

DOI:

Agnes Trautmann, Marina Vivarelli, Susan Samuel, Debbie Gipson, Aditi Sinha, Franz Schaefer, Ng Kar Hui, Olivia Boyer, Moin A. Saleem, Luciana Feltran, Janina Müller-Deile, Jan Ulrich Becker, Francisco Cano, Hong Xu, Yam Ngo Lim, William Smoyer, Ifeoma Anochie, Koichi Nakanishi, Elisabeth Hodson, Dieter Haffner on behalf of the International Pediatric Nephrology Association

Received: 21 December 2019/Revised: 7 February 2020/Accepted: 21 February 2020

Рекомендації для клінічної практики IPNA щодо діагностики й лікування дітей із стероїд- резистентним нефротичним синдромом

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>

Анотація

Ідіопатичний нефротичний синдром щорічно вражає 1–3 на 100 000 дітей. Приблизно у 85 % випадків спостерігається повна ремісія протеїнурії після лікування глюкокортикоїдами. Пацієнти, які не досягли повної ремісії протягом 4–6 тижнів лікування глюкокортикоїдами, мають стероїдрезистентний нефротичний синдром (СРНС). У 10–30 % резистентних до стероїдів пацієнтів можуть бути виявлені мутації в генах, пов'язаних із подоцитами, тоді як в інших випадках причиною вважається невизначений циркулюючий фактор імунного походження. Діагностика й лікування СРНС є великим викликом через його неоднорідну етіологію, часту відсутність ремісії при подальшому імуносупресивному лікуванні й тяжкі ускладнення, включно з розвитком термінальної хвороби нирок і рецидивами після трансплантації нирок. Команда експертів, включно з дитячими нефрологами й нирковими генетиками з Міжнародної асоціації педіатричної нефрології (IPNA), нирковими патологоанатомами й дорослими нефрологами, розробила на сьогодні комплексні рекомендації клінічної практики щодо діагностики й ведення СРНС у дітей. Команда виконала систематичний огляд літератури щодо 9 клінічно значущих PICO (Patient або Population, Intervention, Comparator, Outcome) питань, сформулювала рекомендації і дала їх формальну оцінку на основі консенсусу на засіданні за участю представників пацієнтів і дієтолога як зовнішніх консультантів і панелі головування дитячих нефрологів. Надано також рекомендації щодо досліджень.

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.

Резюме

Рекомендації для клінічної практики

Визначення й діагностика

Визначення

— Ми рекомендуємо кількісну оцінку протеїнурії за співвідношенням білка/креатиніну (СБК), або в першій ранковій сечі (РС), або у 24-годинній пробі сечі принаймні один раз до визначення в пацієнта СРНС і/або на початку альтернативної імуносупресії. Ми пропонуємо використовувати цю базову величину для оцінки подальшої відповіді (на лікування) (ступінь А, сильна рекомендація).

— Ми пропонуємо використовувати визначення, наведені в табл. 1, для діагностики й управління СРНС (ступінь В, помірна рекомендація).

— Ми пропонуємо використовувати «період підтвердження», який становить 4–6 тижнів від початку пероральної стероїдної терапії в стандартних дозах, щоб оцінити реакцію на перспективи подальшого лікування глюкокор-

Summary

Clinical practice recommendations

Definitions and diagnostic work-up

Definitions

— We recommend quantification of proteinuria by protein/creatinine ratio (UPCR) in either a first morning (AM) urine or 24-h urine sample at least once before defining a patient as SRNS and/or starting alternative immunosuppression. We suggest using this baseline value for assessment of subsequent response (grade A, strong recommendation).

— We suggest using the definitions listed in Table 1 for the diagnosis and management of SRNS (grade B, moderate recommendation).

— We suggest using the “confirmation period”, which is the time period between 4 and 6 weeks from start of oral PDN at standard doses, to assess the response to further treatment with glucocorticoids and

Таблиця 1. Визначення, що стосуються нефротичного синдрому в дітей (Рекомендації для клінічної практики IPNA щодо діагностики та лікування дітей із стероїдрезистентним нефротичним синдромом (СНУС))

Термін	Визначення
Протеїнурія нефротичного рівня	СБК ≥ 200 мг/ммоль (2 мг/мг) у першій ранковій сечі або в 24-годинному (добовому) зразку сечі ≥ 1000 мг/м ² /добу, що відповідає 3+ або 4+ за визначенням тестової сечі
Нефротичний синдром	Нефротична протеїнурія та/або гіпоальбумінемія (сироватковий альбумін < 30 г/л) або набряк, коли рівень альбуміну в сироватці недоступний
СЧНС	Повна ремісія протягом 4 тижнів від застосування преднізолону або преднізону (ПН) у стандартній дозі (60 мг/м ² /добу або 2 мг/кг/добу, максимум 60 мг/день)
СРНС	Відсутність повної ремісії протягом 4 тижнів після лікування ПН у стандартній дозі
Період підтвердження	Період від 4 до 6 тижнів від початку терапії ПН, протягом якого відповідь на подальший пероральний ПН та/або пульси МП та іРААС визначається у пацієнтів, які досягають лише часткової ремісії на 4-му тижні. Пацієнт, який досягає повної ремісії на 6-му тижні, визначається як той, який має пізню відповідь. Пацієнт, який не досяг повної ремісії на 6-му тижні, хоча він досяг часткової ремісії на 4-му тижні, визначається як СРНС
Повна ремісія	СБК (на основі першої ранкової сечі або 24-годинної проби сечі) ≤ 20 мг/ммоль (0,2 мг/мг), або негативне, або сліди білка три чи більше разів поспіль
Часткова ремісія	СБК (на підставі першої ранкової сечі або 24-годинної проби сечі) > 20, але < 200 мг/ммоль і, за наявності, сироватковий альбумін ≥ 30 г/л
Рецидив	Рецидив протеїнурії нефротичного діапазону. У дітей рецидив зазвичай оцінюють за допомогою тест-смужки і таким чином визначають як білок $\geq 3+$ протягом 3 днів поспіль, або СБК ≥ 200 мг/ммоль (2 мг/мг) в першій ранковій пробі сечі з повторною появою набряку в дитини, яка раніше досягла часткової або повної ремісії
ІКН-стійкий СРНС	Відсутність принаймні часткової ремісії через 6 місяців лікування ІКН при адекватних дозах та/або рівнях
Мультирезистентний СРНС	Відсутність повної ремісії після 12 місяців лікування двома стероїдзберігаючими засобами в стандартних дозах (див. текст)
Вторинна стероїдна резистентність	Діти з початковою стероїдною чутливістю, у яких в наступних рецидивах розвивається СРНС
Рецидивуючий нефротичний синдром після трансплантації нирки	Дитина із СРНС, у якої після трансплантації нирки розвинувся рецидив протеїнурії нефротичного діапазону за відсутності інших очевидних причин та/або згладжування ніжки подоцитів за результатами біопсії нирок. Цей діагноз слід враховувати також у випадку стійкої протеїнурії (СБК ≥ 100 мг/ммоль (1 мг/мг) у пацієнта, який раніше переніс анурію, або збільшення СБК ≥ 100 мг/ммоль (1 мг/мг) у пацієнта з наявною протеїнурією в момент пересадки за відсутності інших очевидних причин

СБК — білок сечі/ креатинін; СЧНС — стероїдчутливий нефротичний синдром; СРНС — стероїдрезистентний нефротичний синдром; ПН — преднізолон або преднізон; МП — метилпреднізолон; РААС — ренін-ангіотензин-альдостеронова система; ІКН — інгібітор кальциневрину.

тикоїдами й розпочати лікування інгібіторами ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (іРААС) (ступінь С, слабка рекомендація). Ми також рекомендуємо в цей час провести генетичне тестування і/або біопсію нирок (ступінь В, помірна рекомендація).

— Ми пропонуємо подати гістологічні, клінічні й генетичні дані всіх пацієнтів із СРНС до реєстрів пацієнтів і генетичних баз даних, щоб допомогти вдосконалити наше розуміння захворювання і його лікування (неградуйовано).

Початковий діагностичний аналіз дитини із СРНС

— Ми рекомендуємо збирати ретельний сімейний анамнез щодо ниркових і позаниркових проявів захворювання включно із запитаннями про спорідненість. Слід отримувати, де це можливо, дані про наявність ниркових захворювань у членів сім'ї, вік дебюту, клінічний перебіг, включно з відгуком на терапію, функцією нирок, результатами нефробиопсії і генетичного тестування (ступінь А, сильна рекомендація).

initiate RAASi (grade C, weak recommendation). We also recommend performing genetic testing and/or a renal biopsy at this time (grade B, moderate recommendation).

— We suggest the submission of histological, clinical, and genetic data from all SRNS patients into patient registries and genetic databases to help improve our understanding of the disease and its treatment (ungraded).

Initial diagnostic workup of a child with SRNS

— We recommend obtaining a careful family history for renal and extra-renal manifestations including asking about consanguinity. Where renal diseases are present in family members, the age at onset, clinical course including response to medications, renal function, and renal biopsy and genetic testing results should be obtained wherever possible (grade A, strong recommendation).

Table 1. Definitions relating to nephrotic syndrome in children (IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome)

Term	Definition
Nephrotic-range proteinuria	UPCR \geq 200 mg/mmol (2 mg/mg) in first morning void or 24 h urine sample \geq 1000 mg/m ² /day corresponding to 3+ or 4+ by urine dipstick
Nephrotic syndrome	Nephrotic-range proteinuria and either hypoalbuminemia (serum albumin < 30 g/l) or edema when serum albumin level is not available
SSNS	Complete remission within 4 weeks of prednisone or prednisolone (PDN) at standard dose (60 mg/m ² /day or 2 mg/kg/day, maximum 60 mg/day)
SRNS	Lack of complete remission within 4 weeks of treatment with PDN at standard dose
Confirmation period	Time period between 4 and 6 weeks from PDN initiation during which response to further oral PDN and/or pulses of iv MPDN and RAASi are ascertained in patients achieving only partial remission at 4 weeks. A patient achieving complete remission at 6 weeks is defined as a late responder. A patient not achieving complete remission at 6 weeks although he had achieved partial remission at 4 weeks is defined as SRNS
Complete remission	UPCR (based on first morning void or 24 h urine sample) \leq 20 mg/mmol (0.2 mg/mg) or negative or trace dipstick on three or more consecutive occasions
Partial remission	UPCR (based on first morning void or 24 h urine sample) > 20 but < 200 mg/mmol and, if available, serum albumin \geq 30 g/l
Relapse	Recurrence of nephrotic-range proteinuria. In children, relapse is commonly assessed by urine dipstick and is thus defined as dipstick \geq 3+ on 3 consecutive days, or UPCR \geq 200 mg/mmol (2 mg/mg) on a first morning urine sample, with or without reappearance of edema in a child who had previously achieved partial or complete remission
CNI-resistant SRNS	Absence of at least partial remission after 6 months of treatment with a CNI at adequate doses and/or levels
Multi-drug-resistant SRNS	Absence of complete remission after 12 months of treatment with 2 mechanistically distinct steroid-sparing agents at standard doses (see text)
Secondary steroid resistance	Children with initial steroid-sensitivity who in subsequent relapses develop SRNS
Recurrent nephrotic syndrome post-renal transplantation	A child with SRNS presenting post-renal transplantation with a relapse of nephrotic-range proteinuria in the absence of other apparent causes and/or podocyte foot process effacement on kidney biopsy. This diagnosis should also be considered in case of persistent proteinuria (UPCR \geq 100 mg/mmol (1 mg/mg) in a previously anuric patient, or an increase of UPCR \geq 100 mg/mmol (1 mg/mg) in a patient with prevalent proteinuria at the time of transplant in the absence of other apparent causes

UPCR — urine protein/creatinine ratio; SSNS — steroid sensitive nephrotic syndrome; SRNS — steroid-resistant nephrotic syndrome; PDN — prednisolone or prednisone; MPDN — methylprednisolone; RAAS — renin-angiotensin-aldosterone system; CNI — calcineurin inhibitor.

— Ми рекомендуємо ретельне фізикальне обстеження пацієнта включно з глибоким пошуком позаниркових проявів, таких як скелетні, неврологічні, очні, вушні й сечостатеві відхилення, а також отримання інформації щодо вторинних причин (переважно інфекційних) нефротичного синдрому (НС) (табл. 2) (ступінь А, сильна рекомендація).

— Ми пропонуємо провести аналізи крові, сироватки й сечі, наведені в табл. 2, для пошуку імунологічних чи інфекційних причин СРНС і оцінки ступеня протеїнурії, рШКФ і гістології нирок (ступінь В, помірна рекомендація).

— We recommend careful physical examination of the patient including a meticulous search for extra-renal manifestations such as skeletal, neurological, eye, ear and urogenital abnormalities, and for secondary causes (mainly infectious) of NS (Table 2) (grade A, strong recommendation).

— We suggest that the blood, serum, and urine tests listed in Table 2 be performed to search for immunological or infectious causes of SRNS and to evaluate the degree of proteinuria, estimated GFR, and renal histology (grade B, moderate recommendation).

Таблиця 2. Початкові розробки та спостереження за дитиною із стероїдрезистентним нефротичним синдромом (Рекомендації для клінічної практики IPNA щодо діагностики та лікування дітей із стероїдрезистентним нефротичним синдромом)

Дослідження	Початкове	Подальший моніторинг
1	2	3
Клінічна оцінка		
Історія хвороби — Включно з результатами оцінок тест-смужок в домашніх умовах, фізичних навантажень, епізодів лихоманки, болю, дискомфорту в животі, набряку, втоми, відвідування школи, дотримання прийому ліків, менструального циклу в дівчат-підлітків	✓	Кожні 3 місяці
— Пошук факторів ризику вторинних причин (захворювання серпоподібних клітин, ВІЛ, СКВ, гепатит В, малярія, парвовірус В19)	✓	За необхідності
— Перевірте наявність туберкульозу в ендемічних районах перед початком прийому імунодепресантів	✓	За необхідності
Фізикальне обстеження — Оцінка стану рідини, включаючи ознаки набряку (наприклад, асцит, перикардіальний та плевральний випіт), тетанії, лімфаденопатії	✓	Кожні 3 місяці
— Лікарська токсичність (наприклад, очі, шкіра)		Кожні 3 місяці
— Скелетний статус	✓	Кожні 3 місяці
— Екстрауренальні особливості, наприклад дисморфічні ознаки або зовнішні статеві органи проміжного типу	✓	За необхідності
Повне неврологічне обстеження та стандартизована оцінка когнітивного стану	✓	Кожні 12 місяців або за необхідності
Пубертальний статус: стадія Таннера, об'єм яєчок у хлопчиків (у пацієнтів у віці > 10 років)	✓	Кожні 12 місяців
Життєві параметри: артеріальний тиск	✓	Кожні 3 місяці; щорічно 24-годинне амбулаторне моніторування АТ у пацієнтів з гіпертонічною хворобою, якщо це можливо
Антропометрія ^a : — Діаграма зростання: зріст/довжина, маса тіла — Окружність голови < 2 роки — Розрахунок ІМТ та річної швидкості зростання	✓	Кожні 3 місяці (щомісяця в немовлят)
Стан вакцинації — Перевірити та заповнити, особливо для інкапсульованих бактерій — пневмококової, менінгококової, <i>Neisseria meningitidis</i> , вітряної віспи, за наявності	✓	Кожні 12 місяців або за необхідності
Сімейний анамнез — Ниркові та надниркові прояви — Спорідненість	✓	Кожні 12 місяців або за необхідності
Біохімія		
Сеча Загальний аналіз (перша ранкова порція) або 24-годинна сеча: білок/креатинін	✓ Основні	Кожні 3 місяці (частіше до ремісії)

Продовження табл. 2

1	2	3
Аналіз сечі, включаючи гематурію	✓	Кожні 6–12 місяців
Сеча: співвідношення кальцій/креатинін, низькомолекулярна протеїнурія (наприклад, співвідношення α 1-мікроглобулін/креатинін)	Умовні	
<i>Кров</i> Електроліти Креатинін, азот крові або сечовина крові Електроліти крові (включаючи іонізований кальцій, калій* та альбумін, скоригований альбумін, якщо такий є) Альбумін сироватки крові, загальний білок Аналіз газів крові (HCO ₃)	✓ Основні	Кожні 3 місяці (частіше до ремісії та при 4–5-й стадії ХЗН) Щодня або через день при застосуванні діуретиків у високих дозах
C-реактивний білок	✓	За необхідності (клінічне рішення)
Розрахункова ШКФ ^b	✓	Кожні 3 місяці (частіше при 4-й стадії ХЗН)
ALP, PTH, 25(OH) вітаміну D	✓	Кожні 12 місяців (частіше в пацієнтів із ХЗН 3–5-ї стадії)
Ліпідний профіль (холестерин ЛПНЩ та ЛПВЩ, тригліцериди)	✓	Кожні 12 місяців або за необхідності
Базові тести на коагуляцію (протромбіновий час (INR), aPTT, фібриноген, АТІІІ), детальний тромбофільний скринінг у пацієнтів з попередніми тромботичними подіями, центральними венозними катетерами, стійкою протеїнурією нефротичного діапазону та/або наявним сімейним анамнезом на тромботичні події	✓	При діагностиці та за необхідності, наприклад у разі рецидивів
Функція щитоподібної залози (Т3, FT4, TSH)	✓	Кожні 12 місяців або за необхідності, особливо в пацієнтів із тривалою протеїнурією
Імуноглобулін G	✓	При повторних інфекціях
Глюкоза/глюкоза натще	✓	Кожні 6 місяців або за необхідності
HbA1c	✓	Кожні 12 місяців або за необхідності
C3, антиядерні антитіла ds-DNA, ENA, ANCA	✓ Умовний	За необхідності За необхідності
Тести на HBs-Ag, анти-HCV-IgG, сифіліс та ВІЛ	✓	Перед преднізолоном і за необхідності
Стан вакцинації, включаючи аналізи на титри крові	✓	Щорічно чи за необхідності
Генетика		
Секвестрування наступного покоління (NGS)/секвестрування цілого екзому (WES)	✓	Розширений генетичний скринінг для пацієнтів із СРНС залежно від нових результатів (табл. 3); уся послідовність ексом, якщо показано Перед трансплантацією, якщо вона раніше не проводилася
Моніторинг, пов'язаний із препаратами		
CsA і такролімус: рівень вмісту препарату в крові	–	Щотижня протягом періоду титрування (протягом 4 тижнів), після чого кожні 3 місяці або за потреби

Продовження табл. 2

1	2	3
ММФ: кінетика мікофенолової кислоти (2 год)	–	AUC після 4 тижнів лікування, після чого кожні 6–12 місяців або за необхідності
Ритуксимаб	–	Кількість клітин CD19 B: базовий рівень, через 1 місяць після першої дози, кожні 1–3 місяці до відновлення клітин B
Статини: креатинкіназа (КК)	–	Якщо на статинах, кожні 6 місяців
Тривала глюкокортикоїдна терапія	– Умовні	Офтальмологічне обстеження на катаракту та внутрішньоочний тиск Мінеральна щільність кісток поперекового відділу хребта за DEXA
Візуалізація		
Ультразвукове дослідження нирок: ниркова ехогенність та розмір нирок	✓	При надходженні (обов'язкова преренальна біопсія)
УЗД живота та плеврального простору (асцит, випіт, тромбоз)	✓	За необхідності
УЗД серця (маса лівого шлуночка, випіт)	✓	Кожні 12 місяців у пацієнтів з гіпертонічною хворобою або при сильних набряках
Рентген грудної клітки	✓ Необов'язково	Якщо призначено
Рентген лівого зап'ястя (оцінка віку кісток у дітей віком > 5 років, мінералізація)	✓	Кожні 12 місяців або за необхідності
Гістопатологія		
Біопсія нирок	✓	Див. текст: при діагностиці та згодом, якщо показано: у разі необґрунтованого зниження рШКФ, необґрунтованого підвищення протеїнурії, виключати та/або контролювати нефротоксичність ІКН під час тривалого (< 2 років) лікування
Дієтична оцінка		
Огляд дієтолога та його рекомендації щодо споживання солі, калію, калорій та білка	✓	Кожні 3 місяці (частіше в немовлят, пацієнтів із недостатнім харчуванням та пацієнтів із ХЗН 4–5-ї стадії)
Оцінка екстраренальних уражень		
Залежно від основного захворювання і клінічно очевидних екстраренальних особливостей: — МРТ головного мозку (наприклад, мікроцефалія, затримка психомоторного розвитку, розумова відсталість, міоклонічні епілепсія, тремор, атаксія, гіпотонія) — міждисциплінарна оцінка з офтальмології (наприклад, мікрокорія, катаракта, глаукома, атрофія зорового нерва, кератоконус, макулярні плями, лентикон, ністагм) — кардіології (наприклад, вроджені вади серця)	✓	Якщо необхідно

1	2	3
<ul style="list-style-type: none"> — ендокринології (неоднозначні геніталії, затримка статевого дозрівання, первинна аменорея, псевдогермафродитизм, цукровий діабет) — дерматології (наприклад, вроджений бульозний епідермоліз) — ортопедії (відсутність або гіоплазія надколінка, спонділоепіфізальні дисплазії) — імунології (Т-клітинний імунодефіцит) — гематології (тромбоцитопенія з великими тромбоцитами, тіла Деле) — аудіології (сенсоневральна втрата слуху) 	Якщо призначено	Якщо необхідно

ALP — лужна фосфатаза; ПТГ — паратгормон; ІНК — інгібітор кальциневрину; ЦсА — циклоспорин А; АТ — артеріальний тиск; ММФ — мікофенолату мофетил; ^a — антропометричні дані слід порівняти з оновленими національними або міжнародними (огляд ВООЗ [20]) стандартами; ^b — рШКФ (мл/хв/1,73 м²) = $k \times \text{висота (см)}/\text{плазмовий креатинін (мг/дл)}$; де k — константа = 0,413. У пацієнтів з недоїданням або ожирінням слід застосовувати рівняння на основі цистатину [21]; ^c — за даними Gellerman et al. [22].

Table 2. Initial workup and follow-up for a child with steroid-resistant nephrotic syndrome (IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome)

Investigations	Initial workup	Follow-up monitoring
1	2	3
Clinical evaluation		
Patient history — Including results of dipstick assessments at home, physical activity, fever episodes, pain, abdominal discomfort, swelling, fatigue, school attendance, adherence to medication, menstrual cycle in female adolescents	✓	Every 3 months
— Search for risk factors for secondary causes (sickle cell disease, HIV, SLE, HepB, malaria, parvovirus B19)	✓	As appropriate
— Check for tuberculosis in endemic areas before starting immunosuppressant drugs	✓	As appropriate
Physical examination — Assessing fluid status including signs of edema (e.g., ascites, pericardial & pleural effusions), tetany, lymphadenopathy	✓	Every 3 months
— Drug toxicity (e.g., eyes, skin)		Every 3 months
— Skeletal status	✓	Every 3 months
— Extrarenal features, e.g., dysmorphic features or ambiguous genitalia	✓ ✓	As appropriate
Full neurological examination & standardized assessment of cognitive status	✓	Every 12 months or as appropriate
Pubertal status: Tanner stage, testicular volume in boys (in patients aged > 10 years)	✓	Every 12 months
Vital parameters: blood pressure	✓	Every 3 months; yearly 24 h ambulatory BP monitoring in patients with hypertension, if feasible
Anthropometry ^a : — Growth chart: height/length, weight — Head circumference < 2 years — Calculation of BMI and annual height velocity	✓	Every 3 months (monthly in infants)
Vaccination status — Check and complete, especially for encapsulated bacteria — pneumococcal, meningococcal, hemophilus influenza, and varicella-zoster if available	✓	Every 12 month or as appropriate
Family history — Renal and extrarenal manifestations — Consanguinity	✓	Every 12 month or as appropriate
Biochemistry		
Urine Spot urine (first morning void) or 24 h urine: protein/creatinine	✓ Essential	Every 3 months (more frequently until remission)

Continuation of the Table 2

1	2	3
Urinalysis including hematuria	✓	Every 6–12 months
Spot urine: calcium/creatinine ratio, low molecular weight proteinuria (e.g., α 1-microglobulin/creatinine ratio)	Condi-tional	
<i>Blood</i> Complete blood count (CBC) Creatinine, BUN, or urea Electrolytes (including ionized calcium, potassium*, and albumin corrected albumin if available) Serum albumin, total protein Blood gas analysis (HCO_3)	✓ Essential	Every 3 months (more frequently until remission and in CKD stage 4–5) Every day or every other day when using high dose diuretics
C-reactive protein	✓	As required (clinical deci-sion)
Estimated GFR ^b	✓	Every 3 months (more fre-quently in CKD stage 4)
ALP, PTH, 25(OH) vitamin D	✓	Every 12 months (more frequently in patients with CKD stages 3–5)
Lipid profile (LDL- and HDL-cholesterol, triglycerides)	✓	Every 12 months or as appropriate
Baseline coagulation tests (prothrombine time (INR), aPTT, fibrinogen, ATIII), detailed thrombophilic screening in patients with reported previous thrombotic events, central venous lines, persistent nephrotic range proteinuria, and/or increased familial history for thrombotic events	✓	At diagnosis and then as appropriate, e.g., in case of relapses
Thyroid function (T3, FT4, TSH)	✓	Every 12 months or as appropriate especially in patients with prolonged proteinuria
Immunoglobulin G	✓	In case of recurrent infec-tions
Glucose/fasting glucose	✓	Every 6 months or as ap-propriate
HbA1c	✓	Every 12 months or as appropriate
C3, antinuclear antibodies ds-DNA, ENA, ANCA	✓ Condi-tional	As appropriate As appropriate
HBs-Ag, anti-HCV-IgG, syphilis, and HIV tests	✓	Before prednisolone and as appropriate
Vaccination status including blood titer tests	✓	Yearly or as appropriate
Genetics		
Next-generation sequencing (NGS)/Whole Exome Sequencing (WES)	✓	Extended genetic screen-ing for patients with SRNS depending on new findings (Table 3); whole exome sequencing if indicated. Before transplantation, if not previously performed
Drug-specific monitoring		
CsA and Tacrolimus: Drug trough levels	–	Weekly during titration period (for 4 weeks), thereafter every 3 months or as appropriate
MMF: mycophenolic acid kinetic (2 h) ^c	–	AUC after 4 weeks of treatment, thereafter every 6–12 months or as appropriate

1	2	3
Rituximab	–	CD19 B cell count: baseline, 1 month after the first dose (nadir), every 1–3 months until B cell recovery
Statins: creatinine kinase (CK)	–	If on statins, every 6 months
Prolonged glucocorticoid therapy	– Condi- tional	Ophthalmological examination for cataract and intraocular pressure. Bone mineral density by lumbar DEXA
Imaging		
Renal ultrasound: renal echogenicity and size of kidneys	✓	At presentation (mandatory prerenal biopsy)
Ultrasound of abdomen & pleural space (ascites, effusions, thrombosis)	✓	As appropriate
Cardiac ultrasound (left ventricular mass, effusions)	✓	Every 12 months in hypertensive patients or in case of severe edema
Chest X-ray	✓ Optional	If indicated
X-ray of the left wrist (bone age assessment in children aged >5 years, mineralization)	✓	Every 12 months or as appropriate
Histopathology		
Renal biopsy	✓	See text: at diagnosis, and subsequently if indicated: in case of unexplained drop in eGFR, unexplained increase in proteinuria, to rule out and/or to monitor CNI nephrotoxicity during prolonged (< 2 years) treatment
Dietary assessment		
Dietician review and advice by a dietician regarding salt, potassium, caloric and protein intake	✓	Every 3 months (more frequently in infants, malnourished patients, and patients with CKD stage 4–5)
Assessment for extrarenal involvement		
Depending on underlying disease and clinically evident extrarenal features: — <i>Brain MRI</i> (e.g., microcephaly, psychomotor delay, mental retardation, myoclonic epilepsy, tremor, ataxia, hypotonia) — <i>Interdisciplinary evaluation by Ophthalmology</i> (e.g., microcoria, cataract, glaucoma, optic atrophy, keratoconus, macular spots, lenticonus, nystagmus) — <i>Cardiology</i> (e.g., congenital heart defects) — <i>Endocrinology</i> (ambiguous genitalia, delayed puberty, primary amenorrhea, pseudohermaphroditism, diabetes mellitus) — <i>Dermatology</i> (e.g., epidermolysis bullosa) — <i>Orthopedics</i> (absent or hypoplastic patella, spondyloepiphyseal dysplasia) — <i>Immunology</i> (T cell immunodeficiency) — <i>Hematology</i> (thrombocytopenia with large platelets, Döhle bodies) — <i>Audiology</i> (sensorineural hearing loss)	✓ If indicated	If indicated

ALP — alkaline phosphatase; **PTH** — parathyroid hormone; **CNI** — calcineurin inhibitor; **CsA** — cyclosporine A; **BP** — blood pressure; **MMF** — mycophenolate mofetil; ^a — anthropometric data should be compared with updated national or international (WHO charts [20]) standards; ^b — eGFR (ml/min/1.73 m²) — k height (cm)/plasma creatinine (mg/dl); where k is a constant=0.413. In malnourished or obese patients cystatin-based equations should be used [21]; ^c — according to Gellerman et al. [22].

— Ми пропонуємо поради провести аналіз сечі рідним братам і сестрам пацієнтів з СРНС ще до того, як буде проведено генетичне тестування (ступінь С, помірна рекомендація).

Показання до генетичного тестування та біопсії нирок

— Ми рекомендуємо, якщо є можливість, проводити генетичне тестування в усіх дітей, у яких діагностовано первинний СРНС (ступінь В, помірна рекомендація).

— Ми пропонуємо віддавати перевагу генетичному тестуванню в сімейних випадках (сімейний анамнез протеїнурії/гематурії або хронічного захворювання нирок (ХЗН) невідомого походження), випадках із позанирковими ознаками й у тих, хто проходить підготовку до трансплантації нирок (ступінь С, слабка рекомендація).

— Ми рекомендуємо біопсію нирки всім дітям із діагнозом СРНС, за винятком відомих інфекцій або злоскісних захворювань, пов'язаних із вторинним захворюванням, або потенційно в пацієнтів із сімейними та/або синдромними випадками або генетичними причинами СРНС (ступінь А, сильна рекомендація).

— Ми пропонуємо генетичне тестування перед біопсією нирки дітям із СРНС, особливо в першочергових випадках (див. вище), за умови, що результати будуть доступними (протягом декількох тижнів) (ступінь D, слабка рекомендація). Ми не рекомендуємо проводити генетичне тестування пацієнтам із початковою стероїдною чутливістю, у яких згодом розвивається стероїдна резистентність під час хвороби (тобто вторинна стероїдна резистентність) (ступінь С, помірна рекомендація).

Генетичне тестування й консультування

— Ми рекомендуємо всебічний аналіз генетичної панелі (тобто панелі секвенування наступного покоління, яка включає всі відомі на даний час гени СРНС, що в даний час є найбільш затратно-ефективним підходом до генетичного тестування) (гени перераховані в табл. 3), якщо клінічний фенотип не підкаже конкретний стан, у такому випадку ми пропонуємо проводити аналіз лише одного гена (ступінь В, помірна рекомендація).

— Ми пропонуємо визначити патогенність ідентифікованих генетичних змін відповідно до настанов Американського коледжу медичної генетики. Аналіз сімейної сегрегації може бути проведений в окремих випадках (ступінь В, помірна рекомендація).

— Ми рекомендуємо генетичне консультування пацієнтів і їхніх сімей, щоб допомогти їм інтерпретувати як очікувані, так і непередбачені генетичні результати (ступінь В, помірна рекомендація).

Скринінг на інфекції

— Ми рекомендуємо обстежувати на субклінічний туберкульоз відповідно до настанов конкретних країн (наприклад, рентгенографія грудної клітки, туберкуліновий тест, аналіз квантиферону) при клінічній підозрі або у випадку проживання в ендемічних районах і/або подорожі з них (ступінь С, помірна рекомендація).

— Ми пропонуємо тестувати на гепатит В, С, сифіліс і ВІЛ: (i) для виключення вторинних причин НС і (ii) до імуносупресії, особливо ритуксимабом, враховуючи енде-

— We suggest offering urinalysis to siblings of SRNS patients even before genetic testing is done (grade C, moderate recommendation).

Indications for genetic testing and renal biopsy

— We recommend, if available, that genetic testing be performed in all children diagnosed with primary SRNS (grade B, moderate recommendation).

— We suggest giving priority to genetic testing in familial cases (family history of proteinuria/hematuria or CKD of unknown origin), cases with extra-renal features, and those undergoing preparation for renal transplantation (grade C, weak recommendation).

— We recommend a kidney biopsy in all children diagnosed with SRNS, except in known infection or malignancy-associated secondary disease or potentially in patients with familial and/or syndromic cases or genetic causes of SRNS (grade A, strong recommendation).

— We suggest genetic testing before a kidney biopsy in children with SRNS, especially in priority cases (see above), provided the results will be readily available (within few weeks) (grade D, weak recommendation). We do not recommend performing genetic testing in patients with initial steroid sensitivity who subsequently develop steroid resistance later in their disease course (i.e., secondary steroid resistance) (grade C, moderate recommendation).

Genetic testing and counseling

— We recommend comprehensive gene panel analysis (i.e., a next generation sequencing panel to include all currently known SRNS genes, which is currently the most costeffective approach to genetic testing) (genes are listed in Table 3) unless the clinical phenotype is suggestive of a specific condition, in which case we suggest performing a single gene analysis instead (grade B, moderate recommendation).

— We suggest determining the pathogenicity of identified genetic variants according to the guidelines of the American College of Medical Genetics. Family segregation analysis may be performed in selected cases (grade B, moderate recommendation).

— We recommend genetic counseling for patients and their families to help them interpret both anticipated and unanticipated genetic findings (grade B, moderate recommendation).

Screening for infections

— We recommend evaluation for subclinical tuberculosis according to country-specific guidelines (i.e., chest radiography, tuberculin test, quantiferon assay), if clinically suspected, or in case of residence in or travel from endemic areas (grade C, moderate recommendation).

— We suggest testing for hepatitis B, C, syphilis, and HIV: (i) to rule out secondary causes of NS and (ii) before immunosuppression, especially rituximab, given

мічність цих інфекцій у різних країнах (ступінь С, слабка рекомендація).

the endemicity of these infections in various countries (grade C, weak recommendation).

Лікування

Неімуносупресивне лікування першого ряду в дітей із СРНС

— Ми рекомендуємо починати з іРААС, а саме: інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ) або блокаторів ангіотензинових рецепторів (БРА) після встановлення діагнозу СРНС (рис. 2) (ступінь В, помірна рекомендація). Ми пропонуємо кількісно визначити зміну першої ранкової протеїнурії після початку терапії іРААС (ступінь D, слабка рекомендація).

Treatment

First-line non-immunosuppressive treatment in children with SRNS

— We recommend starting RAASi with either angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEi) or angiotensin receptor blockers (ARBs) once the diagnosis of SRNS is made (Fig. 2) (grade B, moderate recommendation). We suggest quantifying the change in first-morning proteinuria after starting RAASi therapy (grade D, weak recommendation).

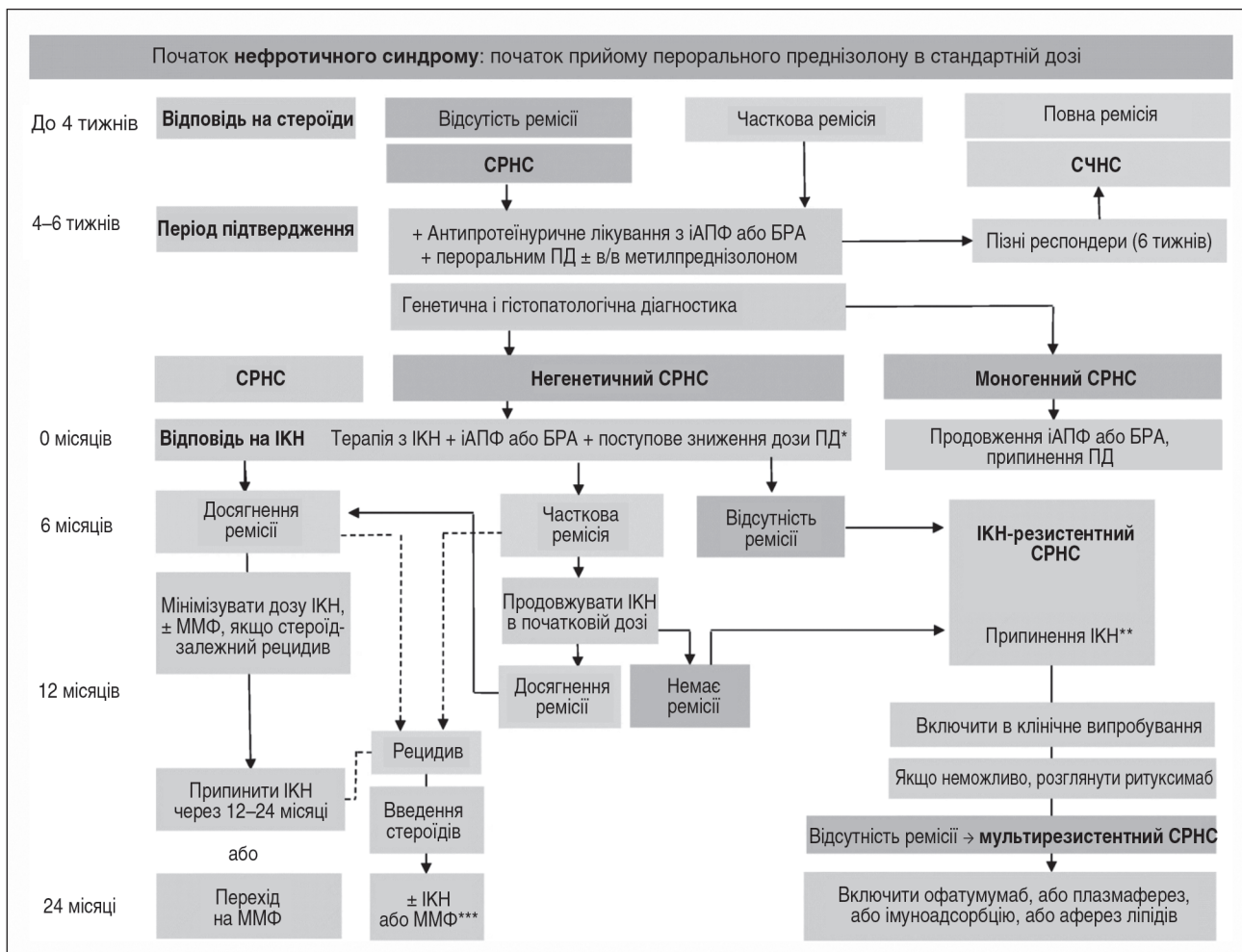


Рисунок 2. Алгоритм ведення дітей із нефротичним синдромом. Пацієнти класифікуються згідно з відповіддю на 4-тижневне лікування пероральним преднізолоном (ПН). Пацієнти, які не мають повної ремісії, продовжують спостерігатися в «періоді підтвердження», в якому визначається відповідь на подальший пероральний преднізолон у поєднанні з пульсами метилпреднізолону та з інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ) або блокаторами ангіотензинових рецепторів (БРА). Ініціюється генетична та гістопатологічна оцінка. Пацієнти з негенетичним СРНС повинні бути кандидатами для подальшої імуносупресії, тоді як пацієнти з моногенетичними формами не є такими (детальніші відомості наведені в тексті). У країнах із низьким рівнем ресурсів, де генетична та/або гістопатологічна оцінка недоступна, може бути розпочате негайне імуносупресивне лікування ІКН. Якщо ІКН недоступний, можна розпочати внутрішньовенне або пероральне застосування циклофосфаміду. * = Ми пропонуємо зменшувати дозу ПН після початку ІКН так: 40 мг/м²/добу протягом 4 тижнів, 30 мг/м²/добу протягом 4 тижнів, 20 мг/м²/добу протягом 4 тижнів, 10 мг/м²/добу протягом 8 тижнів і припинення після цього; ** = ІКН може бути продовжений у разі часткової ремісії; * = у випадках неповної відповіді протягом 4 тижнів, частих рецидивів або побічних ефектів ліків ми рекомендуємо дотримуватися протоколу лікування рефрактерного СРНС; СРНС — стероїдрезистентний нефротичний синдром; іАПФ — інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту; БРА — блокатор ангіотензинових рецепторів; ПН — преднізолон; в/в — внутрішньовенно; ІКН — інгібітор кальциневрину; ММФ — мофетилу мікофенолат (Рекомендації для клінічної практики IPNA щодо діагностики та лікування дітей із стероїдрезистентним нефротичним синдромом)**

— Ми пропонуємо орієнтуватись на максимально допустимі дози, які наведені в табл. S8, що добре переносяться (ступінь С, слабка рекомендація).

— ІАПФ або БРА слід застосовувати з обережністю в пацієнтів із ХЗН 4-ї стадії, їх не слід починати приймати або треба припиняти їх прийом у разі внутрішньосудинного зниження об'єму циркулюючої крові, гострого ураження нирок (ГУН), гіперкаліємії або частого блювання/діареї (ступінь А, сильна рекомендація).

— Ми пропонуємо використовувати іРААС із неренальним метаболізмом (тобто раміпріл і БРА), оскільки вони не накопичуються при нирковій недостатності (ступінь D, слабка рекомендація).

— We suggest aiming for the maximum approved dosages given in Table S8 as tolerated (grade C, weak recommendation).

— ACEi or ARBs should be used with caution in patients with CKD stage 4, and they should not be started or should be stopped in case of intravascular volume depletion, acute kidney injury (AKI), hyperkalemia, or frequent vomiting/diarrhea (grade A, strong recommendation).

— We suggest using RAASi with non-renal metabolism (i.e., ramipril and ARBs) since they do not accumulate in renal failure (grade D, weak recommendation).

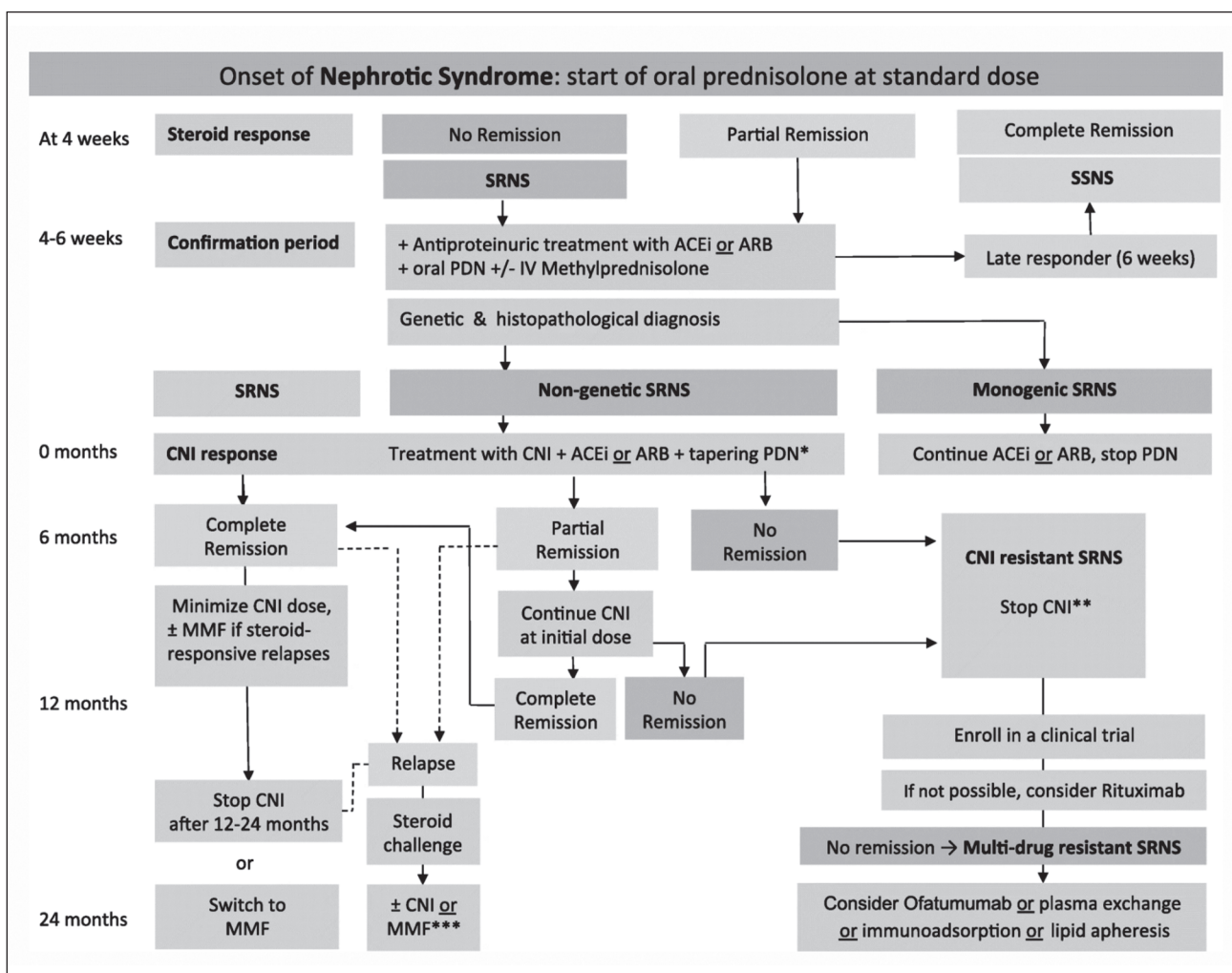


Figure 2. Algorithm for the management of children with nephrotic syndrome. Patients are characterized according to response to a 4-week treatment with oral prednisolone (PDN). Patients showing no complete remission enter the confirmation period in which responses to further oral prednisolone (PDN) with or without methylprednisolone (MPDN) pulses in conjunction with either angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEi) or angiotensin-receptor blockers (ARBs) are ascertained and genetic and histopathological evaluation is initiated. Patients with non-genetic SRNS should be candidates for further immunosuppression, whereas those with monogenetic forms are not (further details are given in the text). In the setting of low resource countries where genetic and/or histopathology assessment is not available, immediate immunosuppressive treatment with CNI may be started. If CNI are not available intravenous or oral cyclophosphamide may be started. * = We suggest tapering PDN after CNI initiation as follows: 40 mg/m² QOD for 4 weeks, 30 mg/m² QOD for 4 weeks, 20 mg/m² QOD for 4 weeks, 10 mg/m² QOD for 8 weeks, and discontinuing thereafter; ** = CNI may be continued in case of partial remission; *** = in cases of no complete response within 4 weeks, frequent relapses or side effects of medications, we recommend following the refractory SRNS protocol; SRNS, steroid-resistant nephrotic syndrome; ACEi, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin-receptor blocker; PDN, prednisolone; IV, intravenous; CNI, calcineurin inhibitor; MMF, mycophenolate mofetil (IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome (<https://link.springer.com/article/10.1007/s00467-020-04519-1/figures/2>))

— У підлітків жіночої статі слід забезпечити контрацепцію, щоб уникнути тератогенних ефектів іРААС (ступінь X, сильна рекомендація).

— In female adolescents, contraception should be ensured in order to avoid the teratogenic effects of RAASi (grade X, strong recommendation).

Імуносупресивне лікування першого ряду в дітей із СРНС

First-line immunosuppressive treatment in children with SRNS

— Ми рекомендуємо, щоб інгібітор кальциневрину (ІКН) (циклоспорин або такролімус) був першою лінією імуносупресивної терапії в дітей з СРНС і стартував після підтвердження діагнозу (рис. 2) (ступінь В, помірна рекомендація).

— We recommend that CNI (cyclosporine or tacrolimus) should be the first-line immunosuppressive therapy in children with SRNS and started once the diagnosis is confirmed (Fig. 2) (grade B, moderate recommendation).

— Ми пропонуємо зменшити дози преднізолону після встановлення діагнозу СРНС і припинити терапію преднізолоном через 6 місяців (ступінь D, слабка рекомендація).

— We suggest tapering PDN treatment once diagnosis of SRNS is established and discontinuing PDN therapy after 6 months (grade D, weak recommendation).

Таблиця 3. Гени, які слід включити до секвенування наступного покоління (від [8]) у дитини із СРНС (Рекомендації для клінічної практики IPNA щодо діагностики та лікування дітей із стероїдрезистентним нефротичним синдромом)

Ген	Спадковість	Номер приєднання	Захворювання
1	2	3	4
ACTN4*	AD	NM_004924	Сімейні та спорадичні СРНС (зазвичай дорослі)
ADCK4*	AR	NM_024876	СРНС
ALG1	AR	NM_019109	Вроджений розлад глікозилування
ANKFY1	AR	NM_001330063.2	Дитячий СРНС
АНЛЯ	AD	NM_018685	ФСГС (переважно для дорослих)
ARHGAP24	AD	NM_001025616	ФСГС
АРГДІЯ	AR	NM_001185078	ВНС
AVIL	AR	NM_006576.3	СРНС
CD151	AR	NM_004357	НС, претибіальні бульозні ураження шкіри, нейросенсорна глухота, двосторонній слізний проточний стеноз, дистрофія нігтів та незначна таласемія
CD2AP	AD/AR	NM_012120	ФСГС/СРНС
CFH	AR	NM_000186	МППГ типу II + НС
CLCN5	XR	NM_001127898.4	Хвороба Дента ± ФСГС ± гіперкалькурія та нефролітіаз
COL4A3*	AR	NM_000091	Хвороба Альпорта/ФСГС
COL4A4	AR	NM_000092	Хвороба Альпорта/ФСГС
COL4A5*	XR	NM_000495	Хвороба Альпорта/ФСГС
COQ2	AR	NM_015697	Мітохондріальна хвороба/ізольована нефропатія
COQ6	AR	NM_182476	НС ± сенсоневральна глухота; ДМС
CRB2*	AR	NM_173689	СРНС
CUBN	AR	NM_001081	Персистуюча протеїнурія нефротичного діапазону ± при епілепсії
DGKE*	AR	NM_003647	Гемолітико-уремічний синдром, СРНС
DLC1	AR	NM_182643.3	Дитинство та дорослі СЧНС та СРНС
E2F3	AD	NM_001949	ФСГС + розумова відсталість (делеція всього гена)
EMP2	AR	NM_001424	СРНС та СЧНС на початку дитинства
FAT1	AR	NM_005245.4	Поєднання СРНС, тубулярної екстазії, гематурії та факультативно
FN1	AD?	NM_212482.3	Фібронектинова гломерулопатія
GAPVD1	AR	NM_001282680.3	Ранній початок НС

Продовження табл. 3

1	2	3	4
INF2	AD	NM_022489	Сімейні та спорадичні СРНС, ФСГС-асоційовані невропатії Шарко — Марі — Зуба
ITGA3	AR	NM_002204	Вроджена інтерстиціальна хвороба легенів, нефротичний синдром та легкий бульозний епідермоліз
ITGB4	AR	NM_000213	Епідермоліз бульозної та пілоричної атрезії + ФСГС
ITSN1	AR	NM_003024.3	ВНС/СРНС/СЧНС (з MCD/ФСГС на біопсії)
ITSN2	AR	NM_019595.4	СЧНС/СЗНС (з MCD/МПГН на біопсії)
КАНК1	AR	NM_015158	СЧНС
КАНК2	AR	NM_015493	СЧНС/СЗНС ± гематурія
КАНК4	AR	NM_181712	СРНС + гематурія
КИРРЕЛ1	AR	NM_018240.7	СРНС
LAGE3	AR	NM_006014.4	НС з первинною мікроцефалією
ЛАМА5	AR	NM_005560.6	Дитячий НС
LAMB2*	AR	NM_002292	Синдром Пірсона
LCAT	AR	NM_000229.2	Хвороба Норма
LMNA	AD	NM_170707	Сімейна часткова ліподистрофія + ФСГС
LMX1B*	AD	NM_002316	Синдром нігтів-надголінка; також ФСГС без наднирничкової участі
МАФБ	AD	NM_005461.5	ФСГС з синдромом ретракції Дуена
MAGI2	AR	NM_012301.4	НС ± неврологічні порушення
ММАСНС	AR	NM_015506.3	Дефіцит кобаламіну С, ТМА та нефротичний синдром
MYO1E*	AR	NM_004998	Сімейний СРНС
NEU1	AR	NM_000434.4	Нефросіалідоз (сіалідоз II типу + дитячий НС)
NRHP4	AR	NM_015102.5	Нефронофтиз із ФСГС та протеїнуриєю нефротичного діапазону
NPHS1*	AR	NM_004646	ВНС/СРНС
NPHS2*	AR	NM_014625	ВНС, СРНС
NUP85	AR	NM_024844.5	СРНС
NUP93*	AR	NM_014669	Дитячі СРНС
NUP107*	AR	NM_020401	Дитячі СРНС
NUP160	AR	NM_015231.2	СРНС
NUP205	AR	NM_015135	Дитячі СРНС
NXF5	XR	NM_032946	ФСГС з спільносегрегуючим розладом серцевого блоку
OCRL*	XR	NM_000276	Хвороба Дента-2, синдром Лоу, ± ФСГС, протеїнурія ± нефротичного діапазону
OSGEP	AR	NM_017807.4	НС з первинною мікроцефалією
PAX2	AD	NM_003987	ФСГС у дорослому віці без надниркових проявів
PDSS2	AR	NM_020381	Синдром Лей
PLCe1	AR	NM_016341	ВНС/СРНС
ПММ2	AR	NM_000303	Вроджений розлад глікозилування
PODXL*	AD	NM_005397	ФСГС
PTPRO	AR	NM_030667	НС
SCARB2	AR	NM_005506	Дія-синдром міоклонусової ниркової недостатності ± зниження слуху
SGPL1	AR	NM_003901.4	Первинна надниркова недостатність та СРНС

1	2	3	4
SMARCAL1	AR	NM_014140	Імунокісткова дисплазія Шимке
SYNPO	AD	NM_007286	Спорадичний ФСГС (промоторні мутації)
TBC1D8B	XR	NM_017752.3	СРНС на ранньому етапі з ФСГС
TNS2	AR	NM_170754.3	СЧНС/СЗНС (з МСД/ФСГС/ДМС на біопсії)
TP53RK	AR	NM_033550.4	НС з первинною мікроцефалією
TPRKB	AR	NM_001330389.1	НС з первинною мікроцефалією
TRPC6*	AD	NM_004621	Родинні та спорадичні СРНС (переважно дорослі)
TTC21B	AR	NM_024753	ФСГС з тубулоінтерстиціальним ураженням
WDR73	AR	NM_032856	Синдром Galloway-Mowat (мікроцефалія та СРНС)
WT1*	AD	NM_024426	Спорадичні СРНС (діти: можуть бути пов'язані з порушеннями геніталій); синдром Denys-Drash і Frasier
XPO5	AR	NM_020750	Дитячі СРНС
ZMPSTE24	AR	NM_005857	Мандибулоакральна дисплазія при ФСГС
MYH9	AD/доц.	NM_002473	Захворювання, пов'язане з MYH9; синдроми Epstein і Fechtner
АПОЛ1*	Алелі ризику G1, G2	NM_003661	Підвищена сприйнятливості до ФСГС та ТХНН в афроамериканців, латиноамериканців та осіб африканського походження

AD — автономно-домінантний; **AR** — автономно-рецесивний; **НС** — вроджений нефротичний синдром; **ДМС** — дифузний мезангіальний склероз; **ТХНН** — термінальна стадія хронічної ниркової недостатності; **ФСГС** — фокально-сегментарний гломерулосклероз; **МПГН** — мембранопроліферативний гломерулонефрит; **НС** — нефротичний синдром; **СЗНС** — стероїдзалежний нефротичний синдром; **СРНС** — стероїдрезистентний нефротичний синдром; **СЧНС** — стероїдчутливий нефротичний синдром; * — гени з імовірною або відомою мутацією або алелі ризику в цій групі.

Table 3. Genes to be included in Next Generation Sequencing (from [8]) in a child with SRNS (IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome)

Gene	Inheritance	Accession no.	Disease
1	2	3	4
ACTN4*	AD	NM_004924	Familial and sporadic SRNS (usually adult)
ADCK4*	AR	NM_024876	SRNS
ALG1	AR	NM_019109	Congenital disorder of glycosylation
ANKFY1	AR	NM_001330063.2	Pediatric SRNS
ANLN	AD	NM_018685	FSGS (mainly adult)
ARHGAP24	AD	NM_001025616	FSGS
ARHGDI1	AR	NM_001185078	CNS
AVIL	AR	NM_006576.3	SRNS
CD151	AR	NM_004357	NS, pretibial bullous skin lesions, neurosensory deafness, bilateral lacrimal duct stenosis, nail dystrophy, and thalassemia minor
CD2AP	AD/AR	NM_012120	FSGS/SRNS
CFH	AR	NM_000186	MPGN type II + NS
CLCN5	XR	NM_001127898.4	Dent's disease ± FSGS ± hypercalcuria and nephrolithiasis
COL4A3*	AR	NM_000091	Alport's disease/FSGS
COL4A4	AR	NM_000092	Alport's disease/FSGS

Continuation of the Table 3

1	2	3	4
COL4A5*	XR	NM_000495	Alport's disease/FSGS
COQ2	AR	NM_015697	Mitochondrial disease/isolated nephropathy
COQ6	AR	NM_182476	NS ± sensorineural deafness; DMS
CRB2*	AR	NM_173689	SRNS
CUBN	AR	NM_001081	Intermittent nephrotic range proteinuria ± with epilepsy
DGKE*	AR	NM_003647	Hemolytic-uremic syndrome, SRNS
DLC1	AR	NM_182643.3	Childhood and adult SSNS and SRNS
E2F3	AD	NM_001949	FSGS + mental retardation (whole gene deletion)
EMP2	AR	NM_001424	Childhood-onset SRNS and SSNS
FAT1	AR	NM_005245.4	Combination of SRNS, tubular ectasia, hematuria, and facultative
FN1	AD?	NM_212482.3	Fibronectin glomerulopathy
GAPVD1	AR	NM_001282680.3	Early-onset NS
INF2	AD	NM_022489	Familial and sporadic SRNS, FSGS-associated Charcot-Marie-Tooth neuropathy
ITGA3	AR	NM_002204	Congenital interstitial lung disease, nephrotic syndrome, and mild epidermolysis bullosa
ITGB4	AR	NM_000213	Epidermolysis bullosa and pyloric atresia + FSGS
ITSN1	AR	NM_003024.3	CNS/SRNS/SSNS (with MCD/FSGS on biopsy)
ITSN2	AR	NM_019595.4	SSNS/SDNS (with MCD/MPGN on biopsy)
KANK1	AR	NM_015158	SSNS
KANK2	AR	NM_015493	SSNS/SDNS ± hematuria
KANK4	AR	NM_181712	SRNS + hematuria
KIRREL1	AR	NM_018240.7	SRNS
LAGE3	AR	NM_006014.4	NS with primary microcephaly
LAMA5	AR	NM_005560.6	Childhood NS
LAMB2*	AR	NM_002292	Pierson syndrome
LCAT	AR	NM_000229.2	Norum disease
LMNA	AD	NM_170707	Familial partial lipodystrophy + FSGS
LMX1B*	AD	NM_002316	Nail patella syndrome; also FSGS without extrarenal involvement
MAFB	AD	NM_005461.5	FSGS with Duane retraction syndrome
MAGI2	AR	NM_012301.4	NS ± neurological impairment
MMACHC	AR	NM_015506.3	Cobalamin C deficiency, TMA, and nephrotic syndrome
MYO1E*	AR	NM_004998	Familial SRNS
NEU1	AR	NM_000434.4	Nephrosialidosis (sialidosis type II + childhood NS)
NPHP4	AR	NM_015102.5	Nephronophthisis with FSGS and nephrotic range proteinuria
NPHS1*	AR	NM_004646	CNS/SRNS
NPHS2*	AR	NM_014625	CNS, SRNS
NUP85	AR	NM_024844.5	SRNS
NUP93*	AR	NM_014669	Childhood SRNS
NUP107*	AR	NM_020401	Childhood SRNS
NUP160	AR	NM_015231.2	SRNS

1	2	3	4
NUP205	AR	NM_015135	Childhood SRNS
NXF5	XR	NM_032946	FSGS with co-segregating heart block disorder
OCRL*	XR	NM_000276	Dent's disease-2, Lowe syndrome, ± FSGS, ± nephrotic range proteinuria
OSGEP	AR	NM_017807.4	NS with primary microcephaly
PAX2	AD	NM_003987	Adult-onset FSGS without extrarenal manifestations
PDSS2	AR	NM_020381	Leigh syndrome
PLCe1	AR	NM_016341	CNS/SRNS
PMM2	AR	NM_000303	Congenital disorder of glycosylation
PODXL*	AD	NM_005397	FSGS
PTPRO	AR	NM_030667	NS
SCARB2	AR	NM_005506	Action myoclonus renal failure syndrome ± hearing loss
SGPL1	AR	NM_003901.4	Primary adrenal insufficiency and SRNS
SMARCAL1	AR	NM_014140	Schimke immuno-osseous dysplasia
SYNPO	AD	NM_007286	Sporadic FSGS (promoter mutations)
TBC1D8B	XR	NM_017752.3	Early-onset SRNS with FSGS
TNS2	AR	NM_170754.3	SSNS/SDNS (with MCD/FSGS/DMS on biopsy)
TP53RK	AR	NM_033550.4	NS with primary microcephaly
TPRKB	AR	NM_001330389.1	NS with primary microcephaly
TRPC6*	AD	NM_004621	Familial and sporadic SRNS (mainly adult)
TTC21B	AR	NM_024753	FSGS with tubulointerstitial involvement
WDR73	AR	NM_032856	Galloway-Mowat syndrome (microcephaly and SRNS)
WT1*	AD	NM_024426	Sporadic SRNS (children: may be associated with abnormal genitalia); Denys-Drash and Frasier syndrome
XPO5	AR	NM_020750	Childhood SRNS
ZMPSTE24	AR	NM_005857	Mandibuloacral dysplasia with FSGS
MYH9	AD/assoc.	NM_002473	MYH9-related disease; Epstein and Fechtner syndromes
APOL1*	G1, G2 risk alleles	NM_003661	Increased susceptibility to FSGS and ESRD in African Americans, Hispanic Americans and in individuals of African descent

AD — autosomal dominant; AR — autosomal recessive; CNS — congenital nephrotic syndrome; DMS — diffuse mesangial sclerosis; ESRD — end-stage renal disease; FSGS — focal segmental glomerulosclerosis; MPGN — membranoproliferative glomerulonephritis; NS — nephrotic syndrome; SDNS — steroid-dependent nephrotic syndrome; SRNS — steroid resistant nephrotic syndrome; SSNS — steroid sensitive nephrotic syndrome; * — Genes with a likely or known mutation, or a risk allele, in this cohort.

— Ми рекомендуємо відмінити або відкласти лікування ІКН у пацієнтів із рШКФ < 30 мл/хв/1,73 м², ГУН і/або неконтрольованою гіпертензією (ступінь X, сильна рекомендація).

— Ми рекомендуємо відмовитись від ІКН і припинити лікування преднізолоном у пацієнтів, які мають підтверджену моногенну форму СРНС (ступінь B, помірна рекомендація).

— Коли ІКН недоступні за ціною або наявністю, ми пропонуємо використовувати циклофосфамід (ЦФ) [вну-

— We recommend withholding or delaying CNI treatment in patients with an eGFR < 30 ml/min/1.73 m², AKI, and/or uncontrolled hypertension (grade X, strong recommendation).

— We recommend withholding CNI and stopping PDN treatment in patients with evidence for a monogenic form of SRNS (grade B, moderate recommendation).

— When CNIs are not available or unaffordable, we suggest using cyclophosphamide (CPH) [intravenous or

трішньовенно або перорально] з високими дозами стероїдів або без них (ступінь D, слабка рекомендація).

— Ми рекомендуємо ознайомити пацієнтів і сім'ї з можливими побічними ефектами імуносупресивних препаратів, як це наведено в табл. 4 (ступінь X, сильна рекомендація).

po] with or without high-dose steroids (grade D, weak recommendation).

— We recommend making patients and families aware of potential side effects of immunosuppressive medication as given in Table 4 (grade X, strong recommendation).

Таблиця 4. Загальні пов'язані з медикаментозними ускладненнями та побічні ефекти, які слід оцінити для моніторингу пацієнтів (Рекомендації для клінічної практики IPNA щодо діагностики та лікування дітей із стероїдрезистентним нефротичним синдромом)

Тип препарату	Поширені побічні ефекти, пов'язані з ліками	Профілактика
Усі	Рецидивуючі інфекції (бактеріальні, вірусні, грибові)	Адекватне, але мінімальне дозування імунодепресивних препаратів Вакцинація (якщо можливо)
Глюкокортикоїди	Синдром Кушинга Гіпертензія Порушення толерантності до глюкози Затримка росту Зниження мінеральної щільності кісток Катаракта, глаукома Поведінкові проблеми	Обережне застосування глюкокортикоїдів Скорочення тривалості лікування Застосування стероїдзберігаючих засобів
ІКН	Гіпертензія Нефротоксичність Нейротоксичність (тремор) Судоми ніг Гіпомагніємія Взаємодія з іншими препаратами	Адекватне, але мінімальне дозування імуносупресивних препаратів, адаптоване моніторингом лікарських засобів. Зменшення дози у разі значних побічних ефектів
Специфічні для такролімусу	Порушення толерантності до глюкози та цукровий діабет	
Циклоспорин-А-специфічні	Гіпертрихоз Гіперплазія ясен	
ММФ	Гематологія: — Лейкопенія/нейтропенія — Панцитопенія Шлунково-кишкова непереносимість (нудота, блювання, біль у животі, діарея) Втрата ваги	Адекватне, але мінімальне дозування імуносупресивних препаратів, адаптоване моніторингом лікарських засобів
	Дерматологічні проблеми: — Бородавки — Новоутворення шкіри Неврологічні: — Головні болі — Парестезії — судоми ніг	Додатковий захист від сонця та УФ
Ритуксимаб	— Геп. В та фульмінантні гепатити Специфічні інфекції	— <i>Pneumocystis jirovecii</i> пневмонія
	Профілактика ко-тримоксазолом Гіпогаммаглобулінемія: — Лейкопенія/нейтропенія — Панцитопенія	Щеплення від гепатиту В
	Гострі інфузійні реакції: — Ангіоневротичний набряк — Бронхоспазм — Кропив'янка Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія (ПМЛ), індукована JC-вірусом	Премедикація

Table 4. Common medication-related complications and side effects to be assessed for patient monitoring (IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome)

Type of drug	Common medication-related side effect	Prevention
All	Recurrent infections (bacterial, viral, fungal)	Adequate but minimal dosing of immunosuppressive medication Vaccination (if feasible)
Glucocorticoids	Cushing syndrome Hypertension Glucose intolerance Growth retardation Reduced bone mineral density Cataracts, glaucoma Behavioral problems	Careful use of glucocorticoids No prolonged treatment Use of steroid-sparing agents
CNI	Hypertension Nephrotoxicity Neurotoxicity (tremor) Leg cramps Hypomagnesemia Interaction with other drugs	Adequate but minimal dosing of immunosuppressive medication, adapted by drug monitoring. Dose reduction in case of significant side effects
Tacrolimus-specific	Glucose intolerance and diabetes mellitus	
Cyclosporine A-specific	Hypertrichosis Gingival hyperplasia	
MMF	Hematology: — Leukopenia/neutropenia — Pancytopenia Gastrointestinal intolerance (nausea, vomiting, abdominal pain, diarrhea) Weight loss	Adequate but minimal dosing of immunosuppressive medication, adapted by drug monitoring
	Dermatological problems: — Verrucae — Neoplasm of the skin Neurological: — Headaches — Paraesthesia — Leg cramps	Additional sun/UV protection
Rituximab	— Hep. B and fulminant hepatitis Specific Infections	— <i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumonia
	Prophylaxis with cotrimoxazole Hypogammaglobulinemia: — Leukopenia/neutropenia — Pancytopenia	Hepatitis B vaccination
	Acute infusion reactions: — Angioedema — Bronchospasm — Urticaria Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML), induced by JC-Virus	Premedication

Призначення ІКН, моніторинг і взаємодії

— Ми пропонуємо початкову дозу циклоспорину (ЦсА) 3–5 мг/кг/добу (максимум з 250 мг/добу), що приймається перорально двічі на день (ступінь В, слабка рекомендація).

— Ми пропонуємо титрувати дозу ЦсА принаймні щоденними інтервалами, орієнтуючись на найнижчий рівень цільної крові ЦсА між 80 і 120 нг/мл, на основі сертифікованих тестів проти тандемної мас-спектрометрії (ступінь В, слабка рекомендація).

CNI schedule, monitoring, and co-interventions

— We suggest a starting CsA dose of 3–5 mg/kg/day (max starting 250 mg/day) given orally twice daily (grade B, weak recommendation).

— We suggest titrating the CsA dosage in at least daily intervals aiming for CsA whole blood trough levels between 80 and 120 ng/ml based on assays validated against tandem mass spectrometry (grade B, weak recommendation).

— Ми пропонуємо початкову дозу такролімусу (ТАК) 0,1–0,2 мг/кг/добу (максимум від 5 мг/добу), що дається перорально двічі на день (ступінь В, слабка рекомендація).

— Ми пропонуємо титрувати дозу ТАК, орієнтуючись на найнижчі рівні від 4 до 8 нг/мл. Ми також пропонуємо інтервали титрування принаймні раз на 3 дні (ступінь В, слабка рекомендація).

— Ми пропонуємо моніторинг рівнів ЦсА/ТАК принаймні щотижня до досягнення цільових рівнів, а потім кожні 1–3 місяці разом із креатиніном у сироватці крові як параметром безпечності (ступінь D, слабка рекомендація) (табл. 2).

— Ми рекомендуємо зменшити дозу ІКН або його відміну, якщо рШКФ зменшиться нижче за 30 мл/хв/1,73 м² (клас X, сильна рекомендація).

Тривалість лікування ІКН

— Ми пропонуємо мінімальний термін лікування до 6 місяців, щоб визначити відповідь на ІКН (ступінь В, слабка рекомендація). Ми рекомендуємо припинити ІКН, якщо часткова ремісія не буде досягнута через 6 місяців (ступінь В, помірна рекомендація). Якщо досягається повна ремісія, дозування ІКН слід зменшити до найнижчої дози, необхідної для підтримки ремісії. Ми також пропонуємо розглянути можливість припинення ІКН через 12–24 місяці в цих пацієнтів, щоб зменшити ризик нефротоксичності (ступінь С, слабка рекомендація). У цих пацієнтів перехід на мофетилу мікофенолат (ММФ) може розглядатися як мінімізація нефротоксичності й підтримка ремісії (див. *infra*). Якщо після припинення ІКН виникають рецидиви, ми пропонуємо знов призначити ІКН для випробування разом із 4-тижневим пероральним преднізолоном. Альтернативно може бути розглянута терапія ММФ (ступінь С, слабка рекомендація).

— Якщо досягається часткова ремісія, ми пропонуємо продовжувати ІКН у тій самій дозі мінімум 12 місяців (ступінь С, слабка рекомендація).

Мофетилу мікофенолат

— Якщо імуносупресія розглядається в дитини із СРНС і рШКФ < 30 мл/хв/1,73 м², ми пропонуємо використовувати ММФ, а не ІКН, через ризик виникнення ІКН-нефротоксичності (ступінь С, слабка рекомендація).

— Ми пропонуємо розглянути можливість застосування ММФ для підтримки ремісії у дітей із СРНС у стадії ремісії після ІКН, якщо в них розвинувся рецидив зі збереженням чутливості до стероїдів (ступінь С, слабка рекомендація).

— У пацієнтів із СРНС, які досягли повної ремісії при терапії ІКН протягом принаймні 12 місяців, ми пропонуємо розглянути перехід на ММФ як альтернативний імуносупресивний засіб, щоб не продовжувати ІКН (ступінь С, слабка рекомендація).

Повторна біопсія нирок

— Якщо під час спостереження виявляється незрозуміле падіння рШКФ або збільшення протеїнурії, ми пропонуємо розглянути повторну біопсію нирки для оцінки нефротоксичності ІКН (ступінь С, слабка рекомендація).

— We suggest a TAC starting dose of 0.1–0.2 mg/kg/day (max starting 5 mg/day) given orally twice daily (grade B, weak recommendation).

— We suggest titrating the TAC dose aiming for trough levels between 4 and 8 ng/ml. We also suggest titration intervals of at least 3 days (grade B, weak recommendation).

— We suggest monitoring CsA/TAC trough levels at least weekly until target levels are reached, and then every 1–3 months together with serum creatinine as a safety parameter (grade D, weak recommendation) (Table 2).

— We recommend reducing CNI dosage or its withdrawal if eGFR decreases below 30 ml/min/1.73 m² (grade X, strong recommendation).

Duration of CNI treatment

— We suggest a minimum treatment period of 6 months to determine the response to CNIs (grade B, weak recommendation). We recommend that CNIs should be stopped if partial remission is not achieved at 6 months (grade B, moderate recommendation). If complete remission is achieved, CNI dosages should be reduced to the lowest dosage required to maintain remission. We also suggest considering discontinuation of CNIs after 12–24 months in these patients to reduce the risk of nephrotoxicity (grade C, weak recommendation). In these patients, switching to MMF can be considered to minimize nephrotoxicity and maintain remission (*vide infra*). If relapses occur after CNI discontinuation, we suggest restarting patients on CNIs for a trial together with 4 weeks of high-dose oral PDN. Alternately MMF or may be considered (grade C, weak recommendation).

— If partial remission is achieved, we suggest continuing CNI at the same dosage for a minimum of 12 months (grade C, weak recommendation).

Mycophenolate mofetil

— If immunosuppression is considered in a child with SRNS and an eGFR < 30 ml/min/1.73 m², we suggest that MMF rather than CNIs be used due to the risk for nephrotoxicity with CNI (grade C, weak recommendation).

— We suggest considering the use of MMF to maintain remission in children with SRNS in remission following CNI if they develop a steroid sensitive relapse (grade C, weak recommendation).

— In patients with SRNS who have attained full remission on CNI therapy for at least 12 months, we suggest considering conversion to MMF as an alternative immunosuppressive agent rather than continuing CNIs (grade C, weak recommendation).

Repeat kidney biopsy

— If there is an unexplained drop in eGFR or increase in proteinuria during follow-up, we suggest considering a repeat kidney biopsy for assessment of CNI nephrotoxicity (grade C, weak recommendation).

— Ми пропонуємо розглянути питання про біопсію нирок у тих пацієнтів, які тривало приймали ІКН (> 2 роки), або перед повторним початком лікування ІКН другим курсом (ступінь С, слабка рекомендація).

Спільне призначення з глюкокортикоїдами

— Ми не рекомендуємо тривале (> 6 місяців) рутинне лікування преднізолоном у поєднанні з ІКН та іРААС (ступінь С, помірні рекомендації)

— Ми пропонуємо зменшення дози преднізолону після початку лікування ІКН таким чином: 40 мг/м²/добу протягом 4 тижнів, 30 мг/м²/добу протягом 4 тижнів, 20 мг/м²/добу протягом 4 тижнів, 10 мг/м²/добу протягом 8 тижнів і відміна після цього (ступінь D, слабка рекомендація).

Друга лінія вибору

— Пацієнтам із СРНС, які не зможуть досягти хоча б часткової ремісії на ІКН (і які не мають генетичної чи синдромної хвороби), слід звернутися для участі в клінічному випробуванні, що оцінює нові потенційні методи терапії СРНС (неградуйовано).

— Якщо клінічне випробування відсутнє, можливе застосування ритуксимабу (ступінь С, слабка рекомендація).

— Ми пропонуємо вводити дві інфузії ритуксимабу в дозі 375 мг/м² на інфузію, щоб зменшити кількість клітин CD19 нижче за 5 на мікролітр або до 1 % (як правило, 1–2 інфузії протягом 2 тижнів) (ступінь С, слабка рекомендація).

— Ритуксимаб не слід давати за наявності туберкульозу, гепатиту В або поліомавірусних інфекцій. У разі виникнення клінічної підозри й ендемічного підґрунтя пацієнту слід пройти рентгенографію грудної клітки, шкірний тест на туберкульоз або аналіз крові, серологію HBs-Ag у разі підвищення рівня печінкових ферментів та обстеження спинномозкової рідини в разі неврологічних симптомів, що вказують на вірусну інфекцію, перед початком прийому ритуксимабу (ступінь X, сильна рекомендація).

— У пацієнтів, резистентних до ритуксимабу або з непереносимістю ритуксимабу, може бути розглянуто використання офатумумабу й екстракорпоральної терапії очищення крові, такої як обмін плазми, імуноадсорбція або ліпідний аферез (ступінь С, слабка рекомендація).

Відміна імуносупресії в пацієнтів, які на неї не відповідають

— Ми рекомендуємо запропонувати скринінг для всіх відомих генів подоцитопатій, щоб прийняти рішення щодо подальшої імуносупресії (ступінь X, сильна рекомендація).

— Ми рекомендуємо консультувати пацієнтів і батьків щодо високого ризику прогресування термінальної ХНН у пацієнтів зі спадковими формами і/або СРНС, резистентними до багатьох ліків (категорія X, сильна рекомендація).

— Ми рекомендуємо припинити неефективну імуносупресивну терапію і продовжувати неімуносупресивне лікування, включно з іРААС та іншими підтримуючими заходами (ступінь X, сильна рекомендація).

— Пацієнтам з негенетичними захворюваннями ми пропонуємо вивчити наявні варіанти нових методів терапії, що оцінюються в клінічних випробуваннях (ступінь X, сильна рекомендація).

— We suggest considering a renal biopsy in those patients who have prolonged CNI exposure (> 2 years) or when being restarted on CNI-treatment for a second course (grade C, weak recommendation).

Co-intervention with glucocorticoids

— We do not recommend prolonged (> 6 months) routine PDN treatment in conjunction with CNI and RAASi (grade C, moderate recommendation)

— We suggest tapering PDN after CNI initiation as follows: 40 mg/m² QOD for 4 weeks, 30 mg/m² QOD for 4 weeks, 20 mg/m² QOD for 4 weeks, 10 mg/m² QOD for 8 weeks, and discontinuing thereafter (grade D, weak recommendation).

Second-line approaches

— Patients with SRNS who fail to achieve at least partial remission with CNIs (and who do not have genetic or syndromic disease) should be approached for participation in a clinical trial evaluating novel potential therapies for SRNS (ungraded).

— If a clinical trial is not available, the use of rituximab may be considered (grade C, weak recommendation).

— We suggest administering two rituximab infusions at a dose of 375 mg/m² per infusion in order to reduce the CD19 cell count below 5 per microliter or 1% (usually 1–2 infusions within 2 weeks) (grade C, weak recommendation).

— Rituximab should not be given in the presence of tuberculosis, hepatitis B, or JC virus infections. In case of clinical suspicion and endemic background, patients should undergo screening by a chest X-ray, tuberculosis skin or blood test, HBs-Ag serology in case of elevated liver enzymes, and spinal fluid examination in case of neurological symptoms suggesting JC virus infection before commencing rituximab (grade X, strong recommendation).

— In rituximab-resistant or rituximab-intolerant patients, the use of ofatumumab and extracorporeal blood purification therapies such as plasma exchange, immunoabsorption, or lipid apheresis may be considered (grade C, weak recommendation).

Withdrawing immunosuppression in non-responsive patients

— We recommend that screening for all known podocytopathy genes be offered to enable decisions on further immunosuppression (grade X, strong recommendation).

— We recommend counseling patients and parents regarding the high risk of progression to ESKD in patients with hereditary forms and/or multidrug-resistant SRNS (grade X, strong recommendation).

— We recommend discontinuing ineffective immunosuppressive therapies, and continuing non immunosuppressive management, including RAASi and other supportive measures (grade X, strong recommendation).

— In patients with non-genetic disease, we suggest exploring available options for novel therapies being assessed in clinical trials (grade X, strong recommendation).

— Пацієнтам із спадковими дефектами, які досягли часткової або повної ремісії імуносупресією, ми пропонуємо наступне: генетичний варіант(-и) слід переглянути, щоб підтвердити, чи він є справді патогенним, чи ймовірно патогенним (ступінь А, сильна рекомендація).

— Рішення про продовження або припинення імуносупресії повинно прийматись через батьківські консультації щодо очікуваних переваг ремісії (симптоматичне полегшення; потенційно нижчий ризик прогресування захворювання) порівняно з потенційними ризиками (токсичність, пов'язана з терапією; інфекції) і витратами на терапію (ступінь А, сильна рекомендація).

Додаткові заходи щодо зменшення симптомів і контролю за набряками

Сіль

— Ми пропонуємо уникати надмірного споживання солі дітям із СРНС (табл. S11) (ступінь С, слабка рекомендація).

— Якщо це доступно, дієтолог повинен давати поради пацієнтам і сім'ям щодо придатних продуктів із низьким вмістом солі й продуктів із високим вмістом солі, яких слід уникати (ступінь D, слабка рекомендація).

Рідина

— Ми не рекомендуємо рутинне обмеження рідини у пацієнтів із СРНС (ступінь С, слабка рекомендація).

— Ми пропонуємо збалансоване споживання рідини з огляду на кількість сечі, волемічний стан і натрій у сироватці крові (ступінь С, слабка рекомендація).

Діуретики

— Ми пропонуємо розглянути можливість лікування петльовими діуретиками (наприклад, фуросемідом) у пацієнтів із сильними набряками. У пацієнтів із резистентними набряками також може розглядатися додавання метолазону, тiazидів або калійзберігаючих діуретиків (ступінь С, помірна рекомендація).

— Діуретики не слід давати пацієнтам з ознаками внутрішньосудинної гіповолемії, що включають тривалий час поповнення капілярів (периферична вазоконстрикція), тахікардію, гіпотензію та олігурію через ризик тромбозу та ГУН (ступінь X, сильна рекомендація).

Інфузії альбуміну

— Ми пропонуємо лікувати пацієнтів з рефрактерними набряками (перикардіальний/плевральний випіт, анасарка, набряк геніталій) і/або симптоматичною гіповолемією або преренальною кризою (олігурія з причини гіповолемії) інфузіями людського альбуміну (ступінь С, помірна рекомендація).

— Ми пропонуємо початкову дозу 20–25% альбуміну 0,5–1 г/кг маси тіла, що вводиться внутрішньовенно протягом 4–8 год, і додавання фуросеміду (1–2 мг/кг в/в) у середині та/або в кінці інфузії (ступінь С, слабка рекомендація).

— Дітям, які отримують інфузії альбуміну, на початку слід контролювати значення артеріального тиску й частоти серцевих скорочень кожні 30 хв, інфузію слід сповільнювати чи припиняти, якщо в них з'являються симптоми, що свідчать про гіперволемію (ступінь X, сильна рекомендація).

— In patients with inherited defects who have achieved partial or complete remission with immunosuppression, we suggest the following: The genetic variant(s) should be reviewed to confirm whether it is indeed pathogenic or likely pathogenic (grade A, strong recommendation).

— A decision to continue or discontinue immunosuppression should follow parental counseling regarding the anticipated benefits of remission (symptomatic relief; potentially lower risk of disease progression) versus the potential risks (therapy related toxicity; infections) and cost of therapy (grade A, strong recommendation).

Additional measures to reduce symptoms and control edema

Salt

— We suggest that excessive salt intake should be avoided in children with SRNS (Table S11) (grade C, weak recommendation).

— When available, a dietician should provide advice to patients and families on suitable low-salt foods and on the high-salt foods to avoid (grade D, weak recommendation).

Fluid

— We do not recommend routine fluid restriction in SRNS patients (grade C, weak recommendation).

— We suggest a balanced fluid intake taking into account the urine output, volume status, and serum sodium (grade C, weak recommendation).

Diuretics

— We suggest considering treatment with loop diuretics (e.g., furosemide) in patients with severe edema. In patients with refractory edema, the addition of metolazone, thiazides, or potassium sparing diuretics may also be considered (grade C, moderate recommendation).

— Diuretics should not be given to patients with signs of intravascular volume depletion including prolonged capillary refill time, tachycardia, hypotension, and oliguria due to the risk of thrombosis and AKI (grade X, strong recommendation).

Albumin infusions

— We suggest treating patients with refractory edema (pericardial/pleural effusions, anasarca, genital edema) and/or symptomatic hypovolemia or with prerenal crisis (oliguria due to intravascular volume depletion) with human albumin infusions (grade C, moderate recommendation).

— We suggest a starting dose of 20–25% albumin of 0.5–1 g/kg body weight given intravenously over a period of 4–8 h, and adding furosemide (1–2 mg/kg given i.v.) in the middle and/or at the end of the infusion (grade C, weak recommendation).

— Children receiving albumin infusions should initially be monitored with blood pressure and heart rate measurements every 30 min, and the infusion slowed or ceased if they develop any symptoms suggestive of vascular overload (grade X, strong recommendation).

Білок

Немає достатніх доказів, щоб рекомендувати збільшення споживання білка в пацієнтів із СРНС (неградуєвано).

Рекомендації щодо способу життя

Ми рекомендуємо підтримувати фізичну активність і здорове харчування в дітей із СРНС та адаптуватися до можливостей пацієнта і стадії ХЗН. Рекомендуємо радити відмову від куріння (ступінь С, помірна рекомендація).

Моніторинг та управління ускладненнями НС і побічними ефектами ліків

Моніторинг ускладнень

Ми рекомендуємо проводити моніторинг на наявність ускладнень при персистуючому НС і побічних ефектів від ліків (див. табл. 4) (ступінь В, помірна рекомендація).

Втручання — профілактика та лікування

Гіпогаммаглобулінемія — відновлення імуноглобуліну

Ми пропонуємо враховувати відновлення імуноглобуліну у випадках низького рівня IgG у сироватці крові й при рецидивуючих і/або тяжких інфекціях (ступінь D, слабка рекомендація).

Антибіотикопрофілактика

— Ми не рекомендуємо рутинну антибіотикопрофілактику дітям із СРНС (ступінь С, слабка рекомендація).

— Ми пропонуємо антибіотикопрофілактику котримоксазолом у пацієнтів, які отримували ритуксимаб протягом 3–6 місяців, залежно від відновлення кількості В-клітин та імуносупресивного медикаментозного лікування (ступінь С, слабка рекомендація).

Вакцинація

— Ми рекомендуємо переглянути стан вакцинації дитини на початку захворювання й виконати всі вакцинації без зволікань, особливо для інкапсульованих бактерій (пневмококові, менінгококові, *Haemophilus influenzae*) і, якщо можливо, вірусу варицела-зостер (ступінь А, сильна рекомендація).

— Ми пропонуємо щорічно вводити інактивовану вакцину проти грипу (ступінь А, сильна рекомендація).

— Ми рекомендуємо дотримуватися національних рекомендацій щодо вакцинації для введення неактивних і живих ослаблених вакцин в імуноскомпрометованих пацієнтів (ступінь А, сильна рекомендація).

— Живі вакцини не слід вводити пацієнтам із СРНС, які щоденно отримують імуносупресивні препарати, включно з ІКН, ММФ і преднізолоном (ступінь Х, сильна рекомендація).

Профілактика герпетичної інфекції

— Ми рекомендуємо лікувати сприйнятливих пацієнтів (тобто тих, які недостатньо або повністю неімунізовані до варицели й можуть мати контакти за вітряною) імуноглобуліном проти вірусу варицела-зостер (VZIG) (ступінь А, сильна рекомендація).

Protein

There is insufficient evidence to recommend an increased protein intake in SRNS patients (ungraded).

Recommendations for lifestyle

We recommend supporting physical activity and a healthy nutrition in children with SRNS and adapting to the patient's ability and stage of CKD. We recommend advising against smoking (grade C, moderate recommendation).

Monitoring and management of complications of NS and side effects of medications

Monitoring of complications

We recommend monitoring for complications of the persistent NS and medication side effects (see Table 4) (grade B, moderate recommendation).

Interventions — prevention and treatment

Hypogammaglobulinemia — immunoglobulin substitution

We suggest that immunoglobulin substitution be considered in cases of low serum IgG levels AND recurrent and/or severe infections (grade D, weak recommendation).

Antibiotic prophylaxis

— We do not recommend routine antibiotic prophylaxis in children with SRNS (grade C, weak recommendation).

— We suggest antibiotic prophylaxis with cotrimoxazole in patients treated with rituximab for a period of 3 up- to 6 months depending on B cell recovery and immunosuppressive co-medication (grade C, weak recommendation).

Vaccination

— We recommend reviewing the child's vaccination status at disease onset and completing all vaccinations without delay, especially for encapsulated bacteria (pneumococcal, meningococcal, *Haemophilus influenzae*) and, if possible, varicella-zoster virus (grade A, strong recommendation).

— We suggest administering inactivated influenza vaccine annually (grade A, strong recommendation).

— We recommend following national vaccination guidelines for the administration of inactive and live attenuated vaccines in immunocompromised patients (grade A, strong recommendation)

— Live vaccines should not be given in SRNS patients on daily immunosuppressive medication including CNIs, MMF, and PDN (grade X, strong recommendation).

Prevention of varicella infection

— We recommend treating susceptible patients (i.e., those not or inadequately immunized to varicella and exposed to chickenpox) with varicella-zoster immunoglobulin (VZIG) (grade A, strong recommendation).

— Якщо VZIG недоступний, ми пропонуємо лікування пероральним ацикловіром (10 мг/кг /добу протягом 7 днів) протягом 7–10 днів після контакту (ступінь С, помірна рекомендація).

— Ми рекомендуємо приймати вакцину проти вітряної віспи неімунізованим пацієнтам у стані ремісії, а не під час лікування імуносупресивними препаратами (ступінь А, сильна рекомендація).

Профілактика тромбозу

— Ми рекомендуємо максимально мобілізувати пацієнтів і не розмішувати центральні венозні катетери, за винятком конкретної і миттєвої потреби (ступінь Х, сильна рекомендація).

— Немає достатніх доказів, щоб рекомендувати рутинну профілактичну антикоагуляцію дітям із СРНС без попереднього анамнезу чи ризику тромбозу (неградуєвано).

— Ми пропонуємо профілактичну антикоагуляцію низькомолекулярним гепарином або пероральними антикоагулянтами в пацієнтів із попереднім венозним тромбоемболічним анамнезом, а також розглянути питання про лікування пацієнтів із додатковими факторами ризику (розміщення центральних венозних ліній, відома спадкова тромбофільна схильність, гострі захворювання при госпіталізації, інфекція або ризик зневоднення) (ступінь С, слабка рекомендація).

— Ми пропонуємо проведення тромбофільного скринінгу в пацієнтів із СРНС і додатковими факторами ризику, включаючи центральні венозні лінії, стійку протеїнурію нефротичного рівня й позитивний сімейний анамнез щодо тромбофільної схильності (табл. 2) (ступінь С, слабка рекомендація).

Лікування гіпер- або дисліпідемії

Ми пропонуємо розглянути вікзалежне ліпідознижувальне лікування в дітей із персистуючим мультирезистентним до ліків НС і стійким високим рівнем ЛПНЩ (> 130 мг/дл; > 3,4 ммоль/л) (ступінь С, слабка рекомендація).

Добавки кальцію, магнію і вітаміну D

— Ми пропонуємо призначати кальцій перорально, якщо існує гіпокальціємія, на основі іонізованого та/або скорегованого за рівнем альбуміну кальцію (ступінь С, слабка рекомендація).

— Ми пропонуємо доповнення препаратами кальциферолу або ергокальциферолу, якщо рівень 25-ОН-вітаміну D низький (< 30 нг/мл) (ступінь С, помірна рекомендація).

— Ми пропонуємо призначати магній перорально в разі симптоматичної гіпомагніємії (ступінь D, слабка рекомендація).

Відновлення гормонів щитоподібної залози

Ми рекомендуємо призначати левотироксин (T_4) у разі гіпотиреозу (ступінь А, сильна рекомендація).

Лікування гіпертензії та ускладнень, пов'язаних із ХЗН

Ми рекомендуємо лікування гіпертензії та ускладнень, пов'язаних з ХЗН, таких як анемія, метаболічний ацидоз та

— If VZIG is not available, we suggest treatment with oral acyclovir (10 mg/kg QID for 7 days) within 7–10 days of exposure (grade C, moderate recommendation).

— We recommend varicella vaccine should be administered to unimmunized patients in remission and not on immunosuppressive medications (grade A, strong recommendation).

Prevention of thrombosis

— We recommend mobilizing patients as much as possible and not placing central venous lines, except for a specific and transient need (grade X, strong recommendation).

— There is insufficient evidence to recommend routine prophylactic anticoagulation for children with SRNS and with no prior history or risk of thrombosis (ungraded).

— We suggest preventive anticoagulation with low molecular weight heparin or oral anticoagulants in those patients with a previous history of venous thromboembolic events, and consideration of treatment for those with additional risk factors (indwelling central venous lines, known hereditary thrombophilic predisposition, acute illnesses with hospitalization, infection or risk of dehydration) (grade C, weak recommendation).

— We suggest thrombophilic screening in SRNS patients with additional risk factors including central venous lines, persistent nephrotic range proteinuria, and positive family history for thrombophilic predisposition (Table 2) (grade C, weak recommendation).

Treatment of hyper- or dyslipidemia

We suggest considering age-dependent lipid-lowering treatment in children with persistent multidrug-resistant NS and persistently high fasting LDL-cholesterol (> 130 mg/dl; > 3.4 mmol/l) (grade C, weak recommendation).

Calcium, magnesium, and vitamin D supplementations

— We suggest administering oral calcium if hypocalcemia exists based on ionized and/or albumin-corrected calcium levels (grade C, weak recommendation).

— We suggest supplementing with cholecalciferol or ergocalciferol if 25-OH-vitamin D levels are low (< 30 ng/mL) (grade C, moderate recommendation).

— We suggest administering oral magnesium in case of symptomatic hypomagnesemia (grade D, weak recommendation).

Thyroid hormone replacement

We recommend substituting levothyroxine (T_4) in case of hypothyroidism (grade A, strong recommendation).

Treatment of hypertension and CKD-associated complications

We recommend treatment of hypertension and CKD associated complications such as anemia, meta-

гіперпаратиреоз, відповідно до чинних рекомендацій (ступінь А, сильна рекомендація).

Діагностика, профілактика та лікування рецидивуючого СРНС у власних нирках

Запобігання рецидиву

Немає клінічних або гістологічних параметрів при клінічному дебюті для прогнозування рецидивуючого перебігу СРНС (неградуйовано).

Лікування рецидиву

Рецидив при лікуванні ІКН

— Ми рекомендуємо відстежувати прихильність до ІКН за допомогою рівня в сироватці крові згідно з графіком моніторингу, показаним у табл. 2 (ступінь С, помірна рекомендація).

— Ми пропонуємо призначати перорально 60 мг/м² щодня до досягнення ремісії або протягом максимального періоду 4 тижні з наступним зменшенням дози при досягненні ремісії (ступінь С, слабка рекомендація).

— У разі відсутності реакції, частих рецидивів або побічних ефектів від ліків ми рекомендуємо дотримуватися протоколу лікування рефрактерного СРНС (див. «Підходи другої лінії») (неградуйовано).

Рецидив після відміни імуносупресивного лікування

— Ми пропонуємо давати пероральний преднізолон (60 мг/м² щодня) до досягнення ремісії або протягом максимального періоду 4 тижні з наступним зменшенням при досягненні ремісії.

— Як варіант ми пропонуємо знов призначити імуносупресивний агент, що зміг запобігти рецидиву (ступінь D, слабка рекомендація).

— У випадках неповного реагування протягом 4 тижнів, частих рецидивів або побічних ефектів ліків ми рекомендуємо дотримуватися протоколу рефрактерного СРНС (див. «Підходи другої лінії») (неградуйовано).

Ведення дітей із термінальним ХЗН

Діалізні пацієнти

— Ми рекомендуємо вимірювати екскрецію білка із сечею до трансплантації в пацієнтів із залишковою функцією нирки, щоб полегшити ретельний посттрансплантаційний нагляд щодо рецидиву (ступінь А, сильна рекомендація).

— Ми рекомендуємо, щоб передбачуваний ризик рецидиву після трансплантації нирок обговорювався з родиною при плануванні замісної терапії нирок (ступінь А, сильна рекомендація).

— Якщо трансплантація відбудеться до закінчення НС в умовах встановлення термінальної ХЗН, ми пропонуємо розглянути медичну або хірургічну нефректомію до трансплантації (ступінь D, слабка рекомендація).

Вибір реципієнтів для трансплантації

— Ми рекомендуємо проводити генетичне тестування перед трансплантацією, щоб повідомити про ризик рецидиву СРНС (ступінь B, помірна рекомендація).

bolic acidosis, and hyperparathyroidism, according to current guidelines (grade A, strong recommendation).

Diagnosis, prevention, and treatment of relapsing SRNS in native kidneys

Prevention of relapse

No clinical or histological parameters at initial clinical presentation are available to predict relapsing SRNS (ungraded).

Treatment of relapse

Relapse on CNI treatment

— We recommend adherence to CNIs be monitored using serum trough levels according to the monitoring schedule shown in Table 2 (grade C, moderate recommendation)

— We suggest administering oral PDN 60 mg/m² daily until remission is achieved or for a maximum period of 4 weeks, with subsequent taper when remission is achieved (grade C, weak recommendation).

— In case of no response, frequent relapses, or side effects of medications, we recommend following the refractory SRNS protocol (see “Second-line approaches”) (ungraded).

Relapse post withdrawal of immunosuppressive treatment

— We suggest giving oral PDN (60 mg/m² daily) until remission is achieved or for a maximum period of 4 weeks, with subsequent taper when remission is achieved.

— Alternatively, we suggest restarting the immunosuppressive agent, which was able to prevent, relapses (grade D, weak recommendation).

— In cases of no complete response within 4 weeks, frequent relapses or side effects of medications, we recommend following the refractory SRNS protocol (see “Second-line approaches”) (ungraded).

Management of children with ESKD

Dialyzed patients

— We recommend that urine protein excretion should be measured prior to transplantation in patients with residual native kidney function to facilitate accurate posttransplant surveillance for recurrence (grade A, strong recommendation).

— We recommend that the anticipated recurrence risk after renal transplantation should be discussed with the family in renal replacement therapy planning (grade A, strong recommendation).

— If transplant will occur before resolution of NS in the setting of ESKD, we suggest considering medical or surgical nephrectomies prior to transplantation (grade D, weak recommendation).

Selection of transplant recipients

— We recommend that genetic testing be performed before transplantation to inform SRNS recurrence risk (grade B, moderate recommendation).

— Ми рекомендуємо пропонувати трансплантацію нирок дітям із термінальним ХЗН із причини СРНС незалежно від генетичної або негенетичної причини СРНС (ступінь В, помірна рекомендація).

— Ми пропонуємо, щоб ризики й переваги повторної трансплантації в пацієнта з анамнезом рецидиву СРНС обговорювалися в межах групи з трансплантації і з пацієнтом і родиною при плануванні повторної трансплантації (ступінь А, сильна рекомендація).

Відбір донорів для трансплантації

— Ми рекомендуємо кандидатам на прижиттєве донорство алотрансплантата проходити генетичне тестування як частину оцінювання для встановлення генетичного СРНС, якщо це доступно (ступінь Х, сильна рекомендація).

— Ми рекомендуємо кандидата-донора з патогенним або ймовірним патогенним варіантом у домінантному гені, із симптомами або без них, виключити як потенційного донора (ступінь Х, сильна рекомендація).

— Гетерозиготний носій рецесивного генетичного варіанта СРНС може вважатися потенційним донором після генетичного консультування (крім носіїв патологічних варіацій COL4A5, COL4A3 та COL4A4) (ступінь С, слабка рекомендація).

— Безсимптомний носій варіанта невідомого значення може розглядатися як донор для трансплантації після всебічної оцінки й консультування, коли інших варіантів донорства органів немає (ступінь С, слабка рекомендація).

— Ми рекомендуємо включити очікуваний ризик рецидиву й передчасної недостатності алотрансплантата до розгляду кандидатури донора (ступінь А, сильна рекомендація).

Утримання від трансплантації пацієнтів, які раніше мали рецидив

— Ми рекомендуємо відмовляти від прижиттєвого донорства реципієнтів, у яких повторно виникли захворювання при першій трансплантації (ступінь В, помірна рекомендація).

— Пересадка від неживого донора може бути запропонована потенційним реципієнтам з історією попередньої втрати трансплантата до рецидиву НС, особливо якщо діаліз складно переносити або він пов'язаний з загрозами для життя, серйозними інфекціями, недостатнім ростом і/або низькою якістю життя (ступінь С, слабка рекомендація).

Профілактика рецидивів після трансплантації нирок

— Немає достатніх доказів, щоб рекомендувати стратегії втручання для запобігання рецидиву в дітей, які перенесли першу трансплантацію нирки (неградуйовано).

— Ми пропонуємо профілактичний плазмаферез або імуноадсорбцію, ліпідний аферез і періопераційний ритуксимаб для застосування в дітей з анамнезом втрати алотрансплантата внаслідок повторного рецидиву НС у попередній трансплантації (ступінь С, слабка рекомендація).

— We recommend kidney transplant be offered to children with ESKD secondary to SRNS regardless of genetic or non-genetic cause of SRNS (grade B, moderate recommendation).

— We suggest that the risks and benefits of a repeat transplant in a patient with a history of SRNS recurrence should be discussed within the transplant team and with the patient and family in planning for a repeat-transplant (grade A, strong recommendation).

Selection of transplant donors

— We recommend candidate living-related allograft donors undergo genetic testing as part of evaluation in the setting of genetic SRNS if available (grade X, strong recommendation).

— We recommend a donor candidate with a pathogenic or likely pathogenic variant in a dominant gene, with or without symptoms, be excluded as a potential donor (grade X, strong recommendation).

— A heterozygous carrier of a recessive SRNS genetic variant may be considered a potential donor, after genetic counseling (except for carriers of pathological variations in COL4A5, COL4A3, and COL4A4) (grade C, weak recommendation).

— An asymptomatic carrier of a variant of unknown significance may be considered as a transplant donor following extensive evaluation and counseling where other organ donation options are not available (grade C, weak recommendation).

— We recommend that the expected risk of recurrence and premature allograft failure be included in the consideration of donor candidacy (grade A, strong recommendation).

Withholding transplantation from patients who have previously recurred

— We recommend, discouraging living related donation for recipients who have had disease recurrence in the first transplant (grade B, moderate recommendation).

— Deceased donor transplant may be offered to potential recipients with a history of prior allograft loss to recurrence of NS, particularly if dialysis is difficult to sustain, or associated with life-threatening events, serious infections, poor growth, and/or low quality of life (grade C, weak recommendation).

Prevention of recurrence after renal transplantation

— There is insufficient evidence to recommend intervention strategies for the prevention of recurrence in children undergoing a first kidney transplant (ungraded).

— We suggest prophylactic plasmapheresis or immunoadsorption or lipid apheresis and perioperative rituximab for use in children with a history of allograft loss due to NS recurrence in a prior transplant (grade C, weak recommendation).

Рецидив у трансплантаті (як визначено в табл. 1)

— Ми рекомендуємо стежити за розвитком можливого рецидиву починаючи з дня трансплантації нирки шляхом моніторингу САК, продовжувати щодня протягом першої початкової госпіталізації пацієнта з трансплантатом, а потім продовжувати періодично (наприклад, щотижня протягом 4 тижнів, щомісяця протягом 1 року, а потім щоквартально) (ступінь С, помірна рекомендація).

— Ми вважаємо, що в пацієнта з ануричним періодом після трансплантації САК ≥ 100 мг/ммоль (1 мг/мг) може бути свідченням раннього рецидиву, інфекції або інших діагнозів і вимагає оцінки (ступінь С, слабка рекомендація).

— Ми вважаємо, що в пацієнта з вираженою протеїнурією під час трансплантації збільшення САК ≥ 100 мг/ммоль (1 мг/мг) може бути свідченням раннього рецидиву, інфекції або інших діагнозів і вимагає оцінки (ступінь С, слабка рекомендація).

— Ми вважаємо, що ранній розвиток гострого тубулярного некрозу (ГТН) або відсутність функції/дисфункцію трансплантата слід розглядати як перші ознаки рецидиву (ступінь С, слабка рекомендація).

— Ми пропонуємо, що біопсія алотрансплантата не потрібна для діагностики швидкого рецидиву НС, як визначено в табл. 1, але біопсія алотрансплантата рекомендується для проведення диференціальної діагностики при виникненні субнефротичної протеїнурії, рецидиву через 48 год або при встановленні затримки функції трансплантата (ступінь В, помірна рекомендація).

— Ми пропонуємо, щоб діагностична оцінка передувала корекції імуносупресивної терапії в умовах пізнього рецидиву НС (> 3 місяці після трансплантації), включаючи оцінку інфекції, специфічні для донора серологічні антитіла й гістопатологію, включно з електронною мікроскопією (ступінь В, помірна рекомендація).

Лікування рецидиву

— Ми рекомендуємо застосовувати терапію, пов'язану з рецидивом НС, якомога швидше після встановлення діагнозу (ступінь Х, сильна рекомендація).

— Ми пропонуємо застосовувати зростаючі дози ІКН, внутрішньовенні пульси метилпреднізолону і/або плазмаферез (або імуноадсорбцію) з ритуксимабом або без нього (ступінь С, слабка рекомендація).

— Ми пропонуємо розпочати прийом іРААС, коли не буде досягнуто повної ремісії після рецидивної цільової терапії (ступінь С, слабка рекомендація). ■

Transplant recurrence (as defined in Table 1)

— We recommend surveillance for recurrence beginning on the day of kidney transplantation by monitoring UPCr, continued daily throughout the initial transplant hospitalization, and then continued periodically (e.g., weekly for 4 weeks, monthly for 1 year, then quarterly thereafter) (grade C, moderate recommendation).

— We suggest in a previously anuric patient, post-transplant UPCr ≥ 100 mg/mmol (1 mg/mg) may be indicative of early recurrence, infection, or other diagnoses and requires evaluation (grade C, weak recommendation).

— We suggest in a patient with prevalent proteinuria at the time of transplant, an increase of UPCr ≥ 100 mg/mmol (1 mg/mg) may be indicative of early recurrence, infection or other diagnoses and requires evaluation (grade C, weak recommendation).

— We suggest that early onset acute tubular necrosis (ATN) or graft non-function/dysfunction should be regarded as first signs of recurrence (grade C, weak recommendation).

— We suggest that an allograft biopsy is not required to diagnose rapid recurrence of NS as defined in Table 1, but allograft biopsy is recommended for the exclusion of differential diagnosis in the setting of subnephrotic proteinuria, recurrence after 48 h, or in the setting of delayed graft function (grade B, moderate recommendation).

— We suggest that a diagnostic evaluation precede adjustments of immunosuppression therapy in the setting of late NS recurrence (> 3 months post-transplant) including assessment of infection, donor-specific antibodies serologies, and histopathology including electron microscopy (grade B, moderate recommendation).

Treatment of recurrence

— We recommend implementing NS recurrence-specific therapy as soon as possible after diagnosis is established (grade X, strong recommendation).

— We suggest applying increasing doses of CNI, intravenous MPDN pulses, and/or plasmapheresis (or immunoabsorption) with or without rituximab (grade C, weak recommendation).

— We suggest initiating RAASi when no complete remission is achieved following recurrence targeted therapy (grade C, weak recommendation). ■

Переклад: проф. Д.Д. Іванов, к.м.н. М.Д. Іванова

Approved for publication by IPNA 01/09/2020/Дозволено для публікації IPNA 01/09/2020 ■