322-7
207. Sener A, Bella AJ, Nguan C, Luke PP, House AA (2009) Focal segmental glomerular sclerosis in renal transplant recipients: predicting early disease recurrence may prolong allograft function. Clinical transplantation 23 (1):96-100. doi:10.1111/j.1399-0012.2008.00908.x
208. Fencl F, Vondrak K, Rosik T, Zieg J, Chadimova M, Hacek J, Dusek J, Seeman T (2016) Recurrence of nephrotic proteinuria in children with focal segmental glomerulosclerosis: early treatment with plasmapheresis and immunoadsorption should be associated with better prognosis. Minerva pediatrica 68 (5):348-354
209. Ingulli E, Tejani A (1991) Incidence, treatment, and outcome of recurrent focal segmental glomerulosclerosis posttransplantation in 42 allografts in children--a single-center experience. Transplantation 51 (2):401-405. doi:10.1097/00007890-199102000-00025

210. Staeck O, Halleck F, Budde K, Khadzhynov D (2017) Long-Term Outcomes of Kidney Transplant Recipients With Primary Idiopathic Focal Segmental Glomerulosclerosis. Transplantation proceedings 49 (10):2256-2259. doi:10.1016/j.transproceed.2017.10.001
211. Francis A, Trnka P, McTaggart SJ (2016) Long-Term Outcome of Kidney Transplantation in Recipients with Focal Segmental Glomerulosclerosis. Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN 11 (11):2041-2046. doi:10.2215/cjn.03060316
212. Tejani A, Stablein DH (1992) Recurrence of focal segmental glomerulosclerosis posttransplantation: a special report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. Journal of the American Society of Nephrology: JASN 2 (12 Suppl):S258-263
213. Allen PJ, Chadban SJ, Craig JC, Lim WH, Allen RDM, Clayton PA, Teixeira-Pinto A, Wong G (2017) Recurrent glomerulonephritis after kidney transplantation: risk factors and allograft outcomes. Kidney international 92 (2):461-469. doi:10.1016/j.kint.2017.03.015
214. Abbott KC, Sawyers ES, Oliver JD, 3rd, Ko CW, Kirk AD, Welch PG, Peters TG, Agodoa LY (2001) Graft loss due to recurrent focal segmental glomerulosclerosis in renal transplant recipients in the United States. American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation 37 (2):366-373. doi:10.1053/ajkd.2001.21311
215. Meyer TN, Thaiss F, Stahl RA (2007) Immunoadsorbtion and rituximab therapy in a second living-related kidney transplant patient with recurrent focal segmental glomerulosclerosis. Transplant international: official journal of the European Society for Organ Transplantation 20 (12):1066-1071. doi:10.1111/j.1432-2277.2007.00562.x
216. Gohh RY, Yango AF, Morrissey PE, Monaco AP, Gautam A, Sharma M, McCarthy ET, Savin VJ (2005) Preemptive plasmapheresis and recurrence of FSGS in high-risk renal transplant recipients. American journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons 5 (12):2907-2912. doi:10.1111/j.1600-6143.2005.01112.x
217. Audard V, Kamar N, Sahali D, Cardeau-Desangles I, Homs S, Remy P, Aouizerate J, Matignon M, Rostaing L, Lang P, Grimbert P (2012) Rituximab therapy prevents focal and segmental glomerulosclerosis recurrence after a second renal transplantation. Transplant international: official journal of the European Society for Organ Transplantation 25 (5):e62-66. doi:10.1111/j.1432-2277.2012.01462.x
218. Cleper R, Krause I, Bar Nathan N, Mor M, Dagan A, Weissman I, Frishberg Y, Rachamimov R, Mor E, Davidovits M (2016) Focal segmental glomerulosclerosis in pediatric kidney transplantation: 30 years' experience. Clinical transplantation 30 (10):1324-1331. doi:10.1111/ctr.12825
219. Kim EM, Striegel J, Kim Y, Matas AJ, Najarian JS, Mauer SM (1994) Recurrence of steroid-resistant nephrotic syndrome in kidney transplants is associated with increased acute renal failure and acute rejection. Kidney international 45 (5):1440-1445. doi:10.1038/ki.1994.188
220. Pelletier JH, Kumar KR, Engen R, Bensimhon A, Varner JD, Rheault MN, Srivastava T, Straatmann C, Silva C, Davis TK, Wenderfer SE, Gibson K, Selewski D, Barcia J, Weng P, Licht C, Jawa N, Kallash M, Foreman JW, Wigfall DR, Chua AN, Chambers E, Hornik CP, Brewer ED, Nagaraj SK, Greenbaum LA, Gbadegesin RA (2018) Recurrence of nephrotic syndrome following kidney transplantation is associated with initial native kidney biopsy findings. Pediatric nephrology (Berlin, Germany) 33 (10):1773-1780. doi:10.1007/s00467-018-3994-3
221. Pardon A, Audard V, Caillard S, Moulin B, Desvaux D, Bentaarit B, Remy P, Sahali D, Roudot-Thoraval F, Lang P, Grimbert P (2006) Risk factors and outcome of focal and segmental glomerulosclerosis recurrence in adult renal transplant recipients. Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association – European Renal Association 21 (4):1053-1059. doi:10.1093/ndt/gfk005
222. Myslak M, Amer H, Morales P, Fidler ME, Gloor JM, Larson TS, Stegall MD, Cosio FG (2006) Interpreting post-transplant proteinuria in patients with proteinuria pre-transplant. American journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons 6 (7):1660-1665. doi:10.1111/j.1600-6143.2006.01361.x
223. Araya CE, Dharnidharka VR (2011) The factors that may predict response to rituximab therapy in recurrent focal segmental glomerulosclerosis: a systematic review. Journal of transplantation 2011:374213. doi:10.1155/2011/374213

Дата получения статьи: 17.07.2020
Дата принятия к печати: 18.07.2020
Submitted: 17.07.2020
Accepted: 18.07.2020