

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

Pediatric Nephrology
<https://doi.org/10.1007/s00467-020-04519-1>

GUIDELINES



IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome

Agnes Trautmann¹ · Marina Vivarelli² · Susan Samuel³ · Debbie Gipson⁴ · Aditi Sinha⁵ · Franz Schaefer¹ · Ng Kar Hui⁶ · Olivia Boyer^{7,8} · Moin A Saleem⁹ · Luciana Feltran¹⁰ · Janina Müller-Deile¹¹ · Jan Ulrich Becker¹² · Francisco Cano¹³ · Hong Xu¹⁴ · Yam Ngo Lim¹⁵ · William Smoyer¹⁶ · Ifeoma Anochie¹⁷ · Koichi Nakanishi¹⁸ · Elisabeth Hodson¹⁹ · Dieter Haffner^{20,21,22} · on behalf of the International Pediatric Nephrology Association

Received: 21 December 2019 / Revised: 7 February 2020 / Accepted: 21 February 2020
© The Author(s) 2020

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.

Keywords Steroid-resistant nephrotic syndrome · Children · Chronic kidney disease · Genetics · Outcome · Pediatrics · Immunosuppressive treatment

Translated by:

Larisa Prikhodina: Research & Clinical Institute for Pediatrics n.a. acad. YE Veltishev, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia. LPrikhodina@yahoo.com

Elena Levtchenko: University Hospitals Leuven & KU Leuven, Leuven, Belgium.

elena.levtchenko@uzleuven.be

On July 1st, 2020

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.* 2020 May 7. doi: 10.1007/s00467-020-04519-1.

IPNA клинические практические рекомендации для диагностики и лечения детей со стероид-резистентным нефротическим синдромом

Агнес Траутманн¹, Марина Виварелли², Сьюзан Самуэль³, Дебби Джипсон⁴, Адити Синха⁵, Франц Шафер¹, Нг Кар Хуи⁶, Оливия Бойер^{7,8}, Мойн А Салим⁹, Луциана Фельтран¹⁰, Янина Мюллер-Дайле¹¹, Ян Ульрих Беккер¹², Франциско Кано¹³, Хонг Сю¹⁴, Ям Нго Лим¹⁵, Уильям Смойер¹⁶, Ифеома Аночи¹⁷, Коичи Наканиси¹⁸, Элизабет Ходсон¹⁹, 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 Фудань, 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

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

Контакты для переписки: Дитер Хаффнер,

доктор медицины, отделение детских заболеваний почек, печени и метаболизма, педиатрический научно-исследовательский центр, Ганноверская медицинская школа, Карл-Нойберг-Str. 1, 30625 Ганновер, Германия. Тел: +49 511 532 3212; Факс: +49 511 532 3911 Email: Haffner.Dieter@mh-hannover.de

Дополнительный материал (Electronic supplementary material):

<https://link.springer.com/article/10.1007/s00467-020-04519-1#Sec106>

Переводчики (по поручению IPNA): Лариса Приходина¹, Елена Левченко²

¹ Научно-исследовательский клинический институт имени академика Ю.Е. Вельтищева, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия

² Отделение педиатрии и педиатрической нефрологии, Университетская Больница Gasthuisberg, Левен, Бельгия

Дата перевода: 1 July 2020

Резюме

Идиопатический нефротический синдром ежегодно отмечается 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 ремиссии 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), сформулировала рекомендации и официально классифицировала их на консенсусном совещании с участием представителей пациентов и диетолога, выступавшего в качестве внешнего консультанта, а также группы детских нефрологов, участвующих в голосовании.

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

Введение

Идиопатический нефротический синдром (НС), характеризующийся выраженной протеинурией, гипоальбуминемией и/или наличием отеков [1, 2], отмечается приблизительно у 1-3 детей на 100 000 детской популяции в возрасте до 16 лет [3-5]. Приблизительно в 85% случаев наблюдается полная ремиссия протеинурии после ежедневного приема перорального преднизолона/преднизона в стандартных дозах [6]. У пациентов, не достигших ремиссии после 4-6 недель лечения, имеет место стероид-резистентный НС (СРНС) [7]. Длительность терапии преднизолоном/преднизона, 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 подтверждения СРНС [6].

У 10-30% пациентов с несемейным СРНС могут быть обнаружены мутации в подоцито-ассоциированных генах, а в остальных случаях предполагается наличие неопределенных циркулирующих факторов [8-10]. Основными гистопатологическими типами СРНС, являются фокальный и сегментарный гломерулосклероз (ФСГС), болезнь минимальных изменений (БМИ), диффузный мезангиальный склероз. У пациентов с негенетическими формами СРНС 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 ремиссии при использовании иммуносупрессивной терапии, и осложнениями, включающими медикаментозную токсичность, инфекции, тромбозы, а также прогрессирование в ХБП 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 KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) клинических практических рекомендаций по гломерулонефриту [6]. Поэтому в декабре 2018 г. Международная ассоциация педиатрической нефрологии (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) 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 патологоанатом. 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 членами основной группы в локальной родительской ассоциации, 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 в ведении СРНС у детей. Членам группы по голосованию был направлен электронный опросник с просьбой указать уровень согласия по 5-балльной шкале (категорически не согласен, не

согласен, ни согласен/ ни несогласен, согласен, полностью согласен) (метод Дельфи). В отношении положений, по которым не был достигнут 70%-й уровень консенсуса, рекомендации были переоценены и изменены основной группой, а затем вновь рассмотрены 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; *Интервенция 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 побочных эффектов терапии).

Поиск литературы

В базе данных PubMed был произведен поиск исследований, опубликованных до 15 сентября 2019 года; все систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), проспективные неконтролируемые исследования, наблюдательные исследования, а также исследования регистров по диагностике и лечению детей со СРНС, опубликованных на английском языке. Мета-анализ РКИ с использованием коэффициентов риска, по возможности, приводился из обновленного систематического обзора Кокрейн, посвященного интервенциям 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 классификации

Мы использовали систему классификации Американской академии педиатрии (рис. 1; [15, 16]). Качество доказательств было оценено по уровням: Высокий (А), Умеренный (В), Низкий (С), 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 терапевтических мер и параметров безопасности. Сила рекомендации была оценена как сильная, умеренная, слабая или на собственное усмотрение (когда рекомендация не может быть определена).

Рисунок 1.

Совокупное качество доказательств	Преобладание пользы или вреда	Пользы или вред сбалансированы
Уровень А • Меры: проведенные исследования с хорошим дизайном, мета-анализы на подходящих популяциях • Диагнозы: независимые исследования «золотого стандарта» на подходящих популяциях	Сильная рекомендация	Слабая рекомендация (основана на балансе пользы или вреда)
Уровень В • Диагностические исследования с незначительными ограничениями, последовательные выводы из нескольких обсервационных исследований		
Уровень С • Одно или несколько обсервационных исследований или несколько исследований с противоречивыми выводами или большими ограничениями	Умеренная рекомендация	
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 Х • Исключительная ситуация, когда валидирующие исследования не могут быть выполнены и явно преобладание пользы или вреда	Сильная рекомендация Умеренная рекомендация	

Таблица для классификации уровня доказательств и определения силы рекомендаций, используемая в настоящее время Американской Академией Педиатрии. Воспроизводится с разрешения [15].

Ограничения процесса разработки рекомендаций

СРНС является редким заболеванием с небольшим количеством проведенных РКИ на немногочисленных выборках пациентов низкого методологического качества, поэтому большинство рекомендаций являются слабыми или умеренными по уровню доказательности. 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 24-часовой суточной пробе мочи, по крайней мере, один раз перед тем, как определить СРНС у пациента и/или начать альтернативную иммуносупрессию. Мы предлагаем использовать это базовое значение для оценки последующего ответа (уровень А, настоятельная рекомендация).
- Мы предлагаем использовать определения, приведенные в таблице 1, для диагностики и лечения СРНС (уровень В, умеренная рекомендация).

- Мы предлагаем использовать "период подтверждения", т.е. период времени между 4 и 6 неделями с момента начала терапии пероральным преднизолоном/преднизоном в стандартных дозах для оценки реакции на дальнейшее лечение глюкокортикостероидами и инициирования ингибиторов РААС (уровень С, сильная рекомендация). Мы также рекомендуем провести генетическое тестирование 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).

Таблица 1.

Определения нефротического синдрома у детей

Термин	Определение
Протеинурия нефротического уровня	Соотношение белка к креатинину ≥ 200 мг/ммоль (2 мг/мг) в первой утренней порции мочи или в 24-часовой суточной моче ≥ 1000 мг/м ² /сутки, соответствующий 3+ или 4+ по тест-полоскам мочи.
Нефротический синдром	Протеинурия нефротического уровня и либо гипоальбуминемия (альбумин крови <30 г/л), либо отеки, если уровень альбумина в крови недоступен.
Стероид-чувствительный нефротический синдром	Полная ремиссия в течение 4-х недель после перорального приема преднизолона или преднизона в стандартной дозе (60 мг/м ² /сутки или 2 мг/кг/сутки, максимум 60 мг/сутки).
СРНС	Отсутствие полной ремиссии в течение 4-х недель терапии преднизолоном или преднизоном в стандартной дозе.
Период подтверждения СРНС	Период времени между 4-й до 6-й неделями от начала стероидной терапии пероральным преднизолоном или преднизоном, в течение которого устанавливается ответ на последующий пероральный прием преднизолона или преднизона и/или внутривенные пульсы метилпреднизолона и прием <i>per os</i> 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 СРНС.
Полная ремиссия	Соотношение белка к креатинину (в первой утренней порции мочи или суточном 24-часовом анализе мочи) ≤ 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 суточном 24-часовом анализе мочи) >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 $\geq 3+$ в течение 3-х дней подряд, или соотношение белка к креатинину ≥ 200 мг/ммоль (2 мг/мг) в первой утренней порции мочи, с или без 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 после 12 месяцев терапии двумя различными иммуносупрессивными препаратами в стандартных дозах (см. текст).
Вторичная стероидная 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 увеличения соотношения белка к креатинину ≥ 100 мг/ммоль (1 мг/мг) у пациента с сохраняющейся протеинурией во время проведения трансплантации при отсутствии других очевидных причин.

Доказательства и обоснования

Оценка протеинурии

Традиционное определение НС у детей - протеинурия >40 мг/ч/м² или ≥ 1000 мг/м²/сутки или соотношение белка к креатинину мочи ≥ 200 мг/ммоль (2 мг/мг) или 3+ на тест-полосках в моче плюс либо гипоальбуминемия (<30 г/л), либо отеки [17]. Анализ протеинурии по тест-полоскам полезен 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 первой утренней порции мочи, или 24-часовом суточном сборе мочи после лечения в течение >4 недель с полной дозой перорального преднизолона/преднизона. Для снижения 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 24-часовой 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/м²/сутки или 2 мг/кг/сутки (максимум 60 мг/сутки) в течение 4-6 недель, затем 40 мг/м² или 1,5 мг/кг через день альтернирующим курсом в течение еще 4-6 недель. После первых 4 недель приема полной дозы перорального преднизолона/преднизона ребенок может достичь полной ремиссии (соотношение белка к креатинину мочи ≤ 20 мг/ммоль (0,2 мг/мг) или отрицательного или следового белка в моче в 3-х и более тест-полосках подряд), что подтверждает стероид-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 или без 3-х пульсов метилпреднизолона (500 мг/м² или 15 мг/кг), а также ингибиторов РААС (рис. 2). Если полная ремиссия достигается к 6-й недели 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-генетическое исследование (при наличии) как можно скорее, в идеале в течение 2-х недельного периода подтверждения. В случае отсутствия генетических результатов в конце периода подтверждения мы предлагаем начать иммуносупрессивную 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 внутривенно или перорально циклофосфамидом (ЦФ) (смотри ниже). Подробная информация о доказательствах и обосновании этих определений приводится в дополнительном материале.

Определение нефротического синдрома, резистентного к терапии ингибиторами кальциневрина

Среди детей со СРНС без генетических причин, значительная пропорция будет отвечать на терапию ингибиторами кальциневрина в различное время (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 терапевтическим уровнем препаратов в крови.

Определение нефротического синдрома с множественной лекарственной резистентностью

Дети 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), вводимыми в стандартных дозах.

Первоначальное диагностическое обследование ребенка со СРНС

- Мы рекомендуем тщательный сбор семейного анамнеза, включая заболевания почек и внепочечные проявления, а также вопросы о родственном браке. При заболеваниях почек у членов семьи необходимо, по возможности, уточнить возраст манифестации заболевания, клиническое течение, включая ответ на проводимую терапию, функции почек, результаты нефробиопсии и генетического тестирования (уровень А, настоятельная 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, настоятельная рекомендация).
- Мы предлагаем провести анализы крови и мочи, перечисленные в таблице 2, для поиска иммунологических или инфекционных причин СРНС, оценки степени протеинурии, значения рСКФ и гистологического типа поражения почек (оценка В, умеренная рекомендация).
- Мы предлагаем провести анализ мочи братьям и сестрам пациентов со СРНС еще до проведения генетического тестирования (класс С, умеренная рекомендация).

Таблица 2.

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

Исследования	Первоначальное клиническое обследование	Последующий мониторинг в динамике наблюдения
--------------	---	--

Клиническая оценка		
Анамнез жизни и заболевания пациента - Оценка результатов тест-полосок на белок в моче в домашних условиях, физической активности, выявление эпизодов лихорадки, боли, абдоминального дискомфорта, отеков, усталости, возможности посещения школы, соблюдения медикаментозной терапии, 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 водного статуса, включая признаки отеков (асцит, перикардальный и плевральный выпот), тетания, лимфаденопатии	√	Каждые 3 месяца
- Лекарственная токсичность (глаза, кожа)	√	Каждые 3 месяца
- Оценка костно-суставной системы	√	Каждые 3 месяца
- Экстраренальные особенности (дизморфные характеристики, 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^а - Диаграммы роста, массы тела (в зависимости от возраста пациентов) - Окружность головы у пациентов < 2-х лет - Расчет индекса массы тела и годовой скорости 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 24-часовой 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	По ситуации	

соотношения кальция к креатину, низкомолекулярной протеинурии (например, соотношение α_1 -микроглобулина к креатинину мочи)		
Кровь Клинический анализ крови	√	Каждые 3 месяца (более часто до достижения ремиссии и при ХБП 4-5 стадий)
- Креатинин, мочевины - Электролиты, включая ионизированный кальций, калий* - Альбумин крови, общий белок - Кислотно-основное состояние (HCO_3)	Необходимо	Каждый день или через день при использовании высоких доз диуретиков
C-реактивный белок	√	При необходимости (клиническое решение)
p-СКФ ^b	√	Каждые 3 месяца (более часто при ХБП 4 стадии)
ЩФ, ПТГ, 25(ОН) витамин Д	√	Каждые 12 месяцев (более часто при ХБП 3-5 стадий)
Липидный профиль (ЛПНП- и ЛПВП-холестерин, триглицериды)	√	Каждые 12 месяцев или при необходимости
Основные коагуляционные тесты (протромбиновое время (МНО), аРТТ, фибриноген, антитромбин-III), детальный тромбофильный скрининг 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 (Т3, Т4с, 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 (<i>HbA1c</i>)	√	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) ^с	-	Площадь под кривой через 4 недели терапии, затем каждые 6-12 месяцев или при необходимости
Ритуксимаб	-	Подсчет CD19 В-клеток: исходный уровень, через 1 месяц после введения 1-й дозы (низший уровень), затем каждые 1-3 месяца до восстановления В-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 по денситометрии
Визуализирующие методы исследования:		
Ультразвуковое исследование почек: эхогенность и размер почек	√	При манифестации (обязательно перед нефробиопсией)
Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и плеврального пространства (асцит, плевральный выпот, тромбоз)	√	При необходимости
ЭХО-КГ (оценка массы левого желудочка,	√	Каждые 12 месяцев у

наличия и объема выпота)		пациентов с артериальной гипертензией или выраженными отеками
Рентген грудной клетки	√	По показаниям
Рентген 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
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 экстраренального вовлечения В зависимости от основного заболевания и клинически доказанных экстраренальных проявлений: - МРТ головного мозга (например, микроцефалия, задержка психомоторного развития, умственная отсталость, миоклоническая эпилепсия, тремор, атаксия, гипотония)	√ По показаниям	По показаниям
Междисциплинарное обследование: - <i>Офтальмология</i> (например, микрокория, катаракта, глаукома, атрофия зрительного нерва, кератоконус, дистрофия сетчатки, лентиконус, нистагм), - <i>Кардиология</i> (в т.ч. врожденные пороки сердца), - <i>Эндокринология</i> (аномально развитые наружные половые органы, задержка полового созревания, первичная аменорея, псевдогермафродитизм, сахарный диабет), - <i>Дерматология</i> (в т.ч., буллезный эпидермолиз), - <i>Ортопедия</i> (отсутствие или гипоплазия коленной чашечки, спондилоэпифизарная дисплазия), - <i>Иммунология</i> (Т-клеточный иммунодефицит), - <i>Гематология</i> (тромбоцитопения с увеличенными тромбоцитами, тельца Döhle - <i>Аудиология</i> (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, аРТТ активированное тромбопластиновое время, Т3 трийодтиронин общий, Т4с тироксин свободный, ТТГ тиреотропный гормон, ММФ микрофенолата мофетил
^a, антропометрические данные должны сравниваться с национальными или международными стандартами (диаграммы ВОЗ [20]).
^b, рСКФ (мл/мин/1,73 м²) = 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 соответствии с Gellerman et al. [22]

Доказательства и обоснования

Ранняя идентификация генетических форм СРНС (Таблица 3) чрезвычайно важна, в связи, как правило, с неэффективностью длительно проводимой и потенциально токсичной иммуносупрессивной терапии. Определение семейного анамнеза для выявления семейных форм СРНС и тщательное физическое обследование пациентов с целью определения экстраренальных проявлений имеют важное значение для поиска генетически-ассоциированных заболеваний (приведено 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). Обследования на вышеуказанные состояния должны быть проведены у пациентов со сниженной рСКФ и могут включать нефробиопсию, генетическое тестирование и/или оценку комплемента С3, С4, антинуклеарные антитела, антистрептококковые антитела и анти-нейтрофильные цитоплазматические антитела. Снижение рСКФ может сигнализировать о прогрессировании заболевания, остром почечном повреждении (ОПП) или токсичности терапии. Ультразвуковое исследование почек, включая доплерографию, выявляет врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей, а также тромбоз, 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.

Таблица 3.

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

Гены	Тип наследования	Транскрипт	Заболевание
<i>ACTN4*</i>	АД	NM_004924	Семейный и спорадический СРНС (обычно взрослые)
<i>ADCK4*</i>	АР	NM_024876	СРНС
<i>ALG1</i>	АР	NM_019109	Врожденное нарушение гликозилирования

<i>ANKFY1</i>	AP	NM_001330063.2	СРНС у детей
<i>ANLN</i>	АД	NM_018685	ФСГС (в основном у взрослых)
<i>ARHGAP24</i>	АД	NM_001025616	ФСГС
<i>ARHGDIА</i>	AP	NM_001185078	Врожденный НС
<i>AVIL</i>	AP	NM_006576.3	СРНС
<i>CD151</i>	AP	NM_004357	НС, буллезный пемфигоид, нейросенсорная тугоухость, двусторонний стеноз слезного канала, дистрофия ногтей, талассемия
<i>CD2AP</i>	АД / AP	NM_012120	ФСГС/ СРНС
<i>CFH</i>	AP	NM_000186	МБПГН тип II + НС
<i>CLCN5</i>	X-сцепленный	NM_001127898.4	Болезнь Дента ± ФСГС ± гиперкальциурия и нефролитиаз
<i>COL4A3*</i>	AP	NM_000091	Болезнь Альпорта/ФСГС
<i>COL4A4</i>	AP	NM_000092	Болезнь Альпорта/ФСГС
<i>COL4A5*</i>	X-сцепленный	NM_000495	Болезнь Альпорта/ФСГС
<i>COQ2</i>	AP	NM_015697	Митохондриальная болезнь/изолированная нефропатия
<i>COQ6</i>	AP	NM_182476	НС ± сенсоневральная тугоухость; ДМС
<i>CRB2*</i>	AP	NM_173689	СРНС
<i>CUBN</i>	AP	NM_001081	Протеинурия (нефротического) уровня ± эпилепсия
<i>DGKE*</i>	AP	NM_003647	Гемолитико-уремический синдром, СРНС
<i>DLC1</i>	AP	NM_182643.3	СРНС и СЧНС у детей и взрослых
<i>E2F3</i>	АД	NM_001949	ФСГС + умственная отсталость (делеция всего гена)
<i>EMP2</i>	AP	NM_001424	СРНС и СЧНС в детском возрасте
<i>FAT1</i>	AP	NM_005245.4	СРНС, тубулярная эктазия, гематурия
<i>FN1</i>	АД?	NM_212482.3	Фибронектиновая гломерулопатия
<i>GAPVD1</i>	AP	NM_001282680.3	НС в детском возрасте
<i>INF2</i>	АД	NM_022489	Семейный и спорадический СРНС, ФСГС-ассоциированная Шарко-Мари-Тута нейропатия
<i>ITGA3</i>	AP	NM_002204	Врожденное интерстициальное заболевание легких, НС и буллезный эпидермолиз
<i>ITGB4</i>	AP	NM_000213	Буллезный эпидермолиз и атрезия привратника + ФСГС
<i>ITSN1</i>	AP	NM_003024.3	Врожденный НС/СРНС/СЧНС (с БМИ/ФСГС на биопсии)
<i>ITSN2</i>	AP	NM_019595.4	СЧНС/СЗНС (с БМИ / МБПГН на биопсии)

<i>KANK1</i>	AP	NM_015158	СЧНС
<i>KANK2</i>	AP	NM_015493	СЧНС/СЗНС ± гематурия
<i>KANK4</i>	AP	NM_181712	СРНС + гематурия
<i>KIRREL1</i>	AP	NM_018240.7	СРНС
<i>LAGE3</i>	AP	NM_006014.4	НС с первичной микроцефалией
<i>LAMA5</i>	AP	NM_005560.6	НС в детском возрасте
<i>LAMB2*</i>	AP	NM_002292	Синдром Пирсона
<i>LCAT</i>	AP	NM_000229.2	Ногит болезнь (наследственный дефицит лецитин: холестерин ацилтрансферазы)
<i>LMNA</i>	АД	NM_170707	Семейная парциальная липодистрофия + ФСГС
<i>LMX1B*</i>	АД	NM_002316	Синдром Nail patella; ФСГС без экстрауренальных проявлений
<i>MAFB</i>	АД	NM_005461.5	ФСГС с Синдромом Дуэйна (врожденный редкий тип косоглазия)
<i>MAGI2</i>	AP	NM_012301.4	НС +/- неврологические нарушения
<i>MMACHC</i>	AP	NM_015506.3	Дефицит кобаламина С, ТМА и НС
<i>МИО1Е*</i>	AP	NM_004998	Семейный СРНС
<i>NEU1</i>	AP	NM_000434.4	Нефросиалидоз (сиалидоз 2 типа + НС в детском возрасте)
<i>NPHP4</i>	AP	NM_015102.5	Нефронофтиз с ФСГС и протеинурией нефротического уровня
<i>NPHS1*</i>	AP	NM_004646	Врожденный НС/СРНС
<i>NPHS2*</i>	AP	NM_014625	Врожденный НС, СРНС
<i>NUP85</i>	AP	NM_024844.5	СРНС
<i>NUP93*</i>	AP	NM_014669	СРНС в детском возрасте
<i>NUP107*</i>	AP	NM_020401	СРНС в детском возрасте
<i>NUP160</i>	AP	NM_015231.2	СРНС
<i>NUP205</i>	AP	NM_015135	СРНС в детском возрасте
<i>NXF5</i>	Х-сцепленный	NM_032946	ФСГС с заболеванием сердца
<i>OCRL*</i>	Х-сцепленный	NM_000276	Болезнь Дента тип 2, синдром Лоу, ± ФСГС, ± протеинурия нефротического уровня
<i>OSGEP</i>	AP	NM_017807.4	НС с первичной микроцефалией
<i>PAX2</i>	АД	NM_003987	ФСГС с манифестацией у взрослых без экстрауренальных проявлений
<i>PDSS2</i>	AP	NM_020381	Врожденный НС, инфантильный НС, СРНС и синдром Ли (инфантильная энцефалопатия)
<i>PLCe1</i>	AP	NM_016341	Врожденный НС/СРНС

<i>PMM2</i>	AP	NM_000303	Врожденный НС/СРНС, Врожденное нарушение гликозилирования
<i>PODXL*</i>	АД	NM_005397	ФСГС
<i>PTPRO</i>	AP	NM_030667	НС
<i>SCARB2</i>	AP	NM_005506	Синдром миоклонуса, почечной недостаточности ± тугоухость
<i>SGPL1</i>	AP	NM_003901.4	СРНС и первичная надпочечниковая недостаточность
<i>SMARCAL1</i>	AP	NM_014140	Иммуно-костная дисплазия Шимке
<i>SYNPO</i>	АД	NM_007286	Спорадический ФСГС (промоторные мутации)
<i>TBC1D8B</i>	Х-сцепленный	NM_017752.3	Манифестация СРНС с ФСГС в раннем возрасте
<i>TNS2</i>	AP	NM_170754.3	СЧНС/СЗНС (с БМИ/ФСГС/ДМС на биопсии)
<i>TP53RK</i>	AP	NM_033550.4	НС с первичной микроцефалией
<i>TPRKB</i>	AP	NM_001330389.1	НС с первичной микроцефалией
<i>TRPC6*</i>	АД	NM_004621	Семейный и спорадический СРНС (преимущественно, у взрослых)
<i>TTC21B</i>	AP	NM_024753	ФСГС с тубулоинтерстициальным поражением
<i>WDR73</i>	AP	NM_032856	Синдром Галловэй-Моват (СРНС и микроцефалия)
<i>WT1*</i>	АД	NM_024426	Спорадический СРНС; синдром Денис-Драш и Фрайзера
<i>XPO5</i>	AP	NM_020750	СРНС в детском возрасте
<i>ZMPSTE24</i>	AP	NM_005857	Мандибулоакральная дисплазия с ФСГС
<i>MYH9</i>	АД/ассоц.	NM_002473	MYH9-ассоциированное заболевание; синдромы Эпштейна и Фехтчера
<i>APOL1*</i>	G1, G2 аллели риска	NM_003661	Повышенная предрасположенность к ФСГС и ХБП 5 стадии у афроамериканцев, латиноамериканцев и лиц африканского происхождения

АД аутосомно-доминантный, AP аутосомно-рецессивный, СЧНС стероид-чувствительный нефротический синдром, СЗНС стероид-зависимый нефротический синдром, БМИ болезнь минимальных 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

Показания для генетического тестирования и нефробиопсии

- Мы рекомендуем, если это возможно, провести генетическое тестирование у всех детей с диагнозом первичный СРНС (уровень В, умеренная рекомендация).
- Мы предлагаем отдавать предпочтение генетическому тестированию в семейных случаях (семейный анамнез протеинурии/гематурии или ХБП неизвестного происхождения), в случаях 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 у пациентов с семейным характером заболеваниями, наследственными синдромами или генетическими причинами СРНС (уровень А, сильная рекомендация).
- Мы предлагаем проводить генетическое тестирование до нефробиопсии у детей со СРНС, особенно в приоритетных случаях (см. выше), при условии, что результаты будут быстро доступны (в течение нескольких недель) (уровень D, сильная рекомендация).
- Мы не рекомендуем выполнять генетическое тестирование у пациентов с первичной стероидной чувствительностью, у которых впоследствии развивается вторичная стероидная резистентность (уровень С, умеренная рекомендация).

Доказательства и обоснования

Генетическое тестирование

Генетическое тестирование 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 своевременно отменить проводимую иммуносупрессивную терапию, (iv) может предоставить 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 европейских пациентов, на долю которых приходится 42%, 16% и 13% случаев с мутациями, соответственно [26]. Мутации в гене *NPHS2* вызывают развитие СРНС у ~20-30% европейских пациентов [23]. Вероятность выявления причинных мутаций обратно пропорциональна возрасту манифестации СРНС и увеличивается либо при положительном семейном анамнезе, либо при наличии экстраренальных проявлений [27], однако гены, обычно связанные с одной популяцией, 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 дифференциальные

диагнозы (например, мембранозная нефропатия) и подтвердить первичную подоцитопатию (БМИ, ФСГС или диффузный мезангиальный склероз (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, до начала лечения ингибиторами кальциневрина, если только не будет выявлена явная моногенная форма СРНС, резистентная к иммуносупрессии. Нефробиопсия особенно актуальна в условиях, когда доступ к генетическому тестированию ограничен.

Генетическое тестирование и консультирование

- Мы рекомендуем проводить анализ широкой генной панели (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 тестированию) (гены перечислены в Таблице 3), если только клинический фенотип не указывает на специфическое состояние, и в этом случае мы предлагаем вместо этого проводить анализ одного гена (уровень В, 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 В, умеренная рекомендация).
- Мы рекомендуем генетическое консультирование пациентов и их семей, чтобы помочь им интерпретировать как предполагаемые, так и непредвиденные генетические данные (уровень В, умеренная рекомендация).

Доказательства и обоснования

Мы рекомендуем проводить генетическое тестирование в соответствии с действующими стандартами [24, 35]. Это включает подтверждение патогенных или вероятных патогенных вариантов с помощью секвенирования по Сэнгеру. В случаях, когда причинные мутации не обнаружены в панелях известных генов, можно рассмотреть возможность секвенирования полного экзона или полного генома, особенно если подозрение на генетическую этиологию заболевания высоко. При интерпретации вариантов неизвестной значимости требуются осторожность и экспертные знания

специалистов [36]. Без генетической консультации 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 (рентгенограмма 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 В и С, сифилис и ВИЧ: i) для исключения вторичных причин НС: и ii) до иммуносупрессии, особенно ритуксимаба, учитывая эндемичность этих инфекций в разных странах (уровень C, умеренная рекомендация).

Доказательства и обоснования

Учет распространенности заболеваний в отдельных странах и оценка индивидуального риска, обследование на инфекции, вызывающие вторичные формы СРНС должны быть завершены.

Лечение

Неиммуносупрессивное 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).
- Мы предлагаем количественно оценить изменение протеинурии в первой утренней порции мочи после начала терапии блокады РААС (уровень D, слабая рекомендация).
- Мы рекомендуем 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 рекомендуем 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 блокада РААС с применением ингибиторов АПФ или БРА снижает внутригломеральное давление, замедляет прогрессирование ХБП и уменьшает протеинурию [38-42]. Рекомендуется стремиться к максимально допустимым дозам блокаторов РААС при хорошей переносимости 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 накапливаются при ХБП (дополнительная таблица S8) [44]. Контрацепция необходима девочкам-подросткам для того, чтобы избежать фетопатии-индуцированной блокаторами РААС [47].

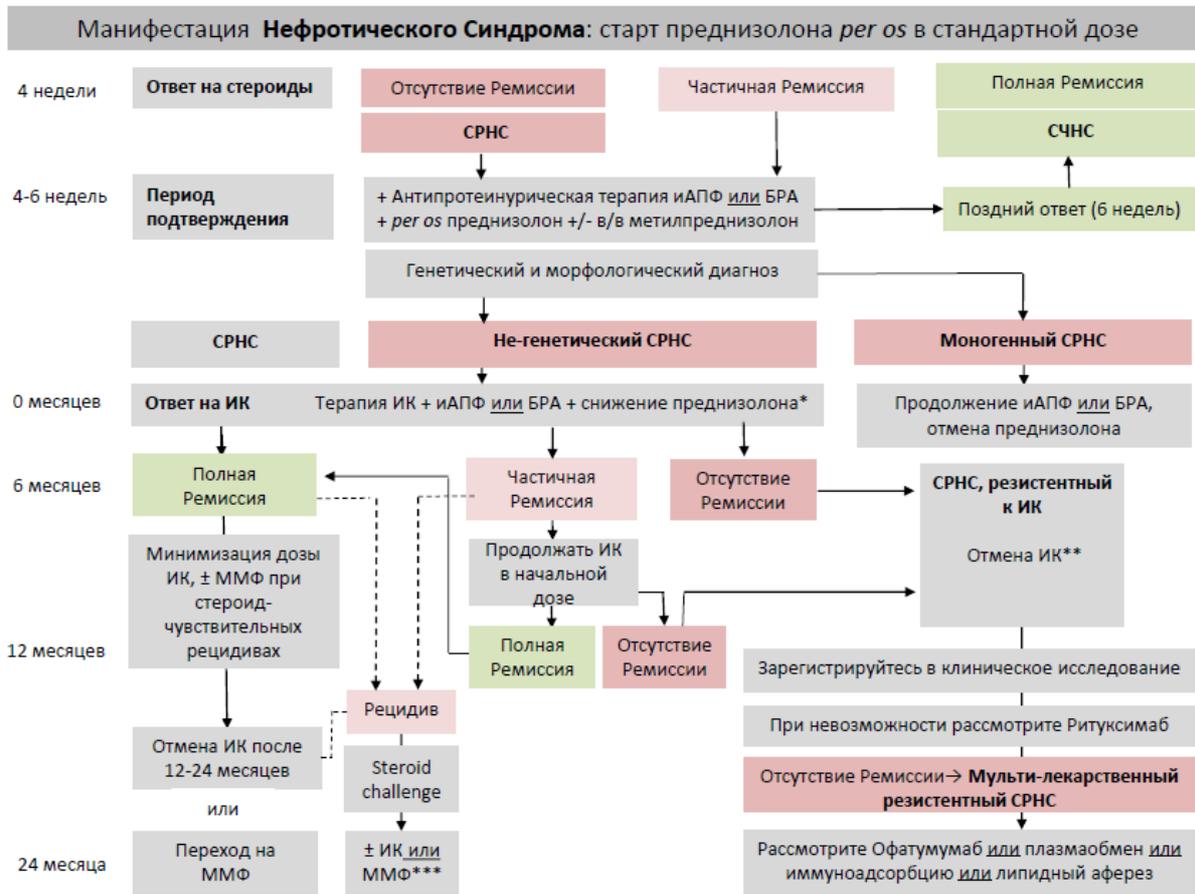
Иммunosupрессивная терапия первой линии у детей со СРНС

- Мы рекомендуем, чтобы ингибиторы кальциневрина (циклоsporин 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 преднизолона/преднизона после установления диагноза СРНС и отмену стероидной терапии после 6 месяцев лечения (уровень D, умеренная рекомендация).
- Мы рекомендуем не назначать терапию ингибиторами кальциневрина у пациентов с $rСКФ < 30$ мл/мин/1,73 м², ОПП и/или неконтролируемой артериальной гипертензией (уровень X, сильная рекомендация).
- Мы рекомендуем не назначать терапию ингибиторами кальциневрина и

произвести отмену стероидной терапии преднизолоном/преднизолоном у пациентов с моногенными формами СРНС (уровень Б, умеренная рекомендация).

- В случае недоступности ингибиторов кальциневрина мы предлагаем использовать циклофосфамид (ЦФ) [внутривенно или перорально] с или без высоких доз стероидов (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).

Рисунок 2.



Алгоритм ведения детей с нефротическим синдромом.

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 пероральную терапию преднизолоном с или без внутривенных пульсов метилпреднизолона 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 обследование недоступны, может быть начато немедленное иммуносупрессивное лечение ингибиторами кальциневрина (ИК). В случае отсутствия ИК может быть начато внутривенное или пероральное лечение циклофосфамидом (ЦФ). * = Мы предлагаем постепенное снижение преднизолона после начала лечения ИК следующим

образом: 40 мг/м² через день в течение 4 недель, 30 мг/м² через день в течение 4 недель, 20 мг/м² через день в течение 4 недель, 10 мг/м² через день в течение 8 недель с последующей отменой; ** = ИК 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; *ИК*, ингибиторы кальциневрина; *ММФ*, микофенолата мофетил.

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], без лечения [49, 50], с внутривенным метилпреднизолоном [51], микофенолатом мофетила (ММФ), дексаметазоном [52], такролимусом (ТАК) [53, 54], ЦСА или ТАК с внутривенным ЦФ [55, 56], на результат "количества 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 гистопатологии (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 эффективными, чем внутривенный ЦФ (78% против 40%; RR 1,98 [95% ДИ 1,25-3,13]) [55, 56]. Эффективность ЦСА аналогична терапии 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 летальных исходов [55]. Не было обнаружено различий в сравнении ЦСА, ММФ + дексаметазон или ТАК в исходах в 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 ингибиторам кальциневрина, а те, кто не реагирует на ингибиторы кальциневрина в комбинации с другими препаратами, автоматически рассматриваются на 12-м кумулятивном месяце терапии как пациенты с множественной лекарственной устойчивостью (см. выше). Если у пациента с моногенным СРНС отсутствует ответ на иммуносупрессивную терапию, то иммуносупрессию следует прекратить. 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, по сравнению с 35% пациентов на терапии преднизолоном достигли полной ремиссии заболевания [60]. Аналогичные показатели 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 тестирование не было широко распространено среди пациентов до 2000-2010 гг., что может быть связано с низкой частотой 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 в стартовой дозе 3-5 мг/кг/сутки дважды в день (максимальная начальная доза 250 мг/сутки) (уровень В, слабая рекомендация).
- Мы предлагаем проводить титрование дозы ЦсА, по крайней мере, через каждые сутки с целью поддержания терапевтического уровня ЦсА в крови в диапазоне 80-120 нг/мл на основе анализа тандемной масс-спектрометрии (уровень В, слабая рекомендация).
- Мы предлагаем назначать ТАК в стартовой дозе 0,1-0,2 мг/кг/сутки перорально дважды в день (максимальная начальная доза 5 мг/сутки) (уровень В, 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 В, 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 креатинином в крови в качестве параметра безопасности (уровень D, слабая рекомендация) [Таблица 2].
- Мы рекомендуем уменьшить дозу или произвести отмену ингибиторов кальциневрина, если рСКФ снижается ниже 30 мл/мин/1,73 м² (уровень X, сильная).

Доказательства и обоснования

Несмотря на то, что мониторинг концентрации уровня ЦсА в крови через 2 часа после приема дозы (C2) является наиболее точной единичной временной точкой для оценки терапевтического уровня [67], целевые уровни C2 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 (C0) 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 используются более низкие уровни ЦсА (80-150 нг/мл), которые иницируются 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 более высокие уровни могут быть более эффективными, но их следует анализировать вместе с креатинином в крови в качестве параметра безопасности. Высокие дозы ЦсА (уровень C2 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 В, слабая рекомендация).
- Мы рекомендуем отменить ингибиторы кальциневрина, если частичная ремиссия не достигнута в течение 6 месяцев лечения (уровень В, 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-недельным курсом высоких доз перорального преднизолона/преднизона. 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, по крайней мере, частичная ремиссия не достигнута. 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 м², мы предлагаем использовать ММФ, а не ингибиторы кальциневрина из-за риска опосредованной ими нефротоксичности (уровень С, слабая рекомендация).
- Мы предлагаем рассмотреть использование ММФ для поддержания ремиссии СРНС у детей, индуцированной ингибиторами кальциневрина, 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 м², 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 проведенных РКИ 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 года 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/м²/сутки и осуществлять терапевтический мониторинг препарата у пациентов со СРНС с целью определения оптимальной площади под кривой микофеноловой кислоты >50 мкг х ч/мл, основываясь на результатах исследования у больных со СЧНС [22].

Повторная биопсия почек

- В случае необъяснимого снижения рСКФ или увеличения протеинурии во время динамического наблюдения, мы предлагаем рассмотреть возможность повторной нефробиопсии почек 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 увеличение протеинурии может быть вызвано прогрессированием заболевания или токсичностью препарата, особенно у пациентов, длительное время находящихся на терапии ингибиторами кальциневрина. Нефротоксичность, опосредованная ингибиторами кальциневрина, подтверждается при выявлении гиалиноза артериол и гладкомышечной вакуолизации, ишемического повреждения гломерул, гиперплазии юстагломерулярного аппарата, (полосатого) интерстициального 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/преднизолоном в сочетании с ингибиторами кальциневрина и блокаторами РААС (уровень C, умеренная рекомендация).
- Мы предлагаем постепенное снижение дозы преднизолона/преднизона после иницирования терапии ингибиторами кальциневрина следующим образом: 40 мг/м² через день в течение 4 недель, 30 мг/м² через день в течение 4 недель, 20 мг/м² через день в течение 4 недель, 10 мг/м² через день в течение 8 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/преднизолоном 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, что может привести к стероидной токсичности, поэтому мы предлагаем постепенное снижение терапии преднизолоном/преднизолоном по схеме, предложенной выше [73, 74]. Преднизолон/преднизон может снижаться более быстро, 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 быть пролечены пероральным преднизолоном в малых дозах альтернативным курсом через день.

Терапевтические подходы второй линии

- Пациентам со СРНС, не ассоциированным с генетическими или наследственными заболеваниями и не достигших хотя бы частичной ремиссии

на терапии ингибиторами кальциневрина, следует обратиться для участия 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/м² 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 вводить при наличии туберкулеза, гепатита В или полиомавируса. В случае клинического подозрения и эндемической обстановки пациенты должны пройти скрининг, включая рентген 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 возможность использования офатумумаба и экстракорпоральных методов очистки крови, таких как плазменный обмен, иммуноадсорбция или липидный аферезис (уровень С, сильная 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 плазменный обмен и иммуноадсорбцию [85]. В большинстве исследований пациенты с мультирезистентным СРНС получали ритуксимаб в дозе 375 мг/м² на инфузию, а 1-2 инфузии в течение двух недель обычно было достаточно для снижения числа клеток CD19 ниже 5 на микролитр или 1% от числа лимфоцитов. У пациентов, достигших частичной или полной ремиссии, следует следить за протеинурией в первой утренней порции мочи и количеством В-клеток в крови. При появлении или выраженном увеличении протеинурии и после восстановления количества В-клеток в крови (количество клеток CD19 >5 на микролитр или 1% от количества лимфоцитов) можно назначать второй курс ритуксимаба. Противопоказания к применению ритуксимаба включают гепатит В, туберкулез или полиомавирус.

Рекомендуется профилактика котримоксазолом и составление соответствующего возрасту графика вакцинации (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 гуманизованного моноклонального антитела, связывающего CD20 - офатумумаба [88-90]. Офатумумаб назначался в двух исследованиях в начальной дозе 300 мг/1,73 м² (максимум 300 мг), затем в 5 еженедельных дозах 2000 мг/1,73 м² (максимум 2000 мг) [89, 90] и в одном случае 750 мг/1,73 м² [88].

В экспериментальных исследованиях у пациентов с мультирезистентным СРНС применялись различные фармакологические и экстракорпоральные методы лечения. Частичная или полная ремиссия наблюдалась в нескольких случаях небольших серий пациентов, получавших плазмаферез, плазменный обмен, иммуноадсорбцию, липидный аферезис [91-93], ингибитор В7-1 абатацепт [94-96] и пероральную галактозу [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, настоятельная рекомендация).
- Мы рекомендуем проводить консультирование пациентов и родителей относительно высокого риска прогрессирования в ХБП 5 стадии у детей с наследственным и/или мультирезистентным СРНС (уровень X, настоятельная рекомендация).
- Мы рекомендуем отмену неэффективной иммуносупрессивной терапии с продолжением нефропротективной терапии блокаторами РААС и другой симптоматической терапией (уровень X, настоятельная рекомендация).
- У пациентов с негенетическим СРНС мы предлагаем изучить доступные варианты новых методов лечения, которые оцениваются в клинических исследованиях (уровень X, настоятельная рекомендация).
- Пациентам с наследственным СРНС, достигшим *частичной* или *полной* ремиссии на иммуносупрессивной терапии, мы предлагаем:

Генетический(е) вариант(ы) должен(ы) быть пересмотрен(ы) для

подтверждения их действительной патогенности или вероятной патогенности (уровень А, настоятельная 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 потенциальными рисками (токсичность, связанная с терапией; инфекции) и стоимостью терапии (уровень А, настоятельная рекомендация).

Доказательства и обоснования

Отсутствие ответа на иммуносупрессивную терапию ассоциировано с быстрым прогрессированием СРНС в ХБП 5 стадии [11, 100, 101]. У пациентов с генетическим СРНС отмечались низкая частота полной (2.7-3%) или частичной (10.8-16%) ремиссии на проводимую иммуносупрессивную терапию [11, 100-102]. У детей с генетически-ассоциированным СРНС по сравнению с детьми с идиопатическим СРНС чаще наблюдается прогрессирование в ХБП 5 стадии (71-74% против 4-29%), и отмечается более короткая средняя почечная выживаемость (45-48 мес. против 58-205 мес.) [11, 100-102]. Мы предлагаем отменить иммуносупрессивную терапию у невосприимчивых пациентов с моногенным СРНС. У пациентов со СРНС, обусловленным генетическими дефектами с дефицитом кофермента Q10 можно рассмотреть возможность применения пероральной терапии коэнзимом Q10 [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 уменьшения симптомов и контроля отеков

Соль

- Мы предлагаем избегать чрезмерного потребления соли у детей со СРНС (дополнительная таблица S11) (уровень С, 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 С,

слабая рекомендация).

- Мы предлагаем сбалансированный прием жидкости с учетом диуреза, состояния объема циркулирующей крови и уровня натрия в крови (уровень C, слабая рекомендация).

Диуретики

- Мы предлагаем рассмотреть возможность лечения петлевыми диуретиками (например, фуросемидом) у пациентов с генерализованными отеками. У пациентов с рефрактерными отеками также может быть рассмотрена возможность добавления метолазона, тиазидов или калий-сберегающих диуретиков (уровень C, 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 X, настоятельная рекомендация).

Инфузии альбумина

- Мы предлагаем лечение пациентов с рефрактерными отеками (перикардальный/плевральный выпот, анасарка, отеки гениталий) и/или симптоматической гиповолемией или с преренальной почечной недостаточностью (олигурия вследствие гиповолемии) с применением инфузий альбумина (уровень C, умеренная рекомендация).
- Мы предлагаем начальную дозу 20-25% раствора альбумина из расчета 0.5-1 г/кг, вводимую внутривенно в течение 4-8 часов, с добавлением фуросемида (1-2 мг/кг внутривенно) в середине и/или в конце инфузии (уровень C, 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 перегрузку сосудов, необходимо замедлить скорость или прекратить инфузию альбумина (уровень X, 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 состояния объема циркулирующей крови. Клиническими показателями внутрисосудистой гиповолемии являются периферическое сужение сосудов (длительное время заполнения капилляров), тахикардия, гипотензия, олигурия, в условиях задержки натрия в моче (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 сопутствующих отеков возникает риск симптоматической 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 только диуретиками безопасно и эффективно при наличии гиперволемии (“overfilled patient”) [113], в то время как агрессивная терапия диуретиками связана с риском усугубления внутрисосудистой гиповолемии, развития ОПП и тромбоза у пациентов с гиповолемией (“underfilled patient”) [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 метазоном, тиазидами или калий-сберегающими диуретиками, в том числе блокатор 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]. Однако 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 пероральной биодоступности (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 гемодинамики почек у пациентов с выраженными рефрактерными отеками с гиповолемией ("underfilled patient") [123-125]. Однако данная комбинация работает кратковременно [126] и связана с риском развития аллергических реакций [127], дыхательной недостаточностью и застойной сердечной недостаточностью, особенно при слишком быстром введении при наличии гиперволемии ("overfilled patient"), а также у пациентов с олигурией [126]. Поэтому обязательна тщательная оценка состояния внутрисосудистого 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 ограничивать инфузии альбумина пациентам с генерализованными отеками (перикардальные/плевральные выпоты, анасарка, отеки гениталий), симптоматической гиповолемией или с предренальной недостаточностью. Добавление фуросемида в середине и/или в конце инфузии усиливает мочегонный ответ.

Прием белка

Гипоальбуминемия ассоциируется с рядом осложнений СРНС, включая тромбоз и риск ОПП [115], однако в настоящее время отсутствуют доказательства, свидетельствующие о том, что повышенное потребление перорального белка 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 не курить (уровень С, 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 упакованных 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 при НС и побочных эффектов медикаментозного лечения (см. таблицу 4) (уровень В, умеренная рекомендация).

Доказательства и обоснования

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

Таблица 4.

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

Тип препарата	Лекарственно-индуцированные побочные эффекты	Профилактика
Все	Рецидивирующие инфекции	Адекватное дозирование

иммуносупрессивные препараты	(бактериальные, вирусные, грибковые)	иммуносупрессивных препаратов Вакцинация (если возможно)
Глюкокортикостероиды	Синдром Кушинга Артериальная гипертензия Непереносимость глюкозы 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) Спазмы 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	Непереносимость глюкозы Диабет	
Циклоспорин А	Гипертрихоз Гиперплазия десен	
ММФ	Гематологические: - Лейкопения/ нейтропения - Панцитопения Желудочно-кишечные проявления (тошнота, рвота, боли в животе, диарея) Снижение веса Дерматологические: - Бородавки - Новообразования кожи Неврологические: - Головные боли - Парестезия - Спазмы в ногах	Адекватное дозирование с подбором терапевтического уровня в крови Дополнительная защита от солнца/УФ-излучения
Ритуксимаб	- Гепатит В и фульминантные гепатиты Профилактика котримоксазолом Гипогаммаглобулинемия Лейкопения/нейтропения Панцитопения Острые инфузионные реакции - Ангioneвротический отек - Бронхоспазм - Крапивница Прогрессивная мультифокальная лейкоэнцефалопатия, индуцированная полиомавирусом	- Профилактика превмоцистной пневмонии Вакцинация против гепатита В Премедикация

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).

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) коммерческие препараты иммуноглобулина содержат низкие титры IgG против бактерий, главным образом ответственных за септические эпизоды (стафилококки, стрептококки, грамотрицательные бактерии) [135], и в) высокую стоимость. Таким образом, мы предлагаем рассматривать профилактическое замещение иммуноглобулинами, как и в 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 котримоксазолом у пациентов, получающих ритуксимаб в течение от 3 до 6 месяцев в зависимости от восстановления В-клеток и сочетанной 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 пневмококковой инфекцией, остальные - грамотрицательными бациллами, 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 котримоксазол пациентам, находящимся на терапии ритуксимабом на период от 3 до 6 месяцев в зависимости от восстановления В-клеток и использования дополнительных иммуносупрессивных средств [75]. Профилактическую дозу котримоксазола рекомендуется назначать перорально из расчета 5-10 мг триметоприма/кг/сутки или 150 мг триметоприма/м²/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 последовательный или альтернативные дни) с максимальной дозой триметоприма 320 мг/сутки [148]. Дозировка перорально 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 м² требуется снижение дозы котримоксазола на 50%, а при рСКФ <15 мл/мин/1.73 м² 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 выполнить все прививки без задержки, особенно в отношении инкапсулированных бактерий (пневмококка, менингококка, гемофильной палочки) и, по возможности, вируса ветряной оспы (уровень А, настоятельная рекомендация).
- Мы предлагаем ежегодно вводить инактивированную вакцину против гриппа (уровень А, настоятельная рекомендация).
- Мы рекомендуем соблюдать национальные рекомендации по вакцинации для введения неактивных и живых аттенуированных вакцин у пациентам с ослабленным иммунитетом (уровень А, настоятельная рекомендация).
- Живые вакцины не следует вводить пациентам со СРНС, находящихся на ежедневной иммуносупрессивной терапии, включая ингибиторы кальциневрина, ММФ и преднизолон/преднизон (уровень Х, настоятельная рекомендация).

Профилактика заражения ветряной оспой

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

Доказательства и обоснования

Инфицирование ветряной оспой может быть опасным для жизни у 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 и у одного из 8 детей с почечной недостаточностью, 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 находящимся на иммуносупрессивных препаратах, а также неиммунизированным 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, настоятельная рекомендация).
- Недостаточно доказательств для того, чтобы рекомендовать профилактическую антикоагуляционную терапию всем детям со СРНС, без предшествующего эпизода тромбоза или его риска (неклассифицированный уровень).
- Мы предполагаем профилактическую антикоагулянтную терапию низкомолекулярным гепарином или пероральными антикоагулянтами пациентам, имевшим ранее тромбозэмболические венозные эпизоды, а также рассматриваем возможность лечения пациентов с дополнительными факторами риска (наличие центральных венозных линий, известная наследственная предрасположенность к тромбофилии, острые заболевания при госпитализации, инфекция или риск дегидратации) (уровень C, слабая рекомендация).
- Мы предполагаем проводить скрининг на тромбофилию у пациентов со СРНС с дополнительными факторами риска, включая центральные венозные катетеры, персистирующую протеинурию нефротического уровня и положительный семейный анамнез предрасположенности к тромбофилии (табл. 2) (уровень C, слабая рекомендация).

Доказательства и обоснования

У 3% детей с НС отмечены случаи тромбозэмболии (обобщенные данные приведены в [158-160]). Факторы риска включают гиперкоагуляцию, связанную с заболеванием,

лежащую в основе предрасположенности к тромбофилии, инфекции [161] и лечение, 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 риском (предыдущие тромботические эпизоды или известная наследственная тромботическая предрасположенность) путем скрининга на наследственный дефицит антикоагулянтных белков (например, белка С, белка S и антитромбина) и однонуклеотидных полиморфизмов в генах протромбина (фактор II G20210A) и фактора V (фактор V G1691A). Мы также предлагаем рассмотреть возможность превентивной антикоагуляционной терапии у больных СРНС с высоким тромботическим риском низкомолекулярным гепарином на короткое время, на длительное время - антагонистами витамина К [158].

Лечение гипер- или дислипидемии

- Мы предлагаем рассмотреть возможность лечения детей со стойким мультирезистентным НС с 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 С, 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 антигиперлипидемическом лечении у детей [162-166]. Неконтролируемые исследования у детей с НС показали снижение уровня ЛПНП и общего холестерина на 30-40% при использовании изменений в образе жизни и применении статинов, однако РКИ не установили 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 в образе жизни, включая изменения в рационе питания, повышении физической активности и контроля массы тела [166]. В настоящее время отсутствуют доказательства, которые бы рекомендовали использовать статины, снижающие уровень липидов, у пациентов с НС. Некоторые эксперты рекомендуют рассматривать лечение статинами при постоянно повышенном натощак уровне ЛПНП >160 мг/дл (4,1 ммоль/л) [140, 170] или при наличии дополнительных сердечно-сосудистых факторов еще раньше (>130 мг/дл (3,4 ммоль/л))

[166].

Обеспечение кальцием, магнием и витамином D

- Мы предлагаем вводить пероральный кальций, если существует 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-ОН низкий (<30 нг/мл) (уровень C, умеренная рекомендация).
- Мы предлагаем вводить магний перорально в случае симптоматической гипомagneмии (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 гипомagneмию, вызывающую судороги в ногах. Прием перорального магния позволит избежать симптоматических эпизодов гипомagneмии.

Заместительная терапия гормонами щитовидной железы

- Мы рекомендуем при гипотиреозе проводить заместительную терапию левотироксином натрия (уровень A, настоятельная 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 свободным тироксином Т4 мы рекомендуем лечение левотироксином натрия (Т4) [180]. У бессимптомных детей с уровнем ТТГ 4,5-10 мЕ/л и нормальным свободным тироксином Т4 необходимо периодически контролировать функцию щитовидной железы, а показания к лечению переоценивать по результатам обследования [177, 180, 181].

Лечение артериальной гипертензии и ХБП-ассоциированных осложнений

- Мы рекомендуем лечение артериальной гипертензии и ХБП-ассоциированных осложнений, 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 перцентилья в соответствии с возрастом, полом и ростом) следует лечить, ориентируясь на целевые значения АД <75-го перцентилья у детей без протеинурии и <50-го перцентилья 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 в нативных почках

Предотвращение рецидива

В настоящее время отсутствуют клинические или гистологические параметры для прогнозирования рецидивов СРНС при начальной клинической картине заболевания (неклассифицированный уровень).

Доказательства и обоснования

В настоящее время остается неизвестно, до какой степени дозы препаратов должны быть уменьшены или прекращены после достижения ремиссии [53, 71]. Рецидивы СРНС наблюдаются до 70% пациентов, ответивших на терапию ингибиторами кальциневрина после ее отмены на 6 или 12 месяцах. Мы рекомендуем продолжать иммуносупрессивную терапию ингибиторами кальциневрина или ММФ после ремиссии в течение как минимум одного года [6, 57]. Постепенное снижение терапии ингибиторами кальциневрина или ММФ вместо резкой отмены может предотвратить ранний рецидив заболевания [50].

Лечение рецидива

Рецидив на 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 предполагаем назначать пероральный преднизолон/преднизон в дозе 60 мг/м² ежедневно до достижения ремиссии, или в течение максимального периода

в 4 недели, 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 перорально преднизолон/преднизон (60 мг/м² в сутки) до достижения ремиссии или в течение максимум 4-х недель 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 полного ответа 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 при рецидиве СРНС в дозе 2 мг/кг/сутки для индукции ремиссии [52, 53] с переходом на альтернирующий курс через день с последующим снижением дозы до конца 6-го месяца [185, 186]. Внутривенный метилпреднизолон 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 нативных почек для обеспечения правильного посттрансплантационного ведения на предмет возврата СРНС (уровень А, настоятельная рекомендация).
- Мы рекомендуем при планировании заместительной почечной терапии обсудить с семьей предполагаемый риск возврата СРНС после трансплантации почек

(уровень А, настоятельная рекомендация).

- Если трансплантация почки будет выполнена при активном СРНС мы рекомендуем рассмотреть возможность выполнения медикаментозной или хирургической нефрэктомии до пересадки почки (уровень D, сильная рекомендация).

Доказательства и обоснования

Подготовка к трансплантации в идеале требует устранения СРНС для минимизации риска венозной тромбоземболии и повышения точности мониторинга пост-трансплантационного возврата заболевания. Если после начала диализа не происходит адекватного снижения 24-часовой протеинурии, мы предлагаем рассмотреть возможность проведения медикаментозной или хирургической нефрэктомии. Однако следует также учитывать преимущества остаточной функции почек и выделения мочи для облегчения диализа.

Отбор реципиентов для трансплантации

- Мы рекомендуем проводить генетическое тестирование перед трансплантацией почки для информирования о потенциальном риске возврата СРНС (уровень В, умеренная рекомендация).
- Мы рекомендуем трансплантацию почки детям с ХБП 5 стадии вследствие СРНС, независимо от генетической или негенетической причины заболевания (уровень В, умеренная рекомендация).
- Мы предполагаем необходимость обсуждения рисков и преимуществ повторной трансплантации у пациентов с возвратами СРНС в анамнезе с пациентом и его семьей при планировании повторной трансплантации почки (уровень А, сильная рекомендация).

Доказательства и обоснования

Факторы, ассоциированные с возвратом СРНС после трансплантации почки: негенетический СРНС (рецидив 24% против 0% у больных с моногенным СРНС в бразильской когорте [188] и 50% против 7% в европейской когорте [101]; первичная стероидная резистентность против чувствительности (ОР 30, 95%ДИ 6.6-135.9) [189]; время до ХБП 5 стадии <48 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 с возвратом НС после трансплантации почки с 10-ти летней выживаемостью аллотрансплантата у 50% детей [191, 192].

Выбор доноров для трансплантации почки

- Мы рекомендуем проведение генетического тестирования (если доступно) родственным донорам почки с целью обследования на предмет генетического геназа СРНС (уровень X, настоятельная рекомендация).
- Мы рекомендуем исключить в качестве потенциального донора кандидата с патогенным или вероятным патогенным вариантом в гене, ассоциированным с аутосомно-доминантным (АД) типом наследования СРНС независимо от наличия симптомов (уровень X, настоятельная рекомендация).
- Гетерозиготный носитель генетического варианта 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, сильная рекомендация).
- Бессимптомный носитель 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]. Несмотря на то, что семейный характер генетического заболевания почек с АР типом наследования не считается противопоказанием для родственного донорства почек, данные долгосрочного наблюдения отсутствуют [193]. При СРНС с АД типом наследования, не рекомендуется родственное донорство со стороны семьи с больными членами семьи. 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].

Гемизиготным носителям (матерям и сестрам) патогенных вариантов в гене *COL4A5* 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 других генах - *COL4A3* и *COL4A4*. Кроме того, риск для доноров с гетерозиготными *NPHS2* мутациями может быть модифицирован таким вариантом, как R229Q, который рассматривается в качестве доминантно-отрицательного варианта, который теоретически может представлять риск для донора [196, 197]. Анализы мочи с оценкой протеинурии и гематурии, выполняются в рамках обследования донора, и 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

- Для пациентов с негенетическим СРНС, получающим первый аллотрансплантат почки, рекомендуются либо живые родственные, либо умершие доноры (уровень В, умеренная рекомендация).

Доказательства и обоснования

Аналогичное соотношение пациентов с возвратом СРНС наблюдалось с трансплантатом от живых родственников и умерших доноров (10-50% против 3-45%), но выживаемость аллотрансплантатов была выше от живых родственников доноров с рецидивирующим ФСГС по сравнению с аллотрансплантатами от умерших доноров [198-200].

Стратегия трансплантации почки пациентам с предшествующим возвратом заболевания в трансплантат

- 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 поддерживать или связан с жизнеугрожающими осложнениями, серьезными инфекциями, недостаточным ростом и/или низким качеством жизни (уровень С, умеренная

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 трансплантат почки (высокие дозы ингибиторов кальциневрина, внутривенные инфузии метилпреднизолона, ритуксимаб, экстракорпоральная терапия) индуцировали ремиссию в ~60% случаев [200, 205, 206]. По результатам ряда исследований, ранняя диагностика и агрессивная терапия возврата СРНС в трансплантат могут приводить к исходам, сравнимым с результатами в аллотрансплантатах 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, а этически оправданной считается повторная трансплантация от умершего донора, а не диализ.

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 липидного аферезиса и периоперационный ритуксимаб 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 трансплантат у пациентов, перенесших первую пересадку почки. Эффективные стратегии профилактики возвратов первичного и негенетического СРНС с предшествующим возвратом заболевания в течение 1 года после трансплантации были показаны эффективными клинических наблюдениях случаев и небольших сериях, включающих 8 пациентов. Данные стратегии профилактики 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 ритуксимабом 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 табл. 1).

- Мы рекомендуем осуществлять наблюдение за потенциальным возвратом СРНС, начиная с 1-го дня трансплантации почки, путем мониторинга экскреции соотношения белка к креатинину с мочой, продолжая ежедневно в течение всего периода первоначальной госпитализации, а затем периодически (например, еженедельно в течение 4 недель, ежемесячно в течение 1 года, а затем ежеквартально) (уровень С, умеренная рекомендация).
- Мы предполагаем, что у ануричных пациентов до и после трансплантации почки экскреция соотношения белка к креатинину с мочой ≥ 100 мг/ммоль (1 мг/мг) может указывать на ранний возврат, инфекцию или другие патологические состояния и требует обследования (уровень С, слабая рекомендация).
- Мы предполагаем, что у пациентов с выраженной протеинурией на момент трансплантации, увеличение экскреции соотношения белка к креатинину с мочой ≥ 100 мг/ммоль (1 мг/мг) может свидетельствовать о раннем возврате заболевания в трансплантат, инфекции или других патологических состояниях и требует обследования (уровень С, слабая рекомендация).
- Мы предлагаем рассматривать наличие тубулярного некроза или нефункционирования/ дисфункции трансплантата как возможные первые признаки возврата СРНС в трансплантат (уровень С, слабая рекомендация).
- Мы предлагаем не проводить биопсию аллотрансплантата для диагностики быстрого возврата НС, как это определено в таблице 1, но биопсию аллотрансплантата рекомендуется проводить с целью дифференциальной диагностики при выявлении субнефротической протеинурии, возврата через 48 часов, или при отсроченной функции трансплантата (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 ранее ануричных пациентов (табл. 1). Первым признаком возврата заболевания в трансплантат следует считать раннее начало острого тубулярного некроза или отсроченную функцию/дисфункцию трансплантата [218, 219]. Диагноз возврата ФСГС может быть установлен на основании нефробиопсии с диффузным распластыванием малых отростков подоцитов при электронной микроскопии при отсутствии других гистопатологических данных, включая отсутствие гломерулярного склероза, определяющего ФСГС. При позднем или внезапном появлении протеинурии требуется проведение нефробиопсии для исключения ряда диагнозов, в том числе *de novo* ТМА и антитело-опосредованного отторжения с трансплантационной гломерулопатией, так как при обоих состояниях наблюдается вторичный ФСГС [191, 220-222].

Лечение возвратов

- Мы рекомендуем проводить специфическую терапию возврата НС как можно быстрее после установления диагноза (уровень X, настоятельная рекомендация).
- Мы предлагаем применять повышенные дозы ингибиторов кальциневрина, внутривенных пульсов метилпреднизолола и/или плазмафереза (или иммуноадсорбции) с ритуксимабом или без него (уровень C, сильная рекомендация).
- Мы предлагаем начинать терапию блокаторами РААС, когда не удается достичь полной ремиссии после целенаправленной терапии возврата заболевания в трансплантат (уровень C, слабая рекомендация).

Доказательства и обоснования

Стратегии, используемые для лечения возврата СРНС в трансплантат, включающие высокие дозы ингибиторов кальциневрина, внутривенные введения метилпреднизолона, 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-Добре, 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 (ALANEPF): 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.

ЛИТЕРАТУРА

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, Higueta LMS, Jankauskiene A, Drozd 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-
 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, Drozd 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. Ruggerenti 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, Lusvardi 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 für 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-
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-
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) Immunoabsorption in nephrotic syndrome: Where are we now and where are we going from here? *Atherosclerosis Supplements*. doi:10.1016/j.atherosclerosisissup.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. *F1000Research* 32 (5):835-841. doi:10.12688/f1000research.10165.110.1007/s00467-017-3621-
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:10.1155/2019/2197837
10.1007/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, Hakrout 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, Higueta LMS, Jankauskiene A, Drozd 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:10.1155/2017/1757940
10.1681/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 C
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-
106. Lieberman KV, Pavlova-Wolf A (2017) Adrenocorticotrophic 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. Bockenbauer 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-Markovina 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 hydrochlorothiazide 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, Metcalf 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 cross-over 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.jcrr.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
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 non-renal complications of childhood nephrotic syndrome. 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-Terhaerd 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 MYBBP (2018) Hypogammaglobulinemia. *BMJ Best Practices (bestpracticesbmjcom)* 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. Gorenssek 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 (1960)* 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://aidsinfonih.gov/contentfiles/lvguidelines/oi_guidelines_pediatricpdf 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://aidsinfonih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf 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) Dyslipidemia 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, Bhaduria 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/ptr.12257
201. Donckerwolcke RA, Broyer M, Brunner FP, Brynner 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, Aniot 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, Khadzhyrov 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, Thaïss F, Stahl RA (2007) Immunoadsorption 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. 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