

Приложение
к приказу № 180
от «23» июня 2025 года
Министерства здравоохранения
Республики Узбекистан

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

**РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-
ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР НЕФРОЛОГИИ И
ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ**

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ
ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ФОКАЛЬНО-
СЕГМЕНТАРНОГО ГЛОМЕРУЛОСКЛЕРОЗА**

Ташкент – 2025 г

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор РСНПМЦН и ТП

Проф. Даминов Б.Т.



**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ
ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ФОКАЛЬНО-
СЕГМЕНТАРНОГО ГЛОМЕРУЛОСКЛЕРОЗА**

Ташкент – 2025 г

Содержание:

1	Национальный клинический протокол диагностики и лечения фокально- сегментарного гломерулосклероза по нозологиям	5 – 45
2	Национальный клинический протокол медицинских вмешательств при фокально-сегментарном гломерулосклерозе.....	46-50
3	Национальный клинический протокол медицинской профилактики или реабилитации фокально-сегментарного гломерулосклероза.....	51-55

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ
ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ
ФОКАЛЬНО-СЕГМЕНТАРНОГО
ГЛОМЕРУЛОСКЛЕРОЗА**

1. ВВЕДЕНИЕ

1.1. Международная классификация болезней – МКБ -10 код(ы):

N00.1	Острый нефритический синдром. Очаговые и сегментарные гломерулярные повреждения
N01.1	Быстро прогрессирующий нефритический синдром. Очаговые и сегментарные гломерулярные повреждения
N02.1	Рецидивирующая и устойчивая гематурия. Очаговые и сегментарные гломерулярные повреждения
N03.1	Хронический нефритический синдром. Очаговые и сегментарные гломерулярные повреждения
N04.1	Нефротический синдром. Очаговые и сегментарные гломерулярные повреждения
N05.1	Нефритический синдром неуточненный. Очаговые и сегментарные гломерулярные повреждения
N06.1	Изолированная протеинурия с уточненным морфологическим диагнозом. Очаговые и сегментарные гломерулярные повреждения
N07.1	Наследственная нефропатия, не классифицированная в других рубриках. Очаговые и сегментарные гломерулярные повреждения

1.2. Дата разработки и пересмотра протокола: Дата разработки 2025 г., с датой пересмотра в 2028 г. о мере появления новых ключевых доказательств. Все поправки к представленным рекомендациям будут опубликованы в соответствующих документах

1.3. Ответственное учреждение по разработке данного клинического протокола и стандарта: Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр нефрологии и трансплантации почки (РСНПМЦНиТП).

1.4. Список рабочей группы по нефрологии внесли свой вклад в разработку клинического протокола:

№	ФИО	Место работы	Должность/звание
1.	Закиров Джурат Фатихович	к.м.н., врач высшей категории.	Заведующий 2-м отделением гемодиализа РСНПМЦНиТП

2.	Абдуллаев Шерзод Сайдуллаевич	д.м.н., доцент	Зав. научного отдела РСНПМЦНиТП
3.	Эгамбердиева Дано Абдисаматовна	д.м.н, профессор	ТашПМИ
4.	Мирзаева Барно Миркамоловна	к.м.н., доцент	ТашПМИ
5.	Даминова Камола Маратовна	д.м.н., доцент	ТашГосСИ
6.	Мунавваров Бурхан Абдужалилович	к.м.н., доцент	ТашГосСИ

1.5. Список основных авторов:

№	Ф.И.О.	Место работы	Звание/должность
1.	Сабиров Максуд Атабаевич	РСНПМЦНиТП	Заместитель директора по науке, д.м.н., профессор
2.	Шарапов Олимхон Надирханович	РСНПМЦНиТП	Заведующий научным отделением «Взрослая и детская нефрология»
3.	Султанов Надир Назирович	РСНПМЦНиТП	Заведующий научным отделением. к.м.н.

1.6 Рецензенты:

№	Ф.И.О.	Место работы	Должность/звание
1.	Гайпов Абдужаппар Эркинович	Nazarbayev University	Доцент Медицинской школы Nazarbayev University, к.м.н.
2.	Каттахаджаева Гулчехра Абдунабиевна	Ташкентский педиатрический медицинский институт	Доктор наук, доцент

1.7. Техническая экспертная оценка и редактирование:

1. **Халиков Алишер Юсупович** – Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эндокринологии им. академика Туракулова Я.Х.
2. **Тургунова Дилором Пулатовна** – Центр развития профессиональной квалификации медицинских кадров.

Настоящий национальный клинический протокол и стандарт разработаны под руководством заместителя министра здравоохранения Баситхановой Э.И., начальника управления медицинского страхования Алмардонова Ш.К., начальника отдела разработки и

внедрения клинических протоколов и стандартов Нуримовой Ш.Р., а также с организационной и практической помощью главного специалиста отдела Джумаевой Г.Т. и ведущего специалиста отдела Рахимовой Н.Ф.

1.8. Дата и номер выписки из протокола обсуждения: Выписка из протокола № 5 от 20 май 2025 года Учёного совета РНПМЦНиТП.

6) Сокращения, используемые в Протоколе;

АЧТВ	активированное частичное тромбопластиновое время
БРА	блокаторы рецепторов ангиотензина-II (АТХ классификация: «Антагонисты рецепторов ангиотензина II»)
ВИЧ –	вирус иммунодефицита человека ДИ – доверительный интервал
иАПФ	ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АТХ классификация: «Ингибиторы АПФ»)
ИСТ –	иммуносупрессивная терапия
МА	мета-анализ
МКБ	Международная классификация болезней
МНО	международное нормализованное отношение: «Определение международного нормализованного отношения (МНО)»)
ОПП	острое повреждение почек
РАС	ренин-ангиотензиновая система
РКИ	рандомизированное клиническое исследование
рСКФ	расчетная скорость клубочковой фильтрации
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
ТПН	терминальная почечная недостаточность
ФСГС	фокально-сегментарный гломерулосклероз
ХБП	хроническая болезнь почек
ЭМ	электронная микроскопия «Электронная микроскопия микропрепарата тканей почки»)
Ig	Иммуноглобулины

7) Пользователи протокола по данной нозологии;

- Врачи общей практики;
- Терапевты;
- Нефрологи;
- Ревматологи;

- Кардиологи;

8) Категория пациентов в данной нозологии;

- взрослые больные.

9) Уровень достоверности с указанием степени уровня достоверности использованных доказательств (УДД).

Уровень достоверности	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна (помимо РКИ) с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Не сравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Шкала уровня доказательности в доказательной медицине.

Категория доказанности	Источник доказательств	Описание
A	Рандомизированные контролируемые исследования	Однозначная (сильная) рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Рандомизированные контролируемые исследования	Неоднозначная (условная) рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Нерандомизированные контролируемые исследования	Низкая (слабая) рекомендация – отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все

		исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
D	Мнения экспертов	Доказательства основаны на консенсусе, достигнутом группой экспертов по конкретному вопросу.

2. ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ.

Введение

2.1 Термины и определения

Фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) – это форма гломерулопатии, которая клинически проявляется протеинурией или нефротическим синдромом, а морфологически характеризуется фокальным (в отдельных клубочках) и сегментарным (в отдельных капиллярных петлях) склерозом при световой микроскопии и распластыванием ножек подоцитов при электронной микроскопии (ЭМ) [1-5].

2.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

ФСГС развивается вследствие повреждения висцеральных эпителиальных клеток клубочка почек (подоцитов) и относится к группе «подоцитопатий». По патогенетическому механизму ФСГС можно разделить на первичный, вторичный (табл. 1) и генетически детерминированный. При первичном ФСГС распространенное повреждение подоцитов связывают с циркулирующими в крови «факторами проницаемости». Предполагают, что эти факторы вызывают структурно-функциональные изменения подоцитов, способствуют распластыванию их ножковых отростков, апоптозу и отслоению от базальной мембраны с нарушением гломерулярного барьера и развитием протеинурии. В качестве возможных факторов проницаемости рассматривают растворимые рецепторы активатора плазминогена урокиназного типа, кардиотрофин- подобный фактор-1, антитела к CD40 и другие [6,7], однако их природа в настоящее время не до конца ясна.

Вторичный ФСГС- обычно возникает как адаптивная реакция с развитием внутриклубочковой гипертензии и гиперфльтрации в ответ на абсолютное или относительное уменьшение массы действующих нефронов, а также вследствие прямого токсического влияния на подоцит лекарственных препаратов, токсинов или вирусов [3].

В условиях снижения массы действующих нефронов внутриклубочковая гипертензия и сопутствующая гипертрофия оставшихся клубочков способствуют на первых этапах компенсаторному поддержанию необходимой скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Однако в дальнейшем «гипертоническое» повреждение приводит к постепенному склерозированию оставшихся клубочков. Абсолютное снижение количества нефронов отмечается в случае наличия единственной почки при рождении (агенезия, гипоплазия почки и др. аномалии) или в результате хирургического удаления одной почки (нефрэктомия, резекция почки), недоношенности, низком весе при рождении, рефлюкс-нефропатии, гипертоническом нефроангиосклерозе, а также в исходе хронических гломерулопатий (например, сегментарный гломерулосклероз в результате иммунного повреждения при гломерулонефрите) [8]. Относительная олиgoneфрония

формируется у лиц с морбидным ожирением, для которого характерно увеличение клубочков в объеме (гломеруломегалия), перихилярный вариант ФСГС (см. раздел 1.5) только в небольшой части измененных клубочков и очаговое сглаживание отростков подоцитов по данным ЭМ [9]. Другими примерами внутриклубочковой гипертензии с нормальным числом нефронов являются диабетическая нефропатия, и более редкие заболевания – серповидно-клеточная анемия, «синие» пороки сердца, болезни накопления, связанные с дефицитом глюкозо-6 фосфатазы (болезнь Гирке, гликогеноз I типа).

К развитию вторичного ФСГС (табл. 1) может приводить прием лекарственных препаратов и токсических веществ: диацетилморфина, памидроновой кислоты, интерферона и анаболических стероидов продолжительностью от 8 до 20 лет [10-13]. Описаны случаи ФСГС при длительном приеме антрациклинов (доксорубицин** и др.), лития, ингибиторов кальцинейрина, сиролимуса [14-17]. Среди вирусных инфекций патогенетическое значение для повреждения подоцитов имеют вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), парвовирус В19, цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барр, вирус sv40 и вирус гепатита С.

ФСГС также может быть вызван мутациями в генах, кодирующих структурные белки подоцитов и щелевой диафрагмы. У детей старшего возраста, подростков и взрослых с генетическим ФСГС чаще наблюдается аутосомно-доминантный тип наследования. Мутации гена $\alpha 3$ -, 4- и 5- коллагена IV типа признаются одной из наиболее частых генетических причин ФСГС у взрослых [18]. Кроме того, достаточно частыми являются мутации генов формина (INF2) (12-17% всех случаев аутосомно-доминантного ФСГС), актинина $\alpha 4$ (ACTN4), TRPC6, WT1 и LMX1B [19,20].

Таблица 1. Причины вторичного ФСГС

<p>Лекарственные препараты и токсические вещества:</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Диацетилморфин • Литий <p>Анальгетические препараты: Памидроновая кислота, Анаболические стероиды Доксорубицин**</p>
<p>Вирусы и внутриклеточные бактерии:</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Гепатит В и СВИЧ • Парвовирус В19, Цитомегаловирус, Эпштейна-Барр <p>Микоплазма</p>
<p>Гемодинамические факторы со снижением</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Единственная почка • Трансплантированная почка; Дисплазия почек • Агенезия, Гипоплазия, Олигонефрония <p>Пузырно-мочеточниковый рефлюкс</p>

количества нефронов:	
Гемодинамические факторы с нормальным количеством нефронов:	<ul style="list-style-type: none"> • Сахарный диабет • Ожирение <p>Серповидно-клеточная анемия Врожденные «синие» пороки сердца</p>
Системные неинфекционные заболевания, в том числе заболевания крови	<ul style="list-style-type: none"> • Системная красная волчанка • Болезнь Стилла • Лимфомы (Ходжкина и неходжкинские) Тимомы • Полицитемия, Эссенциальный тромбоцитоз • Острый миело- и лимфолейкоз Хронический лимфолейкоз • Первичный миелофиброз:
Другие:	<ul style="list-style-type: none"> • Гипертонический нефроангиосклероз, • Синдром Альпорта • Саркоидоз
Вторичные изменения при других формах гломерулонефрита:	<ul style="list-style-type: none"> • IgA нефропатия • Мембранозная нефропатия и др.

2.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Среди пациентов с нефротическим синдромом распространенность ФСГС составляет от 12 до 35% [2,21].

Заболеваемость ФСГС непрерывно увеличивается: если с 1994 по 2003 г. она составляла 1,4 на 100 000 человеко-лет, то в период с 2004 по 2013 г. – увеличилась до 3,2 на 100 000 человеко-лет (на 41%), при этом соотношение первичных и вторичных форм остается прежним – приблизительно 1:3 [22]. Таким образом, ФСГС приближается по частоте к иммуноглобулин А-нефропатии и диабетической нефропатии. Растет и частота ФСГС как причины терминальной почечной недостаточности (ТПН). В 1980 г. ФСГС отмечался у 0,2% пациентов с ТПН; тогда как к 2000 г. на него приходилось уже 2,3%

случаев ТПН, то есть произошло увеличение в 11 раз. Пропорция пациентов с ТПН, развившейся вследствие ФСГС, в настоящее время составляет 2,3% по сравнению 0,4% для мембранозной нефропатии и 0,3% для иммуноглобулин А-нефропатии [23]. При этом доля генетического ФСГС среди взрослых пациентов может составлять до 11% [24].

2.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

Во всех случаях ФСГС должна быть указана стадия хронической болезни почек (ХБП) в соответствии с рекомендациями [25].

Для обозначения стадии следует использовать коды N18.1-N18.5 (табл. 2), а расчет СКФ (рСКФ) необходимо выполнять по формуле СКД-ЕРІ в специальных калькуляторах на основании концентрации креатинина в сыворотке крови, пола, возраста и расы пациента («Приложение Г») [26,27].

Таблица 2. Классификация стадий ХБП по уровню СКФ и соответствие кодировке МКБ-10

Обозначение стадий ХБП	Уровень СКФ, мл/мин/1,73 м ²	Код МКБ-10*	Название
C1	>90	N18.1	Хроническая болезнь почек, стадия 1
C2	60-89	N18.2	Хроническая болезнь почек, стадия 2
C3a	45-59	N18.3	Хроническая болезнь почек, стадия 3
C3b	30-44		
C4	15-29	N18.4	Хроническая болезнь почек, стадия 4
C5	<15	N18.5	Хроническая болезнь почек, стадия 5

Примечание: * – кодом N18.9 обозначаются случаи ХБП с неуточненной стадией.

2.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

На основании ведущей причины ФСГС классифицируется следующим образом[28,29]:

1) Первичный ФСГС – специфическое повреждение подоцитов, не имеющее очевидных причин и вероятно связанное с образованием циркулирующих сывороточных факторов; чаще протекает с нефротическим синдромом. При ЭМ выявляют диффузное ($\geq 80\%$) распластывание ножек подоцитов; часто рецидивирует в трансплантате почки, в этом случае эффективен плазмаферез.

2) Вторичный ФСГС – обусловлен повреждением подоцитов вследствие внутриклубочковой гиперfiltrации/гипертензии или прямого воздействия токсинов или

вирусов; характеризуется выраженной протеинурией, зачастую без формирования нефротического синдрома, и, как правило, нарушением функции почек. У этой категории пациентов с ФСГС выявляют адаптивные изменения – гипертрофию клубочков и гиперфилтрацию, при ЭМ – очаговое (<80%) распластывание отростков подоцитов.

3) **Генетический ФСГС** – связан с наличием мутаций в генах, кодирующих структурные белки подоцитов и щелевой диафрагмы; может впервые проявляться нефротическим синдромом в раннем детстве, но может дебютировать с менее выраженной протеинурии в подростковом возрасте или у взрослых пациентов.

4) Кроме того, у части пациентов с ФСГС клинические симптомы и результаты морфологического исследования, в частности ЭМ аналогичны таковым при вторичном ФСГС, но причину/этиологический фактор выявить невозможно, несмотря на тщательное обследование, в том числе и генетический анализ. Таких пациентов можно условно отнести к группе ФСГС с неизвестной причиной.



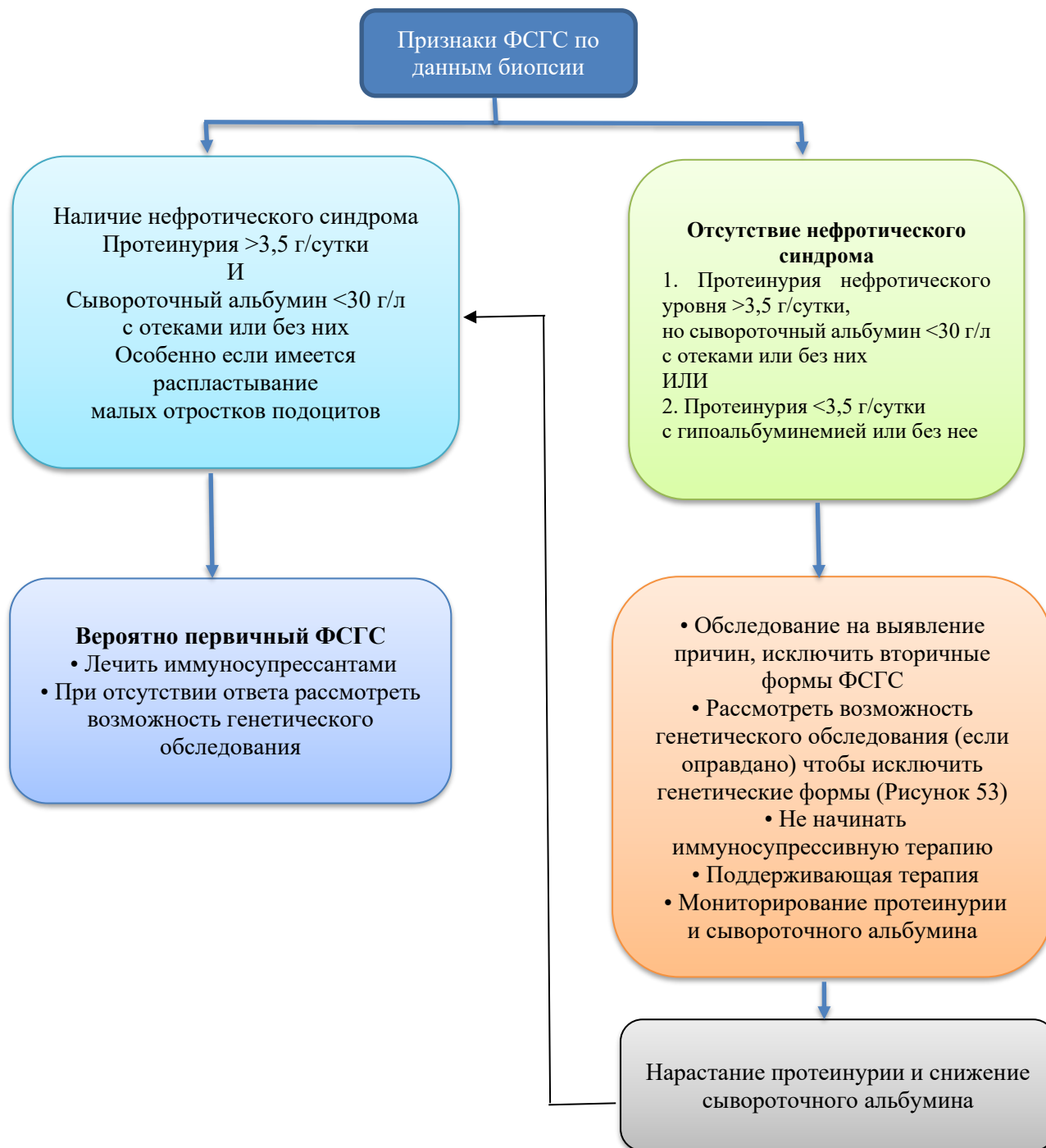
По особенностям морфологической картины ФСГС подразделяют на [28]:

1) **Классический вариант** – характеризуется сегментарными участками коллапса и склероза мезангия и некоторых капиллярных петель (сегментарные изменения) в отдельных, но не во всех клубочках (очаговые изменения). Повреждения первоначально локализируются в юкстамедуллярных клубочках, поэтому могут быть пропущены при поверхностной биопсии, содержащей только корковый слой. Выявляют также умеренную мезангиальную гиперклеточность и сегментарные отложения гиалина в клубочках. При иммунофлуоресцентном исследовании не выявляют отложений иммуноглобулинов и комплемента, однако в некоторых случаях обнаруживают неспецифическое связывание иммуноглобулина (Ig) M и C3 фракции комплемента и, возможно, C1 в очагах склероза и в мезангии. Ответ на терапию глюкокортикоидами

имеют только 30% пациентов с этим вариантом.

- 2) **Верхушечный вариант** (tip lesion) – характеризуется повреждением подоцитов и накоплением пенистых клеток в области «верхушки» клубочка вблизи выхода проксимального канальца, при иммунофлуоресценции может выявляться неспецифическое свечение IgM и C3 в очагах склероза и в мезангии. Считают, что при верхушечном варианте ФСГС лучший ответ на терапию глюкокортикоидами по сравнению с другими вариантами.
- 3) **Перихилярный вариант** – склероз и гиалиноз развивается в перихилярной области (вокруг сосудистого пучка), при этом вовлекается более чем 50% клубочков. Может также наблюдаться неспецифическое отложение IgM и C3 в очагах склероза. Эта форма чаще выявляется при вторичном ФСГС как следствие повреждения, связанного с внутрисклубочковой гипертензией и гиперфльтрацией. Ответ на терапию глюкокортикоидами низкий.
- 4) **Клеточный вариант** – диагностируется при наличии в биоптате по крайней мере одного клубочка с сегментарной эндокапиллярной гиперклеточностью, заполняющей весь просвет капилляров. В других клубочках выявляются признаки, характерные для классического варианта ФСГС. При ЭМ наблюдается диффузное распластывание ножек подоцитов. Для того, чтобы диагностировать клеточный вариант ФСГС, необходимо исключить верхушечный и коллапсирующий варианты. Ответ на терапию отмечается приблизительно в 20% случаев.
- 5) **Коллапсирующий вариант** – характеризуется коллапсом и склерозом всего сосудистого пучка клубочка, а не сегментарным повреждением. Причиной такого повреждения часто является ВИЧ-инфекция, однако и другие причины – инфекция парвовирусом B19, лекарства, системная красная волчанка, гемофагоцитарный синдром или инфекция COVID-19 могут быть причиной этой формы. Некоторые исследователи рассматривают этот вариант как отдельную форму поражения почек, не связанную с ФСГС. Проявляется тяжелым нефротическим синдромом и быстрым снижением функции почек, резистентностью к иммуносупрессивной терапии (ИСТ). Для ВИЧ-ассоциированного коллапсирующего варианта ФСГС характерны кистозные расширения канальцев и наличие тубуло-ретикулярных включений в мезангиальных и эндотелиальных клетках [30,31].

Оценка пациента с профилем повреждения ФСГС и отсутствием признаков другой гломерулярной патологии при биопсии почки. ФСГС, фокальный сегментарный гломерулосклероз



2.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

У пациентов с **первичным** ФСГС в 70-100% случаев начало заболевания острое с развитием нефротического синдрома. Снижение функции почек в дебюте заболевания диагностируют у 25-50% пациентов, гематурию – у 50%, артериальную гипертензию – у 20% [32-36].

Для пациентов с **вторичным** ФСГС характерно постепенное нарастание протеинурии (как правило, без развития нефротического синдрома) и неуклонное снижение функции почек. Исключение составляют пациенты со вторичным ФСГС, ассоциированным с лекарствами (например, памидроновая кислота), или вирусами (например, ВИЧ-инфекция), у которых, как правило, развивается тяжелый нефротический синдром [37,38]. В клинической картине преобладают особенности заболеваний и состояний, которые могут приводить к развитию вторичного ФСГС (см. раздел 1.2). В частности, поражение почек при морбидном ожирении на начальных этапах характеризуется субклиническим течением с небольшой протеинурией и заметным увеличением СКФ с последующим медленным снижением функции почек [39].

Пациенты с **генетическим** ФСГС могут иметь широкий спектр клинических проявлений в зависимости от конкретной генетической мутации. Генетический ФСГС с дебютом у взрослых обычно наследуется как аутосомно-доминантное заболевание с переменной пенетрантностью, и обычно проявляется протеинурией <5 г/сут/1,73 м² и медленно прогрессирующим снижением функции почек [40,41]. Прогностическая ценность такого признака, как резистентность к терапии глюкокортикоидами для генетического ФСГС невысока, так как часть пациентов с этим вариантом ФСГС отвечает на терапию глюкокортикоидами, хотя при этом длительные полные ремиссии редки [42].

Жалобы и анамнез

Пациент с ФСГС может обратиться с жалобами на появление и нарастание периферических отеков, вплоть до генерализованных. Обычно отеки развиваются в течение нескольких недель, но начало может быть и острым с увеличением веса на 5-10 кг. Пациенты отмечают появление пенистой мочи. Часто наблюдаются слабость, утомляемость и потеря аппетита.

Пациента может беспокоить уменьшение количества отделяемой мочи, тянущие боли в пояснице, повышение или снижение артериального давления, сердцебиение (вследствие развития гиповолемии), реже – появление мочи красного цвета (макрогематурия). Наряду с основными проявлениями нефротического синдрома на первый план могут выходить в клинической картине его осложнения – инфекционные и

тромбоэмболические (чаще всего венозные тромбозы глубоких вен голени, почечных вен, тромбоэмболия легочных артерий), острое повреждение почек (ОПП).

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики:

Уровень убедительности и рекомендаций	УДД	Название исследования
С	5	У пациентов с подозрением на ФСГС или установленным диагнозом ФСГС рекомендуется анализ жалоб, данных анамнеза и физикального исследования для оценки длительности, тяжести и клинических проявлений болезни, выявления ассоциированных состояний и заболеваний, которые могут иметь значение для выбора лечения [1,29,43,44].
С	5	Рекомендуется врачам-нефрологам устанавливать диагноз первичного ФСГС после исключения всех вероятных причин вторичных вариантов болезни для оценки прогноза и последующего выбора терапии [1,29,43,44].

Комментарии: *Диагностика первичного ФСГС должна базироваться на исключении вторичных причин заболевания (табл. 1).*

3.2. Физикальное обследование

При обследовании пациентов с ФСГС выявляют клиническую картину нефротического синдрома, который часто развивается после недавно перенесенной инфекции верхних дыхательных путей. Выраженные отеки могут приводить к появлению трещин на коже с истечением серозной жидкости и инфицированию раневых поверхностей, отмечается повышение артериального давления, диастолическая артериальная гипертензия может быть тяжелой (≥ 120 мм. рт.ст.).

У пациентов с остро возникшим нефротическим синдромом существует риск гиповолемии и развития нефротического криза в связи с тем, что гипоальбуминемия снижает онкотическое давление плазмы с избыточным перемещением интраваскулярной жидкости в интерстиций, что может приводить к гиповолемии. Симптомы нефротического криза включают лихорадку, рвоту, боль в животе и диарею, холодные конечности (из-за

медленного наполнения капилляров), олигурию и тахикардию, могут появляться болезненные мигрирующие эритемы на коже бедер и живота. Снижение артериального давления (ортостатическая гипотензия) является поздним признаком гиповолемии. Гиповолемия может также приводить к снижению перфузии почек и развитию ОПП.

Однако у некоторых пациентов ФСГС может протекать без развития нефротического синдрома.

3. Лабораторные диагностические исследования

Категория доказанности	Уровень достоверности доказательств	Название исследования
С	5	Рекомендуется всем пациентам с предполагаемым или установленным диагнозом ФСГС проведение лабораторной диагностики в базовом объеме, предусмотренном рекомендациями по ХБП с целью оценки выраженности дисфункции почек, прогноза, выявления факторов, которые могут повлиять на тактику лечения, определение объема терапии [25].
А	2	Рекомендуется у всех пациентов с предполагаемым или установленным диагнозом ФСГС и нефротическим синдромом для оценки риска венозных тромбозов и эмболий, определения объема и коррекции терапии, определять в крови следующие показатели: протромбиновое (тромбопластиновое) время, международное нормализованное отношение (МНО), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), уровень фибриногена и концентрацию Д-димера [45-47]. Комментарии: По результатам МА распространенность тромбоэмболических осложнений при нефротическом синдроме составляет 8% (95% ДИ 4-15%), что диктует необходимость проведения диагностики нарушений системы гемостаза и соответствующего лечения, включая профилактическое. Среди пациентов с установленным диагнозом ФСГС частота тромбоэмболических осложнений составляет, в среднем, 10%, возрастая в случаях рецидива нефротического синдрома. Увеличение концентрации Д-димера в крови является надежным предиктором тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФСГС и нефротическим синдромом.
А	2	Рекомендуется пациентам с ФСГС, получающим лечение #циклоспорином** или #такролимусом**, выполнять исследование уровня лекарственных

		<p>препаратов в крови еженедельно в первый месяц подбора дозы препарата или при ее коррекции для обеспечения оптимальной эффективности лечения и снижения токсичности проводимой терапии [48-55].</p> <p>Комментарии: <i>О применении указанных препаратов и целевых уровнях концентрации см. раздел 3.</i></p>
--	--	--

3.1. Инструментальные диагностические исследования

Категория доказанности	Уровень достоверности доказательств	Название исследования
С	5	<p>У пациентов с подозрением на ФСГС или с подтвержденным диагнозом ФСГС Рекомендуется выполнение инструментальной диагностики в объеме, предусмотренном рекомендациями по ХБП, для оценки выраженности структурных изменений почек, а также других органов и систем, поражение которых ассоциировано со снижением функции почек и рисками других неблагоприятных событий [25].</p> <p>Комментарии: <i>Риски и частота развития тромбоэмболических осложнений были оценены в крупном ретроспективном исследовании у 7032 пациентов с нефротическим синдромом, независимо от его причины.</i></p>
В	3	<p>Рекомендуется у пациентов с подозрением на ФСГС или подтвержденным диагнозом и нефротическим синдромом с целью диагностики тромбоэмболических осложнений выполнять дуплексное сканирование вен нижних конечностей, почечных вен, при отсутствии противопоказаний – компьютерную томографию органов грудной полости с внутривенным болюсным контрастированием и/или других необходимых исследований [56].</p>

При наличии соответствующей клинической симптоматики может потребоваться выполнение дополнительных инструментальных исследований:

- Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное);
- Ультразвуковое исследование лимфатических узлов (одна анатомическая зона);
- Ультразвуковая доплерография сосудов почек (артерий и вен) и нижних конечностей;
- Компьютерная томография органов грудной полости;
- Компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства;
- Компьютерно-томографическая ангиография лёгочных сосудов;

- Магнитно-резонансная томография сердца с контрастированием;
- Магнитно-резонансная томография головного мозга;

3.2. Другие диагностические исследования

Категория доказанности	Уровень достоверности доказательств	Название исследования
A	1	<p>У пациентов с подозрением на ФСГС в отсутствие противопоказаний Рекомендуется выполнение биопсии почки под контролем ультразвукового исследования с последующим патолого-анатомическим исследованием биопсийного материала для подтверждения диагноза, оценки выраженности ренальных повреждений и прогноза, а также выбора терапии [57,58].</p> <p><i>Комментарии:</i> Эффективность лечения, почечные исходы и смертность существенно зависят от клинико-морфологического диагноза.</p>
B	3	<p>Рекомендуется у пациентов с предполагаемым диагнозом ФСГС с целью достоверной диагностики заболевания, разграничения первичной и вторичной его формы выполнять электронную микроскопию микропрепарата ткани почки [22,59,60].</p> <p><i>Комментарии:</i> ФСГС может быть заподозрен на основании клинической картины у пациентов с нефротическим синдромом; однако окончательный диагноз устанавливается только при выполнении биопсии почки и последующего патолого-анатомического исследования биопсийного материала. С учетом фокального типа поражений, на ранних стадиях болезни для обеспечения максимальной точности диагностический материал должен содержать как минимум 10-15 клубочков. В противном случае с уверенностью исключить диагноз ФСГС не представляется возможным, и некоторые случаи будут ошибочно классифицированы как болезнь минимальных изменений [28,61,62].</p> <p>При диффузном (площадь $\geq 80\%$) расплывании отростков подоцитов можно классифицировать ФСГС как первичный; при очаговом (площадь $< 80\%$) расплывании отростков подоцитов – как вторичный. Исключениями из правила являются ВИЧ-нефропатия и лекарственный ФСГС, ассоциированный с применением памидроновой кислоты, при которых площадь сглаживания ножек достигает более 80% и развивается тяжелый нефротический синдром [28].</p>
C	4	<p>Рекомендуется проводить генетическое исследование в случае: (1) подтвержденного ФСГС и наличия в семье</p>

		хронического заболевания почек (особенно нефротического синдрома), (2) при синдромальной картине (выявление глухоты, поражений кожи, неврологических нарушений, поражения глаз, аномалий скелета, гепатоспленомегалии и др.), (3) при очевидном первичном ФСГС, резистентном к ИСТ, с целью исключения генетических причин ФСГС и определения дальнейшего лечения [24,29,40,63].
А	1	Рекомендуем проводить генетическое исследование гена подоцина пациентам в случае подтвержденного первичного ФСГС, резистентного к ИСТ, для уточняющей диагностики и коррекции лечения [64].
С	5	Мы не рекомендуем в целях диагностики предлагать генетическое тестирование пациентам с ФСГС при ответе на ИСТ первой линии или наличии характерной клинической и морфологической картины вторичного ФСГС с достоверно установленными причинами [29]. <i>Комментарии:</i> Появляется все большее количество описаний генетических вариантов ФСГС, резистентных к терапии глюкокортикоидами и ингибиторами кальцинейрина, при отсутствии семейной истории болезни почек у взрослых. Мутации генов, которые отвечают за развитие резистентного к терапии ФСГС, перечислены в разделе 1.2. К исключениям относятся случаи с мутациями в генах <i>WT1</i> , <i>TRPC6</i> , <i>PLCE1</i> , <i>MAGIC2</i> , <i>TNS2</i> , <i>DLC1</i> , <i>CKD20</i> , <i>ITSN1</i> и <i>ITSN2</i> , которые могут отвечать на ИСТ [42]. Наиболее распространенными в настоящее время методами генетического тестирования пациентов с ФСГС являются прямое (по Сэнгеру) секвенирование и целевое секвенирование нового поколения. Полное секвенирование экзона является более информативным и дорогостоящим методом для выявления мутаций в генах- кандидатах и в новых генах, что особенно важно при отсутствии семейного анамнеза.
С	5	Показания к генетическому обследованию у взрослых с ФСГС <ul style="list-style-type: none"> • Семейный анамнез и/или клинические признаки, характерные для наследственных синдромов • Помощь в постановке диагноза, особенно если клинические проявления не являются специфичными для конкретного заболевания • Ограничение применения иммуносупрессивной терапии, особенно у пациентов, которые вероятнее всего на нее не ответят • Определение риска рецидива заболевания после трансплантации почки

		<ul style="list-style-type: none"> • Для оценки риска при трансплантации от родственного донора или при высоком подозрении на наличие мутации гена APO1 • Помощь в пренатальной диагностике
С	5	<p>Для дифференциальной диагностики надо проверять:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Комплимент С3 • Комплимент С4 • АНЦА тест (Антинейтрофильные Цитоплазматические Антитела) • цАНЦА (цитоплазматические - АНЦА, сANCA) • пАНЦА (перинуклеарные АНЦА, рANCA) • Anti-dsDNA Ab в крови • Anti-La/SSB Ab в крови • Anti-Ro/SSA Ab в крови • Anti GBM-Ab • Антитела к рецептору фосфолипазы А2 (Anti-PLA2R), IgG • Иммунограмма в крови (клеточный) • АНА (Антинуклеарные антитела) • Антитела к кардиолипину (aCL), IgG и IgM, • Волчаночный антикоагулянт (ВА), • Антитела к бета-2-гликопротеину-I (α2-GP-I), • Бактериальный посев мочи;

4. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

Общие подходы к лечению пациентов с ФСГС представлены в разделе «Приложение Б», п. 1.

Приложение Б. Алгоритм действий врача

1. Общие подходы к лечению ФСГС

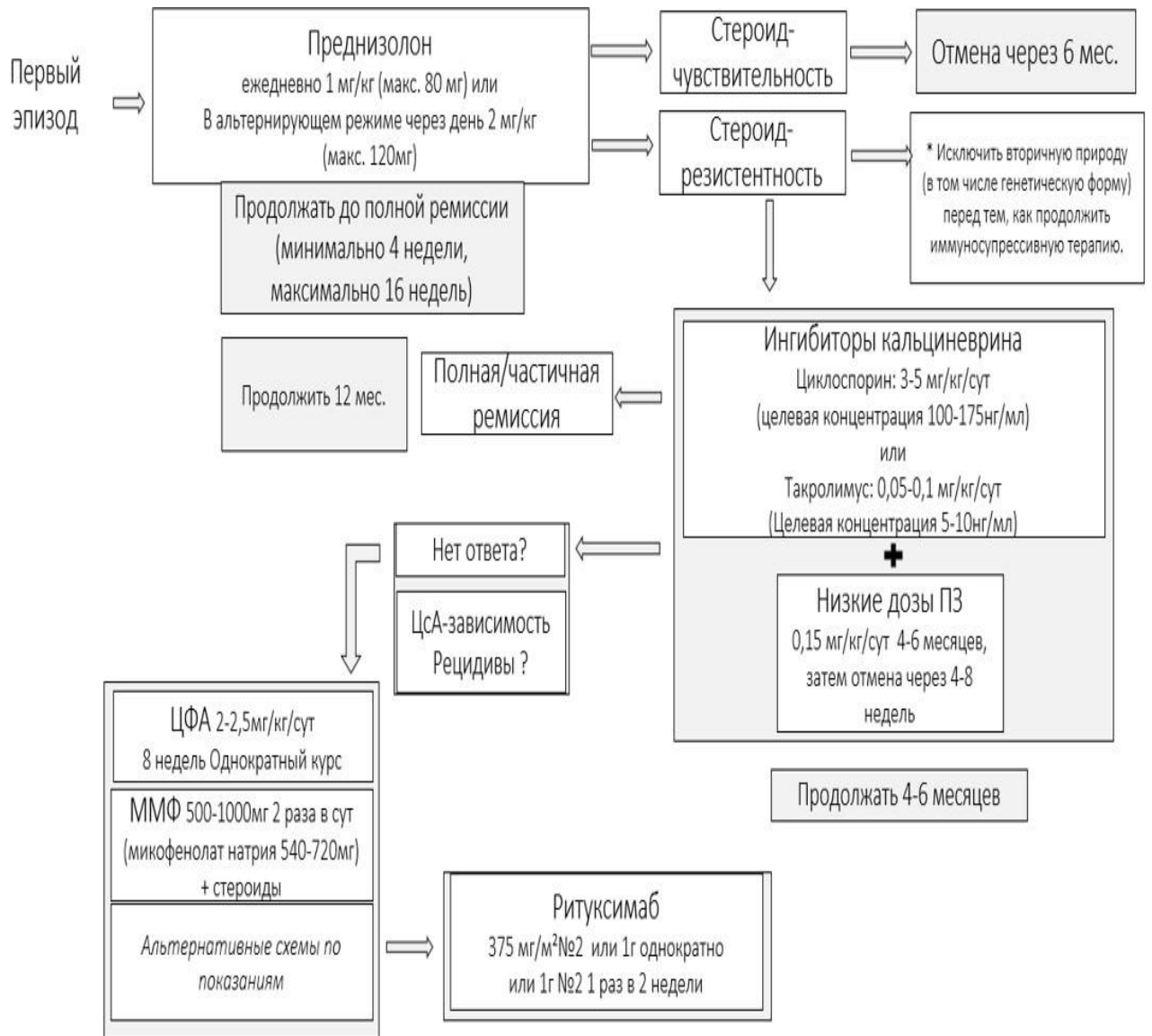
ФСГС

(по данным морфологического исследования)



KDIGO clinical practice guideline on glomerular diseases public review 2020
KDIGO clinical practice guideline on glomerular diseases 2012

2. Алгоритм лечения ФСГС



4.1. Неиммуносупрессивная терапия ФСГС

Категория доказанности	Уровень достоверности доказательств	Название исследования
С	5	У пациентов с диагнозом ФСГС Рекомендуется проводить неиммуносупрессивную ренопротективную терапию по показаниям и в объеме, предусмотренном рекомендациями по ХБП, для снижения протеинурии и темпов прогрессирования болезни, предупреждения и лечения осложнений дисфункции почек [25].
А	1	Рекомендуется у всех пациентов с диагнозом ФСГС в отсутствие противопоказаний лечение препаратами, подавляющими ренин-ангиотензиновую систему (РАС) – ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) или блокаторами рецепторов ангиотензина-II (БРА) – с целью снижения протеинурии, прогрессирования дисфункции почек, сердечно-сосудистых событий и смерти от всех причин [65-67]. <i>Комментарии:</i> иАПФ или БРА являются основой нефропротективной терапии, что детально освещено в клинических рекомендациях «Хроническая болезнь почек» 2021 г, раздел 3.1 [25].
А	2	Рекомендуется у пациентов с предполагаемым или установленным диагнозом ФСГС и уровнем альбумина в крови <25 г/л с целью профилактики тромбоэмболических осложнений назначать в течение первых 6 месяцев существования нефротического синдрома эноксапарин натрия** или надропарин кальция или далтепарин натрия (см. комментарии) [46,47,56,68]. <i>Комментарии:</i> У пациентов с нефротическим синдромом и альбумином в крови <25 г/л зарегистрировано трехкратное увеличение риска венозных тромбоэмболических осложнений по сравнению с пациентами без нефротического синдрома. Наиболее высокий риск тромбоэмболических осложнений был отмечен в течение первых 6 месяцев существования нефротического синдрома [68]. Профилактическими дозами являются: эноксапарин натрия** 4000 анти-Ха МЕ, 1 раз в сутки подкожно; надропарин кальция 2850 анти-Ха МЕ, 1 раз в сутки, подкожно; далтепарин натрия 2500 анти-Ха МЕ 1 раз в сутки, подкожно.
А	1	Для профилактики и лечения тромбоэмболических осложнений Рекомендуется у пациентов с

		предполагаемым или установленным диагнозом ФСГС и стадиями ХБП 1-4 и pСКФ>20 мл/мин/1,73 м2 применение прямых ингибиторов фактора Ха (апиксабан**, ривароксабан**) или дабигатрана этексилата** [69,70].
--	--	--

4.2 Лечение первичного ФСГС

Лечение первого эпизода первичного ФСГС (инициальная терапия первичного ФСГС)

Самым надежным показателем оценки прогноза почечной выживаемости при ФСГС остается ответ на лечение. У 50% пациентов, не ответивших на лечение, ТПН развивается менее чем за 10 лет, по сравнению с пациентами, достигшими частичной или полной ремиссии [71].

Перед назначением ИСТ необходимо уточнить принадлежность ФСГС к первичному или вторичному.

У большинства пациентов с первичным ФСГС диагностируют нефротический синдром, а по данным ЭМ – диффузное распластывание ножек подоцитов, что требует назначения активной ИСТ. У пациентов, которым уже проводится лечение глюкокортикоидами, клинико-лабораторные показатели нефротического синдрома могут улучшаться, а морфологическое подтверждение диффузного распластывания отростков подоцитов отсутствовать на момент биопсии. Однако, при отсутствии полной ремиссии, этим пациентам следует предложить ИСТ, особенно если биопсия, выполненная при первом обращении, выявила типичные признаки первичного ФСГС. Реже пациенты могут иметь морфологические признаки первичного ФСГС исходно без нефротического синдрома; таким пациентам следует назначать терапию глюкокортикоидами только при развитии нефротического синдрома.

При вторичном ФСГС ИСТ не показана.

Кроме того, как правило ИСТ не проводится в случае обширного гломерулосклероза и интерстициального фиброза, поскольку они указывают на необратимое повреждение, особенно, если пациент имеет значительно сниженную функцию почек. ИСТ вряд ли будет эффективна в этой ситуации.

Категория доказанности	Уровень достоверности доказательств	Название исследования
В	3	У пациентов с первичным ФСГС в отсутствии противопоказаний Рекомендуется лечение глюкокортикоидами (преднизолон**, внутрь, 1 мг/кг/сут, не более 80 мг/сут) в качестве терапии первой линии для индукции ремиссии болезни [71-74].

		<p>Комментарии: В отсутствии рандомизированных клинических исследований (РКИ) рекомендация основана на результатах наблюдательных исследований [71- 74]. Применение глюкокортикоидов и достижение ремиссии у пациентов с первичным ФСГС снижает количество осложнений, связанных с нефротическим синдромом, в том числе риск прогрессирующего снижения функции почек. При этом нежелательные явления, связанные с применением преднизолона** («Приложение А3», п.1), имеют меньшее значение</p>
В	3	<p>У пациентов с первичным ФСГС и нефротическим синдромом при отсутствии противопоказаний с целью достижения ремиссии Рекомендуется сохранять прием преднизолона** в указанной дозе (1 мг/кг/сут, внутрь, не более 80 мг/сут) на срок ≥ 4 и ≤ 16 недель [34,75-78].</p> <p>Комментарии: ФСГС является заболеванием с достаточно высокой резистентностью к глюкокортикоидам, однако ответ на лечение можно улучшить с помощью более высокой начальной дозы и более длительного лечения [34,75-78]. Оптимальная продолжительность приема высоких доз преднизолона** у взрослых пациентов с первичным ФСГС точно не установлена, но максимально она должна составлять ≤ 16 недель, так как у большинства пациентов, достигших ремиссии, отмечается уменьшение протеинурии до 16 недели (главным образом, на 4-8 неделе лечения) (табл. 3; раздел «Приложение Б», п. 2) [34]. Если протеинурия продолжает персистировать дольше этого срока, и развиваются серьезные нежелательные эффекты, то терапия высокими дозами преднизолона** должна быть прекращена и рассмотрены альтернативные схемы лечения.</p>

Таблица 3. Лечение первого эпизода первичного ФСГС

Препарат	Доза и длительность
Глюкокортикоиды	<p>Стартовая доза:</p> <p>Преднизолон** 1 мг/кг/сут (максимально 80 мг/сут), внутрь, ежедневно или 2 мг/кг/сут (максимально 120 мг) в альтернирующем режиме (через день).</p>
	<p>Длительность:</p> <p>Продолжить терапию в стартовой дозе в течение 4 недель в случае достижения ремиссии или максимально 16 недель.</p> <p>Протеинурия у пациентов, отвечающих на терапию глюкокортикоидами, как правило, снижается в сроки до 16 недель, поэтому при отсутствии тенденции к снижению протеинурии терапию высокими дозами глюкокортикоидов можно прекращать ранее, до 16 недель.</p>

	<p>Снижение и отмена:</p> <p>В случае быстрого снижения протеинурии следует продолжать прием полной дозы суммарно 4 недели; при исчезновении протеинурии – еще 2 недели. Затем дозу преднизолона** следует снижать на 5 мг каждые 1-2 недели до достижения общего срока лечения 6 месяцев. Возможной терапевтической тактикой при снижении дозы является переход на альтернирующий прием преднизолона, через день (удвоить суточную дозу, но не более 80-120 мг), и затем уменьшать эту суточную дозу примерно на одну таблетку каждые две-три недели.</p> <p>При развитии частичной ремиссии к 12 неделям лечения лучше сохранить ежедневный прием преднизолона** и медленно снижать суточную дозу на одну таблетку каждые две-три недели.</p> <p>Для пациентов, у которых наблюдается снижение протеинурии в течение 12-16 недель, но оно не соответствует критериям частичной ремиссии, решение о продолжении приема высокой дозы преднизолона** или модификации терапии принимается с учетом переносимости глюкокортикоидов.</p> <p>В случае стероид-резистентности или при развитии серьезных побочных эффектов дозу преднизолона** необходимо быстро снижать и рассматривать альтернативные схемы лечения.</p>
<p>Ингибиторы кальциневрина</p>	<p>Стартовая доза:</p> <p>#Циклоспорин** в дозе 3-5 мг/кг/сут или #такролимус** 0,05-0,1 мг/кг/сут, разделенные на два приема каждые 12 часов.</p> <p>Целевая концентрация в сыворотке крови: #циклоспорин 100-175 нг/мл, #такролимус 5-10 нг/мл.</p> <p>Длительность:</p> <p>При достижении целевой концентрации #циклоспорина** или такролимуса** в крови необходимо продолжать прием препарата в этой дозе еще в течение 6 месяцев, после чего в случае отсутствия эффекта определяют резистентность пациента к терапии.</p> <p>Снижение и отмена:</p> <p>У пациентов, достигших полной или частичной ремиссии, следует продолжить лечение препаратом в той же дозе до достижения общего срока лечения 12 месяцев. Затем препарат медленно отменяется в течение 6-12 месяцев.</p>

Целью терапии первичного ФГС является ремиссия, предпочтительно полная [34,71,76].

Категория доказанности	Уровень достоверности доказательств	Название исследования
------------------------	-------------------------------------	-----------------------

В	3	<p>У пациентов с первичным ФСГС в случае получения ответа на терапию глюкокортикоидами. Рекомендуется продолжить лечение с постепенным снижением дозы (табл. 3; раздел «Приложение Б», п. 2) на срок не менее 6 месяцев с целью сохранения ремиссии [34,77].</p> <p>Комментарии: Необходимая длительность терапии преднизолоном** первичного ФСГС не определена. Во многих случаях требуется общий курс лечения не менее 6 месяцев [76,78], а полная ремиссия может быть достигнута только через 12 месяцев или дольше [79]. У пациентов, у которых был получен ответ на ИСТ, средняя продолжительность лечения составила 5,7 месяца. Более короткие курсы (2 месяца или меньше) приводят к гораздо более низким показателям частоты достижения ремиссии (от 20 до 30 %) и могут способствовать ошибочному заключению о неэффективности этой терапии [34,77].</p>
В	1	<p>У пациентов с первичным ФСГС при наличии противопоказаний к глюкокортикоидам или осложнений от их применения. Рекомендуется терапия ингибиторами кальциневрина (#циклоспорин** или #такролимус**) для индукции ремиссии [72,80-82].</p> <p>Комментарии: Относительные противопоказания к назначению высоких доз преднизолона** имеют пациенты с ожирением, сахарным диабетом, остеопорозом, возрастом старше 70 лет, психиатрическими и другими заболеваниями по усмотрению лечащего врача или при отказе пациента. В наблюдательном исследовании 51 пациента ФСГС с ожирением, сахарным диабетом и остеопорозом было показано, что комбинация #циклоспорина** с низкими дозами преднизолона** привела к более высокой частоте ремиссий (>80%), чем при монотерапии высокими дозами преднизолона** (62,5%) [72]. В этом исследовании применяли #циклоспорин** в дозе 3 мг/кг/сут без мониторинга концентрации, лечение проводили в течение 25 месяцев. В другом наблюдательном исследовании монотерапия #такролимусом** в дозе 4 мг/сут с целевым уровнем 4-7 нг/мл без добавления глюкокортикоидов привела к ремиссии ФСГС через 6,5±5,9 месяцев лечения [82]. Противопоказаниями к приему ингибиторов кальциневрина имеют пациенты со значительными сосудистыми изменениями или выраженным интерстициальным фиброзом по результатам биопсии почки, или снижением рСКФ <30 мл/мин/1,73 м² из-за риска нефротоксичности этих препаратов.</p>

3.1.1 Лечение стероид-резистентного первичного ФСГС

Категория доказанности	Уровень достоверности и доказательств	Название исследования
А	1	<p>У пациентов со стероид-резистентным первичным ФСГС Рекомендуется лечение ингибиторами кальциневрина в сочетании с низкими дозами преднизолона** или без него, как минимум в течение 6 месяцев с целью достижения ремиссии [57,58,82-85].</p> <p><i>Комментарии:</i> Рекомендации по терапии стероид-резистентного первичного ФСГС основаны на результатах нескольких РКИ, изучавших преимущества применения #циклоспорина** по сравнению с плацебо и другими препаратами, а также наблюдательных и неконтролируемых исследований. В одном из них #циклоспорин** в дозе 5 мг/кг/сут назначали в качестве монотерапии взрослым пациентам в течение 6 месяцев, а затем дозу снижали на 25% каждые два месяца до полной отмены, эффект сравнивали с поддерживающей терапией преднизолоном**. Полную или частичную ремиссию значительно чаще регистрировали при применении #циклоспорина** (59% против 16%). Положительный эффект был отмечен уже через 2-8 недель после начала терапии; отсутствие эффекта в течение 3 месяцев, как правило, указывало на резистентность к #циклоспорину** [85]. В другом РКИ лечение #циклоспорином** (начальная доза 3,5 мг/кг, скорректированная на поддержание целевого уровня #циклоспорина** в пределах 125-225 мкг/л) в сочетании с низкими дозами преднизолона** 0,15 мг/кг/сут сравнивали с плацебо у пациентов с первичным стероид-резистентным ФСГС. Через 26 недель частичная или полная ремиссия заболевания была гораздо более частой при применении #циклоспорина** (70% против 4% при применении плацебо). Частота рецидивов после отмены #циклоспорина** составляла 40 и 60% к 52-й и 78-й неделям [48]. Рекомендация основана на данных МА, включавшего 7 РКИ по применению #циклоспорина** у пациентов со стероид-резистентным ФСГС по сравнению с плацебо или другой ИСТ. Терапия #циклоспорином** ассоциирована с большим числом частичных ремиссий и сопоставимой частотой побочных нежелательных явлений по сравнению с другими схемами ИСТ [58].</p> <p>Несколько неконтролируемых исследований продемонстрировали эффективность #такролимуса** при стероид-резистентных формах ФСГС. При использовании #такролимуса** в сочетании с низкими дозами глюкокортикоидов у пациентов со стероид- или циклоспорин-резистентным ФСГС полную или частичную ремиссию регистрировали в 48% случаев в течение 6 месяцев. Острое</p>

		<p>обратимое снижение рСКФ наблюдали примерно у 40% пациентов [53]. Еще в одном исследовании оценили эффективность применения #такролимуса** в течение 48 недель у пациентов со стероид-резистентным первичным ФГС, при этом полная ремиссия была достигнута у 38,6%, частичная ремиссия – у 13,6%; острая нефротоксичность отмечена у 15,9% [49].</p> <p>Несмотря на то, что эти исследования обладали низкой степенью доказательности [80,85,86], данная рекомендация относится к сильной. Проявления нефротоксичности #циклоспорина** и #такролимуса**, как правило, обратимы и являются менее опасными, чем развитие множественных нежелательных эффектов длительной терапии глюкокортикоидами и/или более высокая частота прогрессирования снижения функции почек у пациентов со стероид-резистентным ФГС, при этом риск нефротоксичности уменьшается при тщательном исследовании уровня лекарственных препаратов в крови.</p>
А	2	<p>Мы рекомендуем пациентам с первичным ФГС, получающим лечение циклоспином** или такролимусом**, достигать целевого уровня лекарственных препаратов в крови – 100-175 нг/мл и 5-10 нг/мл, соответственно, с целью обеспечения оптимальной эффективности проводимой терапии [48,49].</p> <p>Комментарии: Дозы и длительность лечения ингибиторами кальциневрина представлены в табл. 3 (раздел 3.2.1). Начальная доза #циклоспорина**, которую применяли в большинстве клинических исследований, составляла 5 мг/кг/сут [50-52,85,87], применение дозы больше 6 мг/кг/сут сопровождалось увеличением риска нефротоксичности [50]. Учитывая дозозависимую нефротоксичность, следует начинать лечение с более низкой дозы и постепенно увеличивать ее до достижения целевого уровня препарата в крови. За исключением одного исследования, которое было нацелено на достижение уровня #циклоспорина** 250-600 нг/мл [82] остальные продемонстрировали способность #циклоспорина** вызывать ремиссию при целевой концентрации в крови 100-225 нг/мл.</p> <p>В одном неконтролируемом исследовании #такролимус** применяли в стартовой дозе 0,15 мг/кг/сут, при этом концентрация препарата в крови составляла в первые четыре недели 10,3-11,8 нг/мл [52]. В другом проспективном исследовании #такролимус** применяли из расчета 0,1 мг/кг/сут, при этом достигалась минимальные целевая концентрация #такролимуса** около 7 нг/мл [49].</p> <p>Выбор между этими препаратами основывается на их цене, возможности определения уровня препарата в крови и возможными нежелательными эффектами. При приеме #циклоспорина** риск гирсутизма и гипертрофии десен</p>

		<p>встречаются соответственно с частотой 70% и 30%, косметические побочные эффекты, как правило, были меньше при лечении #такролимусом**, и этот препарат может быть предпочтительным для молодых женщин [88]. Но с другой стороны, при приеме #такролимуса** отмечается более высокий риск развития сахарного диабета.</p> <p>Назначения ингибиторов кальцинейрина следует избегать у пациентов с рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м². Если у пациента с тяжелым нефротическим синдромом и снижением рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м² по данным биопсии почки выявляется незначительный интерстициальный фиброз и обширный интерстициальный отек, то ингибиторы кальциневрина можно применять, но с осторожностью в половинной стартовой дозе, которая обычно рекомендуется для пациентов с нормальной функцией почек, при этом динамику креатинина сыворотки крови (и рСКФ) следует оценивать через одну неделю после начала приема препарата.</p>
<p style="text-align: center;">А</p>	<p style="text-align: center;">2</p>	<p>У пациентов со стероид-резистентным первичным ФСГС Рекомендуется продолжать терапию ингибиторами кальциневрина при достижении ремиссии как минимум в течение 12 месяцев для предупреждения обострений [57,82,89].</p> <p>Комментарии: Отмечается высокая частота рецидивов после отмены циклоспорина**. В РКИ [48,85] рецидивы ФСГС возникают у 40-69% через год и у 60% через 78 недель после отмены препарата. В наблюдательных исследованиях частота рецидивов после отмены #циклоспорина** также составляет от 60 до 80%. Сопоставимая частота рецидивов – 76% зарегистрирована и при лечении #такролимусом** [58].</p>
<p style="text-align: center;">В</p>	<p style="text-align: center;">2</p>	<p>Рекомендуется у пациентов с первичным ФСГС с резистентностью к глюкокортикоидам и ингибиторам кальциневрина или наличием противопоказаний к назначению этих препаратов рассмотреть терапию #микофенолат мофетилом** для индукции ремиссии [90,91].</p> <p>Комментарии: Рекомендация основана на двух РКИ, которые продемонстрировали эффективность применения #микофенолат мофетила** [90,91].</p> <p>В РКИ (n=192) эффективность 12-месячного курса #циклоспорина** (в дозе от 5 до 6 мг/кг/сут с целевым уровнем от 100 до 250 нг/мл) сравнили с применением #микофенолат мофетила** (в дозе от 25 до 36 мг/кг/сут) в сочетании с высокими дозами глюкокортикоидов у пациентов со стероид-резистентным ФСГС. Положительные результаты были достигнуты у 46% пациентов, получавших #циклоспорин**, и у 33%, которые получали комбинированную терапию глюкокортикоидами и #микофенолат мофетилом** к 52 неделе наблюдения</p>

		<p>(различия недостоверны). Не было также установлено различий в количестве обострений в течение 26 недель после прекращения лечения. Среди тех, кто ответил на терапию, ремиссия сохранялась на протяжении 78 недель наблюдения, при этом частота ремиссий не отличалась между группами [90]. В открытом рандомизированном пилотном исследовании, включавшем 32 пациента с ФСГС, сравнивали эффективность терапии #микофенолат мофетилом** в дозе 2 г/сут в комбинации с преднизолоном 0,5 мг/кг/сут в течение 2-3 месяцев с постепенным снижением и терапию преднизолоном** в высокой дозе 1 мг/кг/сут. Через 6 месяцев режим на основе #микофенолат мофетила** оказался столь же эффективным, как и монотерапия высокими дозами преднизолона**, но ремиссия наступала быстрее, и кумулятивная доза преднизолона** была меньше в группе #микофенолат мофетила** [91].</p> <p>Основываясь на этих данных, рекомендуемая доза #микофенолат мофетила** (750-1000 мг два раза в день в течение 6 месяцев) в комбинации с низкими дозами глюкокортикоидов в качестве альтернативной терапии: (1) у пациентов со стероид-резистентным первичным ФСГС; (2) у пациентов, достигших частичной ремиссии в результате приема ингибиторов кальциневрина; (3) в случае развития нефротоксичности глюкокортикоидов и ингибиторов кальциневрина.</p> <p>В некоторых наблюдательных исследованиях продемонстрирован эффект монотерапии #микофенолат мофетила** без добавления глюкокортикоидов [92,93].</p>
В	2	<p>Рекомендуется у пациентов с первичным ФСГС при частичном ответе на применение высоких доз глюкокортикоидов или ингибиторов кальциневрина при невозможности продолжения этой терапии рассмотреть назначение циклофосфамида** для индукции ремиссии [94-96].</p> <p>Комментарии: Применение циклофосфамида** может рассматриваться в альтернативных схемах у пациентов с частичным ответом на лечение глюкокортикоидами или у пациентов с высоким риском нефротоксичности применения ингибиторов кальциневрина</p>
А	2	<p>Рекомендуется у пациентов с первичным ФСГС, резистентным к глюкокортикоидам и ингибиторам кальциневрина, рассмотреть возможность применения #ритуксимаба** для индукции ремиссии и/или снижения частоты рецидивов [97].</p> <p>Комментарии: По данным МА 16 наблюдательных исследований частота полных ремиссий при</p>

		<p>применении #ритуксимаба** у пациентов первичным ФСГС составила 42,9% (95% ДИ 10,8-82,3%), а частичных ремиссий – 10,7% (95% ДИ 7,0-59,2%) при средней продолжительности наблюдения 18,7±9,0 мес. Частота рецидивов у пациентов, получавших #ритуксимаб**, составила 47,3% (95% ДИ 25,4-70,2%). Не было отмечено значимой разницы в частоте ремиссий и обострений при использовании различных доз суммарно 1500 мг/м² versus суммарно ≥1500 мг/м². Режимы введения могут быть следующие: 375 мг/м² однократно; 375 мг/м² 1 раз в неделю, 2 введения; 375 мг/м² 1 раз в неделю, 4 введения. Правила приготовления, хранения, введения #ритуксимаба** соответствуют инструкции по применению лекарственного препарата («Приложение А3», п.2).</p> <p>В одном из первых исследований испанской группы авторов среди 8 леченных #ритуксимабом** пациентов у 3 отмечено снижение протеинурии и улучшение функции почек только при условии введения более высокой дозы препарата, то есть дополнительно от 2 до 4 стандартных инфузий препарата (суммарно 6-8 введений) [98].</p>
--	--	--

Лечение пациентов со стероид-зависимым и часто-рецидивирующим ФСГС

Лечение стероид-зависимого и/или часто-рецидивирующего первичного ФСГС не имеет убедительной доказательной базы и основывается, главным образом, на результатах лечения взрослых с болезнью минимальных изменений. Однако учитывая сходство этих двух болезней и предположительно общие патогенетические механизмы, мы полагаем возможность использования общих схем терапии.

Категория доказанности	Уровень достоверности доказательств	Название исследования
А	2	Рекомендуется у пациентов со стероид-зависимым и часто-рецидивирующим первичным ФСГС лечение #циклоспорином** 3-5 мг/кг/сут или #такролимусом** 0,05-0,1 мг/кг/сут, разделенные на 2 приема, в течение как минимум 12-24 месяцев для снижения частоты рецидивов [96].
В	2	Рекомендуется у пациентов со стероид-зависимым и часто-рецидивирующим первичным ФСГС рассмотреть возможность применения циклофосфамида**, 0,5- 0,75 г/м ² , ежемесячно, внутривенно, в течение 6 месяцев или #микофенолат мофетила** 1000 мг 2 раза в день в

		<p>течение года для купирования обострений и снижения частоты рецидивов [96,99,100].</p> <p>Комментарии: В РКИ Rep и соавт. [96] при применении циклофосфамида** (0,5- 0,75 г/м2) ежемесячно в течение 6 месяцев в комбинации с глюкокортикоидами у взрослых пациентов со стероид-резистентным или стероид-зависимым ФСГС частота ремиссии через 6 и 12 месяцев составила 56% и 67%. В исследовании, включавшем 29 пациентов с часто-рецидивирующим нефротическим синдромом, в том числе первичном ФСГС, начальные дозы #микофенолат мофетила** составляли 2000 мг/сут в сочетании с приемом умеренных (до 30 мг/сут) или малых доз преднизолона** (10 или 5 мг/сут). Ремиссия нефротического синдрома достигнута в 27/29 случаях (93,1%). У девяти пациентов с рецидивом нефротического синдрома после снижения дозы #микофенолат мофетила** был возобновлен тот же режим, что вновь привело к ремиссии у всех девяти [100].</p>
A	2	<p>Рекомендуется у пациентов со стероид-зависимым и часто-рецидивирующим первичным ФСГС рассмотреть возможность применения #ритуксимаба** для снижения частоты рецидивов [97,101].</p>

3.2. Лечение вторичного ФСГС и ФСГС с неизвестной причиной

Категория доказанности	Уровень достоверности доказательств	Название исследования
C	5	<p>Не рекомендуется назначать ИСТ у пациентов со вторичным ФСГС или ФСГС с неизвестной причиной из-за ее неэффективности и для предупреждения побочных эффектов [1].</p> <p>Комментарии: Вторичный ФСГС и ФСГС с неизвестной причиной имеют сходные клинико-лабораторные проявления – отсутствие нефротического синдрома и медленно прогрессирующее снижение функции почек. Так как в основе развития вторичного ФСГС лежат патогенетические механизмы, не связанные с иммунными процессами (см. раздел 1.2), ИСТ в этом случае не показана. Необходимо проведение нефропротективной терапии в соответствии с основными принципами лечения ХБП. Присоединение иммуносупрессивных препаратов следует обсуждать только в случае развития нефротического синдрома; лечение в этом случае проводится по принципам терапии первичного ФСГС.</p>

С	5	<i>Рекомендуется у пациентов с вторичным ФСГС воздействовать на основную причину его развития с целью предупреждения прогрессирования заболевания [1].</i>
----------	----------	--

5. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

Специфическая медицинская реабилитация для пациентов с ФСГС не разработана.

Категория доказанности	Уровень достоверности доказательств	Название исследования
С	5	У пациентов с ФСГС Рекомендуется проводить медицинскую реабилитацию по показаниям и в объеме, предусмотренном рекомендациями по ХБП, для улучшения исходов болезни [25].

6. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

Методы и подходы к первичной профилактике ФСГС не разработаны.

Категория доказанности	Уровень достоверности доказательств	Название исследования
С	5	У пациентов с ФСГС Рекомендуется проводить профилактические мероприятия, направленные на профилактику осложнений дисфункции почек и ОПП, и диспансерное наблюдение в объеме, предусмотренном рекомендациями по ХБП, для улучшения исходов болезни [25].

7. Организация оказания медицинской помощи

Основные показания к экстренной госпитализации в стационар пациентов с ФСГС:

- 1) Развитие или подозрение на развитие ОПП (снижение темпов диуреза <0,5 мл/кг/час в течение >6 часов или повышение креатинина крови >50% от исходного за 7 дней или повышение креатинина крови на >26 мкмоль/л за 48 часов;
- 2) быстро прогрессирующее снижение СКФ и/или повышение уровня креатинина крови (на >50% в течение 3 месяцев);

3) водно-электролитные нарушения и ацидоз (потеря жидкости и гиповолемия, гиперкалиемия, гипокалиемия, гипонатриемия, метаболический ацидоз, декомпенсированный);

4) любое из следующих осложнений, требующее экстренной терапии, включая начало диализа: нарушение функций центральной нервной системы; серозиты; декомпенсация метаболического ацидоза; гиперкалиемия; неконтролируемая гипергидратация (анасарка, отек легких) и артериальная гипертензия; тяжелая белково-энергетическая недостаточность;

5) резистентная к амбулаторному лечению артериальная гипертензия (включая гипертензивный криз);

6) впервые выявленное снижение СКФ <30 мл/мин/1,73 м².

Основные показания к выписке пациента из стационара после экстренной госпитализации пациентов с ФСГС:

1) Подтвержден или исключен диагноз ОПП; при подтверждении – установлена этиология ОПП;

2) Проведено лечение ОПП в полном объеме, завершившееся исходом (регресс, прогрессирование ХБП, ТПН);

3) Установлена причина быстро прогрессирующего снижения СКФ и/или повышения уровня креатинина крови (на $>50\%$ в течение 2-6 месяцев) и проведено лечение, завершившееся исходом (регресс, прогрессирование ХБП, ТПН);

4) Проведено лечение клинически значимых осложнений дисфункции почек: водно-электролитных нарушений, нарушений кислотно-основного состояния крови: купированы или компенсированы гиповолемия, гиперкалиемия, гипокалиемия, гипонатриемия, метаболический ацидоз, метаболический алкалоз (консервативными методами или методами диализа);

5) Снижено артериальное давление, устранены жизнеугрожающие проявления гипертензии и оптимизирована антигипертензивная терапия у пациентов ХБП С1- С5Д;

6) При впервые выявленном снижении СКФ <30 мл/мин/1,73 м² – проведены диагностика и лечение основных осложнений дисфункции почек.

Основные показания к плановой госпитализации в стационар:

1) Первичная диагностика при подозрении на ФСГС;

2) у пациентов с известным диагнозом ФСГС:

a. нарастание протеинурии;

b. впервые выявленный нефротический синдром или сочетание гипоальбуминемии и протеинурии $>3,5$ г/сутки/1,73 м²;

- с. необходимость диагностики/дифференциальной диагностики с применением биопсии почек или других диагностических исследований, требующих госпитализации;
- 3) формирование доступа для диализа;
- 4) на фоне беременности;
- 5) проведение ИСТ ФСГС и/или лечение ассоциированных патологических процессов;
- 6) подготовка к проведению оперативного лечения по разным показаниям.

Основные показания к выписке пациента из стационара после плановой госпитализации:

- 1) Подтвержден или опровергнут диагноз ФСГС, проведено лечение и первичная диагностика с применением биопсии почек или других диагностических исследований в соответствии с рекомендациями;
- 2) Подтвержден или опровергнут диагноз рецидива, проведено лечение в соответствии с рекомендациями;
- 3) Сформирован доступ для диализа;
- 4) ФСГС на фоне беременности – определен почечный прогноз, проведено лечение и диагностика в соответствии с рекомендациями;
- 5) Проведение ИСТ – проведен цикл или госпитальная фаза иммуносупрессивной терапии, выполнена диагностика и лечение осложнений ИСТ, осуществлен контроль функционального состояния почек, проведены диагностика и лечение осложнений дисфункции почек (если таковые были выявлены);
- 6) Подготовка к проведению оперативного лечения – осуществлена необходимая диагностика и коррекция осложнений ХБП, влияющих на риски оперативного вмешательства (консервативно или методами диализа).

Принципы организации амбулаторной помощи:

Амбулаторное ведение пациентов с ФСГС должно быть организовано в соответствии с принципами, изложенными в рекомендациях по ХБП [25].

8. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния):

Выделяют следующие факторы, которые влияют на почечную выживаемость у пациентов с ФСГС:

Величина протеинурии. У пациентов с нефротическим синдромом пятилетняя почечная выживаемость составляет 60-90%, 10-летняя почечная выживаемость – 30-55%. В условиях резистентности к терапии массивная протеинурия более 10 г/сут/1,73 м² ассоциирована с прогрессированием заболевания до ТПН в течение пяти лет. Наиболее высокая почечная выживаемость (более 85% через 10 лет) отмечается у пациентов без

нефротического синдрома с сохранной функцией почек [4,6,8,28].

Нарушение функции почек. Худшей почечной выживаемостью сопровождается нарушение функции почек [32,71,102], что чаще всего является следствием более распространенных процессов гломерулосклероза и интерстициального фиброза при более тяжелом течении заболевания или большей продолжительности болезни; чаще всего пациенты с нарушенной функцией почек имеют худший ответ на лечение.

Морфологические данные. Наличие интерстициального фиброза предсказывает худшую почечную выживаемость, хотя в некоторых случаях он может являться следствием вторичного ФСГС с более благоприятным прогнозом [35,102,103]. Среди морфологических вариантов ФСГС наиболее неблагоприятным в плане почечной выживаемости считают коллапсирующую нефропатию, которая клинически проявляется тяжелым нефротическим синдромом и быстрым снижением функции почек [104]. Пациенты с верхушечным вариантом ФСГС (tip lesion) имеют лучший ответ на лечение глюкокортикоидами, хотя его наличие не гарантирует это [35,105,106].

Ответ на терапию. Самым сильным прогностическим показателем почечной выживаемости при ФСГС является первоначальный ответ на терапию, независимо от морфологической картины [34,48,71,76]. Пациенты, у которых наблюдается частичная или полная ремиссия, имеют гораздо больше шансов на сохранение функции почек через 10 лет (примерно 80% против <50% у неответивших или нелеченных) [33,34,71,73,78].

Прогрессирование заболевания. Несмотря на достижение частичной ремиссии, может наблюдаться прогрессирование заболевания с ухудшением функции почек, что всегда свидетельствует о сохраняющейся активности заболевания или вторичном гемодинамическом повреждении: при повторной биопсии отмечается увеличение процента склерозированных клубочков. Прогрессированию могут способствовать генетические факторы.

5.4 Хирургическое вмешательство:– не является основным:

- биопсия почки;
- катетеризация центральной вены.

6.0. Дальнейшее ведение: На поликлиническом этапе после выписки из стационара: соблюдение режима (устранение переохлаждений, стрессов, физических перегрузок), диеты; завершение лечения (санация очагов инфекции, антигипертензивная терапия) диспансерное наблюдение в течение 5 лет (в первый год – ежеквартально измерение АД, анализ крови, мочи, определение содержания креатинина сыворотки крови и расчет СКФ по креатинину – формула СКD-epi, см. калькуляторы на сайте <http://mdrd.com>, или Кокрофта-Голта). УЗИ почек 1 раз в год, определение белка в моче (количественная проба) 1 раз в 6 месяцев, ЭКГ-по показаниям. При сохранении экстраренальных признаков более чем 2 месяца (артериальная гипертензия, отеки), выраженного мочевого синдрома или утяжелении их необходимо проведение биопсии почки, так

как вероятны неблагоприятные морфологические варианты ГН, требующие иммуносупрессивной терапии.

Осмотр нефролога зависит от стадии заболевания:

при активной стадии – 1 раз в месяц;

при неактивной – 1 раз в год.

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ
МЕДИЦИНСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА ПО НОЗОЛОГИИ
“ФОКАЛЬНО-СЕГМЕНТАРНОГО ГЛОМЕРУЛОСКЛЕРОЗА”**

2. ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ.

Введение

2.1 Термины и определения

Фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) – это форма гломерулопатии, которая клинически проявляется протеинурией или нефротическим синдромом, а морфологически характеризуется фокальным (в отдельных клубочках) и сегментарным (в отдельных капиллярных петлях) склерозом при световой микроскопии и распластыванием ножек подоцитов при электронной микроскопии (ЭМ) [1-5].

2.3 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

ФСГС развивается вследствие повреждения висцеральных эпителиальных клеток клубочка почек (подоцитов) и относится к группе «подоцитопатий». По патогенетическому механизму ФСГС можно разделить на первичный, вторичный (табл. 1) и генетически детерминированный. При первичном ФСГС распространенное повреждение подоцитов связывают с циркулирующими в крови «факторами проницаемости». Предполагают, что эти факторы вызывают структурно-функциональные изменения подоцитов, способствуют распластыванию их ножковых отростков, апоптозу и отслоению от базальной мембраны с нарушением гломерулярного барьера и развитием протеинурии. В качестве возможных факторов проницаемости рассматривают растворимые рецепторы активатора плазминогена урокиназного типа, кардиотрофин- подобный фактор-1, антитела к CD40 и другие [6,7], однако их природа в настоящее время до конца ясна.

Вторичный ФСГС- обычно возникает как адаптивная реакция с развитием внутриклубочковой гипертензии и гиперфльтрации в ответ на абсолютное или относительное уменьшение массы действующих нефронов, а также вследствие прямого токсического влияния на подоцит лекарственных препаратов, токсинов или вирусов [3].

В условиях снижения массы действующих нефронов внутриклубочковая гипертензия и сопутствующая гипертрофия оставшихся клубочков способствуют на первых этапах компенсаторному поддержанию необходимой скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Однако в дальнейшем «гипертоническое» повреждение приводит к постепенному склерозированию оставшихся клубочков. Абсолютное снижение количества нефронов отмечается в случае наличия единственной почки при рождении (агенезия, гипоплазия почки и др. аномалии) или в результате хирургического удаления одной почки (нефрэктомия, резекция почки), недоношенности, низком весе при рождении, рефлюкс-нефропатии, гипертоническом нефроангиосклерозе, а также в исходе хронических гломерулопатий (например, сегментарный гломерулосклероз в результате иммунного повреждения при гломерулонефрите)[8]. Относительная олиgoneфрония

формируется у лиц с морбидным ожирением, для которого характерно увеличение клубочков в объеме (гломеруломегалия), перихилярный вариант ФСГС (см. раздел 1.5) только в небольшой части измененных клубочков и очаговое сглаживание отростков подоцитов по данным ЭМ [9]. Другими примерами внутриклубочковой гипертензии с нормальным числом нефронов являются диабетическая нефропатия, и более редкие заболевания – серповидно-клеточная анемия, «синие» пороки сердца, болезни накопления, связанные с дефицитом глюкозо-6 фосфатазы (болезнь Гирке, гликогеноз I типа).

К развитию вторичного ФСГС (табл. 1) может приводить прием лекарственных препаратов и токсических веществ: диацетилморфина, памидроновой кислоты, интерферона и анаболических стероидов продолжительностью от 8 до 20 лет [10-13]. Описаны случаи ФСГС при длительном приеме антрациклинов (доксорубин** и др.), лития, ингибиторов кальциневрина, такролимуса [14-17]. Среди вирусных инфекций патогенетическое значение для повреждения подоцитов имеют вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), парвовирус В19, цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барр, вирус sv40 и вирус гепатита С.

ФСГС также может быть вызван мутациями в генах, кодирующих структурные белки подоцитов и щелевой диафрагмы. У детей старшего возраста, подростков и взрослых с генетическим ФСГС чаще наблюдается аутосомно-доминантный тип наследования. Мутации гена $\alpha 3$ -, 4- и 5- коллагена IV типа признаются одной из наиболее частых генетических причин ФСГС у взрослых [18]. Кроме того, достаточно частыми являются мутации генов формина (INF2) (12-17% всех случаев аутосомно-доминантного ФСГС), актинина $\alpha 4$ (ACTN4), TRPC6, WT1 и LMX1B [19,20].

Методы, подходы, процедуры диагностики и лечения

1) цели лечения включают в себя длительную выживаемость пациентов, предотвращение органических повреждений и оптимизацию связанного со здоровьем качества жизни;

2) противопоказаний к процедуре или вмешательству нет;

3) показания к процедуре или вмешательству;

Пациенты с высоким риском поражения почек (мужской пол, ювенильный дебют, высокая серологическая активность) подлежат тщательному мониторингованию для раннего выявления признаков поражения почек (не реже 1 раза в 3 месяца) [9-11]. При установлении диагноза, подтвержденного биопсией почки, лечение ФСГС включает в себя инициальную индукционную фазу, за которой следует длительная поддерживающая фаза.

4) требования к специалисту, проводящему процедуру или вмешательство –

1. Врачи-нефрологи

2. Врачи-ревматологи

3. Врачи-терапевты

5) перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий в подготовке к процедуре или вмешательству (отдельно перечислить: основные (обязательные) и дополнительные обследования, интерпретация результатов обследований);

Врач должен выяснить историю заболевания, провести осмотр и назначить обследования:

Основные:

- Анализ мочи, чтобы определить наличие белка и эритроцитов, определить суточную протеинурию;
- Анализы крови, ВСК;
- Клинический анализ крови, чтобы определить уровень гемоглобина и количество эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов в крови
- Биохимический анализ крови, чтобы определить уровень белка, креатинина, холестерина, мочевины, АЛТ, АСТ, общий билирубин, мочева кислота, Цистацин С, NGAL, альбумин, глюкоза крови, Д-димер и других веществ;
- Комплимент С3, Комплимент С4, АНЦА тест (Антинейтрофильные Цитоплазматические Антитела), цАНЦА (цитоплазматические - АНЦА, сANCA), пАНЦА (перинуклеарные АНЦА, рANCA), Anti-dsDNA Ab в крови, Anti-La/SSB Ab в крови, Anti-Ro/SSA Ab в крови, Anti GBM-Ab, Антитела к рецептору фосфолипазы А2 (Anti-PLA2R), IgG, Иммунограмма в крови (клеточный), АНА (Антинуклеарные антитела), Антитела к кардиолипину (aCL), IgG и IgM,, Волчаночный антикоагулянт (ВА), Антитела к бета-2-гликопротеину-I (aβ2-GP-I);
- Коагулограмма;
- Расчет скорости клубочковой фильтрации (pСКФ), чтобы определить, нарушена ли основная функция почек – способность фильтровать кровь и выводить воду и продукты обмена веществ
- Анализы на антиядерные антитела и другие специальные иммунологические показатели
- Биопсия почки, чтобы исследовать под микроскопом крошечный кусочек почечной ткани, определить тяжесть повреждения и подобрать необходимое лечение;

Дополнительные:

- Рентгенография кисти
- Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное)
- Ультразвуковое исследование лимфатических узлов (одна анатомическая зона)
- Ультразвуковая доплерография сосудов (артерий и вен) нижних конечностей
- Компьютерная томография органов грудной полости
- Компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства
- Компьютерно-томографическая ангиография лёгочных сосудов
- Магнитно-резонансная томография сердца с контрастированием

- Магнитно-резонансная томография головного мозга

6) **требования к проведению процедуры или вмешательства:** лечение тяжелых форм ФСГС, представляющих угрозу для состояния отдельных органов и систем (в первую очередь – почек), или для жизни пациента, включает в себя инициальный период высокоинтенсивной иммуносупрессивной терапии (ИСТ) для контроля активности заболевания, и длительный период последующей менее интенсивной терапии для консолидации достигнутого ответа, и предотвращения рецидивов;

7) **требования к подготовке пациента** – амбулаторное или стационарное условие;

8) **индикаторы эффективности процедуры или вмешательства** - полная ремиссия ФСГС - отсутствие клинической активности без использования ГК и иммуносупрессантов (ИС) достигается редко.

Критерии ответа на терапию/ремиссии ФСГС:

- Полный ответ/ремиссия: протеинурия <500 мг/сутки и креатинин сыворотки в пределах нормы или не более 10% от исходного. Для достижения полного ответа может потребоваться от 12 до 24 месяцев
- Частичный ответ/ремиссия: $\geq 50\%$ снижение протеинурии, при протеинурии нефротического уровня об улучшении свидетельствует снижение протеинурии ниже нефротического уровня; снижение креатинина до уровня не более 10% от исходного к 6-12 месяцу лечения.
- Ухудшение - нет определения ухудшения при ФСГС, которое бы позволило констатировать отсутствие ответа на терапию и было бы оценено в проспективных исследованиях в качестве показания к изменению схемы инициальной терапии. Широко используется сохраняющееся 25%-е повышение креатинина, но этот показатель не был валидирован.

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ПО МЕДИЦИНСКОЙ
ПРОФИЛАКТИКИ ИЛИ РЕАБИЛИТАЦИИ
“ФОКАЛЬНО-СЕГМЕНТАРНОГО ГЛОМЕРУЛОСКЛЕРОЗА”**

2. ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ.

Введение

2.1 Термины и определения

Фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) – это форма гломерулопатии, которая клинически проявляется протеинурией или нефротическим синдромом, а морфологически характеризуется фокальным (в отдельных клубочках) и сегментарным (в отдельных капиллярных петлях) склерозом при световой микроскопии и распластыванием ножек подоцитов при электронной микроскопии (ЭМ) [1-5].

2.4 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

ФСГС развивается вследствие повреждения висцеральных эпителиальных клеток клубочка почек (подоцитов) и относится к группе «подоцитопатий». По патогенетическому механизму ФСГС можно разделить на первичный, вторичный (табл. 1) и генетически детерминированный. При первичном ФСГС распространенное повреждение подоцитов связывают с циркулирующими в крови «факторами проницаемости». Предполагают, что эти факторы вызывают структурно-функциональные изменения подоцитов, способствуют распластыванию их ножковых отростков, апоптозу и отслоению от базальной мембраны с нарушением гломерулярного барьера и развитием протеинурии. В качестве возможных факторов проницаемости рассматривают растворимые рецепторы активатора плазминогена урокиназного типа, кардиотрофин- подобный фактор-1, антитела к CD40 и другие [6,7], однако их природа в настоящее время до конца ясна.

Вторичный ФСГС- обычно возникает как адаптивная реакция с развитием внутриклубочковой гипертензии и гиперфльтрации в ответ на абсолютное или относительное уменьшение массы действующих нефронов, а также вследствие прямого токсического влияния на подоцит лекарственных препаратов, токсинов или вирусов [3].

В условиях снижения массы действующих нефронов внутриклубочковая гипертензия и сопутствующая гипертрофия оставшихся клубочков способствуют на первых этапах компенсаторному поддержанию необходимой скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Однако в дальнейшем «гипертоническое» повреждение приводит к постепенному склерозированию оставшихся клубочков. Абсолютное снижение количества нефронов отмечается в случае наличия единственной почки при рождении (агенезия, гипоплазия почки и др. аномалии) или в результате хирургического удаления одной почки (нефрэктомия, резекция почки), недоношенности, низком весе при рождении, рефлюкс-нефропатии, гипертоническом нефроангиосклерозе, а также в исходе хронических гломерулопатий (например, сегментарный гломерулосклероз в результате иммунного повреждения при гломерулонефрите) [8]. Относительная олиgoneфрония

формируется у лиц с морбидным ожирением, для которого характерно увеличение клубочков в объеме (гломеруломегалия), перихилярный вариант ФСГС (см. раздел 1.5) только в небольшой части измененных клубочков и очаговое сглаживание отростков подоцитов по данным ЭМ [9]. Другими примерами внутриклубочковой гипертензии с нормальным числом нефронов являются диабетическая нефропатия, и более редкие заболевания – серповидно-клеточная анемия, «синие» пороки сердца, болезни накопления, связанные с дефицитом глюкозо-6 фосфатазы (болезнь Гирке, гликогеноз I типа).

К развитию вторичного ФСГС (табл. 1) может приводить прием лекарственных препаратов и токсических веществ: диацетилморфина, памидроновой кислоты, интерферона и анаболических стероидов продолжительностью от 8 до 20 лет [10-13]. Описаны случаи ФСГС при длительном приеме антрациклинов (доксорубин** и др.), лития, ингибиторов кальциневрина, такролимуса [14-17]. Среди вирусных инфекций патогенетическое значение для повреждения подоцитов имеют вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), парвовирус В19, цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барр, вирус sv40 и вирус гепатита С.

ФСГС также может быть вызван мутациями в генах, кодирующих структурные белки подоцитов и щелевой диафрагмы. У детей старшего возраста, подростков и взрослых с генетическим ФСГС чаще наблюдается аутосомно-доминантный тип наследования. Мутации гена $\alpha 3$ -, 4- и 5- коллагена IV типа признаются одной из наиболее частых генетических причин ФСГС у взрослых [18]. Кроме того, достаточно частыми являются мутации генов формина (INF2) (12-17% всех случаев аутосомно-доминантного ФСГС), актинина $\alpha 4$ (ACTN4), TRPC6, WT1 и LMX1B [19,20].

Авторы полностью поддерживают мнение международных экспертов и считают, что следует подчеркнуть, клинические рекомендации представляющие собой наиболее точную информацию, доступную экспертам на момент публикации. Они смогут заменить клинический опыт при определении тактики лечения пациента, а, скорее, помогут сделать выбор с учетом особенностей и предпочтений пациента.

2) Реабилитация на латыне *rehabilitatio* — означает восстановление, в медицине оно состоит из комплекса медицинских, педагогических и социальных мероприятий, направленных на восстановление нарушенной функции организма и трудоспособности больных и инвалидов. Медицинская реабилитация направлена на частичное или полное восстановление функции органа, утратившего свою функцию вследствие заболевания, или максимальное предотвращение обострения процесса в больной области. [1]

Профилактика на греческом *πρόβυλακτικός* – включающий, предупреждающий - защитные, профилактические, экономические, социальные, гигиенические и медицинские меры, направленные на продление жизни людей, сохранение их трудоспособности, улучшение

физического развития населения, предупреждение возникновения и распространения заболеваний, охрану здоровья - состоит из комплекс мероприятий. [1]

3) Медицинская профилактика делится на первичную, вторичную и третичную.

Первичная профилактика – социальные, медицинские, гигиенические и просветительские мероприятия, направленные на причины и развитие заболеваний, поддержание здорового состояния организма, предупреждение факторов, оказывающих на него патологическое воздействие;

Вторичная профилактика – раннее выявление заболеваний, меры, направленные на предупреждение развития патологического процесса, его осложнений и рецидивов.

Третичная профилактика – лечение имеющихся заболеваний, реабилитация пациента с целью улучшения исходов и улучшения качества жизни, снижения инвалидности и смертности.

3.1. Методы профилактики:

1) Цель профилактики (указаны профилактические цели):

2) **1-профилактика** — Первичная профилактика ФСГС заключается в предупреждении факторов, влияющих на развитие заболевания. Первичную профилактику проводит участковый врач. Больным разъясняются меры профилактики причин заболевания.

3) **Скрининг** – ВОП и местный нефролог участвуют в скрининге ФСГС. При отсутствии рецидива заболевания считают необходимым проведение ОАМ, осмотра по Нечипоренко 1 раз в 4 мес. При обнаружении изменений лечение следует проводить под наблюдением врача нефролога по месту жительства.

4) **2-профилактика** — Во вторичной профилактике острого нефритического синдрома важна роль ВОП и врача нефролога по месту жительства. Больным с данным нозологическим заболеванием необходимы анализы ОАМ, исследование мочи по Нечипоренко, мочевины плазмы крови, анализ на креатинина 1 раз каждый месяц при длительности 6 мес.

5) **3-профилактика** – Третичная профилактика острого нефритического синдрома оценивается правильным лечением заболевания, устранением причин заболевания, изменением образа жизни больного, влияющего на развитие заболевания, и хорошей реабилитацией заболевания.

3.2. Методы реабилитации и процедуры:

- Профилактика воспалительных процессов верхних дыхательных путей и ЛОР-органах;
- Уменьшение контакта с солями тяжелых металлов и различными химическими веществами;
- Своевременное лечение больных вирусным гепатитом;

4.1. Критерии определения видов профилактики (в соответствии с международными стандартами, на основе доказательной медицины);

5.2. Критерии определения этапа и объема реабилитационных процедур (ограничение жизнедеятельности и здоровья должно соответствовать международным шкалам на основе Международной классификации видов деятельности).

Конфликт интересов:

Ни у кого из членов рабочей группы при разработке настоящих клинических рекомендаций не возникло конфликта интересов, а именно персональной заинтересованности в получении лично либо через представителя компании материальной 35 выгоды или иного преимущества, которое повлияло бы или могло повлиять на надлежащее исполнение ими профессиональных обязанностей.

Организационные аспекты протокола:

1) Все члены рабочей группы сообщили об отсутствии конфликта интересов;

2) *Эксперты:*

Гайпов Абдужаппар Эркинович - к.м.н. Доцент Медицинской школы Nazarbayev University,

Атаходжаева Гулчехра Абдунабиевна – д.м.н., доцент кафедры Внутренние болезни, нефрология и гемодиализ Ташкентского педиатрического медицинского института

3) После разработки и утверждения протокола этот протокол может быть пересмотрен и дополнен в случае разработки новых методов лечения и диагностики с уровнем доказательности.

Список литературы

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int, Suppl* 2012;2:139-274. <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO-2012-GN-Guideline-English.pdf>
2. Rosenberg AZ, Kopp JB. Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12(3):502-517. doi: 10.2215/CJN.05960616
3. Fogo AB. Causes and pathogenesis of focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Rev Nephrol* 2015;11(2):76-87. doi: 10.1038/nrneph.2014.216
4. McCarthy ET, Sharma M, Savin VJ. Circulating permeability factors in idiopathic nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(11):2115-21. doi: 10.2215/CJN.03800609
5. Candelier JJ, Lorenzo HK. Idiopathic nephrotic syndrome and serum permeability factors: a molecular jigsaw puzzle. *Cell Tissue Res* 2020;379(2):231-243. doi:10.1007/s00441-019-03147-y
6. Abdi R, Dong VM, Rubel JR et al. Correlation between glomerular size and long-term renal function in patients with substantial loss of renal mass. *J Urol* 2003;170(1):42-4. doi: 10.1097/01.ju.0000069821.97385.6b
7. D'Agati VD, Chagnac A, de Vries APJ et al. Obesity-related glomerulopathy: clinical and pathologic characteristics and pathogenesis. *Nat Rev Nephrol* 2016;12(8):453-71. doi: 10.1038/nrneph.2016.75
8. Cunningham EE, Zielesny MA, Venuto RC. Heroin-associated nephropathy. A nationwide problem. *JAMA* 1983;250(21):2935-6
9. Barri YM, Munshi NC, Sukumalchantra S et al. Podocyte injury associated glomerulopathies induced by pamidronate. *Kidney Int* 2004;65(2):634-41. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00426.x
10. Herlitz LC, Markowitz GS, Farris AB et al. Development of focal segmental glomerulosclerosis after anabolic steroid abuse. *J Am Soc Nephrol* 2010;21(1):163-72. doi: 10.1681/ASN.2009040450
11. Mohamed N, Goldstein J, Schiff J, John R. Collapsing glomerulopathy following anthracycline therapy. *Am J Kidney Dis* 2013;61(5):778-81. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.08.048
12. Izzedine H, Brocheriou I, Frances C. Post-transplantation proteinuria and sirolimus. *N Engl J Med* 2005;353(19):2088-9. doi: 10.1056/NEJM200511103531922.....
13. Malone AF, Phelan PJ, Hall G et al. Rare hereditary COL4A3/COL4A4 variants may be mistaken for familial focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2014;86(6):1253-9.

doi: 10.1038/ki.2014.305

14. Hinkes BG, Mucha B, Vlangos CN et al. Nephrotic syndrome in the first year of life: two thirds of cases are caused by mutations in 4 genes (NPHS1, NPHS2, WT1, and LAMB2). *Pediatrics* 2007;119(4):e907-19. doi: 10.1542/peds.2006-2164
15. Boyer O, Benoit G, Gribouval O et al. Mutations in INF2 are a major cause of autosomal dominant focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 2011;22(2):239-45. doi: 10.1681/ASN.2010050518
16. Hommos MS, De Vriese AS, Alexander MP et al. The incidence of primary vs secondary focal segmental glomerulosclerosis: a clinicopathologic study. *Mayo Clin Proc* 2017; 92(12):1772-1781. doi: 10.1016/j.mayocp.2017.09.011
17. Kitiyakara C, Eggers P, Kopp JB. Twenty-one-year trend in ESRD due to focal segmental glomerulosclerosis in the United States. *Am J Kidney Dis* 2004;44(5):815-25
18. Хроническая болезнь почек (ХБП). Клинические рекомендации. https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/CKD_final.pdf
19. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150(9):604-12. doi: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006
20. Levey AS, Stevens LA. Estimating GFR using the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) creatinine equation: more accurate GFR estimates, lower CKD prevalence estimates, and better risk predictions. *Am J Kidney Dis* 2010;55(4):622-7. doi: 10.1053/j.ajkd.2010.02.337
21. D'Agati VD, Fogo AB, Bruijn JA, Jennette JC. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: a working proposal. *Am J Kidney Dis* 2004;43(2):368-82. doi: 10.1053/j.ajkd.2003.10.024
22. Winston JA, Burns GC, Klotman PE. The human immunodeficiency virus (HIV) epidemic and HIV-associated nephropathy. *Semin Nephrol* 1998;18(4):373-7
23. Korbet SM. Treatment of primary focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2002;62(6):2301-10. doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00674.x
24. Chun MJ, Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ. Focal segmental glomerulosclerosis in nephrotic adults: presentation, prognosis, and response to therapy of the histologic variants. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(8):2169-77. doi:10.1097/01.ASN.0000135051.62500.97
25. Thomas DB, Franceschini N, Hogan SL et al. Clinical and pathologic characteristics of focal segmental glomerulosclerosis pathologic variants. *Kidney Int* 2006;69(5):920-6. doi: 10.1038/sj.ki.5000160
26. Sethi S, Zand L, Nasr SH et al. Focal and segmental glomerulosclerosis: clinical and

- kidney biopsy correlations. *Clin Kidney J* 2014; 7(6):531-7. doi: 10.1093/ckj/sfu100
27. Chagnac A, Weinstein T, Herman M et al. The effects of weight loss on renal function in patients with severe obesity. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(6):1480-6. doi: 10.1097/01.asn.0000068462.38661.89
 28. Lepori N, Zand L, Sethi S et al. Clinical and pathological phenotype of genetic causes of focal segmental glomerulosclerosis in adults. *Clin Kidney J* 2018;11(2):179-190. doi: 10.1093/ckj/sfx143
 29. Caridi G, Bertelli R, Carrea A et al. Prevalence, genetics, and clinical features of patients carrying podocin mutations in steroid-resistant nonfamilial focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 2001;12(12):2742-6
 30. Ashraf S, Kudo H, Rao J et al. Mutations in six nephrosis genes delineate a pathogenic pathway amenable to treatment. *Nat Commun* 2018;17;9(1):1960. doi: 10.1038/s41467-018-04193-w
 31. Нефрология. Клинические рекомендации. По ред. Шилов ЕМ, Смирнов АВ, Козловская НЛ. ГОЭТАР-Медиа, 2016
 32. Guruswamy Sangameswaran KD, Baradhi KM. Focal Segmental Glomerulosclerosis. 2020 Aug 24. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan
 33. Yuan YD, Gong XW, Yang YH. Meta-analysis of risk factors for recurrent pulmonary thromboembolism. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2012;92(34):2419-25
 34. Leslom AN, Alrawiah ZMS, Al-Asmari AMA et al. Prevalence of pulmonary thromboembolism in nephrotic syndrome patients: A systematic review and meta-analysis. *J Family Med Prim Care* 2020;9(2):497-501. doi: 10.4103/jfmprc.jfmprc_1076_19
 35. Li SJ, Tu YM, Zhou CS, Zhang LH, Liu ZH. Risk factors of venous thromboembolism in focal segmental glomerulosclerosis with nephrotic syndrome. *Clin Exp Nephrol* 2016;20(2):212-7. doi: 10.1007/s10157-015-1149-4
 36. Ramachandran R, Kumar V, Rathi M et al. Tacrolimus therapy in adult-onset steroid-resistant nephrotic syndrome due to a focal segmental glomerulosclerosis single-center experience. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29(10):1918-24. doi: 10.1093/ndt/gfu097
 37. Ghiggeri GM, Catarsi P, Scolari F et al. Cyclosporine in patients with steroid-resistant nephrotic syndrome: an open-label, nonrandomized, retrospective study. *Clin Ther* 2004;26(9):1411-8. doi: 10.1016/j.clinthera.2004.09.012
 38. Segarra A, Vila J, Pou L et al. Combined therapy of tacrolimus and corticosteroids in cyclosporin-resistant or -dependent idiopathic focal glomerulosclerosis: a preliminary uncontrolled study with prospective follow-up. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(4):655-

62. doi: 10.1093/ndt/17.4.655
39. Ramachandran R, Kumar V, Rathi M et al. Tacrolimus therapy in adult-onset steroid-resistant nephrotic syndrome due to a focal segmental glomerulosclerosis single-center experience. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29(10):1918-24. doi: 10.1093/ndt/gfu097
40. Gulati F, Sinha F, Gupta F et al. Treatment with tacrolimus and prednisolone is preferable to intravenous cyclophosphamide as the initial therapy for children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Kidney International* 2012;82:1130-1135. doi:10.1038/ki.2012.238
41. Gyamlani G, Molnar MZ, Lu JL et al. Association of serum albumin level and venous thromboembolic events in a large cohort of patients with nephrotic syndrome. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2017;32(1):157-164. doi: 10.1093/ndt/gfw227
42. Laurin LP, Nachman PH, Foster BJ. Calcineurin Inhibitors in the Treatment of Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis: A Systematic Review and Meta-analysis of the Literature. *Can J Kidney Health Dis* 2017;4:2054358117692559. doi: 10.1177/2054358117692559
43. Chiou Y-Y, Lee Y-C, Chen M-J. Cyclosporine-based immunosuppressive therapy for patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 2017;33(8):1389-1399. doi: 10.1080/03007995.2017.1322567
44. Sprangers B, Meijers B, Appel G. FSGS: Diagnosis and Diagnostic Work-Up. *Biomed Res Int* 2016;4632768. doi: 10.1155/2016/4632768
45. Sadowski CE, Lovric S, Ashraf S et al. A single-gene cause in 29.5% of cases of steroid-resistant nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2015;26(6):1279-89. doi: 10.1681/ASN.2014050489
46. Lu L, Wan H, Yin Y et al. The p.R229Q variant of the NPHS2 (podocin) gene in focal segmental glomerulosclerosis and steroid-resistant nephrotic syndrome: a meta-analysis. *Int Urol Nephrol* 2014;46(7):1383-93. doi: 10.1007/s11255-014-0676-3
47. Korbet SM. Treatment of primary FSGS in adults. *J Am Soc Nephrol* 2012;23(11):1769-76. doi: 10.1681/ASN.2012040389
48. Xie X, Liu Y, Perkovic V et al. Renin-Angiotensin System Inhibitors and Kidney and Cardiovascular Outcomes in Patients With CKD: A Bayesian Network Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *Am J Kidney Dis* 2016;67(5):728-741
49. Geng DF, Sun WF, Yang L et al. Antiproteinuric effect of angiotensin receptor blockers in normotensive patients with proteinuria: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2014;15(1):44-51. doi: 10.1177/1470320312474054
50. Medjeral-Thomas N, Ziaj S, Condon M et al. Retrospective analysis of a novel regimen

- for the prevention of venous thromboembolism in nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9(3):478-83. doi: 10.2215/CJN.07190713
51. Ha JT, Neuen BL, Cheng LP et al. Benefits and Harms of Oral Anticoagulant Therapy in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2019;171(3):181-189. doi: 10.7326/M19-0087
 52. Chen HY, Ou SH, Huang CW et al. Efficacy and Safety of Direct Oral Anticoagulants vs Warfarin in Patients with Chronic Kidney Disease and Dialysis Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Drug Investig* 2021;41(4):341-351. doi: 10.1007/s40261-021-01016-7
 53. Troyanov S, Wall CA, Miller JA et al. Focal and Segmental Glomerulosclerosis: Definition and Relevance of a Partial Remission. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(4):1061-8. doi: 10.1681/ASN.2004070593
 54. Goumenos DS, Tsagalis G, El Nahas AM et al. Immunosuppressive treatment of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis: a five-year follow-up study. *Nephron Clin Pract* 2006;104(2):c75-82. doi: 10.1159/000093993
 55. Pokhariyal S, Gulati S, Prasad N et al. Duration of optimal therapy for idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *J Nephrol* 2003;16(5):691-6
 56. Braun N, Schmutzler F, Lange C et al. Immunosuppressive treatment for focal segmental glomerulosclerosis in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;2008(3):CD003233. doi: 10.1002/14651858.CD003233.pub2
 57. Chávez-Mendoza CA, Niño-Cruz JA, Correa-Rotter R et al. Calcineurin Inhibitors With Reduced-Dose Steroids as First-Line Therapy for Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Kidney Int Rep* 2018;4(1):40-47. doi: 10.1016/j.ekir.2018.08.010
 58. Duncan N, Dhaygude A, Owen J et al. Treatment of focal and segmental glomerulosclerosis in adults with tacrolimus monotherapy. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(12):3062-7. doi: 10.1093/ndt/gfh536
 59. Jiang X, Shen W, Xu X et al. Immunosuppressive therapy for steroid-resistant nephrotic syndrome: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled studies. *Clin Exp Nephrol* 2018;22(3):562-569. doi: 10.1007/s10157-017-1484-8
 60. Li HY, Zhang X, Zhou T et al. Efficacy and safety of cyclosporine a for patients with steroid-resistant nephrotic syndrome: a meta-analysis. *BMC Nephrol* 2019;20(1):384. doi: 10.1186/s12882-019-1575-8
 61. Bhaumik SK, Majumdar A, Barman SC. Comparison of pulse methylprednisolone vs cyclosporin based therapy in steroid resistant focal segmental glomerulosclerosis [abstract]. *Indian Journal of Nephrology* 2002;12
 62. Heering P, Braun N, Mullejans R et al. Cyclosporine A and chlorambucil in the treatment

- of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 2004;43(1):10-8. doi: 10.1053/j.ajkd.2003.09.027
63. El-Husseini A, El-Basuony F, Mahmoud I et al. Long-term effects of cyclosporine in children with idiopathic nephrotic syndrome: a single-centre experience. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:2433-2438
 64. Gipson DS, Trachtman H, Kaskel FJ et al. Clinical trial of focal segmental glomerulosclerosis in children and young adults. *Kidney Int* 2011;80(8):868-78. doi: 10.1038/ki.2011.195
 65. Nayagam LS, Ganguli A, Rathi M et al. Mycophenolate mofetil or standard therapy for membranous nephropathy and focal segmental glomerulosclerosis: a pilot study. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2008;23(6):1926-1930. doi: 10.1093/ndt/gfm538
 66. Choi MJ, Eustace JA, Gimenez LF et al. Mycophenolate mofetil treatment for primary glomerular diseases. *Kidney Int* 2002;61(3):1098-114. doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00214.x
 67. Cattran DC, Wang MM, Appel G et al. Mycophenolate mofetil in the treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol* 2004;62(6):405-11. doi: 10.5414/cnp62405
 68. Martinelli R, Pereira LJ, Silva OMM et al. Cyclophosphamide in the treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *Braz J Med Biol Res* 2004;37(9):1365-72. doi: 10.1590/s0100-879x2004000900011
 69. Ren H, Shen P, Li X et al. Tacrolimus versus cyclophosphamide in steroid-dependent or steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis: a randomized controlled trial. *Am J Nephrol*. 2013;37(1):84-90
 70. Hansrivijit P, Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Ghahramani N. Rituximab therapy for focal segmental glomerulosclerosis and minimal change disease in adults: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol* 2020;21(1):134. doi: 10.1186/s12882-020-01797-7
 71. Fernandez-Fresnedo G, Segarra A, González E et al. Rituximab treatment of adult patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(8):1317-23. doi: 10.2215/CJN.00570109
 72. Radhakrishnan J, Cattran DC. The KDIGO practice guideline on glomerulonephritis: reading between the (guide)lines – application to the individual patient. *Kidney Int* 2012;82(8):840-856
 73. Sandoval D, Poveda R, Draibe J et al. Efficacy of mycophenolate treatment in adults with steroid-dependent/frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome. *Clin Kidney J* 2017;10(5):632-638
 74. Cheng X et al. Efficacy and safety of rituximab in adult frequent-relapsing or steroid-

dependent minimal change disease or focal segmental glomerulosclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Kidney Journal* 2021;14(4):1042-1054

75. Laurin LP, Gasim AM, Derebail VK et al. Renal Survival in Patients with Collapsing Compared with Not Otherwise Specified FSGS. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11(10):1752-1759

76. Deegens JK, Assmann KJ, Steenbergen EJ et al. Idiopathic focal segmental glomerulosclerosis: a favourable prognosis in untreated patients? *Neth J Med* 2005;63(10):393-8