

БОЛЕЗНЬ МИНИМАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

СИГИТОВА ОЛЬГА НИКОЛАЕВНА, ORCID ID: 0000-0001-8983-245X; Web of Science Researcher ID AAV-1365-2021; SCOPUS Author ID 527686; докт. мед. наук, профессор кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел. +7-917-396-24-17, e-mail: osigit@rambler.ru

ШАЙМУРАТОВ РУСТЕМ ИЛЬДАРОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-5940-1656; Web of Science Researcher ID Q-3122-2019; канд. мед. наук, ассистент кафедры фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, e-mail: russtem@gmail.com

ШАРИПОВА РОЗАЛИЯ РАДИКОВНА, ORCID ID: 0000-0002-7281-1000; врач терапевтического отделения Клинического госпиталя ФКУЗ «Медико-санитарная часть Министерства внутренних дел России по Республике Татарстан», Россия, 420059, Казань, ул. Оренбургский тракт, 132, e-mail: sharipova.7@mail.ru

САФАРГАЛИЕВА ЛИЛИЯ ХАТИМОВНА, ORCID ID: 0000-0001-7788-3081; начальник терапевтического отделения Клинического госпиталя ФКУЗ «Медико-санитарная часть Министерства внутренних дел России по Республике Татарстан», Россия, 420059, Казань, ул. Оренбургский тракт, 132, e-mail: Safargaliev.lilia@mail.ru

ЯГФАРОВА РИТА РАШИТОВНА, ORCID ID: 0000-0002-4291-8851; врач терапевтического отделения Клинического госпиталя ФКУЗ «Медико-санитарная часть Министерства внутренних дел России по Республике Татарстан», Россия, 420059, Казань, ул. Оренбургский тракт, 132

Реферат. Введение. Болезнь минимальных изменений встречается у 10–15% взрослых пациентов, страдающих идиопатическим нефротическим синдромом, нередко имеет рецидивирующее течение. Глюкокортикоиды эффективны в достижении ремиссии, но у части пациентов наблюдается стероидрезистентность и прогрессирующее течение заболевания. В исследованиях последних лет изучены механизмы развития болезни минимальных изменений в целях оценки прогноза заболевания и эффективности иммуносупрессивной терапии. **Цель** – обзор современных данных по диагностике, патогенетической терапии болезни минимальных изменений и демонстрация клинического наблюдения пациента с рецидивом заболевания и резистентностью к стероидам. **Материал и методы.** Проведен поиск оригинальных исследований в иностранной и отечественной литературе по теме за последние 5 лет. **Результаты и их обсуждение.** Болезнь минимальных изменений клинически проявляется быстрым, практически внезапным развитием нефротического синдрома (протеинурией, гипоальбуминемией, выраженной гиперхолестеринемией, а также массивными генерализованными отеками); иногда встречаются артериальная гипертензия и микрогематурия. Глюкокортикоиды назначаются еще до момента морфологической верификации диагноза для достижения ранних ремиссий. Течение заболевания в основном доброкачественное, у большинства пациентов при чувствительности к стероидам длительно сохраняется функция почек, при резистентности к стероидам отмечается прогрессирующее течение с исходом в терминальную почечную недостаточность. Представленный клинический случай интересен тем, что развернутая картина болезни минимальных изменений – тяжелый нефротический синдром, стероидрезистентный, появился у пациента спустя год после дебюта заболевания; после проведения комбинированной иммуносупрессивной терапии в течение 16 нед достигнута неполная ремиссия. **Выводы.** К сожалению, в настоящее время нет доступных и достоверных методов, позволяющих прогнозировать развитие стероидрезистентности и нет эффективных методов терапии с гарантированным достижением ремиссии в таких случаях.

Ключевые слова: болезнь минимальных изменений, иммуносупрессивная терапия, течение, клинический случай.

Для ссылки: Болезнь минимальных изменений в терапевтической практике / О.Н. Сигитова, Р.И. Шаймуратов, Р.Р. Шарипова [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2021. – Т. 14, вып. 5. – С.95–103.

DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(5).95-103.

MINIMAL CHANGE DISEASE IN THERAPEUTIC PRACTICE

SIGITOVA OLGA N., ORCID ID: 0000-0001-8983-245X; Web of Science Researcher ID AAV-1365-2021;

SCOPUS Author ID 527686; D. Med. Sci., professor, the Head of the Department of outpatient medicine and general practice of Kazan State Medical University, 420012, Russia, Kazan, Butlerov str., 49, tel. +7-917-396-24-17, e-mail: osigit@rambler.ru

SHAYMURATOV RUSTEM I., ORCID ID: 0000-0002-5940-1656; Web of Science Researcher ID Q-3122-2019; C. Med. Sci., assistant of professor of the Department of phthisiopulmonology of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, e-mail: russtem@gmail.com

SHARIPOVA ROZALIA R., ORCID ID: 0000-0002-7281-1000; physician of the Department of internal medicine of Clinical Hospital of the Medical Care unit of the Ministry of Internal Affairs of Russia in the Republic of Tatarstan, Russia, 420059, Kazan, Orenburgskiy tract str., 132, e-mail: sharipova.7@mail.ru

SAFARGALIYEVA LILYA KH., the Head of the Department of internal medicine of Clinical Hospital of Medical Care unit of the Ministry of Internal Affairs of Russia in the Republic of Tatarstan, Russia, 420059, Kazan, Orenburgskiy tract str., 132, e-mail: Safargaliev.lilia@mail.ru

YAGFAROVA RITA R., physician of the Department of internal medicine of Clinical Hospital of Medical Care unit of the Ministry of Internal Affairs of Russia in the Republic of Tatarstan, Russia, 420059, Kazan, Orenburgskiy tract str., 132

Abstract. Background. The disease of minimal changes occurs in 10–15% of adult patients with idiopathic nephrotic syndrome, it often has a relapsing course. Glucocorticoids are effective in achieving remission, but in some patients steroid resistance and progressive course of the disease are observed. Recent studies have investigated the mechanisms

of minimal change disease development for the purpose of estimating the prognosis of the disease and the efficacy of immunosuppressive therapy. **Aim.** The aim of the present study was to review current data on the diagnosis, pathogenetic therapy of minimal change disease, and to demonstrate the clinical case of a relapsed disease in steroid resistant patient. **Material and methods.** A review of original research in the foreign and domestic literature on the subject over the past 5 years was conducted. **Results and discussion.** Minimal change disease is clinically manifested by rapid, almost sudden development of nephrotic syndrome (proteinuria, hypoalbuminemia, marked hypercholesterolemia, and massive generalized edema). Arterial hypertension and microhematuria occur occasionally. Glucocorticoids are being prescribed to achieve early remission even before morphological verification of the diagnosis. The course of the disease is mostly benign. The majority of patients with steroid sensitivity have long-term preserved renal function, while steroid resistance is associated with a progressive course leading to terminal renal failure. The presented clinical case is interesting because the unfolded picture of the disease of minimal changes including severe nephrotic syndrome and steroid-resistance, appeared in the patient a year after the disease debut. After receiving combined immunosuppressive therapy for 16 weeks incomplete remission was achieved. **Conclusion.** Unfortunately, at present, there are no available reliable methods to predict the development of steroid resistance and there are no effective therapies guaranteeing the achievement of remission in such cases.

Key words: minimal change disease, immunosuppressive therapy, course, clinical case.

For reference: Sigitova ON, Shaymuratov RI, Sharipova RR, Safargaliyeva LKh, Yagfarova RR. Minimal change disease in therapeutic practice. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2021; 14 (5): 95-103.

DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(5).95-103.

Введение. По определению, болезнь минимальных изменений (БМИ) – это непролиферативная гломерулопатия, не имеющая каких-либо морфологических критериев при световой микроскопии, обусловленная повреждением (иммунным или неиммунным) подоцитов (подоцитопатия), которая диагностируется исключительно при ультраструктурном анализе в виде диффузного слияния ножковых отростков подоцитов. Повреждение подоцита определяет формирование в клинике заболевания нефротического синдрома (НС) [1].

При иммуноморфологическом анализе для БМИ характерно отсутствие отложений иммуноглобулинов или фракций комплемента в структурах нефрона. В редких случаях обнаруживают отложения иммуноглобулина (Ig) M и C3c фракции комплемента в гломерулах. В ряде случаев (от 6 до 23,8% биопсий) в мезангии клубочков пациентов с БМИ обнаруживают отложения депозитов IgA [1]. В основе идиопатического БМИ выявляется дисфункция Т-клеточного звена иммунной системы или генетические мутации, но БМИ может быть также ассоциирована с аллергией, онкозаболеваниями, лекарствами. В патогенезе участвуют два механизма развития: иммуноопосредованный и неиммунный [2, 3].

БМИ проявляется быстрым, практически внезапным развитием нефротического синдрома (медленное развитие НС не характерно для БМИ) с протеинурией более 3,5 г/сут, гипоальбуминемией, выраженной гиперхолестеринемией, а также массивными генерализованными отеками. Не характерны артериальная гипертензия (АГ) и изменения мочевого осадка, но у взрослых они могут встречаться: АГ – в 9–55%, микрогематурия – в 21–33%. Имеющаяся при НС гипоальбуминемия обусловлена потерей альбумина с мочой, его катаболизмом и нарушениями распределения альбумина между внутри- и внесосудистым пространствами и может привести к развитию белково-энергетической недостаточности. Нередко развиваются осложнения: спонтанные венозные и артериальные тромбозы и эмболии, выраженная гиповолемия с ортостатической гипотензией и

гиповолемическим шоком с исходом в острое повреждение почек, наиболее часто возникающее у лиц пожилого возраста [1, 2, 3].

Важным отличием БМИ является быстрая ремиссия при назначении глюкокортикоидов (ГК) с нормализацией не только клинических и лабораторных показателей у большинства пациентов, но и с нормализацией протеинурии в период от 3–4 до 6–8 нед. Иногда заболевание представлено одним эпизодом НС, но чаще имеет рецидивирующее течение, причем рецидивы могут возникать как через полгода, так и через годы. Если пациент, переболевший в детстве, не знает или не помнит о первом эпизоде НС, и этот эпизод не отражен в медицинской документации, то такие пациенты ошибочно считаются здоровыми и могут подвергаться риску обострений БМИ и прогрессированию заболевания при контакте с факторами риска на работе, при службе в армии или в быту [1, 2, 3].

Болезнь минимальных изменений у взрослых встречается реже, чем у детей – от 10 до 15% нефротического синдрома. У детей БМИ является наиболее частой причиной нефротического синдрома (до 76,6%); распространенность составляет 2–7 случаев на 100 тыс. населения в год. И в детской, и во взрослой популяции в 2 раза чаще болеют пациенты мужского пола [2, 3, 4].

В большинстве случаев причина БМИ неизвестна, но у 10–20% пациентов заболевание является вторичным и может возникнуть на фоне опухолевых, в том числе лимфопролиферативных заболеваний; инфекций, лекарственных и токсических воздействий, атопии, аутоиммунных процессов, реже – герпетиформного дерматита, тиреоидита, антифосфолипидного синдрома, сахарного диабета I типа, первичного билиарного цирроза, саркоидоза, болезни Грейвса, миастении Гравис, синдрома Гийена – Барре [1]. По данным исследователей из Китая, более половины пациентов с БМИ (54,4%) имели сопутствующие заболевания: диабет, гепатит В, цирроз печени, рак печени [1, 5].

Течение болезни характеризуется как спонтанными, так и опосредованными рецидивами. Наблюдение за 340 пациентами с БМИ на протяжении 20 лет

показало, что 47,4% пациентов имели по крайней мере один рецидив, 12,4% – редкие обострения, 25,3% – частые (4 или более в течение года); 9,7% – стероидную резистентность [5]. У 32 из 51 пациента на протяжении 14 лет было отмечено 1–8 рецидивов, в 33% случаев возникала спонтанная ремиссия; связи между временем наступления первого рецидива и общим количеством рецидивов не обнаружено [6]. По данным Британских исследователей, эффективность кортикостероидов в достижении ремиссии достигает 90%, но у 61% возникают рецидивы, причем не обнаружено причинно-следственной связи сроков рецидивов (ранние или поздние) или их отсутствия с возрастом, расой, уровнем протеинурии, наличием гематурии, острым поражением почек, резистентностью к стероидам, временем достижения ремиссии, скоростью клубочковой фильтрации или длительностью терапии преднизолоном [7].

Прогноз БМИ считается относительно благоприятным: функция почек у большинства пациентов с гормоночувствительной БМИ долгое время остается сохранной. Так, из 340 пациентов в течение 20 лет умерло 62 пациента, из них 25 – на стадии терминальной почечной недостаточности, у остальных функция почек была сохранной, кроме пациентов с первичной стероидной резистентностью. Наилучший прогноз был у пациентов с редкими рецидивами и хорошим ответом на кортикостероиды (КС), а неблагоприятный – у пациентов старше 50 лет и с первичной стероидной резистентностью [5].

Стероидрезистентная БМИ расценивается как отсутствие эффекта спустя 16 нед приема преднизолона и худший прогноз заболевания. Первичная резистентность к стероидам, по данным наблюдения за 51 пациентом с БМИ на протяжении 14 лет, выявлена у 8%. С возрастом резистентность к КС нарастает, снижается эффективность КС при лечении БМИ и все больше времени требуется для достижения эффекта. Пациенты с более тяжелой гипоальбуминурией отвечали на лечение быстрее, однако имели и большее количество рецидивов. У молодых пациентов наблюдаются более ранние рецидивы, а пациенты с наименьшим количеством рецидивов отвечали на лечение медленнее [6]. Прогнозировать исход идиопатического нефротического синдрома помогают результаты исследования, считают Futrakul et al., в котором продемонстрирована корреляция снижения перитубулярного капиллярного потока и нарастания тубулоинтерстициального фиброза [8].

БМИ – единственная гломерулопатия, при которой патогенетическая терапия глюкокортикоидами (ГК) назначается до момента морфологической верификации диагноза. Основным препаратом терапии дебюта БМИ является преднизолон в дозе 1 мг/кг/сут в один прием (максимум 80 мг) или через день в дозе 2 мг/кг (максимум 120 мг) также в один прием – иммуносупрессивная терапия «первой линии». При наличии относительных противопоказаний (сахарный диабет, психические расстройства, тяжелый остеопороз, язвенная болезнь и др.) или непереносимости преднизолона рекомендуется применение иммуносупрессивной терапии «второй ли-

нии» (цитостатики, антиметаболиты). Для БМИ при лечении ГК характерно развитие полной ремиссии, т.е. ликвидация нефротического синдрома с суточной протеинурией менее 0,3 г/сут и нормализацией уровня альбумина крови в течение 4–8 нед. При развитии полной ремиссии доза ГК сохраняется еще одну неделю. Общая продолжительность лечения ГК в первоначальной дозе не может быть менее 4 нед. При отсутствии ремиссии в течение 4–8 нед терапия в начальной дозе может быть продолжена до 16 нед. Неполная ремиссия (снижение протеинурии на 50% от исходной и нормализация уровня альбумина крови) в ответ на терапию ГК возможна, но не характерна для БМИ и требует исключения других причин [1, 2, 5].

Большинство пациентов хорошо отвечают на терапию ГК. С появлением в клинической практике кортикостероидов резко возросла частота ранних ремиссий БМИ. В ретроспективном исследовании 95 пациентов с БМИ 92% получали ГК в ежедневном или в альтернирующем (через день) режимах в течение 26–29 нед. При этом наступление ремиссии в 74% случаев не зависело от режима терапии. Четверть пациентов оказались стероидрезистентными. У 73% пациентов возникли рецидивы, но не обнаружено роли разных режимов приема ГК в наступлении рецидивов [9]. Аналогичные результаты получены при исследовании 125 пациентов: спустя 16 нед после старта терапии ГК 88% пациентов достигли ремиссии, а 54% впоследствии имели один или два рецидива [9, 10].

ГК позволяют быстро достичь ремиссии, однако при длительной терапии высокие дозы приводят к частым осложнениям. Японские исследователи попытались снизить частоту осложнений, сокращая курс преднизолона до 2 мес. Короткий курс лечения приводил к более ранним рецидивам, но не увеличивал частоту рецидивов в течение 1,5 года наблюдения. Эти данные можно расценить как преимущество короткого курса у пациентов с хорошей чувствительностью к стероидам [11]. Тот же коллектив в ретроспективном исследовании 192 пациентов показал, что исход заболевания не отличался среди пациентов, получавших низкую (10–20 мг/день) и высокую (более 20 мг/день) дозу преднизолона. Также среди пациентов с полной ремиссией более высокие дозы преднизолона при рецидиве не были эффективнее низких доз [12].

Для лечения случаев с частыми рецидивами стероидрезистентных и стероидзависимых пациентов применяются альтернативные лекарственные препараты иммуносупрессивного действия. Представляются интересными данные о равной эффективности монотерапии стероидами по сравнению с сочетанием преднизолона с микофенолатом как в достижении, так и в длительности ремиссии у пациентов с БМИ [13]. Микофенолата мофетил как «щадящий» препарат совместно с терапией преднизолоном продемонстрировал частоту ремиссий 60–80% в нескольких клинических исследованиях [14].

Среди алкилирующих агентов, циклофосфамид показал наибольшую эффективность при частых

рецидивах и стероидной зависимости. Ингибитор кальциневрина циклоспорин в сочетании с преднизолоном и такролимусом продемонстрировали частоту ремиссий 64–100%. Ритуксимаб в неконтролируемых исследованиях у пациентов с частыми рецидивами и иммуносупрессорзависимых пациентов показал эффективность, связанную с супрессией и истощением пула В-клеток. Азатиоприн у детей оказался неэффективным, в то время как у взрослых его применение привело к снижению частоты обострений и доз преднизолона. Применению левамизола в отдельных исследованиях у детей, как и у взрослых, не дало четкого ответа об эффективности. В пилотном исследовании добавление ингибитора протеазы саквинавира к режимам иммуносупрессии у взрослых и детей со стероидрезистентной и стероидзависимой БМИ может снизить протеинурию и потребность в стероидах. В отдельных клинических случаях применялся плазмаферез при трудно поддающейся лечению БМИ [15].

В реальной клинической практике выбор альтернативной терапии был изучен в ретроспективном исследовании 76 пациентов со стероидной зависимостью и частыми рецидивами. 67 пациентам для достижения ремиссии понадобилась «вторая линия» терапии, 13 пациентам – «третья» и 4 пациентам – «четвертая». В качестве альтернативной терапии «второй линии» 13 пациентов получали ритуксимаб, 12 – микофенолата мофетил, 26 – ингибиторы кальциневрина и 16 пациентов – циклофосфамид. Во время терапии «второй линией» у 48 (71,6%) пациентов рецидив возник в среднем на 17-м мес. Большинство случаев рецидива возникло при снижении дозы или отмены препарата. После «второй линии» терапии рецидив случался на 66-м мес (у пациентов, принимавших ритуксимаб) против рецидива на 28-м мес (у не получавших ритуксимаб). Для пациентов «третьей и четвертой линией» терапии ритуксимаб также продемонстрировал преимущество в более продолжительном периоде ремиссии, но статистически значимых данных получено не было [16].

Многообещающими выглядят исследования лосмапимода (*losmapimod* – ингибитор киназы p38 MAP), спарсентана (*sparsentan* – антагонист рецептора эндотелина типа 1A), адалимумаба – анти-ФНО-альфа и абатасепта (*abatcept* – анти-CD80), в качестве лечения стероидрезистентного НС и предотвращения прогрессирования процесса [17].

Опубликованы случаи успешного лечения стероидрезистентного НС с помощью аферезиса – плазмаферезиса с двойной фильтрацией или полуспецифичной иммуноадсорбцией. Эффект достигается элиминацией антител и циркулирующих факторов, повышающих проницаемость клубочков [14, 18].

Таким образом, в настоящее время существует множество вариантов лечения БМИ. Пациенты в основном хорошо реагируют на терапию «первой линии», представленной кортикостероидами. При соблюдении комплаенса частота нежелательных явлений минимальна, снижается риск рецидивов и достигается полная ремиссия.

Изучению первичной стероидной резистентности для прогнозирования исхода и течения БМИ

посвящены многие исследования. В последние годы были выявлены мутации при наследственных формах стероидчувствительного НС. Было обнаружено, что белки семейства KANK (Kidney ankyrin repeat-containing protein), играющие ключевую роль в функционировании подоцитов и регулирующие активность Rho ГТФазы, не функционируют при стероидрезистентном НС. Еще одним фактором резистентности оказалось нарушение баланса Т-лимфоцитов. Смещение равновесия пула лимфоцитов в сторону Th17-клеток приводит к высвобождению факторов циркуляции, ИЛ-17 и к стероидной резистентности. В-клетки, в свою очередь, тоже играют роль в патогенезе БМИ, что подтверждается свойством ритуксимаба индуцировать ремиссию [19].

X-сцепленный ихтиоз, рецессивное кожное заболевание, сцепленное с X-хромосомой, вызывается врожденной недостаточностью стероидной сульфатазы, может сопровождаться идиопатическим НС. Предполагается, что дефицит стероидной сульфатазы приводит к увеличению накопления сульфата холестерина, что нарушает целостность межклеточных соединений гломерулярных эпителиальных клеток щелевой диафрагмы подоцитов и приводит к протеинурии и НС. Стероидная сульфатаза отвечает за конверсию сульфатированных стероидов в несulfатированные формы. Сульфатированные стероиды имеют слабую активность или неактивны, что может объяснять стероидную резистентность [20].

В недавно вышедшем наблюдательном исследовании взрослых и детей, страдающих идиопатическим НС, была продемонстрирована связь NOD-подобных цитоплазматических клеточных рецепторов, содержащих инфламмасому NLRP3, и ответ на лечение ГК. Оказалось, что 80% взрослых с низким метилированием NLRP3 были резистентны к лечению. Избыточная экспрессия и недостаточное метилирование NLRP3 приводило к расщеплению ГК-рецепторов. Таким образом, оценка активности метилирования NLRP3 может служить маркером стероидной резистентности [21].

Более 20 лет мочевого ретинолсвязывающий белок известен как индикатор поражения проксимальных трубочек нефрона. В исследовании Mastroianni et al. изучались уровни ретинолсвязывающего белка у пациентов с НС до и после 2 мес лечения ГК. Наиболее высокие уровни прогностической значимости были отмечены у пациентов, страдающих БМИ и фокальным сегментарным гломерулосклерозом. Уровень ретинолсвязывающего белка более 1,0 мг/л увеличивал риск стероидной резистентности в 30 раз по сравнению с пациентами, у которых показатель был менее 1,0 мг/л [22].

Изучение недостаточности витамина D у детей с БМИ позволило выявить потенциальный маркер стероидной резистентности. Оказалось, что дефицит витамина D возникал во многом благодаря потере носителя витамина D с мочой. В сравнительном исследовании Bennett et al. изучали уровни витамина D-связывающего белка в моче у детей с идиопатическим НС, чувствительных ($n=28$) и резистентных ($n=24$) к лечению ГК. Уровень витамина

D-связывающего белка в моче был значимо выше у стероидрезистентных пациентов. Оптимальная чувствительность (80%) и специфичность (83%) маркера была продемонстрирована при превышении витамина D-связывающего белка более 362 нг/л [23].

Одна из гипотез, объясняющая патогенез БМИ, связывает индукцию CD80 (B7-1) и дисфункцию регуляторных Т-клеток с нарушением ауторегуляторной функции подоцитов или без такового. У 55 пациентов с БМИ были изучены уровни CD80 и антигена 4 к цитотоксическим Т-лимфоцитам (CTLA-4 – cytotoxic T-lymphocyte antigen-4) в сыворотке крови, моче и в ткани почек. Оказалось, что терапия ГК при БМИ приводила к полной ремиссии только у пациентов с положительной экспрессией CD80 и отрицательной экспрессией CTLA-4 в гломерулах или высокими уровнями CD80 и низкими уровнями CTLA-4 в моче [24].

Помимо аутоиммунных механизмов, недавно было обнаружено, что белки, экспрессируемые подоцитами, также влияют на клубочковую фильтрацию при БМИ. Оказалось, что у стероидрезистентных пациентов значительно снижена иммуноэкспрессия синаптоподина – белка сократительного аппарата ножки подоцита [25].

За последние годы открыто более 30 мутаций, повинных в стероидной резистентности. Согласно данным Lovric et al., у 30% пациентов с дебютом стероидрезистентного НС до 25 лет можно обнаружить по крайней мере одну из 30 изученных мутаций (наиболее часто раннее развитие стероидной резистентности связано с моногенными мутациями). Анализ мутаций открывает множество направлений диагностики и терапевтической тактики: выделение групп пациентов со стероидной чувствительностью, рецессивных и доминантных вариантов, генетически обусловленных фенотипов, связи мутации и паттернов биопсии [26].

Китайские исследователи для прогнозирования стероидной резистентности использовали 5 биомаркеров: α_1 - и β_2 -микроглобулины, α_1 -кислый гликопротеин (орозомукоид), микроальбумин и ретинолсвязывающий белок. По результатам проспективного исследования 51 пациента, высокий уровень β_2 -микроглобулина был независимым предиктором ответа на стероидную терапию. Разработанная прогностическая шкала валидирована на когорте пациентов с БМИ, фокальным сегментарным гломерулосклерозом и мембранозной нефропатией и включила натуральный логарифм отношения β_2 -микроглобулина и креатинина [$\ln(\beta_2\text{-MG}/\text{uCr})$]; возраст; вариант патологии – БМИ или фокальный сегментарный гломерулосклероз, и обладала хорошей чувствительностью по данным ROC-анализа [27].

В настоящее время мир переживает пандемию новой коронавирусной инфекции, и этот краткий обзор не был бы полным без свежих данных о поражении почек и развитии НС у пациентов, перенесших инфекцию SARS-CoV-2. Одним из механизмов коронавирусной инфекции является проникновение вирусной РНК в клетку путем связывания с ангиотензинпревращающим ферментом 2 (АПФ-2). АПФ-2 широко представлен не только в альвеолоцитах

второго типа, но и в почках, экспрессируется в клетках, включающих в себя мезангиальные клетки, подоциты, париетальный эпителий капсулы Боумена – Шумлянского и собирательные протоки. Результаты патогистологических исследований пациентов, умерших от коронавирусной инфекции, разнообразны, представлены в том числе и БМИ, причем у одного пациента стероидрезистентная БМИ спрессировала до гломерулосклероза [28].

Описаны два пациента (индиец и афроамериканец), у которых на фоне сахарного диабета второго типа развилась подоцитопатия с НС при заболевании SARS-CoV-2. У индийца инфекция проявлялась исключительно НС вследствие БМИ. У афроамериканца НС развился спустя 4 нед от начала инфекции. Электронно-микроскопическое исследование биоптатов обоих пациентов показали тяжелую подоцитопатию – БМИ [29].

Имеются данные о рецидиве или возникновении БМИ после вакцинации мРНК вакциной (Pfizer-BioNTech). Во Франции у 34-летней женщины, страдающей стероидзависимой формой БМИ, развился рецидив. В данном случае рецидив НС возник после введения первой дозы, а протеинурия усилилась после второй дозы вакцины. Применение ГК для купирования рецидива оказалось эффективным [30]. В Израиле у 50-летнего мужчины БМИ дебютировала с НС и острого поражения почек после введения первой дозы вакцины. Применение ГК в высоких дозах также оказалось эффективным [31].

Клиническое наблюдение. Пациент Х., 1980 г.р., экстренно поступил в отделение нефрологии в конце декабря 2020 г. с жалобами на слабость, массивные отеки нижних конечностей, увеличение в объеме живота, одышку при физической нагрузке, уменьшение объема выделяемой мочи. Вышеописанные жалобы появились неделю назад после переохлаждения.

Анамнез заболевания. За год до обращения на фоне острой респираторной инфекции в анализах мочи была впервые выявлена протеинурия 3,0 г/сут, после выздоровления однократный анализ в мочи был в норме. В течение последнего года отмечалась умеренная АГ.

Анамнез жизни. В анамнезе частые ОРЗ. Инфекционные гепатиты, венерические заболевания, туберкулез отрицает. Аллергические реакции отрицает. Контакта с инфекционными больными в течение последнего месяца не было, за пределы региона не выезжал, прививок не делал. Вредных привычек не имеет. Работает постовым МВД. Наследственность неотягощена. **Объективный осмотр.** Состояние средней тяжести, обращают на себя внимание массивные отеки нижних конечностей, лица, туловища. Живот увеличен в объеме, в брюшной полости определяется жидкость. АД – 140/90 мм рт.ст.

Лабораторные данные. Общий анализ крови: без отклонений от нормы; СОЭ – 40 мм/ч. Общий анализ мочи: удельный вес – 1030; pH – слабощелочная; лейкоциты – 5–6 в поле зрения; эритроциты – отрицательно; глюкоза – отрицательно; протеинурия – 9,9–8,75 г/л; суточная протеинурия – 9,0 г/сут. Биохимический анализ крови: креатинин сыворотки крови – 83 мкмоль/л [скорость клубочковой фильтра-

ции (СКД EPI) – 116,6 мл/мин/1,73 м²]; мочевины – 8,1 ммоль/л; мочевая кислота – 343,2 мкмоль/л; калий – 4,3 ммоль/л; кальций – 2,0 ммоль/л; натрий – 142 ммоль/л; общий белок – 43,1 г/л; альбумин 16,5 – г/л; СРБ < 6 МЕ; общий холестерин – 8,7 ммоль/л. Антинуклеарные цитоплазматические антитела – отрицательно, антитела к двухспиральной ДНК – отрицательно. Анализ крови на ВИЧ, HBS-АГ – отрицательно, вирус гепатита С, реакция микропреципитации (МРП) – отрицательно.

Инструментальные данные. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек без значимых отклонений.

Пункционная диагностическая нефробиопсия. В полученной ткани 15 клубочков в одном столбике и 16 в другом. Для световой гистологии произведено окрашивание гематоксилин-эозином (ГЭ), ШИК, PASM, Массон, Судан. Для иммунофлуоресценции производилось окрашивание на IgA, IgG, IgM, C1Q, фибриноген, каппа, лямбда, С3; микроскопия клубочков: поражения не выявлено. При большом увеличении хорошо просматриваются эндотелиальные, мезангиальные, эпителиальные клетки; гломерулярная базальная мембрана, боуменово пространство и петли капилляров клубочков выглядят нормально. Стенки капилляров клубочков не утолщены. Гломерулярная базальная мембрана имеет нормальную толщину, без существенных пролиферативных изменений в клубочках. Мезангиальный матрикс при ШИК-окрашивании имеет нормальные размеры.

Иммуногистохимическое исследование почки. Обнаружены иммунные отложения, включая IgA, IgM, C1Q, фибриноген. Белки каппа, лямбда достоверно не обнаруживаются. Обнаруживаются отложения IgG линейного характера, иммунные отложения С3 по петлям капилляров, зернисто. **Микроскопия сосудов.** Существенных нарушений в сосудах не обнаружено. Межканальцевые пространства и каналцы не изменены. При окраске на ГЭ интерстиций без видимых изменений. При окраске Суданом обнаруживается большое количество капель жира в проксимальных каналцах, липоидный нефроз. **Заключение по клубочкам:** нельзя исключить мембранозный гломерулонефрит из-за отложений IgG и С3, однако на световой микроскопии данных о мембранозном гломерулонефрите нет. **Заключение по тубулоинтерстициальной составляющей:** липоидный нефроз. **Заключение по сосудистой составляющей:** внеклубочковая сосудистая патология не выявлена. **Заключение:** болезнь минимальных изменений.

Заключительный клинический диагноз: N04.0, БМИ, рецидив. Нефротический синдром тяжелой степени. Хроническая болезнь почек. С2. А3. Состояние после диагностической нефробиопсии. Хронический гастрит. Артериальная гипертензия 1-й степени. Гиперхолестеринемия.

Лечение: циклофосфамид 1,0 г в/в капельно однократно, метипред 32 мг в сут, спиронолактон 100 мг внутрь утром, фуросемид 40 мг в/в 1 раз в день в течение 7 дней, периндоприл, статины, ингибиторы протонной помпы в средних терапевтических

дозах. В течение 3 нед на фоне терапии произошло снижение уровня белка в моче до 4,7 г/л. Выписан с улучшением на амбулаторное лечение.

Рекомендации при выписке: диета – калорийность 2000–2500 ккал/сут, ограничение соли до 5–6 г/сут, белок в повышенном количестве – 1,5–2,0 г/кг/сут (мясо/рыба 150–200 г/сут, включать яйца, творог, сыры); ограничить животные жиры. Ведение дневника самоконтроля АД (достижение целевого уровня менее 140/90 мм рт.ст.). Избегать переохлаждений, санация хронических очагов инфекций. Метилпреднизолон 48 мг в день внутрь; аторвастатин 10 мг в сут; спиронолактон 100 мг внутрь утром; омега-3 20 мг внутрь 2 раза в сут; витаминный комплекс с содержанием кальция и витамина D, ацетилсалициловая кислота 100 мг вечером внутрь.

С 04.02.2021 г. по 10.03.2021 г. проходил обследование и лечение в ФКУЗ «Медико-санитарная часть МВД РФ по Республике Татарстан». Проведено лечение: циклофосфамид 1,0 г в/в капельно однократно, метипред 8 таблеток в сут, спиронолактон 100 мг внутрь утром, пантопрозол, розувастатин, периндоприл. Далее в качестве поддерживающей терапии получал метипред 6 таблеток в сут – 24 мг, спиронолактон 100 мг в сут, омега-3 20 мг 2 раза в сут, витаминный комплекс с содержанием кальция и витамина D.

С 17.03.2021 г. по 27.03.2021 г. госпитализирован в клинику № 2 ВЦЭРМ (г. Санкт-Петербург) для обследования и лечения. Диагноз: болезнь минимальных изменений. Нефротический синдром. АГ 1-й степени. Хронический поверхностный антральный гастрит, ремиссия. Дуоденогастральный рефлюкс. Полип желчного пузыря. Лечение: метилпреднизолон 24 мг в сут, ацетилсалициловая кислота, спиронолактон, клопидогрел, омега-3, периндоприл, розувастатин. Рекомендовано: метипред 24 мг в сут; снижение дозы после стабилизации клинико-лабораторных показателей; спиронолактон, омега-3, витамин D, периндоприл, клопидогрел, омега-3-жирные кислоты, продолжить терапию циклофосфамидом 1,0 г в мес.

Апрель, май 2021. Пациент ежемесячно (1 раз в мес) госпитализировался для проведения пульс-терапии циклофосфамидом. Принимает метипред 24 мг с увеличением дозы в апреле до 32 мг, спиронолактон, омега-3, аторвастатин, периндоприл. Ацетилсалициловая кислота отменена из-за кровотечения из носа. Показатели функции печени: АЛТ – 34 Ед/л, АСТ – 17 Ед/л. После второй госпитализации доза метипреда увеличена до 32 мг (8 таблеток). К лечению добавлены тиоктовая кислота в/в капельно и фосфоглив. Рекомендовано продолжить метипред 32 мг, спиронолактон, пантопрозол, периндоприл, розувастатин, фосфоглив. Динамика основных показателей при течении заболевания пациента X указана в таблице.

Первые признаки заболевания почек у пациента проявились в начале 2019 г., когда на фоне ОРВИ обнаружилась протеинурия 3,0 г/л, которая отсутствовала в повторных анализах мочи без лечения (диагноз не был установлен и лечение ГК не прово-

Динамика основных показателей заболевания пациента X
Dynamics of the main indices in patient X

Показатель	Январь	Февраль	Март	Апрель	Май
Суточная протеинурия, г/л	9,0	> 3,0	3,76	4,1	1,2
Креатинин, мкмоль/л	83,0	79,0	71	70	99
Мочевина, ммоль/л	8,1	5,2	6,2	6,1	4,8
СКФ (СКД EPI), мл/мин/1,73 м ²	116,6	92	111	111	81
Альбумин, г/л	15	30	27,7	31	34
Натрий, ммоль/л	142	140	140,25	–	–
Отечный синдром	+++	++	+	+	+
Пульс-терапия циклофосфамидом в/в, мг	–	1000	1000	1000	500
Доза метипреда, мг	32	32	24	32	32

дилось). Очевидно, что триггером поражения почек явилась респираторная инфекция, а ремиссия наступила без лечения. Спустя год пациент был госпитализирован с НС, результат исследования нефробиоптата соответствовал БМИ. Манифестация заболевания была типичной для БМИ: внезапные генерализованные отеки, протеинурия, гиперхолестеринемия, положительный эффект применения ГК. Через 4 нед ГК-терапии состояние пациента улучшилось, уменьшилась вдвое протеинурия; однако через 8 нед протеинурия вновь возросла, сохранялись отеки и протеинурия (см. таблицу). Учитывая рецидив заболевания, а также медленную клинико-лабораторную динамику симптомов в течение 4 нед начата пульс-терапия циклофосфамидом 1,0 г/мес. Через 16 нед при положительной динамике сохраняется пастозность нижних конечностей, протеинурия, т.е. достигнута неполная ремиссия БМИ. В настоящее время пациент продолжает терапию, данный случай мы рассматриваем как рецидив БМИ, стероидрезистентный, с достижением неполной ремиссии при применении комбинированной иммуносупрессивной терапии, в связи с чем рассматриваем альтернативные лекарственные препараты иммуносупрессивного действия.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Пациент разрешил публикацию клинического случая в журнале, при условии скрытия данных, способных раскрыть его личность.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и прогнозу болезни минимальных изменений у взрослых / Общероссийская общественная организация Научное общество нефрологов России (НОНР). Утверждено на заседании Президиума Правления НОНР 13 марта 2014 г. – URL: <http://nonr.ru/wp-content/uploads/2013/11/клинические-рекомендации-по-диагностике-лечению-и-прогнозу-болезни-минимальных-изменений-у-взрослых-.pdf> (дата обращения: 26.06.21).

2. Смирнов, А.В. Болезнь минимальных изменений у взрослых / А.В. Смирнов, И.И. Трофименко, В.Г. Сиповский // Нефрология. – 2013. – Т. 17, № 6. – С.9–36.
3. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и прогнозу болезни минимальных изменений у взрослых / А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, В.Г. Сиповский [и др.] // Нефрология. – 2014. – Т. 18, № 4. – С.68–92.
4. Minimal Change Disease / M. Vivarelli, L. Massella, B. Ruggiero [et al.] // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2017. – Vol. 12, № 2. – P.332–345. – DOI:10.2215/CJN.05000516.
5. Long-term outcome of biopsy-proven minimal change nephropathy in Chinese adults / C.C. Szeto, F.M. Lai, K.M. Chow [et al.] // Am. J. Kidney Dis. – 2015. – Vol. 65, № 5. – P. 10–718. – DOI: 10.1053/j.ajkd.2014.09.022. Epub 2014 Oct 30. PMID: 25465164.
6. Mak, S.K. Long-term outcome of adult-onset minimal-change nephropathy / S.K. Mak, C.D. Short, N.P. Mallick // Nephrol. Dial. Transplant. – 1996. – Vol. 11, № 11. – P.2192–2201. – DOI: 10.1093/oxfordjournals.ndt.a027136. PMID: 8941578.
7. Adult minimal-change disease: observational data from a UK centre on patient characteristics, therapies, and outcomes / A. Fenton, S.W. Smith, P. Hewins [et al.] // BMC Nephrol. – 2018. – Vol. 19, № 1. – P.207. – DOI:10.1186/s12882-018-0999-x.
8. Peritubular capillary flow determines tubulointerstitial disease in idiopathic nephrotic syndrome / N. Futrakul, S. Yenrudi, R. Sensirivatana [et al.] // Ren. Fail. – 2000. – Vol. 22, № 3. – P.329–335. – DOI: 10.1081/jdi-100100876. PMID: 10843243.
9. Adult minimal-change disease: clinical characteristics, treatment, and outcomes / M. Waldman, R.J. Crew, A. Valeri [et al.] // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2007. – Vol. 2, № 3. – P.445–453. – DOI: 10.2215/CJN.03531006. Epub 2007 Apr 11. PMID: 17699450.
10. The Clinical Course of Minimal Change Nephrotic Syndrome With Onset in Adulthood or Late Adolescence: A Case Series / R.J. Maas, J.K. Deegens, J.R. Beukhof [et al.] // Am. J. Kidney Dis. – 2017. – Vol. 69, № 5. – P.637–646. – DOI: 10.1053/j.ajkd.2016.10.032. Epub 2017 Jan 12. PMID: 28089478.
11. Short-Term Steroid Regimen for Adult Steroid-Sensitive Minimal Change Disease / T. Ozeki, T. Katsuno, H. Hayashi [et al.] // Am. J. Nephrol. – 2019. – Vol. 49, № 1. – P.54–63. – DOI: 10.1159/000495352. Epub 2018 Dec 17. PMID: 30557879.
12. Treatment patterns and steroid dose for adult minimal change disease relapses: A retrospective cohort study / T. Ozeki, M. Ando, M. Yamaguchi [et al.] PLoS One. – 2018. – Vol. 13, № 6. – P.e0199228. – DOI: 10.1371/journal.pone.0199228. PMID: 29912938; PMCID: PMC6005527.
13. Low-dose corticosteroid and mycophenolate for primary treatment of minimal change disease / M.K.M. Ma,

- D.Y.H. Yap, C.L. Li [et al.] // QJM. – 2020. – Vol. 113, № 6. – P.399–403. – DOI: 10.1093/qjmed/hcz297. PMID: 31769845.
14. Hogan, J. The Treatment of Minimal Change Disease in Adults / J. Hogan, J. Radhakrishnan // JASN – 2013. – Vol. 24, № 5. – P.702–711. – DOI: 10.1681/ASN.2012070734.
 15. History of Nephrotic Syndrome and Evolution of its Treatment / A. Pal, F. Kaskel // Front Pediatr. – 2016. – Vol. 4, № 56. – DOI:10.3389/fped.2016.00056.
 16. Acquired Resistance to Corticotropin Therapy in Nephrotic Syndrome: Role of De Novo Neutralizing Antibody / P. Wang, Y. Zhang, Y. Wang [et al.] // Pediatrics. – 2017. – Vol. 140, № 1. – P.e20162169. – DOI: 10.1542/peds.2016-2169. PMID: 28642375; PMCID: PMC5495526.
 17. Comparison of treatment options in adults with frequently relapsing or steroid-dependent minimal change disease / C. Heybeli, S.B. Erickson, F.C. Fervenza [et al.] Nephrol Dial Transplant. – 2020. – Vol. 12. – P.gfaa133. – DOI: 10.1093/ndt/gfaa133. Epub ahead of print. PMID: 32918483.
 18. Apheresis Therapy for Steroid-Resistant Idiopathic Nephrotic Syndrome: Report on a Case Series / B.H. Naciri, T. Jouve, J. Noble [et al.] // Case Rep. Nephrol. – 2019. – Vol. 9. – P.7304786. – DOI: 10.1155/2019/7304786. PMID: 31687235; PMCID: PMC6803719.
 19. Saleem, M.A. Cell biology and genetics of minimal change disease / M.A. Saleem, Y. Kobayashi // F1000 Res. – 2016. – Vol. 5. – DOI: 10.12688/f1000research.7300.1
 20. Steroid-resistant nephrotic syndrome associated with steroid sulfatase deficiency-x-linked recessive ichthyosis: a case report and review of literature / K. Mishra, V.V. Batra, S. Basu [et al.] // Eur. J. Pediatr. – 2012. – Vol. 171, № 5. – P.847–850. – DOI: 10.1007/s00431-012-1712-x. Epub 2012 Mar 15. PMID: 22419362.
 21. Hypomethylation of NLRP3 gene promoter discriminates glucocorticoid-resistant from glucocorticoid-sensitive idiopathic nephrotic syndrome patients / M. Lucafò, S. Granata, E.J. Bonten [et al.] // Clin. Transl. Sci. – 2021. – Vol. 14, № 3. – P.964–975. – DOI: 10.1111/cts.12961. Epub 2021 Jan 25. PMID: 33382913; PMCID: PMC8212736.
 22. Urinary retinol-binding protein as a prognostic marker in the treatment of nephrotic syndrome / K.G. Mastroianni, S.K. Nishida, M.S. Silva [et al.] // Nephron. – 2000. – Vol. 86, № 2. – P.109–114. – DOI: 10.1159/000045727. PMID: 11014978.
 23. Urinary Vitamin D-Binding Protein as a Biomarker of Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome / M.R. Bennett, A. Pordal, C. Haffner [et al.] // Biomark Insights. – 2016. – Vol. 13, № 11. – P.1–6. – DOI: 10.4137/BMI.S31633. PMID: 26792978; PMCID: PMC4712977.
 24. CD80 and CTLA-4 as diagnostic and prognostic markers in adult-onset minimal change disease: a retrospective study / B. Zhao, H. Han, J. Zhen [et al.] // Peer J. – 2018. – Vol. 3, № 6. – P.e5400. – DOI: 10.7717/peerj.5400. PMID: 30083478; PMCID: PMC6078067.
 25. Wagrowska-Danilewicz, M. Synaptopodin immun-expression in steroid-responsive and steroid-resistant minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis / M. Wagrowska-Danilewicz, M. Danilewicz // Nefrologia. – 2007. – Vol. 27, № 6. – P.710–715. – PMID: 18336100.
 26. Genetic testing in steroid-resistant nephrotic syndrome: when and how? / S. Lovric, S. Ashraf, W. Tan [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2016. – Vol. 31, № 11. – P.1802–1813. – DOI: 10.1093/ndt/gfv355. Epub 2015 Oct 27. PMID: 26507970; PMCID: PMC6367944.
 27. New risk score for predicting steroid resistance in patients with focal segmental glomerulosclerosis or minimal change disease / Q. Weng, Q. Zhou, J. Tong [et al.] // Clin. Proteomics. – 2020. – Vol. 17. – P.18. – DOI: 10.1186/s12014-020-09282-x. PMID: 32514258; PMCID: PMC7257237.
 28. Renal Morphology in Coronavirus Disease: A Literature Review / P. de Oliveira, K. Cunha, P. Neves [et al.] // Medicina (Kaunas). – 2021. – Vol. 57, № 3. – P.258. – DOI:10.3390/medicina57030258.
 29. Spectrum of podocytopathies in new-onset nephrotic syndrome following COVID-19 disease: a report of 2 cases / R.K. Gupta, R. Bhargava, A.A. Shaikat [et al.] // BMC Nephrol. – 2020. – Vol. 21. – P.326. – DOI: org/10.1186/s12882-020-01970-y.
 30. Minimal change disease relapse following SARS-CoV-2 mRNA vaccine [published online ahead of print, 2021 May 5] / D. Kervella, L. Jacquemont, A. Chapelet-Debout [et al.] // Kidney Int. – 2021. – S0085-2538(21)00478-6. – DOI:10.1016/j.kint.2021.04.033.
 31. Minimal Change Disease Following the Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine [published online ahead of print, 2021 Apr 8] / L. Lebedev, M. Sapojnikov, A. Wechsler [et al.] // Am. J. Kidney Dis. – 2021. – S0272-6386(21)00509-6. – DOI: 10.1053/j.ajkd.2021.03.010.

REFERENCES

1. Klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike, lecheniyu i prognozu bolezni minimal'nykh izmeneniy u vzroslykh Razrabotchik: Obshcherossiyskaya obshchestvennaya organizatsiya Nauchnoye obshchestvo nefrologov Rossii (NONR); Uтверждено на заседании Президиума Правления NONR 13 марта 2014 г. [Clinical practice guidelines for diagnosis, treatment, and prognosis of the minimal change disease in adults; Developer: All-Russian public organization Scientific Society of Nephrologists of Russia (NONR); Approved at the meeting of the Presidium of the Board of the NNR on March 13, 2014]. 2014. <http://nonr.ru/wp-content/uploads/2013/11/KLINICHESKIYE-REKOMENDATSII-PO-DIAGNOSTIKE-LECHENIYU-I-PROGNOZU-BOLEZNI-MINIMAL'NYKH-IZMENENIY-U-VZROSLYKH-.pdf>
2. Smirnov AV, Trofimenko II, Sipovskiy VG Bolezn' minimal'nykh izmeneniy u vzroslykh [Minimal change disease in adults]. Nefrologiya [Russian Nephrology, Saint-Petersburg]. 2013;17(6):9-36. DOI: 10.24884/1561-6274-2013-17-6-9-36.
3. Smirnov AV, Dobronravov VA, Sipovskij VG, Trofimenko II, Pirozhkov IA, Kayukov IG, Lebedev KI Klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike, lecheniyu i prognozu bolezni minimal'nykh izmeneniy u vzroslykh [Clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and prognosis of the minimal change disease in adults]. Nefrologiya [Russian Nephrology, Saint-Petersburg]. 2014; 18 (4): 68-92.
4. Vivarelli M, Massella L, Ruggiero B, Emma F. Minimal Change Disease. Clin J Am Soc Nephrol. 2017; 12 (2): 332-345. DOI:10.2215/CJN.05000516.
5. Szeto CC, Lai FM, Chow KM, Kwan BC, Kwong VW, Leung CB, Li PK. Long-term outcome of biopsy-proven minimal change nephropathy in Chinese adults. Am J Kidney Dis. 2015; 65 (5): 710-718. DOI: 10.1053/j.ajkd.2014.09.022.
6. Mak SK, Short CD, Mallick NP. Long-term outcome of adult-onset minimal-change nephropathy. Nephrol Dial Transplant. 1996; 11 (11): 2192-201. DOI: 10.1093/oxfordjournals.ndt.a027136.
7. Fenton A, Smith SW, Hewins P. Adult minimal-change disease: observational data from a UK centre on patient characteristics, therapies, and outcomes. BMC Nephrol. 2018; 19 (1): 207. DOI: 10.1186/s12882-018-0999-x
8. Futrakul N, Yenrudi S, Sensirivatana R, Watana D, Laohapaibul A, Watanapenphaibul K, Kingwatanakul

- P, Futrakul P, Futrakul S. Peritubular capillary flow determines tubulointerstitial disease in idiopathic nephrotic syndrome. *Ren Fail.* 2000; 22 (3): 329-335. DOI: 10.1081/jdi-100100876.
9. Waldman M, Crew RJ, Valeri A, Busch J, Stokes B, Markowitz G, D'Agati V, Appel G. Adult minimal-change disease: clinical characteristics, treatment, and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007; 2 (3): 445-453. DOI: 10.2215/CJN.03531006.
 10. Maas RJ, Deegens JK, Beukhof JR, Reichert LJ, Ten Dam MA, Beutler JJ, van den Wall Bake AWL, Rensma PL, Konings CJ, Geerse DA, Feith GW, Van Kuijk WH, Wetzel JF. The Clinical Course of Minimal Change Nephrotic Syndrome With Onset in Adulthood or Late Adolescence: A Case Series. *Am J Kidney Dis.* 2017; 69 (5): 637-646. DOI: 10.1053/j.ajkd.2016.10.032.
 11. Ozeki T, Katsuno T, Hayashi H, Kato S, Yasuda Y, Ando M, Tsuboi N, Hagiwara D, Arima H, Maruyama S. Short-Term Steroid Regimen for Adult Steroid-Sensitive Minimal Change Disease. *Am J Nephrol.* 2019; 49 (1): 54-63. DOI: 10.1159/000495352.
 12. Ozeki T, Ando M, Yamaguchi M, Katsuno T, Kato S, Yasuda Y, Tsuboi N, Maruyama S. Treatment patterns and steroid dose for adult minimal change disease relapses: A retrospective cohort study. *PLoS One.* 2018; 13 (6): e0199228. doi: 10.1371/journal.pone.0199228.
 13. Ma MKM, Yap DYH, Li CL, Mok MMY, Chan GCW, Kwan LPY, Lai KN, Tang SCW. Low-dose corticosteroid and mycophenolate for primary treatment of minimal change disease. *QJM.* 2020; 113 (6): 399-403. DOI: 10.1093/qjmed/hcz297.
 14. The Treatment of Minimal Change Disease in Adults Jonathan Hogan, Jai Radhakrishnan *JASN.* 2013; 24 (5): 702-711. DOI: 10.1681/ASN.2012070734
 15. Pal A, Kaskel F. History of Nephrotic Syndrome and Evolution of its Treatment. *Front Pediatr.* 2016; 4: 56. DOI: 10.3389/fped.2016.00056
 16. Wang P, Zhang Y, Wang Y, Brem AS, Liu Z, Gong R. Acquired Resistance to Corticotropin Therapy in Nephrotic Syndrome: Role of De Novo Neutralizing Antibody. *Pediatrics.* 2017; 140 (1): e20162169. DOI: 10.1542/peds.2016-2169.
 17. Heybeli C, Erickson SB, Fervenza FC, Hogan MC, Zand L, Leung N. Comparison of treatment options in adults with frequently relapsing or steroid-dependent minimal change disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2020; gfaa133. DOI: 10.1093/ndt/gfaa133.
 18. Naciri Bennani H, Jouve T, Noble J, Rostaing L, Malvezzi P, Tetaz R. Apheresis Therapy for Steroid-Resistant Idiopathic Nephrotic Syndrome: Report on a Case Series. *Case Rep Nephrol.* 2019; 2019: 7304786. DOI: 10.1155/2019/7304786.
 19. Saleem MA, Kobayashi Y. Cell biology and genetics of minimal change disease. *F1000Res.* 2016; 5: F1000 Faculty Rev-412. DOI: 10.12688/f1000research.7300.1
 20. Mishra K, Batra VV, Basu S, Rath B, Saxena R. Steroid-resistant nephrotic syndrome associated with steroid sulfatase deficiency-x-linked recessive ichthyosis: a case report and review of literature. *Eur J Pediatr.* 2012; 171 (5): 847-850. DOI: 10.1007/s00431-012-1712-x.
 21. Lucafò M, Granata S, Bonten EJ, McCorkle R, Stocco G, Caletti C, Selvestrel D, Cozzarolo A, Zou C, Cuzzoni E, Pasini A, Montini G, Gambaro G, Decorti G, Evans W, Zaza G. Hypomethylation of NLRP3 gene promoter discriminates glucocorticoid-resistant from glucocorticoid-sensitive idiopathic nephrotic syndrome patients. *Clin Transl Sci.* 2021; 14 (3): 964-975. DOI: 10.1111/cts.12961.
 22. Mastroianni Kirsztajn G, Nishida SK, Silva MS, Ajzen H, Pereira AB. Urinary retinol-binding protein as a prognostic marker in the treatment of nephrotic syndrome. *Nephron.* 2000; 86 (2): 109-114. DOI: 10.1159/000045727.
 23. Bennett MR, Pordal A, Haffner C, Pleasant L, Ma Q, Devarajan P. Urinary Vitamin D-Binding Protein as a Biomarker of Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. *Biomark Insights.* 2016; 11: 1-6. DOI: 10.4137/BMI.S31633.
 24. Zhao B, Han H, Zhen J, Yang X, Shang J, Xu L, Wang R. CD80 and CTLA-4 as diagnostic and prognostic markers in adult-onset minimal change disease: a retrospective study. *Peer J.* 2018; 6: e5400. DOI: 10.7717/peerj.5400.
 25. Wagrowska-Danilewicz M, Danilewicz M. Synaptopodin immunoeexpression in steroid-responsive and steroid-resistant minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis. *Nefrologia.* 2007; 27 (6): 710-715.
 26. Lovric S, Ashraf S, Tan W, Hildebrandt F. Genetic testing in steroid-resistant nephrotic syndrome: when and how? *Nephrol Dial Transplant.* 2016; 31 (11): 1802-1813. DOI: 10.1093/ndt/gfv355
 27. Weng Q, Zhou Q, Tong J, Jin Y, Liu Y, Yu X, Pan X, Ren H, Wang W, Xie J, Chen N. New risk score for predicting steroid resistance in patients with focal segmental glomerulosclerosis or minimal change disease. *Clin Proteomics.* 2020; 17: 18. DOI: 10.1186/s12014-020-09282-x
 28. de Oliveira P, Cunha K, Neves P, et al. Renal Morphology in Coronavirus Disease: A Literature Review. *Medicina (Kaunas).* 2021; 57 (3): 258. DOI: 10.3390/medicina57030258
 29. Gupta RK, Bhargava R, Shaikat AA, et al. Spectrum of podocytopathies in new-onset nephrotic syndrome following COVID-19 disease: a report of 2 cases. *BMC Nephrol.* 2020; 21: 326. DOI: 10.1186/s12882-020-01970-y
 30. Kervella D, Jacquemont L, Chapelet-Debout A, Deltombe C, Ville S. Minimal change disease relapse following SARS-CoV-2 mRNA vaccine. *Kidney Int.* 2021; S0085-2538(21)00478-6. DOI: 10.1016/j.kint.2021.04.033
 31. Lebedev L, Sapojnikov M, Wechsler A, et al. Minimal Change Disease Following the Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine. *Am J Kidney Dis.* 2021; S0272-6386(21)00509-6. DOI: 10.1053/j.ajkd.2021.03.010