DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-1-38-46 УДК:616.611-002;616-092.018

**И.Т. Муркамилов*[1,2], И.С. Сабиров[2], В.В. Фомин[3], Ж.А. Муркамилова[2]**

[1] — Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева, Бишкек, Кыргызстан

[2] — ГОУ ВПО Кыргызско-Российский Славянский университет, Бишкек, Кыргызстан

[3] — ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва, Россия

# ФОКАЛЬНО-СЕГМЕНТАРНЫЙ ГЛОМЕРУЛОСКЛЕРОЗ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

**I.T. Murkamilov[1,2], I.S. Sabirov [2], V.V. Fomin[3], Zh.A. Murkamilova[2]**

[1] — I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, Bishkek, Kyrgyzstan

[2] — Kyrgyz Russian Slavic University, Bishkek, Kyrgyzstan

[3]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

# FOCAL SEGMENTAL GLOMERULOSCLEROSIS: CURRENT STATUS OF THE PROBLEM

**Резюме**

Одним из наиболее прогностически неблагоприятных вариантов гломерулопатии является фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС), который выявляется при нефробиопсии у 5-20% больных с нефротическим синдромом (НС) и у 15% взрослых больных с хроническим гломерулонефритом. ФСГС рецидивирует в трансплантированной почке у 30-50% больных. Среди взрослых больных ФСГС преобладают мужчины. Плохой прогноз ФСГС объясняется неоднородностью заболевания и усугубляется плохим ответом на лечение. По современным данным ФСГС характеризуется склерозом мезангиальной матрицы, гиалинозом, повреждением капилляров, увеличением пенистых клеток и их адгезией между гломерулярным пучком и капсулой Боумена. В 2004 году было предложено следующие гистологические варианты ФСГС: верхушечный, перихилярный, коллабирующий, клеточный и классический. Каждый гистологический вариант ФСГС различается по этиологии, ответу на лечение и по прогнозу. Клиническая диагностика первичного ФСГС должна базироваться на исключении вторичных причин заболевания. Очаговые склеротические изменения в клубочках могут быть вызваны разными факторами и встречаться при различных состояниях, в том числе, и при уже имеющейся патологии почек. По данным международных рекомендаций при терапии ФСГС следует ориентироваться на величину суточной протеинурии. Для больных с ФСГС без выраженной протеинурии рекомендуется использование ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА). При ФСГС и НС наряду с иАПФ или БРА II используется иммуносупрессивная терапия. Взрослым больным глюкокортикоиды (ГК) назначаются ежедневно в один прием в дозе 1 мг/кг сутки, максимальная доза составляет 80 мг при ежедневном приеме и 120 мг при альтернирующем режиме. Резистентность к ГК констатируется при отсутствии эффекта через 16 недель. При наличии противопоказаний или непереносимости ГК используется ингибиторы кальцинейрина. Рекомендуемая начальная доза циклоспорина составляет 2мг/кг/сутки, принимается два раза в сутки с постепенным увеличением до 3,5-4 мг/кг/сутки. Длительность терапии при удовлетворительной переносимости циклоспорина составляет более шести месяцев. После достижения полной ремиссии дозу циклоспорина снижают постепенно по 0,5 мг/кг/сутки до минимально эффективной дозы (1,5-2 мг/кг/сутки) и проводят такую поддерживающую терапию в течение 1-2 лет. Возможен вариант терапии с использованием более низких доз ГК и циклоспорина, либо комбинация микофенолата мофетила с высокой дозой дексаметазона.

***Ключевые слова:*** *фокально-сегментарный гломерулосклероз, гломерулонефрит, нефротический синдром, иммуносупрессанты, моноклональные антитела*

**Конфликт интересов**

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

*Контакты: Илхом Торобекович Муркамилов, e-mail: murkamilov.i@mail.ru
*Contacts: Ilkhom T. Murkamilov, e-mail: murkamilov.i@mail.ru

**Источники финансирования**

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 09.01.2020 г.

Принята к публикации 21.01.2020 г.

**Для цитирования:** Муркамилов И.Т., Сабиров И.С., Фомин В.В. и др. ФОКАЛЬНО-СЕГМЕНТАРНЫЙ ГЛОМЕРУЛОСКЛЕРОЗ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ. Архивъ внутренней медицины. 2020; 10(1): 38-46. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-1-38-46

**Abstract**

One of the most prognostically unfavorable variants of glomerulopathy is focal segmental glomerulosclerosis (FSHC), which is detected by nephrobiopsy in 5-20% of patients with nephrotic syndrome (NS) and in 15% of adult patients with chronic glomerulonephritis. FSGS recurs in a transplanted kidney in 30-50% of patients. Among adult patients with FSH, men predominate. A poor prognosis of FSHC is explained by the heterogeneity of the disease and is exacerbated by a poor response to treatment. According to current data, FSGS is characterized by sclerosis of the mesangial matrix, hyalinosis, damage to capillaries, an increase in foam cells and their adhesion between the glomerular bundle and the Bowman capsule. In 2004, the following histological variants of FSGS were proposed: apical, perichillary, collaborating, cellular and classical. Each histological variant of FSGS differs in etiology, response to treatment, and prognosis. The clinical diagnosis of primary FSHC should be based on the exclusion of secondary causes of the disease. Focal sclerotic changes in the glomeruli can be caused by various factors and occur in various conditions, including the existing kidney pathology. According to international recommendations for the treatment of FSHS, one should focus on the amount of daily proteinuria. For patients with FSHS without pronounced proteinuria, the use of angiotensin converting enzyme inhibitors (ACE inhibitors) or angiotensin II receptor blockers (ARBs) is recommended. In FSGS and NS, immunosuppressive therapy is used along with ACE inhibitors or ARB II. For adult patients, glucocorticoids (HA) are prescribed daily in a single dose at a dose of 1 mg / kg per day, the maximum dose is 80 mg with a daily intake and 120 mg with an alternating regimen. Resistance to HA is detected in the absence of effect after 16 weeks. In the presence of contraindications or intolerance to HA, calcineurin inhibitors are used. The recommended initial dose of cyclosporine is 2 mg / kg / day, taken twice a day with a gradual increase to 3.5-4 mg / kg / day. The duration of therapy with satisfactory tolerance to cyclosporine is more than six months. After achieving complete remission, the dose of cyclosporin is gradually reduced by 0.5 mg / kg / day to the minimum effective dose (1.5-2 mg / kg / day) and such maintenance therapy is carried out for 1-2 years. A treatment option is possible using lower doses of HA and cyclosporine, or a combination of mycophenolate mofetil with a high dose of dexamethasone.

***Key words:*** *focal segmental glomerulosclerosis, glomerulonephritis, nephrotic syndrome, immunosuppressants, monoclonal antibodies*

**Conflict of interests**

The authors declare no conflict of interests

**Sources of funding**

The authors declare no funding for this study

Article received on 09.01.2020

Accepted for publication on 21.01.2020

**For citation:** Murkamilov I.T., Sabirov I.S., Fomin V.V. et al. FOCAL SEGMENTAL GLOMERULOSCLEROSIS: CURRENT STATUS OF THE PROBLEM. The Russian Archives of Internal Medicine. 2020; 10(1): 38-46. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-1-38-46

БМК — базальная мембрана клубочков, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, ГК — глюкокортикоиды, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИК — ингибиторы кальцинейрина, НОНР — Научное общество нефрологов России, ПЗТ — почечная заместительная терапия, ПН — почечная недостаточность, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, ФСГС — фокально-сегментарный гломерулосклероз, ЦФП — циркулирующие факторы проницаемости

В настоящее время достигнут значительный прогресс в понимании сложных молекулярных механизмов и путей, ответственных за поддержание здорового состояния подоцитов при структурной и функциональной целостности клубочкового фильтрационного барьера. Структурные нарушения подоцитов, изменения актинового цитоскелета, сглаживание ножек и слияние фильтрационных щелей приводят к развитию протеинурии, что характерно для большинства протеинурических форм гломерулопатии [1, 2]. Протеинурия, непосредственно повреждает эпителий канальцев, что в свою очередь стимулирует синтез вазоактивных молекул, таких как моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (MCP-1), эндотелин-1 и остеопонтин [3]. В основе развития нефросклероза лежит ремоделирование тубулоинтерстициальной ткани. Изменения тубулоинтерстициального компонента нефрона является важнейшим элементом прогрессирования хронической болезни почек. Вырабатываемые почечными канальцами в избыточных количествах вазоактивные молекулы, MCP-1 и эндотелин-1 секретируются через базальные отделы клеток в интерстиций, что приводит к развитию воспалительной реакции, которая при большинстве форм нефрита предшествует развитию нефросклероза [3, 5]. В структуре морфологических вариантов поражения клубочков особое место занимает фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС), в основе которого лежит подоцитопатия [4, 5]. По современным данным ФСГС характеризуется склерозом мезангиальной матрицы, гиалинозом, повреждением капилляров, увеличением пенистых клеток и их адгезией между гломерулярным пучком и капсулой Боумена [6,7]. Согласно клиническим рекомендациям Научного общества нефрологов России (НОНР) для ФСГС характерно

склерозирование отдельных сегментов (очагов) в части клубочков, причем остальные клубочки в начале заболевания не изменяются, т.е. повреждена только часть отдельного клубочка [5]. Считается, что ФСГС является наиболее распространенным типом поражения клубочков, приводящим к терминальной стадии почечной недостаточности (ПН), которая требует почечной заместительной терапии (ПЗТ). Важно отметить, что проблема ФСГС заключается в том, что он рецидивирует в трансплантированной почке у 30-50% больных. ФСГС выявляется у 15% взрослых больных хроническим гломерулонефритом, при этом среди взрослых больных ФСГС преобладают мужчины. ФСГС — самая частая причина стероидрезистентного нефротического синдрома (НС) у детей [5]. Вместе с тем, в ранее проведенных аналитических исследованиях отмечено, что ФСГС самая частая причина НС и у взрослых [8]. В настоящее время ФСГС подразделяется на первичную (идиопатическую) и вторичную формы [5]. Причины первичной ФСГС показаны в таблице 1, причем в формировании вторичного ФСГС этиологическую роль играют множественные факторы.

Подоциты являются высокодифференцированными и специализированными клетками, имеющими сложную структуру. Подоциты обертываются вокруг клубочковых капилляров и являются основным компонентом гломерулярного фильтрационного барьера. Как изложено выше, важнейшими моментами патогенеза ФСГС является структурно-функциональные изменения подоцитов [9, 10]. Этот факт подтверждается результатами экспериментальных исследований, где тяжесть повреждения подоцитов и степень подоцитопении тесно коррелирует с гистологической моделью повреждения [11]. Патогенетические механизмы ФСГС все еще полностью не установлены, тем не менее отмечено, что мутации генов (*ACTN4, INF2, COQ6, NPHS2, CD2AP, CD2AP, PDSS2, Glepp1, LMBX1, COL4A3/COL4A4, LAMB2, A3243G*) кодирующие состояние белков щелевой мембраны подоцитов, лежат в основе развития наследственных форм этого заболевания [12, 13]. У нескольких семей обнаружены и описаны разнообразные мутации генетических факторов при ФСГС [14]. В публикации А.А. Мельника (2019) была отчетлива изложена роль подоцитарной дисфункции в формировании протеинурии при ФСГС [8]. В частности отмечено, что утрата менее 20% подоцитов может компенсироваться резидентными клубочковыми эпителиальными клетками, которые мигрируют из ниши, прилегающей к капсуле Боумена в клубочек, и заменяют поврежденные подоциты при некрозе или апоптозе [8]. Еще в 1974 году R.J. Shalhoub предположил существование циркулирующего в крови «фактора проницаемости», продуцируемого Т-клетками и вызывающего дисфункцию подоцитов с последующим развитием протеинурии, а также воздействующей на базальную мембрану клубочков

***Таблица 1.*** *Факторы развития вторичного ФСГС*
***Table 1.*** *Factors for the development of secondary focal segmental glomerulosclerosis*

| | |
|---|---|
| 1 | **Генетически обусловленный/ Genetically conditioned** |
| 1.1. | Семейные мутации (*NPHS1, ACTN4, CD2AP, INF2, NPHS2, TRPC6, WT-1, LIMP2,* митохондриальные цитопатии и др.)/ Family mutations (*NPHS1, ACTN4, CD2AP, INF2, NPHS2, TRPC6, WT-1, LIMP2,* mitochondrial cytopathy, etc.) |
| 1.2. | Спорадические мутации (*NPHS1*-нефрин, *NPHS2*-подоцин, *ACTN4, CD2AP* и др.)/ Sporadic mutations (*NPHS1*- nephrine, *NPHS2*- the podocin, *ACTN4, CD2AP,* etc.) |
| 2 | **Ассоциированный с вирусами/ Associated with viruses** |
| | ВИЧ, парвовирус В19, цитомегаловирусы, вирус Эпштейна-Барра, вирус Коксаки и др./ HIV, Parvovirus B19, cytomegaloviruses, Epstein-Barr virus, Coxsackie virus, etc. |
| 3 | **Вызванные лекарствами/ Caused by medication** |
| | Героин, интерферон-α, адриамицин, доксорубицин, литий, анаболические стероиды, такролимус, памидронат, валпроиевая кислота и др./ Heroin, Interferon -α, adriamycin, doxorubicin, lithium, anabolic steroids, tacrolimus, pamidronate, valproic acid etc. |
| 4 | **Структурно-функциональные изменения клубочков/ Structural-functional changes of tangles** |
| 4.1. | При уменьшении массы почечной ткани (олигомеганефрония, односторонняя агенезия, дисплазия почечной ткани, кортикальный некроз, рефлюкс-нефропатия, нефрэктомия, хроническая трансплантационная нефропатия, низкий вес при рождении, поздняя стадия любого заболевания почек со снижением массы действующих нефронов и др.)/ With a decrease in the mass of renal tissue (oligomeganephronia, unilateral agenesis, renal dysplasia, cortical necrosis, reflux-nephropathy, nephrectomy, chronic transplant nephropathy, low birth weight, late stage of any kidney disease with a decrease in the mass of active nephrons, etc.) |
| 4.2. | При изначально нормальном числе нефронов (артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, врожденные «синие» пороки сердца, серповидно-клеточная анемия и др.)/ With initially normal number of nephrons (arterial hypertension, diabetes, obesity, congenital «blue» heart defects, sickle cell anemia, etc.) |
| 5 | **Злокачественные новообразования (лимфома и др.)/ Malignant tumors (lymphoma, etc.)** |
| 6 | **Неспецифические ФСГС-подобные изменения, вызванные сморщиванием почек при гломерулярных заболеваниях/ Non-specific FSGS-like changes caused by kidney shrivelling in glomerular diseases** |
| | Очаговый пролиферативный ГН, наследственный нефрит (синдром Альпорта), мембранозная нефропатия, тромботические микроангиопатии и др./ Focal proliferative GN, hereditary jade (Alport syndrome), membrane nephropathy, thrombotic microangiopathy, etc. |

**Примечание:** ВИЧ — вирус иммунодефицита человека; ФСГС — фокально-сегментарный гломерулосклероз; ГН — гломерулонефрит
**Note:** HIV is a human immunodeficiency virus; FSGS — focal-segmental glomerelosclerosis; GN — glomerulonephritis.

(БМК) или активированные мезангиальные клетки [15]. При ФСГС повреждение подоцитов происходит также при воздействии циркулирующих факторов проницаемости (ЦФП) или внешних повреждающих агентов. ЦФП — это группа белков, изменяющих проницаемость клубочка [15]. В качестве ЦФП рассматривают кардиотропин-подобный цитокин-1 (из семейства интерлейкина-6) и растворимый рецептор к урокиназе [5]. При ФСГС и других непролиферативных гломерулопатиях активность ЦФП зависит от баланса между продукцией этих факторов (в результате Т-клеточной дисрегуляции) и потерей с мочой их ингибиторов (предположительно липопротеинов высокой плотности). Мишенью ЦФП могут являться белки щелевидной диафрагмы подоцитов, участвующие в поддержании целостности структуры и селективности гломерулярного фильтра [5]. Так, при длительном и/или выраженном воздействии ЦФП активируются механизмы апоптоза, подоциты погибают, теряется их связь с БМК, затем они слущиваются в мочевое пространство, оголяя в этих местах участки БМК [5]. Как правило, в местах слущивания подоцитов с БМК происходит развитие очагов фиброза в гломерулах. В зонах сегментарного (очагового) склероза фильтрация меняет свое направление в сторону интерстиция, окружающего клубочек [5]. В итоге образуется глобальный склероз клубочков и интерстициальный фиброз [16]. В дальнейшем подоциты в ходе повреждения подвергаются трансдифференциации, приобретая свойства фибробластов, и участвуют в синтезе внеклеточного матрикса, ускоряя формирование очагов фиброза [2,5,17]. По данным D. Yu et al. (2005) подоциты могут обнаруживаться в моче у больных с протеинурическими формами гломерулопатии, отражая тяжесть повреждения клубочков [18]. Возможно, при первичной форме ФСГС на всех стадиях прогрессирования заболевания особую роль играют провоспалительные цитокины, источником выработки которых являются также и поврежденные подоциты. Обсуждая детали формирования вторичной формы ФСГС, следует отметить, что в повреждении подоцитов немаловажную роль играют гемодинамические механизмы: адаптивная внутриклубочковая гипертензия и гиперфильтрация с увеличением объема клубочков, что ведет к повышению механической нагрузки на подоциты [19]. Гиперпродукция ангиотензина II и усиление синтеза трансформирующего ростового фактора бета-1 вызывают активацию апоптоза, реорганизацию цитоскелета и дедифференциацию подоцитов [5]. Как при первичной, так и при вторичной форме ФСГС если потеря подоцитов находится в диапазоне 20–40%, то появляются повреждения, характерные для ФСГС, тогда как, потеря более 40% подоцитов приводит к глобальному склерозу [5,8,20]. Тем не менее отмечено, что число подоцитов снижено при классическом варианте ФСГС и напротив, увеличено при коллабирующем и клеточном варианте заболевания [21].

В 2004 году было предложено пять гистологических вариантов ФСГС, которые полностью основываются на световой микроскопии [22]. Хотя данная классификация охватывает большую часть первичных и некоторых вторичных форм ФСГС [23], уместно будет отметить, что гистологические варианты ФСГС различаются по этиологии, ответу на лечение и по прогнозу [5, 8]. Как видно из таблицы 2, пятилетняя почечная выживаемость при верхушечном варианте ФСГС составляет 76%, а при классическом варианте трехлетняя почечная выживаемость равна 65% [5, 8]. Редкость спонтанных ремиссий при первичной форме ФСГС обосновывает необходимость достижения медикаментозной ремиссии, хотя возможны и спонтанные ремиссии при верхушечном варианте ФСГС или при невыраженной протеинурии [5]. Есть сведения о том, что перихилярный вариант ФСГС нередко выявляется у лиц с ожирением, а также при уменьшении доли функционирующих нефронов и гиперфильтрации [24]. Клинически перихилярный вариант проявляется чаще всего неполным НС [20]. При нефробиопсии перихилярный вариант ФСГС требует предварительного исключения клеточного, верхушечного и коллапсирующего варианта [23]. По данным ряда авторов, одной из редких форм (до 5%) первичного ФСГС является клеточный вариант [25]. Диагноз клеточного варианта ставится только тогда, когда исключены верхушечный и коллапсирующий варианты ФСГС [23]. При множественном повреждении клубочков, процесс приобретает сходство с пролиферативным гломерулонефритом [26]. Гистологически клеточный вариант ФСГС характеризуются слиянием отростков подоцитов и клинически проявляется нефротической протеинурией [23].

Впервые коллапсирующая гломерулопатия была описана M.A. Weiss и соавторами в 1986 году, при изучении клинико-морфологического комплекса тяжелого НС и быстро прогрессирующей ПН у больных негроидной расы [27]. Эти же исследователи сообщают об обнаружении ФСГС у некоторых больных с вирусными инфекциями, парвовируса В19, а также у пожилых лиц. Гломерулярный коллапс сопровождается выраженной гипертрофией и гиперплазией подоцитов [23]. Важной составляющей этого гистологического подтипа является тубулоинтерстициальное повреждение, развитие которого обычно положительно коррелирует со степенью гломерулярного склероза. По данным отдельных авторов, понятие коллапсирующего варианта ФСГС применяют в случаях когда в клубочках демонстрируется сегментарная или тотальная облитерация просвета капилляров, сморщивание и коллапс БМК, причем эти изменения ассоциированы с гипертрофией и гиперплазией подоцитов [28, 29]. Стоит отметить, что при гистологическом исследовании в коллапсировавших дольках выявляется сморщивание и незначительное утолщение БМК, а подлежащие подоциты характе-

***Таблица 2.*** *Морфологическая классификация ФСГС [5]*
***Table 2.*** *Morphological classification of FSGS [5]*

| Вариант/ Option | Частота встречаемости/ Frequency of occurrence | Характеристика/ Characteristic |
|---|---|---|
| Верхушечный/ Characteristic | 17% | В большинстве случаев выраженная протеинурия, НС, положительный ответ на ГК терапию. Полные ремиссии НС отмечается у 50% больных. Прогноз благоприятный, пятилетняя почечная выживаемость 76%<br>In most cases, expressed proteinuria, NS, a positive response to GC therapy. Complete remissions of the NS are noted in 50% of patients. The prognosis is favorable, five-year renal survival is 76% |
| Перихилярный/ Perihilar | 26% | Редко развивается НС, в основном выявляется АГ<br>Rarely developed NS, mostly detected AG |
| Коллабирующий/ Collaborating | 11% | Свойственна высокая протеинурия, тяжелый НС, быстрое снижение почечной функции. Положительный ответ на ГК наблюдается только у 25% больных<br>It is characterized by high proteinuria, heavy NS, rapid decline in renal function. Only 25% of patients have a positive response to the GC |
| Клеточный вариант/ Cellular version | 3% | По ответу на терапию и скорости прогрессирования ХБП занимает промежуточное положение между tip-lesion и коллабирующей нефропатией<br>Responding to therapy and the rate of progression of CKD occupies an intermediate position between tip-lesion and collabizing nephropathy |
| Классический/ Classic | 42% | У 67% больных развивается НС, у 80% — АГ, полные ремиссии достигаются у 13% больных. Прогноз благоприятный, трехлетняя почечная выживаемость 65%<br>67% of patients develop NS, у 80% — AG, complete remission is achieved in 13% of patients. The prognosis is favorable, three-year renal survival is 65% |

**Примечание:** ФСГС — фокально-сегментарный гломерулосклероз; ГК — глюкокортикоиды; НС — нефротический синдром; ХБП — хроническая болезнь почек; АГ — артериальная гипертензия
**Note:** FSGS — focal segmental glomerelosclerosis; GK — glucocorticoids; NS — nephrotic syndrome; CKD — chronic kidney disease; AG is hypertension

ризуются заметной гипертрофией и выраженным слиянием их отростков. Кроме того, при ФСГС из-за нарушения целостности актинового цитоскелета выявляются клетки с пустой цитоплазмой. В интактных капиллярах также отмечается выраженное слияние отростков подоцитов. В других исследованиях было отмечено, что коллапсирующий вариант ФСГС редко выявляется среди жителей европейской популяции, тогда как, у афроамериканцев частота встречаемости коллапсирующего варианта ФСГС довольно высока [23, 30].

## Диагностика ФСГС

ФСГС представляет собой целую группу патологических состояний, объединенных не конкретным этиологическим фактором, а характером гистологических изменений. Клиническая диагностика первичного ФСГС должна базироваться на исключении вторичных причин заболевания. Сегментарные (очаговые) склеротические изменения в клубочках могут быть вызваны различными факторами и встречаться при различных состояниях, в том числе при уже имеющейся патологии почек. В частности, при полулунном гломерулонефрите, иммуноглобулин-А нефропатии, синдроме Альпорта и др. Этот факт отражает конечную точку в гистопатологической эволюции различных биологических процессов. Поэтому очень важно исключить вторичность характера развития ФСГС [5].

## Лекарственная терапия ФСГС

Целью фармакологической терапии ФСГС является достижения полной или частичной ремиссии, следовательно, удлинения додиализного периода заболевания. Согласно рекомендациям НОНР при терапии ФСГС следует ориентироваться на величину суточной протеинурии [5].

При ФСГС без выраженной протеинурии (суточная протеинурия ниже 500 мг) рекомендуется использование ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА). Возможно назначение статинов, либо продолжение терапии статинами (если ранее они назначались) [5]. Антипротеинурический эффект иАПФ/БРА II, как блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) объясняется уменьшением апоптоза и гипертрофии, торможением перестройки актинового цитоскелета подоцита, сохранением экспрессии нефрина, уменьшением синтеза а-3 цепи коллагена IV типа, снижением проницаемости эндотелия и уменьшением синтеза внеклеточного матрикса [31, 32].

При ФСГС с выраженной протеинурией или НС показано назначение препаратов блокирующих РААС (при отсутствии противопоказаний к иАПФ или БРА II). Если при величине суточной протеинурии свыше 3,5 г или в результате максимальной консервативной терапии не удается ее снизить, следует начинать иммуносупрессивную терапию [5]. В качестве начальной терапии рекомендуется назначать высо-

кие дозы не менее 4-х недель. Если наблюдается тенденция к снижению величины суточной экскреции белка с мочой — продолжать ГК в высоких дозах при удовлетворительной их переносимости максимально до 16 недель или до достижения полной ремиссии, если она разовьется ранее 16 недель [5]. Предпочтение отдается ГК короткого действия — преднизолону. ГК стабилизируют клеточные мембраны, уменьшают проницаемость капилляров, тормозят миграцию моноцитов, нейтрофилов, макрофагов в очаг воспаления и их фагоцитарную активность, а также восстанавливают заряд селективности подоцитов. Длительный прием ГК сопровождается торможением процесса апоптоза, повышением стабильности актинового цитоскелета и уменьшением сглаживания ножек подоцитов [5]. Взрослым больным преднизолон назначается ежедневно в один прием в дозе 1 мг/кг (максимально 80 мг/сут) или в альтернирующем режиме один прием через день в дозе 2 мг/кг (максимально 120 мг/сут) [5, 33]. Стоит отметить, что рефрактерность к ГК констатируется при отсутствии снижения протеинурии через 16 недель (4 мес). В случаях полной и неполной ремиссии поддерживающая терапия ГК продолжается около 24 месяцев, при необходимости она может быть продлена до 5 лет [5]. Больные с ФСГС считаются стероидзависимыми, если они имели два эпизода рецидива на протяжении двух недель после завершения ГК терапии [5]. Развитие временной резистентности к ГК при рецидивах НС часто обусловлено наслоением вирусной, бактериальной, микотической инфекции, требующей целенаправленной терапии [34]. В таких случаях показано обследование с целью выявления активных инфекций и иммунодефицитного состояния [35]. У больных с относительными противопоказаниями или непереносимостью высоких доз ГК (язвенное поражение слизистой желудка, стероидный остеопороз, неконтролируемая гипергликемия, психозы, катаракта, гирсутизм и др.) предлагается в качестве препаратов первой линии использовать ингибиторы кальцинейрина (ИК) [5, 33]. По рекомендации НОНР начальная доза циклоспорина составляет 2мг/кг/сутки в два приема с 12-часовым перерывом. Суточная дозировка постепено увеличивается до 3,5-4 мг/кг/сут на протяжении более шести месяцев. Важно отметить, что суточная доза циклоспорина не должна превышать 5 мг/кг. При терапии циклоспорином необходимо контролировать показатели гемодинамики (при длительном приеме), активности печеночных трансаминаз и концентрацию креатинина в сыворотке крови. После достижения полной ремиссии дозу циклоспорина снижают постепенно по 0,5 мг/кг/сутки до минимально эффективной дозы (1,5-2 мг/кг/сутки) и проводят такую поддерживающую терапию в течение 1-2 лет [5].

Проникнув в клетку, циклоспорин связывается с белком циклофиллином, затем образующиеся комплексы конкурентно ингибирует фосфатазную активность кальцинейрина, что, в свою очередь, подавляет дефосфорилирование и транслокацию в ядро нуклеарнего фактора активированных Т-лимфоцитов [36]. Это сопровождается подавлением транскрипции генов провоспалительных цитокинов и нарушает пролиферацию и дифференциацию Т-лимфоцитов [36]. Терапия циклоспорином обеспечивает ремиссию ФСГС у значительной части больных [5, 8, 37, 38]. Большинство этих больных, как правило, стероид-резистентны, у стероид-чувствительных больных ответ на терапию ИК лучше. Согласно рекомендациям, ИК (циклоспорин А) назначается при сохранении суточной протеинурии более 3 г, несмотря на терапию ГК, а также в случаях, когда взрослые больные не достигли хотя бы частичной ремиссии после 8 недель ежедневного приема преднизолона [5]. Имеются единичные наблюдения, где у больных ФСГС резистентных к ГК назначение ИК уменьшало рецидив заболевания до 60-80%, [39, 40]. Необходимо помнить, что KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) для инициального лечения ФСГС рекомендует ГК и иммуносупрессивную терапию только при первичной форме ФСГС [41]. Молекулярные исследования последних лет позволили лучше понять нефропротективный потенциал ИК. Циклоспорин оказывает воздействие на подоциты не связанное с Т- и В-клетками [42]. В частности, ИК — циклоспорин ингибирует кальцинейрин-опосредованное дефосфорилирование синаптоподина (зашищает его от гидролиза) и, таким образом, стабилизирует актиновый цитоскелет подоцитов [43]. Накопленные результаты многочисленных клинических исследований показали, что назначение циклоспорина больным с ФСГС в настоящее время считается вполне оправданным [44, 45]. При достижении частичной или полной ремиссии предлагается продолжить лечение ИК (циклоспорин) как минимум в течение 12 месяцев, с последующим постепенным снижением дозы [5, 45]. Применение циклоспорина возможно как в виде монотерапии (при наличии противопоказаний к ГК), так и в сочетании с ГК (малых дозах). Если у отдельных лиц при применении циклоспорина в течение шести месяцев ответа на терапию не наблюдается, то должен рассматриваться вопрос о замене циклоспорина другим препаратом [5]. В частности, у больных резистентных к ГК и непереносимостью циклоспорина предлагается комбинация микофенолата мофетила с высокой дозой дексаметазона или лечение изолированно микофенолата мофетилом [5]. Имеются сообщения о целесообразности перевода больных с лечения ИК (циклоспорином) в случае развития нефротоксичности на мофетила микофенолат, что сопровождается улучшением показателей почечных функций [46]. По данным М.С. Игнатовой и соавт. (2017) при НС возможно наслоение мофетила микофенолата на циклоспорин, что, по-видимому, может усиливать действие обоих препаратов, а также уменьшить нефротоксический эффект ИК [13]. Касаясь патогенетической терапии первичной ФСГС, необходимо указать на возможности использования цитостатиков. Если

у больных ФСГС отмечалась резистентность к ГК, применение циклофосфамида является потенциальным вариантом лечения [5, 8]. Препарат может быть назначен в дозе 500 мг/м². Возможность использования азатиоприна при первичной форме ФСГС не рассматривается, так как он обладает большим числом нежелательных эффектов. Хотя до 2000 года альтернативой циклоспорину считались алкилирующие препараты (циклофосфамид и хлорбутин), вызывающие у больных ФСГС (30% стероидорезистентных и 70% стероидозависимых) длительную стойкую ремиссию. Необходимо помнить, что больные с ФСГС, как и мембранозной нефропатией, входят в группу риска системных тромбоэмболических осложнений [5]. В связи с чем целесообразно использование малых доз антикоагулянтов (ривароксабана или варфарина), особенно при выраженной протеинурии, гипоальбуминемии, гиперлипидемии, приеме больших доз ГК и петлевых диуретиков.

Дискутабельным вопросом в лечении ФСГС является применение ритуксимаба, представляющего собой комплекс химерных моноклональных антител, действующих избирательно на поверхностный антиген В-лимфоцитов CD20. Кроме того, ритуксимаб имеет прямое защитное действие на подоциты [47]. Ритуксимаб вводят в виде 2 или 4 инъекций в дозе 375 мг/м² в неделю или раз в две недели. В исследовании T. Nakagawa и соавт. (2016) показано, что при применении ритуксимаба у трех больных со стероидрезистентным НС получили полную ремиссию: у двух больных после одного курса; у одного — после двух курсов терапии [48]. В другом исследовании была показана эффективность терапии ритуксимабом в сочетании с пульс-терапией метилпреднизолоном и иммуносупресантами у восьми из десяти больных со стероидрезистентным НС: с достижением полной длительной ремиссии у семи пациентов, частичной ремиссии — у одного [49]. В этом исследовании у двух пациентов эффект от терапии получен не был, и развилась терминальная стадия хронической ПН [49]. В проспективном исследовании C.S. Wang и соавт. (2017) было использовано гуманизированное анти-CD20 моноклональное антитело — офатумамаб — у пяти больных с стероидрезистентным НС [50]. Было установлено, что офатумамаб показал свою эффективность у четырех больных, а у одного пациента не удалось завершить лечение из-за реакций развившихся во время инфузии препарата [50]. Возможность достижения и удержание ремиссии НС при применении офатумамаба получено в ходе рандомизированного контролируемого исследования, где офатумамаб сравнивался с ритуксимабом [51, 52]. Следует отметить, что применение ритуксимаба при первичной форме ФСГС является дополнительным методом терапии, а его вопрос соотношения «риск-польза» в клинической нефрологии все еще остается открытым, хотя практический опыт лечения ритуксимабом при мембранозной нефропатии накапливается. Ряд исследователей сообщает об эффективности применения плазмафереза для удаления антител, иммунных комплексов, цитокинов, фибриногена и других биологически активных веществ [13]. Тем самым улучшается функция макрофагально-фагоцитарной системы, реологические свойства крови, также повышается чувствительность к иммуносупрессивной терапии. Обычно применяется не более 3–4 сеансов плазмафереза с интервалами 1–2 дня с общим объемом удаленной плазмы — 1 объем циркулирующей плазмы с заменой объема выведенной плазмы 10 — 20% альбумином и реополиглюкином [13]. Подытоживая представленные данные, хочется отметить, что в ближайшем будущем в арсенале нефрологов-клиницистов появится возможность применения при ФСГС таких препаратов, как мизорибин, адалимумаб, фрезолимумаб и др. [8, 13].

## Заключение

Несмотря на достигнутые определенные успехи в диагностике и лечении ФСГС, прогноз при этой форме гломерулопатии остается неблагоприятным. ФСГС является исходом многих патологических процессов в клубочке. В рутинной клинической практике нефрологов лечение ФСГС создает определенные трудности, а терапия вторичных форм заболевания любого происхождения требует установления характера морфологических изменений почек, хотя на основании только морфологической формы не всегда возможно установить первичность или вторичность ФСГС. Исследования генетических маркеров у пациентов с ФСГС в реальной клинической практике является невозможным. Более подробный анализ структурно-функциональных состояний подоцитов и результаты контролируемых проспективных исследований в ближайшем будущем повлияют на исходы ФСГС.

**Вклад авторов:**

**И.Т. Муркамилов (ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-8513-9279):** интерпретация и критический анализ результатов, формулировка выводов

**И.С. Сабиров (ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-8387-5800):** разработка концепции и дизайна

**В.В. Фомин (ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-2682-4417):** разработка концепции и дизайна

**Ж.А. Муркамилова (ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-7653-0433):** сбор и анализ первичных клинических данных

**Author Contribution:**

**I.T. Murkamilov (ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-8513-9279):** interpretation and critical analysis of the results, formulation of conclusions

**I.S. Sabirov (ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-8387-5800):** concept and design development

**V.V. Fomin (ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-2682-4417):** concept and design development

**Zh.A. Murkamilova — (ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-7653-0433):** collection and analysis of primary clinical data

## Список литературы / References:


1. Saleem M.A. Molecular stratification of idiopathic nephrotic syndrome. Nat Rev Nephrol. 2019; 15: 750–765. DOI:10.1038/s41581-019-0217-5
2. Чеботарева Н.В., Бобкова И.Н., Непринцева Н.В. и др. Мочевые биомаркеры повреждения подоцитов: значение для оценки течения и прогноза хронического гломерулонефрита. Терапевтический архив. 2015; 6(87): 34-39. DOI: 10.17116/terarkh201587634-39
   Chebotareva N.V., Bobkova I.N., Neprintseva N.V. et al. Urinary biomarkers for podocyte injury: Significance for evaluating the course and prognosis of chronic glomerulonephritis. Therapeutic Archive. 2015;6(87):34-39. DOI: 10.17116/terarkh201587634-39 [in Russian]
3. Смирнов А.В. Лечение гломерулопатий циклоспорином: правильный подход с неверным обоснованием. Нефрология. 2010; 14(4): 9-22. DOI:https://doi.org/10.24884/ 1561-6274-2010-14-4-9-22
   Smirnov A.V. Glomerulopathy treatment by cyclosporine: the right approach with the wrong rationale. Nephrology (Saint-Petersburg). 2010; 14(4): 9-22. DOI: https://doi.org/10.24884/ 1561-6274-2010-14-4-9-22 [in Russian]
4. Beaudreuil S., Lorenzo H.K., Elias M. et al. Optimal management of primary focal segmental glomerulosclerosis in adults. Int J Nephrol Renovasc Dis. 2017; 10: 97–107. Published 2017 May 10. DOI:10.2147/IJNRD.S126844
5. Бобкова И.Н., Козловская Л.В., Цыгин А.Н. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению фокально-сегментарного гломерулосклероза. Нефрология. 2015; 19(1): 78-85. DOI:https://doi.org/10.24884/1561-6274-2015-19-1-56-61
   Bobkova I.N., Kozlovskaya L.V., Tsygin A.N. et al. Clinical practice guideline for diagnostics and treatment of focal segmental glomerulosclerosis. Nephrology (Saint-Petersburg). 2015; 19(1): 78-85. DOI: https://doi.org/10.24884/1561-6274-2015-19-1-56-61 [in Russian]
6. Chashmniam S., Kalantari S., Nafar M., & Boroumandnia N. The Metabolomics Signature Associated with Responsiveness to Steroid Therapy in Focal Segmental Glomerulosclerosis: A Pilot Study. Revista de Investigación Clínica. 2019; 71: 2: 106-115. DOI:10.24875/RIC.18002668
7. Li M., Alfieri C.M., Morello W. et al. Assessment of increased glomerular permeability associated with recurrent focal segmental glomerulosclerosis using an in vitro model of the glomerular filtration barrier. Journal of Nephrology. 2019; 1-9. DOI:10.1007/s40620-019-00683-2
8. Мельник А.А. Фокально-сегментарный гломерулосклероз: генетический анализ и целевая терапия. Почки. 2018; 7(1): 35-49. DOI:10.22141/2307-1257.7.1.2018.122218.
   Melnik A.A. Focal segmental glomerulosclerosis: genetic analysis and targeted therapy. Počki. 2018; 7(1): 35-49. DOI:10.22141/2307-1257.7.1.2018.122218. [in Russian]
9. Feng D., DuMontier C., Pollak M.R. Mechanical challenges and cytoskeletal impairments in focal segmental glomerulosclerosis. American Journal of Physiology-Renal Physiology. 2018; 314: 5: F921-F925. DOI:https://doi.org/10.1152/ajprenal.00641.2017
10. Lu C.C., Wang G.H., Lu J. et al. Role of podocyte injury in glomerulosclerosis. Renal Fibrosis: Mechanisms and Therapies. Springer, Singapore. 2019; 195-232. DOI:https://doi.org/10.1007/978-981-13-8871-2_10
11. Wharram B.L., Goyal M., Wiggins J.E. et al. Podocyte depletion causes glomerulosclerosis: diphtheria toxin-induced podocyte depletion in rats expressing human diphtheria toxin receptor ransgene. J Am Soc Nephrol. 2005; 16(10): 2941-52. DOI:10.1681/ASN.2005010055
12. Hildebrandt F. Genetic kidney diseases. Lancet. 2010; 10: 375(9722): 1287-1295. DOI:10.1016/S0140-6736(10)60236-X
13. Игнатова М.С., Длин В.В. Нефротический синдром: прошлое, настоящее и будущее. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62:(6): 29–44. DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–6–29–44
    Ignatova M.S., Dlin V.V. Nephrotic syndrome: past, present and future. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2017; 62:(6): 29–44. DOI:10.21508/1027–4065–2017–62–6–29–44 [in Russian]
14. Sánchez de la Nieta M.D., Arias L.F., de la Torre M. et al. Familial focal and segmentary hyalinosis. Nefrologia. 2003;23(2):172-6. PMID: 12778884. [in Spanish]
15. Shalhoub R.J. Pathogenesis of lipoid nephrosis: a disorder of T-cell function. The Lancet. 1974; 304: 7880: 556-560. DOI:https://doi.org/10.1016/S0140-6736(74)91880-7
16. Батюшин М.М., Гадаборшева Х.З., Сарвилина И.В. и др. Взаимосвязь MCP-1 и тубулоинтерстициального фиброза при хроническом гломерулонефрите. Нефрология. 2017; 21(5): 22-27. DOI: https://doi.org/10.24884/1561-6274-2017-21-5-19-24
    Batiushin M.M., Gadaborsheva H.Z., Sarvilina I.V. et al. The relationship of MCP-1 and tubulointerstitial fibrosis in chronic glomerulonephritis. Nephrology (Saint-Petersburg). 2017; 21(5): 22-27. DOI: https://doi.org/10.24884/1561-6274-2017-21-5-19-24 [in Russian]
17. Чеботарева Н.В., Бобкова И.Н., Козловская Л.В. и др. Оценка дисфункции подоцитов по степени нефринурии при протеинурических формах хронического гломерулонефрита. Терапевтический архив. 2011; 6(83): 18-23
    Chebotareva N.V., Bobkova I.N., Kozlovskaya L.V. et al. Estimation of podocyte dysfunction by nephrinuria severity in proteinuric forms of chronic glomerulonephritis. Therapeutic Archive. 2011; 6(83): 18-23. [in Russian]
18. Yu D., Petermann A., Kunter U. et al. Urinary podocyte loss is a more specific marker of ongoing glomerular damage than proteinuria. Journal of the American Society of Nephrology. 2005; 16: 6: 1733-1741. DOI:10.1681/ASN.2005020159
19. Löwik M.M., Groenen P.J., Levtchenko E.N. et al. Molecular genetic analysis of podocyte genes in focal segmental glomerulosclerosis — a review. European journal of pediatrics. 2009; 168: 11: 1291. DOI:https://doi.org/10.1007/s00431-009-1017-x
20. D'Agati V.D., Kaskel F.J., Falk R.J. Focal segmental glomerulosclerosis. New England Journal of Medicine. 2011; 365: 25:2398-2411. DOI: 10.1056/NEJMra1106556
21. Shankland S.J. The podocyte's response to injury: role in proteinuria and glomerulosclerosis. Kidney international. 2006; 69: 12:2131-2147. DOI:https://doi.org/ 10.1038/sj.ki.5000410
22. D'Agati V., Fogo A., Bruijn J., Jennette J.C. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: a working proposal. Am J Kidney Dis. 2004; 43(2): 368-382. PMID: 14750104.DOI:10.1053/j.ajkd.2003.10.024
23. Самусева Е.С. Первичный фокальный сегментарный гломерулосклероз (ФСГС): проблемы патоморфологической диагностики. Український журнал нефрології та діалізу. 2011; 2(30): 52-60
    Samuseva J.S. Primery focal segmental glomerulosclerosis (FSGS): problems of pathomorphological diagnostics. Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis. 2011; 2(30): 52-60

24. Kambham N., Markowitz G.S., Valeri A.M. et al. Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic Kidney Int. 2001; 59: 4: 1498–1509. DOI:https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2001.0590041498.x
25. Stokes M.B., Valeri A.M., Markowitz G.S., & D'Agati V.D. Cellular focal segmental glomerulosclerosis: clinical and pathologic features. Kidney international. 2006; 70: 10: 1783-1792. DOI: https://doi.org/10.1038/sj.ki.5001903
26. D'Agati V. The many masks of focal segmental glomerulosclerosis. Kidney international. 1994; 46: 4: 1223-1241. DOI:https://doi.org/10.1038/ki.1994.388
27. Weiss M.A., Daquioag E., Margolin E.G., Pollak V.E. Nephrotic syndrome, progressive irreversible renal failure, and glomerular «collapse»: A new clinicopathologic entity? American Journal of Kidney Diseases. 1986; 7: 1: 20-28. DOI:https://doi.org/10.1016/S0272-6386(86)80052-X
28. Fogo A.B., Lusco M.A., Najafian B., Alpers C.E. AJKD Atlas of Renal Pathology: focal segmental glomerulosclerosis. American Journal of Kidney Diseases. 2015; 66: 2: e1-e2. DOI: https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.04.007
29. Nili F., Saboori F., Jahanzad I., Mehrazma M. Electron microscopic findings suggestive of focal and segmental glomerulosclerosis in patients with steroid-resistant nephrotic syndrome. Ultrastructural pathology. 2019; 43: 1: 6-12. DOI:https://doi.org/10.1080/01913123.2019.1584258
30. Thomas D.B., Franceschini N., Hogan S.L. et al. Clinical and pathologic characteristics of focal segmental glomerulosclerosis pathologic variants. Kidney international. 2006; 69: 5: 920-926. DOI:https://doi.org/10.1038/sj.ki.5000160
31. De Zeeuw D., Remuzzi G., Parving H.H. et al. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lessons from RENAAL. Kidney international. 2004; 65: 6: 2309-2320. DOI:10.1111/j.1523-1755.2004.00653.x
32. Kunz R., Friedrich C., Wolbers M., Mann J.F. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin–angiotensin system on proteinuria in renal disease. Annals of internal medicine. 2008; 148: 1: 30-48. DOI:10.7326/0003-4819-148-1-200801010-00190
33. Samuel S., Bitzan M., Zappitelli M. et al. Canadian Society of Nephrology Commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis: management of nephrotic syndrome in children. American Journal of Kidney Diseases. 2014; 63: 3: 354-362
34. Ныркова П.А., Савенкова Н.Д. Исследования эффективности цитостатической терапии часто рецидивирующего, гормонозависимого и со стероидной токсичностью нефротического синдрома у детей. Нефрология. 2015; 19(1): 30-40
Nyrkova P.A., Savenkova N.D. Studies of cytostatic therapy efficiency for frequently relapsing steroid dependent nephrotic syndrome with steroid toxicity in children. Nephrology (Saint-Petersburg). 2015; 19(1): 30-40 [in Russian]
35. Савенкова Н.Д, Папаян А.В. Нефротический синдром в практике педиатра. С-Пб., Эскулап. 1999; 256 с.
Savenkova N.D., Papajan A.V. Nefroticheskij sindrom v praktike pediatra. S-Pb., Jeskulap. 1999; 256 p. [in Russian]
36. Macian F. NFAT proteins: key regulators of T-cell development and function. Nat Rev Immunol. 2005; 5(6): 472-484. DOI:10.1038/nri1632
37. Козловская Л.В. Хронический гломерулонефрит: аргументы в пользу применения циклоспорина.Клиническая нефрология. 2010; 3: 56-61
Kozlovskaya L.V. Chronic glomerulonephritis: arguments for cyclosporine use. Clinical nephrology. 2010; 3: 56-61 [in Russian]
38. Козловская Л.В. Фокально-сегментарный гломерулосклероз: фокус на циклоспорин. Клиническая нефрология. 2010; 5: 23-28
Kozlovskaya L.V. Focal segmental glomerulosclerosis: focus on cyclosporine Clinical nephrology. 2010; 5: 23-28 [in Russian]
39. Cattran D.C., Appel G.B., Hebert L.A. et al. A randomized trial of cyclosporine in patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. North America Nephrotic Syndrome Study Group. Kidney Int. 1999; 56(6): 2220-2226. DOI:10.1046/j.1523-1755.1999.00778.x.
40. Niaudet P., Habib R. Cyclosporine in the treatment of idiopathic nephrosis. J Am Soc Nephrol. 1994; 5(4): 1049-1056. PMID: 7849244
41. Chapter 6: Idiopathic focal segmental glomerulosclerosis in adults. Kidney Int Suppl. (2011); 2012 Jun; 2(2): 181-185. DOI: 10.1038/kisup.2012.19
42. Shen X., Jiang H., Ying M. et al. Calcineurin inhibitors cyclosporin A and tacrolimus protect against podocyte injury induced by puromycin aminonucleoside in rodent models. Scientific reports. 2016; 6: 32087. DOI:10.1038/srep32087
43. Klaassen I., Özgören B., Sadowski C.E. et al. Response to cyclosporine in steroid-resistant nephrotic syndrome: discontinuation is possible. Pediatric nephrology. 2015; 30: 9: 1477-1483. DOI:10.1007/s00467-015-3109-3
44. Giglio S., Provenzano A., Mazzinghi B. et al. Heterogeneous genetic alterations in sporadic nephrotic syndrome associate with resistance to immunosuppression. Journal of the American Society of Nephrology. 2015; 26: 1: 230-236. DOI: https://doi.org/10.1681/ASN.2013111155
45. Fu Y.F., Liu G.l. Mycophenolate Mofetil Therapy for children with lupus nephritis refractory to both intravenous cyclophosphomide and cyclosporine. Clin Nephrol. 2001; 55(4): 318–321.PMID: 11334319
46. Ulinski T., Ranchin B., Said M-H. Switch from cyclosporine A (CyA) to mycophenolate mofetil improves kidney function in children with nephrotic syndrome and CyA- induced nephrotoxicity. Nephrology Dialis Transplantation. 2003; 18(Suppl 4): 261
47. Gulati S., Pokhariyal S., Sharma R.K. et al. Pulse cyclophosphamide therapy in frequently relapsing nephrotic syndrome. Nephrol Dial Transplant. 2001; 16(10): 2013–2017. PMID: 11572890
48. Nakagawa T., Shiratori A., Kawaba Y. et al. Efficacy of rituximab therapy against intractable steroid-resistant nephrotic syndrome. Pediatrics International. 2016; 58: 10: 1003-1008. DOI: https://doi.org/10.1111/ped.12948
49. Kamei K., Okada M., Sato M. et al. Rituximab treatment combined with methylprednisolone pulse therapy and immunosuppressants for childhood steroid-resistant nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol. 2014; 29(7): 1181–1187. DOI: 10.1007/s00467- 014-2765-z
50. Wang C.S., Liverman R.S., Garro R. et al. Ofatumumab for the treatment of childhood nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol. 2017; 32(5): 835–841. DOI: 10.1007/s00467-017-3621-8
51. Ravani P., Bonanni A., Ghiggeri G.M. Randomised controlled trial comparing ofatumumab to rituximab in children with steroiddependent and calcineurin inhibitor-dependent idiopathic nephrotic syndrome: study protocol. BMJ Open. 2017; 7: e013319. DOI:10.1136/ bmjopen-2016-013319
52. Solomon S., Zolotnitskaya A., Del Rio M. Ofatumumab in post-transplantation recurrence of focal segmental glomerulosclerosis in a child. Pediatric transplantation. 2019; C. e13413. DOI:https://doi.org/10.1111/petr.13413