

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ СТЕРОИДРЕЗИСТЕНТНОГО НЕФРОТИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ ТАКРОЛИМУСОМ

Хамзаев К.А., Шарипов А.М.

Ташкентский педиатрический медицинский институт.

✓ Резюме,

Выполнен анализ 16 детей, получивших такролимус при лечении стероидрезистентного нефротического синдрома. Основным показанием к назначению такролимуса были стероидная резистентность и стероидная зависимость ($n=15$) и серьезные побочные эффекты от других видов терапии ($n=1$). Средний период наблюдения составил 6,5 месяцев (диапазон 2,5-18 месяцев). 13 пациентов (81%) вошли в полную ремиссию в среднем через 2 месяца (диапазон 0,5-5,5 месяцев) приема такролимуса, причем у 3 пациентов во время лечения произошли рецидивы. 3 пациентов не ответили на лечение с такролимусом: из них у 2 были частичные ремиссии (13%) и 1 не ответил. Побочные эффекты включали анемию ($n=1$), судороги ($n=1$), ухудшение или новое начало артериальной гипертензии ($n=5$) и сепсис ($n=1$). К концу исследования все пациенты оставались на такролимусе. Такролимус является эффективным, хорошо переносимым препаратом для лечения резистентных форм нефротического синдрома у детей, с полной ремиссией 81% и частичной ремиссией 13% (всего 94%).

Ключевые слова. Стероидрезистентный нефротический синдром, такролимус, протеинурия, преднизолон.

БОЛАЛАРДА СТЕРОИДГА РЕЗИСТЕНТ НЕФРОТИК СИНДРОМНИ ДАВОЛАШДА ТАКРОЛИМУСНИ САМАРАДОРЛИГИ

Хамзаев К.А., Шарипов А.М.

Тошкент педиатрия тиббиёт институти.

✓ Резюме,

Стероидга резистент нефротик синдромни даволашда такролимус қабул қилган 16 та бола таҳлил қилинди. Такролимусни қўллашга асосий кўрсатма бўлиб стероидга резистентлик, стероидга боғлиқлик ($n=15$) ва бошқа даволаш усуллариинг жиддий ножўя таъсирлари бўлди ($n=1$). Беморларни кузатишни ўртача давомийлиги 6,5 ойни ташкил этди (диапазон 2,5-18 ойлар). 13 та беморда (81%) такролимус қабул қилгандан ўртача 2 ойдан кейин ремиссия бошланди (диапазон 0,5-5,5 ой), 3 та беморда даволаш чоғида рецидив юз берди. 3 та беморда такролимус билан даволашдан самара бўлмади: улардан 2 тасида тез қайталашлар (13%) ва 1 тасида натижа бўлмади. Такролимусни ножўя таъсири анемия ($n=1$), тутқаноқлар ($n=1$), артериал гипертензияни оғирлашуви ($n=5$) ва сепсис ($n=1$) тарзида намоён бўлди. Текшириш натижасида барча беморлар такролимус қабул қилишни давом эттиришди. Такролимус болаларда стероидга резистент нефротик синдромда 81% беморларда тўлиқ ремиссияга ва 13% да қисман ремиссияга эришишга имкон берди (жами 94%).

Калит сўзлар. Стероидга резистент нефротик синдром, такролимус, протеинурия, преднизолон.

EFFICACY OF TREATMENT OF STEROID-RESISTANT NEPHROTIC SYNDROME IN CHILDREN WITH TACROLIMUS

Khamzaev K., Sharipov A.

Tashkent Pediatric Medical Institute.

✓ Resume,

The analysis of 16 children who received tacrolimus in the treatment of steroid-resistant nephrotic syndrome was performed. The main indications for treatment with tacrolimus were steroid resistance and steroid dependence ($n=15$) and serious side effects from other therapies ($n=1$). The average follow-up period was 6.5 months (range 2.5-18 months). 13 patients (81%) entered complete remission after an average of 2 months (range 0.5-5.5 months) of tacrolimus administration, with 3 patients relapsing during treatment. 3 patients did not respond to treatment with tacrolimus: of these, 2 had partial remissions (13%) and 1 did not respond. Side effects included anemia ($n=1$), seizures ($n=1$), worsening of hypertension ($n=5$), and sepsis ($n=1$). By the end of the study, all patients remained on tacrolimus. Tacrolimus is an effective, well-tolerated drug for the treatment of resistant forms of nephrotic syndrome in children, with total remission of 81% and partial remission of 13% (total 94%).

Keywords. Steroid-resistant nephrotic syndrome, tacrolimus, proteinuria, prednisone.

Актуальность

Резистентные к стероидам нефротический синдром (часто с наличием фокально сегментарного гломерулосклероза - ФСГС при исследовании биоптата почки) является наиболее распространенным фор-

мой первичного нефротического синдрома у детей, приводящее к развитию почечной недостаточности [1, 2, 3, 4]. По данным литературы общее число случаев ФСГС у детей в последние годы увеличивается, хотя абсолютное число случаев первичного нефротического синдрома не изменилось [5]. Несмотря на много-

летние исследования, патофизиология и стратегии лечения первичного нефротического синдрома с стероидной резистентностью остаются не решенными. Для лечения стероидрезистентного нефротического синдрома применяли преднизолон, левамизол, циклоспорин, внутривенный метилпреднизолон в пульсовых дозах, алкилирующие агенты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, плазмаферез и, в последнее время, микофенолат мофетил [2, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19]. Однако успех в виде достижения ремиссии достигал лишь у 60% больных детей, при этом в применении большинство методов лечения эффективность составил менее 50%. Кроме того, авторы подчеркивают, что, если ремиссия не достигнута, и протеинурия продолжается, прогноз неблагоприятный и связан с высокой частотой прогрессирования почечной недостаточности [11, 20, 21, 22, 23]. Такролимус – это макролидный антибиотик, обладающий относительно селективным ингибирующим действием на CD4 хелперные клетки. Он отличается от циклоспорина тем, что является более мощным в подавлении цитокинов и, следовательно, потенциально более мощным в подавлении фактора "проницаемости", ответственного за ФСГС [24]. Первое пилотное испытание такролимуса в стероидрезистентном нефротическом синдроме проведено McCauley et al. [25], у семи пациентов (из которых четыре были детьми), в этом исследовании все пациенты положительно реагировали на лечение такролимусом, несмотря на резистентность к предшествующим препаратам [25, 26]. С тех пор было опубликовано еще три публикации об успешном лечении стероидрезистентного нефротического синдрома такролимусом, в двух из которых участвовали дети [27, 28, 29]. Большинство этих исследования были от единичного до небольших сообщений о случаях заболевания, причем при самой большой серии исследования сообщили о частоте ремиссии 75% у 25 взрослых пациентов [27]. Основываясь на результате этих исследований и отчаянии, с которым сталкиваются эти пациенты дети и их родители, когда терапия традиционная терапия терпит неудачу, мы поставили нашей целью применять такролимус стероидрезистентном нефротическом синдроме у детей. Не было рандомизированных контролируемых исследований у детей, сравнивающих такролимус с другими иммуносупрессивными терапиями, и мало известно о долгосрочных побочных эффектах и долгосрочной эффективности этого препарата в сложных случаях нефротического синдрома у детей.

Цель исследования было некоммерческая научно-обоснованная исследования эффективности лечения стероидрезистентного нефротического синдрома у детей такролимусом

Материал и методы

Мы обследовали 16 детей в период с 2014 года по 2019 года с стероидрезистентным нефротическим синдромом такролимусом. Показанием для назначения такролимуса включали: резистентность или зависимость от стероидов, от других методов иммуносупрессивного лечения (определяемые как наличие протеинурии нефротического характера после 3 месяцев лечения), наличие невыносимых серьезных эффектов стероидов или иммунодепрессантов (такие как диа-

бет, неконтролируемая гипертензия, гиперплазия десен требующая гингивэктомии). До начала приема такролимуса все пациенты первоначально получали преднизолон в дозе 2 мг/кг в сутки. Другие формы иммуносупрессивной терапии, которые были опробованы без успеха, включали циклоспорин, алкилирующие агенты, внутривенный метилпреднизолон, микофенолат мофетил и левамизол [9]. Ингибиторы АПФ были методом выбора для лечения ассоциированной гипертензии, а также использовались для помощи в снижении протеинурии. Все биопсии почек выполнялись с помощью биопсийных игл 18 калибра по чрескожному пути под ультразвуковым контролем. Все образцы почечной ткани были отправлены на исследования под световым микроскопом, иммунофлуоресцентной и электронной микроскопией. Диагнозы болезни минимальных изменений почек, фокально-сегментарного гломерулонефрита (ФСГС) и IgA – нефропатии ставились морфологом в соответствии со стандартными гистологическими классификациями. Нефротический синдром определяли как синдром, включающий гипоальбуминемию (<30 г/л), гиперлипидемию (холестерин $>$ больше верхней границы нормы для возраста), отек и протеинурию [соотношение белка и креатинина в моче (Pr/Cr) >200 мг/ммоль]. Стероидная резистентность определялась как отсутствие клинического ответа после 6 недель ежедневного приема стероидов в дозе 60 мг/м² в сутки (максимальная доза 60 мг/сут) [30]. Стероидная зависимость определялась как два последовательных рецидива во время отмены стероидной терапии или в течение 14 дней после прекращения лечения [30]. Резистентность к лечению определялась как отсутствие клинического ответа после 3-месячной пробы назначенного препарата. Рецидив определялся как белок в моче методом dipstick $> 3+$ без предшествующей протеинурии и с клиническими признаками отека или $> 2+$ протеинурии в течение 3х дней [30]. Полная ремиссия нефротического синдрома определялась как нормальное соотношение Pr/Cr в разовой моче (2-20 мг/ммоль) и/или отсутствие белка в моче методом dipstick в течение 3 дней или более [30]. Частичная ремиссия определялась как отношение Pr/Cr в разовой моче между 20 и 200 мг/ммоль. Протеинурию нефротического диапазона определяли как отношение Pr/Cr мочи >200 мг/ммоль в разовой моче и/или 24-часовой белок мочи $>3,5$ г / 1,73 м² в сутки.

Артериальная гипертензия определялась как систолическое артериальное давление или диастолическое артериальное давление, превышающее 95-й перцентиль для возраста и пола, измеренное по крайней мере в трех отдельных случаях [31]. Клиренс креатинина рассчитывали по формуле Шварца [32].

Такролимус применяли в дозе 0,1 мг/кг в сутки, разделенной на две дозы с интервалом 12 часов. Целевой уровень такролимуса в крови составил 5,0-10,0 нг/л [27, 28, 29]. Все предыдущие иммунодепрессанты (за исключением преднизолона) были прекращены до начала приема такролимуса. Для пациентов, которые применяли стероиды в начале приема такролимуса, доза стероидов была снижена, при уменьшении экскреции белка с мочой. Для пациентов, которые достигли полную ремиссию нефротического синдрома стероиды были отменены за 1 до 3 месяцев. Для пациентов в частичной ремиссии, доза стероидов медленно были медленно снижены за период 3-6 меся-

цев и продолжалось в допустимой низкой дозе. Пациенты, которые рецидивировали во время приема такролимуса, получали стандартную дозу преднизона (60 мг/м²) до достижения ремиссии с последующим постепенным снижением в течение 2 месяцев.

Первоначально осмотры были еженедельно в течение первых 4 недель, а затем ежемесячно. Через 1 неделю после начала приема такролимуса в крови измеряли уровни такролимуса, креатинина, мочевины, электролитов, альбумина, также общий анализ крови. Затем в течение 3 месяцев ежемесячно измеряли уровни такролимуса до достижения стабильных уровней такролимуса. Уровни такролимуса измеряли с помощью анализатора IMX с использованием анализа ферментов микрочастиц (MEIA) (Abbot Laboratories, Ill., США.)

Результат и обсуждения

Основным показателем исхода результата лечения такролимусом было число пациентов, которые вошли в полную или в частичную ремиссию. Вторичные исходы включали функцию почек во время лечения, побочные явления, дозировку и уровни такролимуса, время достижения ремиссии и поддержание ремиссии после ее достижения.

В таблице 1 представлены демографические данные и результаты биопсии 16 больных детей, включенные в исследование. Среди больных были 12 мальчика и 4 девочек, средний возраст которых составил 11,4 года (диапазон 3,5-18,1 года). Средняя продолжительность заболевания до начала приема такролимуса составила 5,6 года (диапазон 0,3-13,3 года). Средняя общая продолжительность терапии нефротического синдрома составила от 0,4 до 13 лет. Результаты нефробиопсии показали у 13 детей наличие ФСГС, у 1 болезнь минимальных изменений и у 2 Иммуноглобулин А нефропатия.

Таблица 1.

Демографические данные, результаты биопсии и предыдущее лечение пациентов.

Больные	Пол	Возраст (год)	Возраст при начале заболевания	Длительность заболевания при начале Такролимуса	Результат биопсии	Ответ к стероидам	Предыдущее лечение
1	М	10,8	7,5	2,6	ФСГС	Есть	Резистент
2	М	13,7	13,3	0,4	IgAN	Есть	Резистент
3	Ж	14,3	2,3	12,0	ФСГС	Есть	Зависимость
4	М	13,5	2,7	10,7	ФСГС	Есть	Зависимость
5	Ж	17,2	3,3	13,3	ФСГС	Есть	Зависимость
6	М	12,9	11,3	1,4	ФСГС	Есть	Резистент
7	Ж	3,5	1,6	2,9	ФСГС	Есть	Резистент
8	М	4,1	3,3	0,3	БМИ	Есть	Зависимость
9	М	13,9	1,6	11,7	ФСГС	Есть	Зависимость
10	М	17,1	7,0	9,7	ФСГС	Есть	Зависимость
11	Ж	10,6	9,2	0,3	IgAN	Есть	Резистент
12	М	16,0	14	1,5	ФСГС	Есть	Зависимость
13	М	8,7	2	8,4	ФСГС	Нет	Резистент
14	М	3,1	1,8	0,4	ФСГС	Есть	Резистент
15	М	12,1	6,5	4,2	ФСГС	Есть	Зависимость
16	М	9,8	2,7	5,6	ФСГС	Есть	Резистент
Медиана		12,5	3,3	3,5			
Средняя		11,4	5,6	5,3			

Терапия преднизолоном и его эффективность были разные у пациентов (табл. 1). Только 1 пациент не принимал стероиды во время инициации такролимуса, из-за развития индуцированный стероидами диабета. Из остальных пациентов 7 были резистентные к стероидам, а 8-зависимые от стероидов. После начала лечения такролимусом, стероид резистентным пациентам снижали дозы преднизона в течение 1-3 месяцев. Стероид зависимых пациентов получили стероиды через день в дозе 0,5 мг/кг до достижения ремиссии, а затем начали снижение дозы стероидов.

До начала лечения такролимусом циклоспорин применялся у всех пациентов с ФСГС или БМИ (n=15) (табл.1). Из этих пациентов во время первоначального

лечения 10 были чувствительны к циклоспорину, но через 1 год ремиссии после прекращения приема циклоспорина у всех пациентов наступил рецидив. Несмотря на повторное применение циклоспорина при рецидиве, у всех 10 пациентов отмечался протеинурия нефротического характера или имели частые рецидивы, что потребовало проведения такролимусом.

5 пациенты в начале лечения нефротического синдрома, до постановки диагноза ФСГС получили лечение алкилирующим агентом (циклофосфамид). Продолжительность лечения алкилирующим агентом составил от 8 до 12 недель. Микофенолат мофетил был использован у 4 пациентов в течение 3-месяца, но не был эффективным для снижения дозы стероидов,

уменьшения частоты рецидивов или увеличении частоты ремиссии. Левамизол также оказался неэффективным у 3 пациентов. Метилпреднизолон внутривенно вводили 3 пациентам в соответствии с протоколом Мендозы [9]: у 1-го пациента не было эффекта; у 1-го пациента наблюдался первоначальный ответ, но рецидивировал после 12 месяцев терапии метилпреднизолоном; 1 пациент остается в ремиссии на внутривенном метилпреднизолоне, с планами для медленного снижения дозы стероидов и продолжения приема такролимуса. У 2 пациента с IgA нефропатией осталась протеинурия нефротического характера несмотря на 6-недельный прием преднизолона, затем обе пациентки были переведены на такролимус, в течение 2 недель и 8 недель после начала приема такролимуса у этих пациентов протеинурия прекратилась. Артериальная гипертензия контролировалась различными классами антигипертензивных препаратов, включая ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина, блокаторы кальциевых каналов и бета-блокаторы (табл.2). 12 пациентов принимали антигипертензивные препараты до включения в лечение такролимуса. У 4х пациентов отмечалось значительное улучшение артериального давления, с уменьшением или отменой антигипертензивной терапии после введения такролимуса. 5-ти пациентам после начала такролимуса требовалось либо увеличение дозы, либо дополнительного антигипертензивного препарата. у остальных 7 пациентов такролимус не оказывал влияния на артериальное давление.

Такролимус назначили в дозе 0,1 мг/кг в сутки, разделенные на две суточные дозы. Дозу такролимуса корректировали для поддержания терапевтического значения его уровня в крови между 5,0 и 10,0 мкг/л. средняя доза такролимуса составляла 0,18 мкг/ кг в день, разделенная на две суточные дозы, а средний уровень такролимуса составлял 8,4 (4,4-12,8 мкг/л) (табл. 3). Среднее время ответа на такролимус для тех больных у которых отмечалось развитие полной и частичной ремиссии составило 2 месяца. У 13 пациентов после в среднем 6 месяцев после начала терапии такролимусом наступила полная ремиссия. 2 пациента находились в частичной ремиссии со значительным снижением соотношения P_г/C_г мочи. У 3х пациентов во время лечения такролимусом произошел рецидив заболевания. Все рецидивы были вызваны вирусными инфекциями верхних дыхательных путей и сопровождались корректировкой дозы преднизолона. 1 ребенок имел два рецидива во время приема такролимуса, у данного пациента в течение 2х лет, несмотря на все попытки варьировать терапию, наблюдалась стероид-резистентный нефротический синдром. У 1-го больного в течение 3 месяцев после начала приема такролимуса протеинурии не было, но далее развились рецидивы, вызванные вирусными инфекциями верхних дыхательных путей. Все рецидивы разрешились поддержанием терапии, включавшей преднизолон и такролимус. 1 ребенок абсолютно не реагировал на лечение с преднизолоном и такролимусом, возможно у ребенка имеется связанная с X-сцепленные синдром иммунной дисрегуляции, полиэндокринопатии и энтеропатии, что делает этот случай атипичным для ФСГС [33]. Среднее отношение P_г/C_г мочи до начала приема такролимуса составляло 818 мг/ммоль и уменьшилось до 48 мг/ммоль после применения такролимуса. Средний клиренс креатинина до начала приема

такролимуса составлял 208 мл/мин на 1,73 м², рассчитанный по формуле Шварца [32]. Это незначительно снизилось до 143 мл / мин на 1,73 м² в время приема такролимуса, вероятно, отражая более нормальную функцию почек без состояния гиперфильтрации.

Были обнаружены следующие побочные эффекты такролимуса: сепсис (1 больной), судороги (1 больной), анемию (1 больной) и гипертензия (2 больных). У 3х пациентов имеющиеся артериальная гипертензия ухудшилась/ У 1-го пациента развилась анемия через 4 месяца после начала приема такролимуса, которая улучшилась на фоне приема препаратов железа. Несмотря на вышеуказанные побочные эффекты все пациенты продолжали терапию такролимусом. У всех детей с побочными эффектами такролимуса его уровень колебался между 4,8 и 10,5 мкг/л.

В данной статье мы проанализировали эффективность и безопасность применения такролимуса в лечении стероид резистентного нефротического синдрома у 16 детей. Лечение стероидной резистентности после того, как циклоспорин и внутривенный метилпреднизолон оказываются неэффективными и очень ограниченными, часто ограничивается использованием иАПФ и/или антагонистов рецепторов ангиотензина. Мы считаем, что наше исследование дает значительную надежду для этой группы резистентных к лечению детей, где прогноз неблагоприятен, и подтверждает предыдущие малочисленные исследования об эффективности такролимуса в лечении стероид-резистентного нефротического синдрома. В нашем исследовании состояние 94% пациентов улучшилось, с частотой полной ремиссии 81% в среднем за 2 месяца терапии. Только 1 пациент не ответил на лечение по причине сопутствующие заболевания, вызывающие этиологию ФСГС. Все пациенты с ФСГС или болезнью минимальных изменений ранее принимали стероиды и циклоспорин. Из тех, кто получал циклоспорин, первоначальный ответ на циклоспорин не влиял на эффекты такролимуса. Двое из детей, которые были резистентны к циклоспорино, ответили полной ремиссией во время приема такролимуса. Таким образом, отсутствие эффективности циклоспорина не должно препятствовать проведению исследования такролимуса. 2 пациента с IgA нефропатией также ответили с развитием полной ремиссии нефротического синдрома. Однако у обеих детей мы отмечали тяжелую степень нефроза и осложнений, которые можно было бы ожидать при идиопатическом нефротическом синдроме. Наша попытка использовать такролимус в этих двух больных была основана на надежде, что он может быть полезен при тяжелом нефротическом состоянии с различной этиологией. Скорость, с которой развивались ремиссии происходили после введения такролимуса, сделала его менее вероятным частью естественной истории IgA и убедительно показала нам, что именно такролимус был ответственным за ремиссию.

Хотя мы сообщали о некоторых побочных эффектах, испытанных некоторыми пациентами, все они были излечимы, и все пациенты оставались на приеме такролимуса. В нашей когорте не было продемонстрировано побочных эффектов на функцию почек. Наблюдалось также улучшение клиренса креатинина из состояния гиперфильтрации с высокой скоростью клубочковой фильтрации.

Мы ограничены в этом исследовании тем, что у нас нет гистологических доказательств влияния такролимуса на почки, но мы надеемся собрать эти данные при длительном наблюдении за нашими пациентами.

Механизмы, лежащие в основе эффективности такролимуса, а не циклоспорина при резистентных формах нефротического синдрома неизвестны. Имеются некоторые данные, позволяющие предположить, что такролимус оказывает различное влияние на протеинурию при нефротическом синдроме по сравнению с циклоспорином [34, 35]. Maruyama и др. [36, 37] также продемонстрировали лучшее ингибирование фактора сосудистой проницаемости, культивированного у пациентов с болезнью минимальных изменений с такролимусом, чем с циклоспорином. Такролимус также обладает лучшей супрессией цитокинов, чем циклоспорин, что также может влиять на различные ответы на терапию [24].

В нашем исследовании лечение резистентных форм нефротического синдрома такролимусом может быть очень эффективным средством лечения того, что было иначе известно, как болезнь без надежды. Мы надеемся, что этот отчет будет стимулировать более широкие проспективные рандомизированные исследования использования такролимуса в качестве альтернативного лечения нефротического синдрома и поможет ответить на важный вопрос о том, должен ли такролимус быть агентом первой линии для использования в стероидрезистентных или зависимых формах нефротического синдрома у детей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

- McEnery PT, Alexander SR, Sullican K, Tejani A Renal transplantation in children and adolescents: the 1992 Annual report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatr Nephrol* 1993; 7:711-720.
- Southwest Pediatric Nephrology Group Focal segmental glomerulosclerosis in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1985; 27:442-449.
- North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS) (2002) Annual report. *Pediatr Nephrol* (in press)
- Warady BA, Hebet D, Sullivan KE, Alexander SR, Tejani A (1997) Renal transplantation, chronic dialysis, and chronic renal insufficiency in children and adolescents. The 1995 annual report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatr Nephrol* 1995; 11:49-64 1290
- Srivastava T, Simon S, Alon U (1999) High incidence of focal segmental glomerulosclerosis in nephrotic syndrome in childhood. *Pediatr Nephrol* 1999;13:13-18.
- Waldo FB, Benfield MR, Kohaut EC (1998) Therapy of focal and segmental glomerulosclerosis with methylprednisolone, cyclosporine A, and prednisone. *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 397-400.
- Singh A, Tejani C, Tejani A (1999) One-centre experience with cyclosporin in refractory nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 26-32.
- Franke D, Zimmering M, Wolfish N, Ehrich J, Filler G (2000) Treatment of FSGS with plasma exchange and immunoadsorption. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 965-969.
- Tune B, Lieberman E, Mendoza S (1996) Steroid-resistant nephrotic focal segmental glomerulosclerosis: a treatable disease. *Pediatr Nephrol* 1996; 10:772-778.
- Burgess E (1999) Management of focal segmental glomerulosclerosis: evidence based recommendations. *Kidney Int* 1999; 55: S26-S32
- Arbus GS, Poucell S, Bacheyie GS, Bauman R (1982) Focal segmental glomerulosclerosis with idiopathic nephrotic syndrome: three types of clinical response. *J Pediatr* 1982; 101: 40-45
- Banfi G, Moriggi M, Sabadini E, Fellini G, D'Amico G, Ponticelli C (1991) The impact of prolonged immunosuppression on the outcome of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis with nephrotic syndrome in adults. A collaborative retrospective study. *Clin Nephrol* 1991; 36: 53-59.
- Waldo FB, Kohaut EC (1987) Therapy of focal segmental glomerulosclerosis with cyclosporine A. *Pediatr Nephrol* 1987; 1:180-182
- Haas M, Godfrin Y, Oberbauer R, Yilmaz N, Borchhardt K, Regele H, Druml W, Derfler K, Mayer G (1998) Plasma immunoadsorption treatment in patients with primary focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2013-2016.
- Aviles DH, Irwin KC, Dublin LX, Vehaskari VM (1999) Aggressive treatment of severe idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 298-300.
- Mitwalli AH (1998) Adding plasmapheresis to corticosteroids and alkylating agents: does it benefit patients with focal segmental glomerulosclerosis? *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1524-1528.
- Tarshich P, Tokin JN, Remstein J, Edelmann CM Jr (1996) Cyclophosphamide does not benefit patients with focal segmental glomerulosclerosis: a report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Pediatr Nephrol* 1996; 10: 590-593.
- Geary DF, Farnie M, Thourer P, Bauman R (1984) Response to cyclophosphamide in steroid resistant focal segmental glomerulosclerosis: a reappraisal. *Clin Nephrol* 1984; 22: 109-113.
- Barletta GM, Smoyer WE, Bunchman TE, Flynn JT, Kershaw DB (2003) Use of mycophenolate mofetil in steroid-dependent and resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 833-837.
- Beaufils H, Alphonse J, Guedon J, Legrain M (1978) Focal segmental glomerulosclerosis: natural history and treatment. *Nephron* 1978; 21: 75-81.
- Cameron JS, Turner DR, Ogg CS, Chantler C, Williams DG (1978) The long-term prognosis of patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol* 1978; 10: 213-218.
- Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ (1994) Primary focal segmental glomerulosclerosis: clinical course and response to therapy. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 773-783.
- Martinelli R, Okumura AS, Pereira LJ, Rocha H (2001) Primary focal segmental glomerulosclerosis in children: prognostic factors. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 658-661.
- Denton MD, Magee CC, Sayegh MH (1999) Immunosuppressive strategies in transplantation. *Lancet* 1999; 353: 1083-1091.
- McCauley J, Tzakis AG, Fung JJ, Todo S, Starzl TE (1990) FK 506 in steroid resistant focal sclerosing glomerulonephritis of childhood. *Lancet* 1990; 335: 674.
- McCauley J, Shapiro R, Ellis D, Igdal H, Tzakis A, Starzl TE (1993) Pilot trial of FK 506 in the management of steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 8:1286-1289
- Schweda F, Liebl R, Riegger GAJ, Kramer BK (1997) Tacrolimus treatment for steroid- and cyclosporin-resistant minimal-change nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 12:2433-2435
- Segarra A, Vila J, Pou L, Majo J, Arbos A, Quiles T, Piera L (2002) 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* 17:655-662
- Pennesi M, Gagliardo A, Minisini S (2003) Effective tacrolimus treatment in a child suffering from severe nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 18:477-478
- Hogg RJ, Portman RJ, Milliner D, Lanley KV, Eddy A, Ingelfinger J (2000) Evaluation and management of proteinuria and nephrotic syndrome in children: recommendations from a pediatric nephrology panel established at the National Kidney Foundation conference on proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, and elimination (PARADE). *Pediatrics* 105:1-16
- Update on the 1987 Task Force Report on High-blood Pressure in Children and Adolescents: a working group report from the National High Blood Pressure Education Program. *Pediatrics* 1988; 81: 649-658
- Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM Jr, Spitzer A (1976) A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics* 58:259-263
- Wildin RS, Smyk-Pearson S, Filipovich AH (2002) Clinical and molecular features of the immunodysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked (IPEX) syndrome. *J Med Genet* 39:537-545