

Вторичная стероидная резистентность идиопатического нефротического синдрома у детей: состояние проблемы

С.Л. Морозов^{1,2}, Н.В. Воеводина², В.В. Длин¹

¹ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Secondary steroid resistance of idiopathic nephrotic syndrome in children: state of the problem

S.L. Morozov^{1,2}, N.V. Voevodina², V.V. Dlin¹

¹Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics at the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Понятие формирования стероидной резистентности у детей с нефротическим синдромом, которые изначально были к ним чувствительны, известно давно. Несмотря на несколько зарубежных исследований, данная проблема остается неизученной в достаточной мере. Результаты представленного обзорного исследования демонстрируют недостаточность информации по многим важным аспектам вторично резистентного нефротического синдрома. В частности, остаются неизвестными истинные причины и патогенез резистентности к глюкокортикостероидам, несмотря на давнее существование этой проблемы в педиатрической нефрологии. С одной стороны, такие пациенты клинически схожи с пациентами со стероид-резистентным нефротическим синдромом, но при этом имеют в целом относительно благоприятный исход. С другой стороны, неоднозначный ответ на стероидную и иммуносупрессивную терапию препятствуют разработке единой концепции заболевания и патогенетической терапии. Таким образом, важная задача для будущих исследований состоит в поиске причин развития поздней (вторичной) стероидной резистентности и на основании этого разработке и широком внедрении в клиническую практику персонализированного терапевтического подхода к ведению детей.

Ключевые слова: дети, стероид-резистентный нефротический синдром, вторичная стероидная резистентность, болезнь минимальных изменений, фокальный сегментарный гломерулосклероз, глюкокортикостероиды.

Для цитирования: Морозов С.Л., Воеводина Н.В., Длин В.В. Вторичная стероидная резистентность идиопатического нефротического синдрома у детей: состояние проблемы. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(6): 33–38. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-6-33-38

The concept of the steroid resistance in children with nephrotic syndrome, who were initially sensitive to steroids, has been known for a long time. Despite several foreign studies, this problem remains largely unexplored. The results of the presented review demonstrate a lack of information on many important aspects of resistant nephrotic syndrome. In particular, the true causes and pathogenesis of glucocorticosteroid resistance remain unknown, despite the long history of this problem in pediatric nephrology. On the one hand, such patients are clinically similar to the patients with steroid-resistant nephrotic syndrome, but at the same time they have a relatively favorable outcome in general. On the other hand, the ambiguous response to the steroid and immunosuppressive therapy hinders the development of a unified concept of the disease and pathogenetic therapy. Thus, an important task for future research is to find the reasons for the development of late (secondary) steroid resistance and, to develop and implement a personalized therapeutic approach to the management of children into clinical practice.

Key words: children, steroid-resistant nephrotic syndrome, secondary steroid resistance, minimal change disease, focal segmental glomerulosclerosis, glucocorticosteroids.

For citation: Morozov S.L., Voevodina N.V., Dlin V.V. Secondary steroid resistance of idiopathic nephrotic syndrome in children: state of the problem. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2021; 66:(6): 33–38 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-6-33-38

В настоящее время нефротический синдром занимает ведущую позицию среди гломерулопатий в детском возрасте. В педиатрической нефрологии чрезвычайно важно выделение различных типов нефротического синдрома, так как от этого зависят не только тактика ведения пациента, но и прогноз

заболевания в целом [1]. Выделяют следующие варианты нефротического синдрома:

- врожденный нефротический синдром с манифестацией в первые 3 мес жизни ребенка;
- инфантильный нефротический синдром с манифестацией между 3-м и 12-м месяцами жизни ребенка;

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Морозов Сергей Леонидович — к.м.н., ст. науч. сотр. отдела наследственных и приобретенных болезней почек Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, доц. кафедры госпитальной педиатрии №2 педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0002-0942-0103 e-mail: msr@list.ru

Длин Владимир Викторович — д.м.н., проф., руководитель отдела наследственных и приобретенных болезней почек имени профессора

М.С. Игнатовой, дир. Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-0942-0103/0000-0002-3050-7748 125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2
Воеводина Наталия Валерьевна — врач-ординатор Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0002-1054-7507 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

– генетический нефротический синдром, обусловленный мутациями в генах, ответственных за синтез белков, участвующих в формировании щелевой диафрагмы (подоцин и др.);

– первичный нефротический синдром, обусловленный первичным дефектом в гломерулах, представляющий собой самостоятельное заболевание с различными морфологическими вариантами гломерулонефритов;

– вторичный нефротический синдром, предшествующий, сопутствующий или последующий другому установленному заболеванию (системные заболевания соединительной ткани или сосудов, геморрагический васкулит и др.);

– идиопатический нефротический синдром неуточненного происхождения;

– семейный нефротический синдром нередко с одинаковым гистологическим типом у 2 членов семьи и более;

– синдромный нефротический синдром в составе ряда врожденных синдромов (Нейл–Пателла, Шимке, Дениса–Драша и др.).

Кроме того, в зависимости от чувствительности к стероидной терапии нефротический синдром принято разделять на стероид-чувствительный, стероид-резистентный и стероид-зависимый [1]. Наиболее важную проблему в педиатрической нефрологии представляет собой стероид-резистентный нефротический синдром, так как имеет зачастую неблагоприятный прогноз и требует длительной терапии иммуносупрессивными препаратами. По определению IPNA (International Pediatric Nephrology Association) по диагностике и лечению детей со стероид-резистентным нефротическим синдромом за 2020 г., основные критерии нефротического синдрома определяются как наличие протеинурии >40 мг/ч/м² или ≥ 1000 мг/м²/сут или отношение белка к креатинину мочи ≥ 200 мг/ммоль (2 мг/мг) или 3 «+» на тест-полосках в моче в комбинации с гипоальбуминемией (<30 г/л) или отеками [2].

Основной способ лечения при нефротическом синдроме — использование глюкокортикостероидов, которые на протяжении десятилетий демонстрируют хорошие результаты в терапии идиопатического нефротического синдрома. Однако отмечается, что за последнее время увеличилось число изначально чувствительных к глюкокортикостероидной терапии пациентов, у которых со временем развивается к ним устойчивость. В такой ситуации констатируют позднюю (вторичную) стероидную резистентность. Определение того, как ребенок реагирует на терапию кортикостероидами, необходимо не только для понимания дальнейшей тактики лечения, но и для прогнозирования исхода заболевания, определении риска развития или прогрессирования почечной недостаточности.

Следуя из определения, поздний стероид-резистентный нефротический синдром представ-

ляет собой нефротический синдром, при котором в дебюте заболевания достигнута полная клинико-лабораторная ремиссия и отсутствовал ответ на глюкокортикостероидную терапию при его рецидивах [3]. К сожалению, в настоящее время не существует четких критериев определения вторичной стероидной резистентности, что приводит зачастую к различным взглядам на проблему в целом. Так, С. Straatmann и соавт. (2013) [4], наряду с развитием последующей резистентности, допускают частичный ответ на стероиды, при этом длительность терапии, при которой ожидается ответ на стероидную терапию, составляет 4 нед для полной дозы (2 мг/кг/24 ч, максимум 60 мг/24 ч). Между тем Р. Schwaderer и соавт. [5] придерживаются другой схемы терапии, при которой после 4 нед лечения преднизолоном в полной дозе (2 мг/кг/24 ч, максимум 60 мг/24 ч) следует альтернирующий прием глюкокортикостероидов (40 мг/м²/48 ч) еще в течение 4 нед [4, 5].

В ходе поиска и анализа данных по вопросу вторичной резистентности нефротического синдрома нам стало очевидно, что, несмотря на многолетнее существование данной проблемы в педиатрической практике, по этому вопросу мало накоплено однозначных сведений. По этой причине мы обобщили всю информацию в целях оценки существующей проблемы и перспективных разработок для их решения.

Согласно изученным материалам частота развития вторичной стероидной резистентности широко варьирует и зависит от величины исследуемой когорты, а также используемых критериев включения и исключения. Так, J.S. Kim и соавт. [6] обнаружили, что из 115 детей, чувствительных к стероидам, у 17% в последующем развилась резистентность к стероидам. Между тем в отчете международного национального исследования заболеваний почек у детей получены меньшие результаты, всего 43 (13,8%) из 311 пациентов были отнесены в группу поздней стероидной резистентности [7]. Н.Р. Yeh и соавт. [3] сообщили, что только у 2,5% из 480 наблюдаемых с нефротическим синдромом детей развилась поздняя резистентность к глюкокортикостероидам. В том же диапазоне результаты получили R.N. Srivastava и соавт. [10] и Р. Schwaderer и соавт. [5] — 3 и 3,8% соответственно. По данным Н. Otukesh и соавт. [8], среди детей со стероид-резистентным нефротическим синдромом первичная стероидная резистентность была у 59 (80,8%), а поздняя стероидная резистентность — у 14 (19,2%).

Нами проведен анализ частоты развития нефротического синдрома с поздней резистентностью к глюкокортикостероидам по данным литературы за период 1975–2015 гг., которая в среднем составила $7,5 \pm 6,2\%$ (табл. 1).

Хотя авторами и приведены данные по развитию вторичной стероидной резистентности идиопатического нефротического синдрома, существует ряд факторов, которые затрудняют правильность

оценки истинной вторичной резистентности к глюкокортикостероидам [11]:

- неадекватная терапия стероидами из-за отсутствия приверженности к лечению как у пациентов, так и у врачей;

- отсутствие преемственности между взрослыми и детскими специалистами, что делает практически невозможным оценить эффективность терапии глюкокортикостероидами в отдаленном периоде;

- до сих пор окончательно неизвестен патогенез развития поздней стероидной резистентности идиопатического нефротического синдрома.

Важными представляются данные о времени возникновения вторичной резистентности к глюкокортикостероидам. Изначально публиковались данные о времени возникновения вторичной стероидной резистентности спустя несколько лет от начала стероидной терапии. Так, по данным R.N. Srivastava и соавт. [10], вторичная резистентность к стероидам у пациентов со стероид-чувствительным нефротическим синдромом в среднем сформировалась через 4,5 года стероид-чувствительных рецидивов. В дальнейшем ряд авторов установили, что период появления поздней резистентности к стероидной терапии сократился до 1–1,5 года от дебюта заболевания и в среднем составлял 4,5–4,6 мес при средней частоте рецидивов нефротического синдрома 2,5 мес [3–6]. Примерно те же данные демонстрирует группа авторов А. Реña и соавт. [11], когда вторичная стероидная резистентность развивалась в среднем после 6 мес от начала использования глюкокортикостероидов. Вероятно, это обусловлено изменением схем стероидной терапии. Возраст начала стероид-

чувствительного нефротического синдрома среди опубликованных исследований составляет в среднем от 5,1 до 7,8 года (табл. 2).

Кроме того, была проведена аналогия между воз-
растом начала стероид-чувствительного и вторично-резистентного нефротического синдрома. Замечено, что стероид-чувствительный нефротический синдром, как правило, дебютирует в возрасте 3–5 лет, как и у детей со вторичной стероидной резистентностью, в то время как для детей со стероид-резистентным нефротическим синдромом характерен более старший возраст дебюта, за исключением врожденных и инфантильных форм нефротического синдрома, которые в своей основе имеют генетические причины [2]. Несколько другие данные представлены Y. Dai и соавт. [15]. Согласно их результатам большую предрасположенность к развитию поздней стероидной резистентности имели дети старшего возраста с частыми рецидивами нефротического синдрома и короткими периодами ремиссии, что приводило к развитию поздней резистентности к глюкокортикостероидам.

В настоящее время проводятся исследования по выявлению предикторов поздней (вторичной) резистентности к стероидам. Однако пока однозначных результатов не получено. Среди негенетических причин обсуждалась роль этнической принадлежности, пола, состояния функции почек. Перечисленные факторы по данным исследователей не предполагали к развитию вторичной резистентности к глюкокортикостероидам, показана лишь значительная роль времени ответа на стероидную терапию идиопатического нефротического синдрома. Замечено, что чем

Таблица 1. Частота развития поздней стероидной резистентности у детей со стероид-чувствительным нефротическим синдромом

Table 1. The incidence of late steroid resistance among children with steroid-sensitive nephrotic syndrome

| Автор и год исследования | Число пациентов | Вторичная стероидная резистентность, % |
|--|-----------------|--|
| E.B. Trainin и соавт., 1975 г. [9] | 195 | 5,1 |
| Kidney International, 1981 г. [7] | 311 | 13,8 |
| R.N. Srivastava и соавт., 1986 г. [10] | 50 | 3 |
| J.S. Kim и соавт., 2005 г. [6] | 115 | 17 |
| P. Schwaderer и соавт., 2008 г. [5] | 360 | 3,8 |
| H.R. Yeh и соавт., 2015 г. [3] | 480 | 2,5 |

Таблица 2. Средний возраст дебюта стероид-чувствительного нефротического синдрома

Table 2. Average age of onset of steroid-sensitive nephrotic syndrome

| Автор и год исследования | Число пациентов | Возраст, годы |
|-------------------------------------|-----------------|---------------|
| A. Bajpai и соавт., 2003 г. [12] | 24 | 7,8±4,0 |
| S. Gulati и соавт., 2000 г. [13] | 20 | 5,5±3,5 |
| W.P. Rennert и соавт., 1999 г. [14] | 10 | 6,2±3,8 |
| J.S. Kim и соавт., 2005 г. [6] | 210 | 7,2±5,2 |
| P. Schwaderer и соавт., 2008 г. [5] | 360 | 5,1±3,1 |

быстрее развивался ответ на стероидную терапию в виде купирования признаков нефротического синдрома, тем вероятность вторичной резистентности к глюкокортикостероидам была ниже, около 3%. Напротив, чем дольше пациент не отвечал на терапию глюкокортикостероидами, тем вероятность развития поздней стероидной резистентности была выше и составляла 16% [4, 6, 16].

Безусловно, без внимания не осталось значение генетических факторов в развитии вторичной стероидной резистентности. В 2014 г. Y. Dai и соавт. [15] провели анализ полиморфизмов гена *NPBS2* у детей с поздним стероид-резистентным нефротическим синдромом на примере исследования случай–контроль. Исследователи выявили три полиморфизма (288C>T гетерозиготный в экзоне 2, 954T>C гетерозиготный и гомозиготный, 1038A>G гетерозиготный в экзоне 8), при наличии которых с большой долей вероятности развивалась поздняя резистентность к глюкокортикостероидам.

Для любого специалиста, занимающегося лечением нефротического синдрома, своеобразным «краеугольным камнем» является вопрос раннего прогнозирования ответа на глюкокортикостероидную терапию, а также ответа на иммуносупрессивную терапию. Для решения этой задачи ведется поиск неинвазивных клинических и лабораторных маркеров, некоторые из них используются для верификации стероидной чувствительности и резистентности [17]. Одним из примеров служит определение экспрессии генов *MDR1* (*Multiple Drug Resistance 1*) и *ABCB1* (ATP – binding cassette B1). С.Л. Морозовым и соавт. [18, 19] продемонстрировано, что уровень экспрессии гена *ABCB1* у пациентов со стероид-резистентным вариантом нефротического синдрома выше, чем у больных с ответом на стероидную терапию. В клинической практике больные со стероид-зависимым нефротическим синдромом дают рецидивы заболевания на фоне снижения дозы преднизолона или сразу после его отмены, что, вероятнее всего, объясняется быстрой элиминацией преднизолона из клеток-мишеней. Тот же принцип, вероятно, имеется место и у пациентов с поздней стероидной резистентностью, что требует дальнейших специальных исследований.

В целом по клиническому течению нефротический синдром с поздней стероидной резистентностью в большей степени напоминает стероид-резистентный нефротический синдром, но характеризуется более благоприятным прогнозом. Тем не менее нужно учитывать, что основополагающими маркерами при стероидной резистентности служат соответствующие патоморфологические изменения. Биопсия почек позволяет уточнить диагноз пациента и назначить оптимальное лечение.

Что касается изменений при гистологическом исследовании почечной ткани, типичной картины, характерной именно для нефротического синдрома

с вторичной резистентности к глюкокортикостероидам, обнаружить не удалось. Результаты биопсии у пациентов с данным диагнозом многообразны, что подтверждается большим числом исследований. Чаще всего при поздней резистентности встречалась гистологическая картина «болезни минимальных изменений» (см. рисунок) [16]. Вместе с тем при биопсии почек обнаруживались и другие изменения: мезангиопролиферативный гломерулонефрит, фокальный сегментарный гломерулосклероз и др. [16].

Гистологическая картина при часто рецидивирующем нефротическом синдроме, в том числе стероид-резистентном, и при поздней стероидной резистентности имеет свои закономерности. Отмечено, что длительность и тяжесть заболевания определяют характерную морфологическую картину заболевания. Так, в дебюте стероид-чувствительного нефротического синдрома чаще всего наблюдается морфологическая картина «болезни минимальных изменений», тогда как при стероид-резистентном нефротическом синдроме или частых рецидивах нефротического синдрома уже имеется фокальный сегментарный гломерулосклероз [1]. Отмеченная гетерогенность гистологического диагноза ставит под сомнение необходимость ранней биопсии почек, что обосновывает применение цитостатических препаратов у пациентов с поздней резистентностью без дополнительной морфологической диагностики [2].

Базовую терапию пациентов с устойчивостью к стероидным препаратам, независимо от времени ее развития (первичной или поздней), можно разделить на специфическую и неспецифическую. Последняя

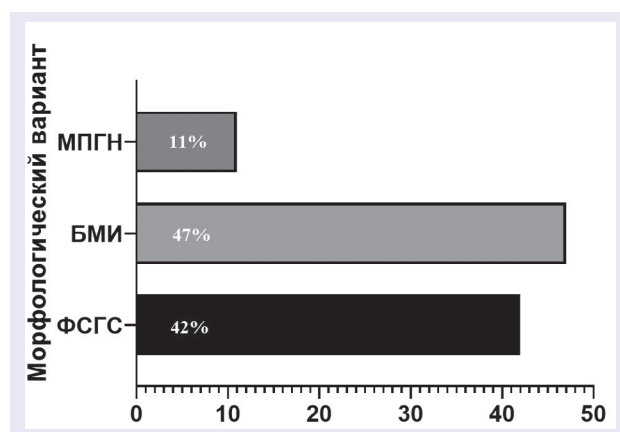


Рисунок. Морфологические варианты нефротического синдрома с поздней стероидной резистентностью [16].

ФСГС — фокальный сегментарный гломерулосклероз; БМИ — болезнь минимальных изменений; МПГН — мезангиопролиферативный гломерулонефрит.

Figur. Morphological variants of nephrotic syndrome with late steroid resistance.

ФСГС — focal segmental glomerulosclerosis (FSGS); БМИ — disease of minimal changes (BMD); МПГН — mesangioproliferative glomerulonephritis (MPGN).

включает общие мероприятия вне зависимости от этиологических факторов нефротического синдрома. Например, соблюдение низкосолевой диеты, применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, диуретиков, лечение системной гипертензии.

В настоящее время решение вопроса о специфической терапии нефротического синдрома у детей с резистентностью к кортикостероидам решается, как правило, после верификации морфологического диагноза. К наиболее часто используемым иммуносупрессивным препаратам относятся циклоспорин А, такролимус, микофенолата мофетил.

Следует отметить, что после длительного использования иммуносупрессивных препаратов у ряда пациентов со вторичной стероидной резистентностью наблюдается восстановление чувствительности к глюкокортикостероидам. В одном из исследований 82% (9 из 11) пациентов с вторичной стероидной резистентностью после терапии циклоспорином А в сочетании с пульс-терапией метилпреднизолоном вышли в полную клинико-лабораторную ремиссию [6]. Авторы отметили, что у 33,3% (3 из 9 пациентов) в дальнейшем изменился ответ на глюкокортикостероиды в сторону восстановления чувствительности к преднизолону. Оставшиеся 18% (2 из 11 пациентов) детей не ответили на иммуносупрессивную терапию, и у них развилась терминальная стадия хронической почечной недостаточности [8]. В другом исследовании Y. Dai и соавт. [15] 5 пациентов стали вновь чувствительными к стероидной терапии после использования иммуносупрессивных препаратов и при этом морфологическая картина заболевания у всех пациентов соответствовала «болезни минимальных изменений». В исследовании R.N. Srivastava и соавт. [10] индукция ремиссии у детей со вторично-резистентным нефротическим синдромом достигалась при помощи циклофосфида. В результате 8 из 11 пациентов ответили на терапию. У 6 сохранялись рецидивы, чувствительные к стероидной терапии, но позже 3 из них стали вновь устойчивыми как к гормональной терапии, так и к циклофосфамиду. По данным морфологического исследования, у 2 пациентов имелся фокальный сегментарный гломерулосклероз и у одного — мембранопролиферативный гломерулонефрит [10].

Более детально эффективность иммуносупрессивных препаратов была изучена на примере 28 пациентов со вторичной стероидной резистентностью в исследовании C. Straatmann и соавт. [4]. Представленные данные свидетельствуют, что пациенты, получавшие топические ингибиторы кальциневрина, достигали полной клинической и лабораторной ремиссии чаще, чем получавшие алкилирующие препараты и микофенолата мофетил.

Прогноз у пациентов с нефротическим синдромом, у которых развилась поздняя (вторичная) резистентность к глюкокортикостероидам, по сравнению с пациентами с первичной стероидной резистентностью,

имеют лучший ответ на иммуносупрессивную терапию в виде полного купирования клинических и биохимических признаков нефротического синдрома. Это подтверждается многими авторами: P. Niaudet (1994) [20], A. Bajpai и соавт. (2003) [12], A. Peña и соавт. (2007) [11], A. Gulati и соавт. (2014) [21].

Отдаленный прогноз по выживаемости почек у детей с нефротическим синдромом представлен в работе H. Otukesh и соавт. [8]. Выживаемость почек была распределена по возрастам (1, 5, 10 и 15 лет), и оказалось, что у лиц с поздней стероидной резистентностью этот показатель (100, 100, 83 и 83% соответственно) был достоверно выше, чем у пациентов с исходной устойчивостью к глюкокортикостероидам (94,6, 70, 56 и 34% соответственно) [8].

При развитии терминальной стадии хронической почечной недостаточности у детей с нефротическим синдромом всегда решается вопрос о дальнейшем сопровождении ребенка от начала терапии, замещающей функцию почек, до и после трансплантации. В настоящее время оптимальным способом лечения пациентов с хронической почечной недостаточностью у детей признана трансплантация почки, поэтому при изучении причин, приведших к развитию терминальной хронической почечной недостаточности крайне важен вопрос о вероятности возврата заболевания в трансплантат. В случае вторично-резистентного нефротического синдрома после трансплантации рецидивы отмечены у 93% пациентов, тогда как доля рецидивов при первично стероид-резистентном нефротическом синдроме составляла 10–50% [2]. Полученные результаты объясняются наличием при поздней резистентности в крови циркулирующих иммунных факторов, а рецидив после трансплантации считается иммуноопосредованным [22].

Заключение

Результаты представленного обзорного исследования демонстрируют недостаточность информации по многим важным аспектам вторично резистентного нефротического синдрома. В частности, остаются неизвестными истинные причины и патогенез резистентности к глюкокортикостероидам, несмотря на давнее существование этой проблемы в педиатрической нефрологии. С одной стороны, такие пациенты клинически схожи с пациентами со стероид-резистентным нефротическим синдромом, но при этом имеют в целом относительно благоприятный исход. С другой стороны, неоднозначный ответ на стероидную и иммуносупрессивную терапию препятствуют разработке единой концепции заболевания и патогенетической терапии. Таким образом, важная задача для будущих исследований состоит в поиске причин развития поздней (вторичной) стероидной резистентности и на основании этого разработке и широком внедрении в клиническую практику персонализированного терапевтического подхода к ведению детей.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES):

1. *Игнатова М.А.* Детская нефрология. 3-е издание. Руководство для врачей Москва: Медицинское информационное агентство; 2011; 696. [Ignatova M.A. Pediatric nephrology. 3rd edition. A guide for doctors. Moscow: Medicinskoe informacionnoe agentstvo; 2011; 696. (in Russ.)]
2. *Trautmann A., Vivarelli M., Samuel S., Gipson D., Sinha A., Schaefer F. et al.* IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2020; 35(8):1529–1561. DOI: 10.1007/s00467-020-04519-1
3. *Yeh H.R., Lee J., Park Y.S.* Clinical Features and Long-Term outcomes of Patients with Late Steroid Resistant/Sensitive Nephrotic Syndrome: A Single Center Study. *Child Kidney Dis* 2015; 19(2): 98–104. DOI: 10.3339/chikd.2015.19.2.98
4. *Straatmann C., Ayoob R., Gbadegesin R., Gibson K., Rheault M.N., Srivastava T. et al.* Treatment outcome of late steroid-resistant nephrotic syndrome: a study by the Midwest Pediatric Nephrology Consortium. *Pediatr Nephrol* 2013; 28(8): 1235–1241. DOI: 10.1007/s00467-013-2483-y
5. *Schwaderer P., Knüppel T., Konrad M., Mehls O., Schärer K., Schaefer F. et al.* Clinical course and NPHS2 analysis in patients with late steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2008; 23(2): 251–256. DOI: 10.1007/s00467-007-0653-5
6. *Kim J.S., Bellew C.A., Silverstein D.M., Aviles D.H., Boinreau F.G., Vehaskari V.M.* High incidence of initial and late steroid resistance in childhood nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2005; 68(3): 1275–1281. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2005.00524.x
7. Primary nephrotic syndrome in children: Clinical significance of histopathologic variants of minimal change and of diffuse mesangial hypercellularity. *Kidney Int* 1981; 20(6): 765–771. DOI: 10.1038/ki.1981.209
8. *Otukesh H., Otukesh S., Mojtahedzadeh M., Hoseini R., Fereshtehnejad S.-M., Riahi Fard A. et al.* Management and outcome of steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Iran J Kidney Dis* 2009; 3(4): 210–217
9. *Trainin E.B., Boichis H., Spitzer A., Edelmann C.M., Greiffer I.* Late nonresponsiveness to steroids in children with the nephrotic syndrome. *The J Pediatr* 1975; 87(4): 519–523. DOI: 10.1016/S0022-3476(75)80812-2
10. *Srivastava R.N., Agarwal R.K., Moudgil A., Bhuyan U.N.* Late resistance to corticosteroids in nephrotic syndrome. *J Pediatr* 1986; 108(1): 66–70. DOI: 10.1016/S0022-3476(86)80770-3
11. *Peña A., Bravo J., Melgosa M., Fernandez C., Meseguer C., Espinosa L. et al.* Steroid-resistant nephrotic syndrome: long-term evolution after sequential therapy. *Pediatr Nephrol* 2007; 22(11): 1875–1880. DOI: 10.1007/s00467-007-0567-2
12. *Bajpai A., Bagga A., Hari P., Dinda A., Srivastava R.N.* Intravenous cyclophosphamide in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2003; 18(4): 351–356. DOI: 10.1007/s00467-003-1095-3
13. *Gulati S., Kher V.* Intravenous pulse cyclophosphamide – a new regime for steroid resistant focal segmental glomerulosclerosis. *Indian Pediatr* 2000; 37(2): 141–148
14. *Rennert W.P., Kala U.K., Jacobs D., Goetsch S., Verhaart S.* Pulse cyclophosphamide for steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 1999; 13(2): 113–116. DOI: 10.1007/s004670050574
15. *Dai Y., Yang H., Gao P., Liu W.D.* NPHS2 variation in Chinese southern infants with late steroid-resistant nephrotic syndrome. *Renal Failure* 2014; 36(9): 1395–1398. DOI: 10.3109/0886022X.2014.947515
16. *Hodson E.M., Craig J.C.* Therapies for steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2008; 23(9): 1391–1394. DOI: 10.1007/s00467-008-0792-3
17. *Морозов С.Л., Длин В.В.* Маркеры стероидной резистентности первичного нефротического синдрома у детей. *Практическая медицина* 2021; 19(1): 15–21. [Morozov S.L., Dlin V.V. Markers of steroid resistance of primary nephrotic syndrome in children. *Prakticheskaya meditsina* 2021; 19(1): 15–21. (in Russ.)]
18. *Морозов С.Л., Воронкова А.С., Длин В.В.* Значение экспрессии гена ABCB1 у детей с идиопатическим нефротическим синдромом. *Нефрология* 2021; 25(1): 83–89. DOI: 10.36485/1561-6274-2021-25-1-83-89. [Morozov S.L., Voronkova A.S., Dlin V.V. Significance of ABCB1 gene expression in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Nefrologiya* 2021; 25(1): 83–89. (in Russ.)]
19. *Длин В.В., Морозов С.Л.* Персонализированная терапия в детской нефрологии: проблемы и перспективы. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2021; 66(2): 6–12. [Dlin V.V., Morozov S.L. Personalized therapy in pediatric nephrology: problems and prospects. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* 2021; 66(2): 6–12. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-2-6-12
20. *Niaudet P.* Treatment of childhood steroid-resistant idiopathic nephrosis with a combination of cyclosporine and prednisone. *J Pediatr* 1994; 125(6): 981–986. DOI: 10.1016/S0022-3476(05)82020-7
21. *Gulati A., Sinha A., Gupta A., Kanitkar M., Sreenivas V., Sharma J. et al.* Treatment with tacrolimus and prednisolone is preferable to intravenous cyclophosphamide as the initial therapy for children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2012; 82(10): 1130–1135. DOI: 10.1038/ki.2012.238
22. *Ding W.Y., Koziell A., McCarthy H.J., Bierzynska A., Bhagavathula M.K., Dudley J.A. et al.* Initial Steroid Sensitivity in Children with Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome Predicts Post-Transplant Recurrence. *JASN* 2014; 25(6): 1342–1348. DOI: 10.1681/ASN.2013080852

Поступила: 13.07.21

Received on: 2021.07.13

Источник финансирования: работа выполнена в рамках финансирования Госзадания «Клинические и молекулярно-генетические критерии прогнозирования эффективности стероидной и иммуносупрессивной терапии первичного нефротического синдрома у детей» № 200080056.

Source of funding: the work was carried out within the framework of funding from the State Assignment “Clinical and molecular genetic criteria for predicting the effectiveness of steroid and immunosuppressive therapy for primary nephrotic syndrome in children” No. 200080056

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest, which should be reported.