

# Современные представления о первичном фокальном сегментарном гломерулосклерозе у взрослых: патогенез и подходы к лечению

Обзор литературы

**Н.В. Чеботарева\*, Л.В. Лысенко**

*Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования  
Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова  
(Сеченовский Университет), кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии,  
клиника им. Е.М. Тареева, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Российская Федерация*

## Modern view on primary focal segmental glomerulosclerosis in adults: pathogenesis and approaches to therapy

Review

**N.V. Chebotareva\*, L.V. Lysenko**

*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Department of internal, occupational  
diseases and Rheumatology (Tareev Clinic), 8 Trubetskaya str., build. 2, Moscow, 119991, Russian Federation*

*Ключевые слова: фокальный сегментарный гломерулосклероз, факторы проницаемости, нефротический синдром,  
лечение*

### *Резюме*

*Введение:* первичный фокальный сегментарный гломерулосклероз является морфологическим вариантом нефропатии, в основе которой лежит повреждение подоцитов. Патогенез первичного ФСГС изучается с 90-х годов, однако полностью не расшифрован до настоящего времени. Вместе с тем, накоплено большое количество данных, позволяющих сформулировать определенную концепцию развития заболевания.

*Цель* настоящего обзора представить современный взгляд на патогенез и подходы к терапии первичного ФСГС у взрослых.

*Основные сведения:* в обзоре представлен современный взгляд на патогенез первичного фокального сегментарного гломерулосклероза. Обсуждается роль подоцитов и париетальных эпителиальных клеток в формировании очагов склероза и прогрессировании заболевания. Особое внимание уделено предполагаемым молекулам-кандидатам на роль циркулирующих факторов проницаемости: растворимого рецептора активатора плазминогена (suPAR), кардиотрофин-подобного фактора-1 (CLCF-1), CD80 (B7-1) и механизмам их действия. Повышенный уровень этих факторов выявляют в сыворотке крови и на поверхности подоцитов у больных ФСГС. Согласно современной концепции, патогенез первичного ФСГС связан с нарушением адаптивного иммунного ответа. Представлены данные о том, что дисбаланс определенных Т-клеточных подклассов участвует в патогенезе заболевания. Повышение Th17 лимфоцитов и снижение количества Т-регуляторных клеток может оказаться решающим для развития первичного ФСГС. Имеет также значение активация В-клеток, о чем свидетельствуют непосредственное влияние В-лимфоцитов на развитие протеинурии, выявление циркулирующих антител и эффективность применения ритуксимаба у больных с ФСГС. Обсуждается возможная роль анти-CD40-антител и антител к убиквитин карбоксильной гидролазе

---

*Адрес для переписки: Чеботарева Наталья Викторовна  
e-mail: natasha\_tcheb@mail.ru*

*Corresponding author: Dr. Natalia V. Chebotareva  
e-mail: natasha\_tcheb@mail.ru*

\* <http://orcid.org/0000-0003-2128-8560>

**L1 в развитии первичного ФСГС. Прямо или через продукцию факторов проницаемости эти механизмы ведут к повреждению подоцитов. В отдельном разделе представлен алгоритм иммуносупрессивной терапии: глюкокортикостероидов и цитостатиков. Рассмотрены перспективы терапии ФСГС с учетом предполагаемых патогенетических механизмов заболевания.**

### *Abstract*

**Introduction:** primary focal segmental glomerulosclerosis is a morphological variant of chronic nephropathy based on podocyte damage. The pathogenesis of primary FSGS has been studied since the 90s but has not been fully understood until now. At the same time, a large amount of data has been accumulated allowing one to build a certain concept of the disease.

**The review aimed** to present a modern view on the pathogenesis and approaches to the treatment of primary FSGS in adults.

**Main information:** the review presents current view on the pathogenesis of primary focal segmental glomerulosclerosis. The role of podocytes and parietal epithelial cells in the formation of sclerosis foci and disease progression is discussed. The possible candidate molecules of circulating permeability factors and mechanisms of their action are reviewed: soluble plasminogen activator receptor (suPAR), cardiostrophin-like factor-1 (CLCF-1), CD80 (B7-1). An increased level of these factors was detected in the serum and on the surface of podocytes in FSGS patients. According to the modern concept, the pathogenesis of primary FSGS is associated with the adaptive immune response. The imbalance of certain T-cell subclasses plays a role in the pathogenesis of the disease. In particular, an increase in Th17 lymphocytes and a decrease in the number of T regulatory cells are believed to be crucial for the development of primary FSGS. The activation of B cells is also important, as evidenced by the direct effect of B lymphocytes on proteinuria, the detection of circulating antibodies, and the success of rituximab in FSGS patients. The possible role of anti-CD40 antibodies and ubiquitin carboxyl hydrolase L1 antibodies in primary FSGS is discussed. These mechanisms lead to damage to podocytes directly or through the production of permeability factors. A separate section describes the algorithm of immunosuppressive therapy: glucocorticosteroids and cytostatics, as well as future treatment approaches in FSGS patients.

**Key words:** focal segmental glomerulosclerosis, permeability factors, nephrotic syndrome, treatment

## Введение

Первичный фокальный сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) у взрослых – клинико-морфологический синдром/паттерн, клиническим проявлением которого является нефротический синдром (НС), при световой микроскопии характеризуется фокальным (отдельные клубочки) и сегментарным (часть капиллярных петель) повреждением клубочков почечной ткани, и при электронной микроскопии – диффузным расплыванием малых отростков подоцитов. На поздних стадиях при прогрессировании процесс завершается диффузным и глобальным гломерулосклерозом.

Характер повреждения и скорость прогрессирования ФСГС зависит от основного этиологического фактора, который обуславливает различия в клинико-морфологических признаках заболевания [1]. Обычно ФСГС классифицируется как первичный, когда он возникает сразу с тяжелого нефротического синдрома, при этом электронно-микроскопически в биоптате почки в большинстве случаев выявляют диффузное (более 80%) расплывание ножек подоцитов. Развитие этой формы в настоящее время связывают с циркуляцией в сыворотке крови больных факторов проницаемости, повреждающих гломерулярный барьер.

Вторичный ФСГС обычно возникает как адаптивная реакция с развитием внутриклубочковой гипертензии и гиперфильтрации в ответ на абсолютное или относительное уменьшение массы действующих нефронов, а также вследствие прямого токсического влияния на подоциты лекарственных препаратов, токсинов или вирусов [2]. В условиях снижения массы действующих нефронов внутриклубочковая гипертензия и сопутствующая гипертрофия оставшихся клубочков способствуют на первых этапах компенсаторному поддержанию необходимой скорости клубочковой фильтрации. 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) [3]. Относительная олигонефрония формируется у лиц с морбидным ожирением, для которого характерно увеличение

клубочков в объеме (гломеруломегалия) и только в небольшой части измененных клубочков и очаговое сглаживание отростков подоцитов по данным ЭМ [4]. Другими примерами внутриклубочковой гипертензии с нормальным числом нефронов являются диабетическая нефропатия и более редкие заболевания – серповидно-клеточная анемия, «синие» врожденные пороки сердца, болезни накопления, связанные с дефицитом глюкозо-6 фосфатазы (болезнь Гирке, гликогеноз I типа). К развитию вторичного ФСГС может приводить прием лекарств и токсинов: героина, бифосфонатов, интерферона и анаболических стероидов продолжительностью от 8 до 20 лет [5, 6, 7, 8]. Описаны случаи ФСГС при длительном приеме антрациклинов (доксорубин и др.), лития, ингибиторов кальцинейрина, сиролимуса [9, 10, 11, 12]. Среди вирусных инфекций патогенетическое значение для повреждения подоцитов имеют 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 [13]. Кроме того, достаточно частыми являются мутации генов формина (INF2) (12-17% всех случаев аутосомно-доминантного ФСГС), актинина  $\alpha 4$  (ACTN4), TRPC6, WT1 и LMX1B [14, 15].

В отличие от первичного, вторичный ФСГС чаще проявляется бессимптомной протеинурией различной степени выраженности без формирования нефротического синдрома. При морфологическом исследовании отмечают увеличение размера клубочков и очаговое (а не диффузное) распластывание ножек подоцитов. С другой стороны, любые хронические заболевания почек, протекающие с уменьшением количества функционирующих нефронов, также могут привести ко вторичному ФСГС.

ФСГС является частой нефропатией среди взрослых пациентов с нефротическим синдромом, ее распространенность составляет от 12 до 35% всех случаев [16, 17]. 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 [18]. Таким образом, ФСГС приближается по частоте к IgA-нефропатии и диабетической нефропатии. Растет и значение ФСГС как причины терминальной 5-й стадии хронической болезни почек (тХПБ). В 1980 г. ФСГС отмечался у 0,2% пациентов с тХПБ; тогда как к 2000 году на него приходилось уже 2,3% случаев тХПБ, то есть произошло увели-

чение в 11 раз [19]. Пропорция пациентов с терминальной стадией болезни, развившейся вследствие ФСГС, в настоящее время составляет 2,3% по сравнению с 0,4% для мембранозной нефропатии и 0,3% для IgA нефропатии [19]. При этом доля генетического ФСГС среди взрослых пациентов может составлять до 11% [20].

Цель настоящего обзора представить современный взгляд на патогенез и подходы к терапии первичного ФСГС у взрослых.

### Патогенез первичного ФСГС

Основной мишенью повреждения при ФСГС являются висцеральные эпителиальные клетки клубочка – подоциты. Повреждение подоцитов приводит к отслоению их от гломерулярной базальной мембраны, апоптозу и активации процессов эпителиально-мезенхимальной трансдифференциации, что способствует потере значительной части клеток [21, 22]. С одной стороны, нарушение структуры и функции подоцитов влечет за собой повышение проницаемости гломерулярного фильтра и протеинурию. С другой стороны, часть подоцитов в процессе повреждения безвозвратно утрачивается, приводя к подоцитопении и инициации процессов гломерулосклероза [23, 24] (Рис. 1).

Хотя парадигма повреждения подоцитов сохраняет свое лидирующее значение в понимании патогенеза ФСГС, в последнее время обсуждается не менее важное значение париетальных эпителиальных клеток (ПЭК) в процессах формирования сегментарного склероза [25, 26]. В частности, в экспериментальных исследованиях было показано, что на ранних стадиях ФСГС между капиллярными петлями, лишенными подоцитов, и капсулой Боумена образуются «мостики». В этих «мостиках», которые впоследствии становятся участками склероза, были выявлены париетальные эпителиальные клетки, которые *de novo* экспрессируют CD44 и синтезируют компоненты матрикса со стороны капсулы Боумена [27]. В связи с профиброгенной активностью CD44-положительные клетки, обозначенные как «активированные ПЭК», имеют несомненно патологическое значение. При ФСГС у человека ПЭК были обнаружены и в области капиллярных петель, предположительно они мигрируют сюда по матриксным мостикам, продолжая нарабатывать внеклеточный матрикс и приводить к прогрессированию гломерулосклероза [28].

### *Роль циркулирующих факторов проницаемости*

Существует предположение, что первичное повреждение подоцитов при ФСГС может быть связано с циркулирующими факторами проницаемости в крови больных. Предположение о наличии таких факторов было выдвинуто еще в 1974 г. Shalhoub,

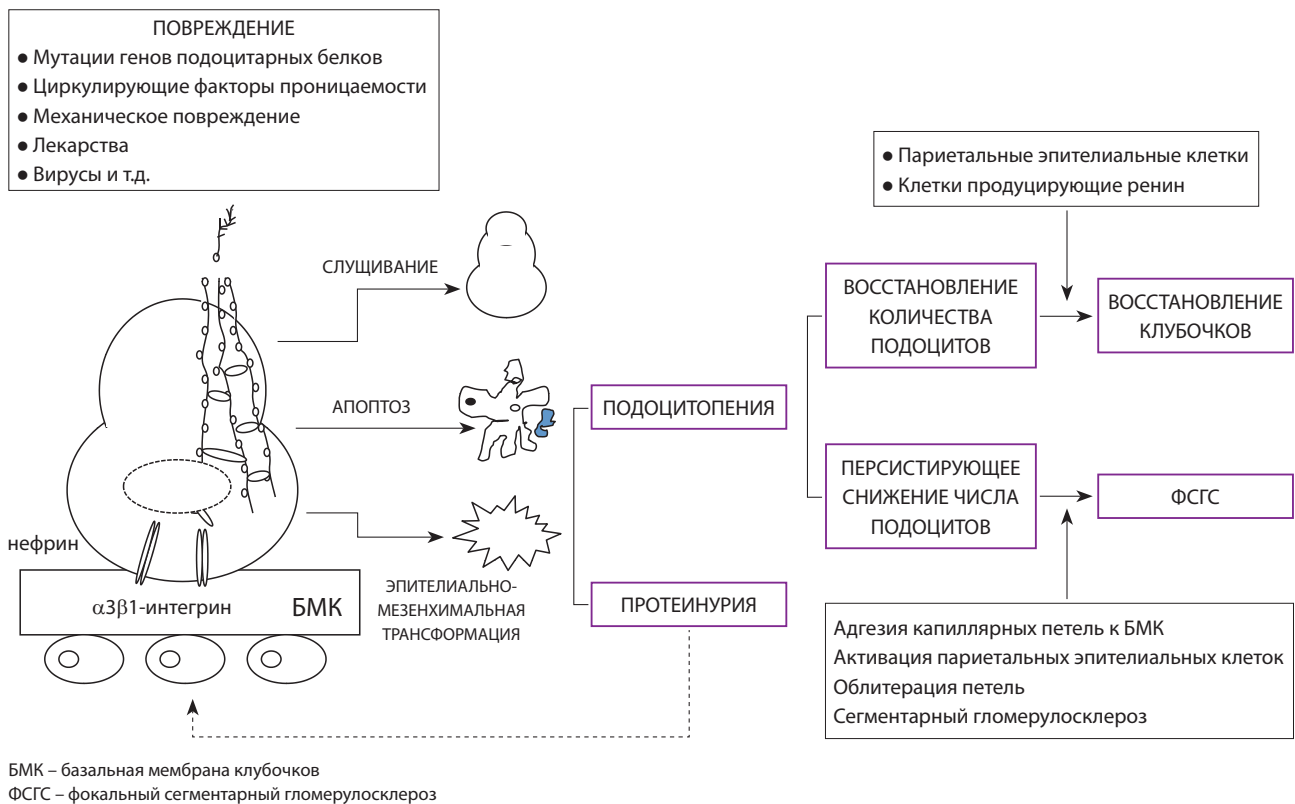


Рис. 1. Механизмы потери подоцитов и формирования подоцитопении (адаптировано из 108)

Fig. 1. Mechanisms of podocytes loss and podocytopenia (adopted from 108)

который в своей статье «Патогенез липоидного нефроза» писал о циркулирующих лимфокинах, которые могут повреждать гломерулярный барьер [29]. Позднее группа Savin и Sharma разработали оригинальную методику, используя изолированные клубочки крыс, и доказали, что сыворотка больных ФСГС может повышать проницаемость гломерулярного барьера для альбумина, в результате чего онкотическое давление в клубочках почек крыс *in vitro* выравнивается, и они в процессе эксперимента сохраняют свой объем [30]. При этом сыворотка больных с возвратом ФСГС в трансплантате обладала наиболее высокой способностью менять проницаемость клубочкового фильтра [30]. В дальнейшем этот метод получил признание как метод оценки гломерулярной проницаемости, или проницаемости для альбумина, и используется некоторыми авторами для обоснования экстракорпоральных методов лечения. Другим доказательством существования факторов проницаемости является уменьшение показателя проницаемости под действием сыворотки больных ФСГС после выполнения им процедуры плазмафереза и постепенное возвращение этого показателя к исходному через несколько дней после прекращения процедуры [30]. Кроме того, в пользу существования циркулирующих факторов проницаемости свидетельствуют частые случаи – у 40% больных ФСГС, возврата нефротического синдрома после

трансплантации почки и снижение протеинурии при применении экстракорпоральных методов лечения – плазмообмена или иммуносорбции [31-33].

Группа Savin и Sharma с помощью метода хроматографии выделила из сыворотки больных ФСГС циркулирующий фактор и показала, что его молекулярная масса составляет приблизительно 50 кДа, однако методом хроматографии точно его идентифицировать не удалось [30].

### Растворимый рецептор активатора плазминогена

В 2008 г. Wei и соавт. в качестве возможного кандидата фактора проницаемости назвали рецептор активатора плазминогена (uPAR). Авторы доказали, что uPAR экспрессируется на поверхности подоцитов у мышей с различными протенурическими формами гломерулопатии. Подоциты, экспрессирующие uPAR, обладали повышенной подвижностью в культуре при добавлении липополисахаридов; этот механизм может лежать в основе отслоения подоцитов и их потери *in vivo* [34].

Авторы также обнаружили, что для повышения подвижности подоцитов необходимо связывание uPAR с витронектином и бета 3-интегрином с образованием мембранного комплекса. Поскольку известно, что бета-интегрины отвечают за при-



крепление подоцитов к гломерулярной базальной мембране, именно через влияние на интегрину повышенная экспрессия uPAR может опосредовать отслоение подоцитов и *in vivo* [34].

В своей следующей работе авторы убедительно продемонстрировали, что сывороточная концентрация uPAR (suPAR) достоверно выше у взрослых больных ФСГС при рецидивирующем течении заболевания, в том числе и в случаях возврата болезни в трансплантате по сравнению с другими формами гломерулонефрита, протекающими с протеинурией [35]. В нескольких менее крупных исследованиях также удалось выявить достоверное повышение suPAR в сыворотке детей с ФСГС [36-38]. Однако исследование NERTUN на более крупной когорте взрослых и детей не показало достоверных различий в концентрации suPAR у больных различными формами ХГН [39]. Кроме того, в исследовании Huang G и соавт. уровень suPAR, хотя и был повышен у больных ФСГС, значимо не различался при первичной и вторичной формах заболевания [40].

#### Анти-CD40-антитела

Изучая панель сывороточных антител у больных с возвратом ФСГС в трансплантате, объединенная научная группа из США и Франции пришла к выводу, что повышение уровня антител к CD40 с наибольшей точностью предсказывает возврат заболевания в трансплантате [41]. Экспрессия CD40 в клубочках почек больных ФСГС была подтверждена иммуногистохимическим методом исследования. С другой стороны, анти-CD40 антитела, выделенные из сыворотки крови больных с возвратом ФСГС в трансплантате, вызывали альбуминурию при введении крысам. Важно отметить, что при добавлении к анти-CD40 антителам рекомбинантного uPAR альбуминурия у крыс возрастала в десятки раз. Это позволило предположить, что взаимодействие suPAR и анти-CD40 аутоантител может быть ключевым звеном в повреждении подоцитов [41].

#### Кардиотрофин-подобный фактор-1 (CLCF-1)

Следующим кандидатом на роль фактора проницаемости стал член семейства интерлейкина-6 кардиотрофин-подобный фактор-1 (CLCF-1). Группа Savin также выделили этот фактор из плазмы больных с возвратом ФСГС в трансплантате и изучили его влияние на проницаемость для альбумина в своей модели гломерулярной проницаемости [42]. Оказалось, что при добавлении CLCF-1 отдельно, как и при добавлении сыворотки больных ФСГС, показатель гломерулярной проницаемости для альбумина увеличивается пропорционально, в то же время как добавление антител к CLCF-1, напротив, тормозит развитие протеинурии в экспериментальной модели мышей.

Известный на сегодняшний день механизм действия CLCF-1 заключается во взаимодействии с рецептором и активацией пути Janus Kinases 2 (JAK 2) и Signal Transducer and Activator of Transcription proteins (STAT) на поверхности иммунных клеток [43]. С другой стороны, установлено, что CLCF-1 может действовать прямо на подоциты, меняя нормальное параллельное расположение волокон актина, вызывает их перераспределение к периферии клетки с формированием псевдоподий.

В настоящее время изучено более десятка молекул-кандидатов, которые были выделены у больных рецидивирующим ФСГС, однако ни одна из этих молекул пока не обладает достаточной доказательной базой для того, чтобы назвать ее фактором проницаемости [44, 45].

#### Участие Т- и В-клеток в патогенезе первичного ФСГС

Еще в 1974 г. Shalhoub первым высказал мысль о том, что «в основе липоидного нефроза лежит системное нарушение функции Т-клеток, приводящее к продукции циркулирующих лимфокинов, токсичных для гломерулярного барьера...» [29]. С этих пор многие исследователи подтвердили ключевую роль дисбаланса Т-клеток – Th1/Th2 в патогенезе НС, не только при болезни минимальных изменений (БМИ), но также и при ФСГС [46-49]. Предполагают, что при стероид-чувствительном НС важное патологическое значение имеет активация Th2, но данные в пользу этого не бесспорны [49, 50]. В 2013 г. у детей с первичным ФСГС было обнаружено достоверное повышение количества Th17 клеток в почечной ткани и в циркуляции и одновременно установлено, что интерлейкин-17 (ИЛ-17) активирует процесс апоптоза в культуре подоцитов [51].

Мы в своих недавних исследованиях обнаружили повышение уровня ИЛ-17 в моче взрослых пациентов с ФСГС, статистически более значимое, чем у больных с другими формами ХГН с НС (мембранозной нефропатией, IgA нефропатией и мембранопротроферативным гломерулонефритом), что свидетельствует о характерной для ФСГС активации Th17 подкласса лимфоцитов [52].

В крупном рандомизированном исследовании NERHRUTIX 2018 г., включившем детей и подростков со стероид-зависимым и часто рецидивирующим БМИ (некоторые исследователи рассматривают БМИ в континууме одной болезни с ФСГС), изучались изменения подклассов Т-лимфоцитов и их взаимодействие с В-лимфоцитами [53]. Было показано снижение процентного содержания Т (CD4+CD25+ Foxp3 позитивных) регуляторных клеток (Treg) в периферической крови во время обострения ХГН и восстановление их количества после успешного лечения [53]. Мы выявили снижение количества Т-reg в интерстиции почки при ФСГС у взрос-

лых, что в сочетании с повышенной продукцией ИЛ-17 у этих больных свидетельствует о формировании дисбаланса Т-клеток [52]. По-видимому, дисбаланс определенных Т-клеточных подклассов имеет значение в патогенезе заболевания, в частности повышение Th17 и снижение количества Трег может оказаться решающим для развития первичного ФГС.

### **Влияние Т- и В-клеточного дисбаланса на повреждение подоцитов**

Остается открытым вопрос, каким образом нарушения Т-клеточного звена иммунитета действуют на подоциты, вызывая ФГС. Установлено, что Трег клетки могут подавлять экспрессию CD80 – трансмембранного белка, экспрессирующегося на антиген-презентирующих клетках, в том числе дендритных, НК-клетках и В-лимфоцитах, обеспечивая ко-стимулирующий сигнал для Т-лимфоцитов [54]. В эксперименте на животных повышенная экспрессия костимуляторной молекулы B7-1 (CD80) подоцитами сопровождалась развитием протеинурии [55]. Yu и соавт. выявили линейное свечение CD80 вдоль гломерулярной мембраны на подоцитах у 5 из 21 взрослого пациента с первичным ФГС и предположили существование CD80-позитивного варианта ФГС [56]. В норме эта экспрессия контролируется Трег клетками. Следовательно, снижение количества и функции Трег может оказаться «вторым ударом», который имеет решающее значение в инициации повреждения подоцитов при ФГС [55].

Кроме того, очень важен вопрос о возможном вовлечении В-лимфоцитов в патогенез ФГС, учитывая установленную эффективность подавления активности и пролиферации В-клеток (В-клеточной деплеции) у этих больных [57]. Предположительно, что В-клетки участвуют в патогенезе подоцитопатий – БМИ и ФГС путем продукции интерлейкина-4 (ИЛ-4), при этом ИЛ-4 вызывает распластывание ножек подоцитов в культуре, а блокирование этого эффекта с помощью антител к ИЛ-4 препятствует повреждению подоцитов [58].

Однако и повреждающий эффект на подоциты антител, продуцируемых активированными В-лимфоцитами, также не исключается. Так, из плазмы больных детей с рецидивирующим стероид-чувствительным НС были выделены антитела класса IgG к убиквитин карбоксильной гидролазе L1. В отличие от ряда других IgG, направленных на иные компоненты подоцитов, антитела к убиквитин карбоксильной гидролазе L1, были способны вызвать потерю связи между подоцитами в культуре клеток, и при введении мышам вызывали НС [59]. Установлено, что компонент подоцитов убиквитин, расположенный в эндоплазматическом ретикулуме и частично в ядре клеток, способствует протеасомной деградации белков, участвует во многих клеточных процессах (репарации ДНК, регуляции клеточного

цикла, эндоцитозе, активации NFκB). Компонент убиквитин-протеасомальной системы (UPS), выявлен при масс-спектрометрии также в моче взрослых пациентов с ФГС [59, 60].

Таким образом, первичный ФГС рассматривают в настоящее время как иммуноопосредованную подоцитопатию [61]. По-видимому, центральным в патогенезе первичного ФГС можно считать нарушение адаптивного Т-клеточного иммунитета – дисбаланс (количественный или функциональный) между отдельными субпопуляциями Т-лимфоцитов, в первую очередь Th17 и Th2 и уменьшение количества Трег.

Имеет также значение и развитие дисфункции В-клеток, о чем свидетельствуют непосредственное влияние В-лимфоцитов на развитие протеинурии, выявление циркулирующих антител у больных ФГС и успехи применения ритуксимаба, вызывающего уменьшение активности и количества В-клеток, в лечении этих пациентов. Прямо или через продукцию факторов проницаемости эти механизмы ведут к повреждению подоцитов.

### **Иммunosupрессивная терапия**

Самым надежным прогностическим показателем почечной выживаемости при ФГС остается ответ на лечение. У 50% пациентов, не ответивших на лечение, ХБП 5 стадии развивается менее чем за 10 лет, по сравнению с пациентами, достигшими частичной или полной ремиссии [62]. Почечный прогноз пациентов с НС хуже, чем у пациентов с протеинурией не нефротического уровня – 10-летняя выживаемость составляет 57% и 92%, соответственно [62-64].

Согласно действующим рекомендациям KDIGO (2012) иммуносупрессивная терапия показана взрослым больным ФГС с НС [65]. Напротив, у больных с отсутствием НС назначение иммуносупрессивной терапии не рекомендуют до тех пор, пока не будет исключен вторичный характер ФГС или генетические причины [65]. Следует отметить, что доказательная база существующих в настоящее время подходов к лечению ФГС невелика, основывается, как правило, на отдельных клинических наблюдениях, малых сериях и небольших клинических исследованиях. В настоящее время не проведено рандомизированных клинических исследований, подтверждающих эффективность иммуносупрессивной терапии в качестве 1-й линии при первичном ФГС у взрослых пациентов.

### **Лечение первого эпизода**

В терапии первого эпизода НС при ФГС у взрослых рекомендуют высокие дозы (1 мг/кг/сут) глюкокортикостероидов перорально. Эта рекомендация базируется на результатах ряда нерандомизи-

рованных исследований, свидетельствующих о том, что частота достижения полной или частичной ремиссии при приеме стероидов составляет при ФСГС у взрослых от 44% до 65% с более высокой почечной выживаемостью ответивших [62, 63, 66].

Имеет значение длительность лечения первого эпизода ФСГС. Еще в 1999 г. группа Ponticelli показала, что пероральная терапия преднизолоном длительностью более 16 недель при первом эпизоде сопровождается более высокой частотой ремиссий – 61% против 15% в группе, леченной менее 16 недель [66]. Таким образом, назначение кортикостероидов в высокой дозе рекомендовано при лечении первого эпизода ФСГС у взрослых (минимально 4 недели – максимально 6 недель). При стероид-чувствительном варианте общий курс лечения составляет не менее 6 месяцев [63].

У взрослых пациентов с первичным ФСГС в качестве первой линии терапии рекомендуют ингибиторы кальциневрина при наличии противопоказаний к кортикостероидам или их плохой переносимости. В ретроспективном исследовании, включившем 458 пациентов (взрослых и детей), сравнили эффективность применения высоких доз преднизолона (ПЗ) и циклоспорина А (ЦсА) при первом эпизоде ФСГС. Среди 163 пациентов с протеинурией нефротического диапазона 66 (40,5%) достигли частичной ремиссии, а 36 (22,1%) – полной ремиссии. Почечная выживаемость была сопоставима в группах, получающих монотерапию ПЗ и ЦсА в сочетании с глюкокортикоидами или без них. Морфологический вариант ФСГС *tip lesion*, отсутствие тяжелой почечной дисфункции ( $\text{pСКФ} \geq 30 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ ) и более выраженная гипоальбуминемия были связаны с высокой вероятностью ответа на обе схемы лечения [67].

Доказательная база лечения такролимусом первого эпизода ФСГС у взрослых также невелика. В одном из первых исследований монотерапия такролимусом или комбинация такролимуса с низкими дозами стероидов при первом эпизоде НС привела к ремиссии (>75% снижению протеинурии) в течение 6 месяцев у всех пациентов ( $n=6$ ). У двух из шести пациентов отмечалось снижение СКФ с 90 до 50  $\text{мл/мин/1,73 м}^2$ , однако функция почек в дальнейшем стабилизировалась [68]. Других исследований по изучению эффекта такролимуса у больных с первым эпизодом НС при ФСГС в настоящее время нет, однако рекомендации по дозе и контролю эффективности проводимой терапии основаны на исследованиях, проведенных у больных со стероид-резистентным НС. Стартовая доза циклоспорина должна достигать 3-5  $\text{мг/кг/сут}$ , такролимуса 0,05-0,1  $\text{мг/кг/сут}$  на два приема каждые 12 часов. Целевая концентрация в сыворотке крови циклоспорина для лечения больных ФСГС составляет 100-175  $\text{нг/мл}$ , такролимуса 5-10  $\text{нг/мл}$  [69, 70]. При достижении целевой концентрации циклоспо-

рина или таролимуса 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. У пациентов, достигших полной или частичной ремиссии, следует продолжить лечение препаратом в той же дозе до достижения общего срока лечения 12 месяцев [65]. Однако частота рецидивов после снижения или отмены стероидов при ФСГС составляет 30-70% [62, 71].

### Лечение стероид-зависимого и часто рецидивирующего НС при ФСГС

Лечение стероид-зависимого (СЗ) или часто-рецидивирующего (ЧР) первичного ФСГС у взрослых также не имеет большой доказательной базы и основывается главным образом на результатах лечения детей с БМИ и ФСГС. Однако, учитывая сходство этих двух болезней и предположительно общие патогенетические механизмы, предполагается возможность использования единых схем терапии у детей и взрослых. Ингибиторы кальциневрина – циклоспорин в дозе 3-5  $\text{мг/кг/сут}$  и такролимус в дозе 0,05-0,1  $\text{мг/кг/сут}$  применяют в течение как минимум 12 месяцев как стероид-сберегающие агенты у взрослых больных ФСГС с ЧР и СЗ нефротическим синдромом для снижения частоты рецидивов [72]. Основываясь на данных о высокой эффективности ритуксимаба у детей со СЧ и СЗ нефротическим синдромом [73] и результатах мета-анализа 16 наблюдательных исследований у взрослых пациентов с ФСГС и БМИ возможно рассматривать ритуксимаб как препарат для индукции ремиссии и для снижения частоты рецидивов в этой группе больных [74].

У взрослых больных с часто рецидивирующим НС при ФСГС может быть применен микофенолата мофетил (ММФ) по 1000  $\text{мг}$  2 раза в сутки в течение года для индукции ремиссии и снижения частоты обострений, хотя эта рекомендация основывается на результатах нерандомизированного исследования, проведенного на небольшой группе [75, 76]. В исследовании, включившем 29 взрослых пациентов с ЧР и СЗ НС, в том числе при ФСГС, применяли ММФ в дозе 2000  $\text{мг/сут}$  или 1440  $\text{мг/сут}$  для микофенолата натрия в сочетании с приемом умеренных (до 30  $\text{мг}$ ) или малых (10 или 5  $\text{мг}$ ) доз преднизолона. Ремиссия НС достигнута в 27/29 (93,1%) случаях. У девяти пациентов отмечен рецидив НС после снижения ММФ (зависимость от ММФ), возобновление терапии привело к ремиссии НС. Таким образом, применение ММФ в сочетании с небольшими дозами кортикостероидов оказалось эффективным и хорошо переносимым у взрослых больных со СЧ и ЧР НС. Несмотря на то, что наблюдались случаи зависимости от ММФ, низкая токсичность позволяет проводить терапию длительно для поддержания ремиссии [76].



## Лечение стероид-резистентного ФСГС

Стероид-резистентный НС вследствие ФСГС отмечается у 40-60% больных [77-79]. Рандомизированное контролируемое исследование группы Cattran показало, что применение ЦсА в сочетании с низкими дозами преднизолона вызвало ремиссию у 69% больных (у 12% – полную и у 57% – частичную) со стероид-резистентным НС вследствие ФСГС у взрослых по сравнению с плацебо (у 4% частичная ремиссия) к концу 26-ой недели лечения. Однако в этом исследовании у 60% ответивших наблюдались рецидивы заболевания, также следует отметить, что период лечения ЦсА составлял всего шесть месяцев [69].

К настоящему времени опубликовано несколько исследований, касающихся применения ингибиторов кальциневрина у взрослых больных со стероид-резистентным НС вследствие ФСГС. В результате применения ЦсА группой Ponticelli в течение 6-12 месяцев у 57% больных ФСГС развивалась ремиссия НС, при этом нефротоксичность была выявлена у 4,5% пациентов [80]. По мере увеличения длительности терапии до 24-48 месяцев в других исследованиях наблюдалось увеличение числа ремиссий, но также и доли пациентов, имевших признаки нефротоксичности. При лечении такролимусом и циклоспорином доли пациентов, у которых была достигнута ремиссия, были сопоставимы, но нефротоксичность развивалась несколько чаще у пациентов, получающих такролимус, что возможно связано с большей длительностью лечения (табл. 1).

Рекомендуется проведение терапии ингибиторами кальциневрина с низкой дозой преднизолона или без нее как минимум в течение 6 месяцев до достижения ремиссии у взрослых со стероид-резистентным НС и первичным ФСГС [69, 70]. С целью

обеспечения оптимальной эффективности проводимой терапии рекомендуется достигать целевых терапевтических концентраций в сыворотке крови 100-175 нг/мл для циклоспорина и 5-10 нг/мл для такролимуса [69, 70].

В то время как ингибиторы кальциневрина блокируют активацию Т-клеток и стабилизируют актин непосредственно в подоцитах, ММФ оказывает антипролиферативное действие на Т- и В-клетки. В рандомизированном клиническом исследовании ( $n=192$ ) эффективность 12-месячного курса циклоспорина (в дозе от 5 до 6 мг/кг/сут с целевым уровнем концентрации от 100 до 250 нг/мл) сравнили с применением ММФ (в дозе от 25 до 36 мг/кг/сут) в сочетании с высокими дозами дексаметазона у детей и молодых взрослых пациентов со стероид-резистентным НС и ФСГС [82]. Полная или частичная ремиссия были достигнуты у 46% пациентов, получавших циклоспорин, и у 33% пациентов, получавших комбинированную терапию дексаметазон/ММФ к 52 неделе наблюдения. Не было также установлено различий в количестве обострений в течение 26 недель после прекращения лечения [82]. Однако это исследование имело важные ограничения, препятствующие его интерпретации, в частности, в исследование было включено 44% пациентов без нефротического синдрома, которые могли относиться ко вторичной форме ФСГС с лучшим прогнозом. В другом рандомизированном пилотном исследовании, включавшем 33 пациента с ФСГС и 21 – с мембранозной нефропатией, сравнивали эффективность терапии ММФ 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 ММФ в группе больных ФСГС оказался столь же эффективным (у 70%), как и монотерапия высокими дозами преднизолона (69%), но в группе ММФ ре-

Таблица 1 | Table 1

Лечение ФСГС со стероид-резистентным нефротическим синдромом ингибиторами кальциневрина  
Treatment of steroid-resistant FSGS with calcineurin inhibitors

Препарат	n	длительность лечения, мес.	ПР, n (%)	ЧР, n (%)	Не ответившие, n (%)	Обострения, n (%)	Нефротоксичность, n (%)	
Ponticelli et al. <sup>80</sup>	ЦсА	22	6-12	6 (27)	7 (32)	9 (41)	9 (41)	1 (4,5)
Cattran et al. <sup>69</sup>	ЦсА	26	6	3 (12)	15 (57)	8 (31)	13 (50)	4 (15,4)
Meyrier et al.* <sup>81</sup>	ЦсА	14	более 6	5(35)	5 (35)	4 (29)		
Gipson et al.** <sup>82</sup>	ЦсА	72	48	14 (19)	33 (46)	25 (35)	24 (33)	5 (6,9)
Segarra et al. <sup>83</sup>	Тас	25	24	10 (40)	7 (28)	8 (32)	19 (76)	10 (40)
Li et al. <sup>84</sup>	Тас	07	48	3 (42,9)	1 (14,3)	3 (42,9)	2 (29)	2 (28)
Duncan et al. <sup>68</sup>	Тас	06		0	6 (100)	0		1 (16,7)
Ramachandran R et al. <sup>70</sup>	Тас	44	48	17 (38,8)	6 (13,6)	23 (52)	13(30,4)	11 (25)

Аббревиатуры: ПР – полная ремиссия, ЧР – частичная ремиссия, ЦсА – циклоспорин А, Тас – такролимус

Обострения наступали через 3-12 мес. после прекращения терапии

\* стероид-резистентный (n=10) и стероид-зависимый (n=4) нефротический синдром \*\* в исследование вошли взрослые и дети

\* steroid-resistant (n=10) and steroid-dependent (n=4) nephrotic syndrome \*\* adults and children were included



миссия наступала быстрее, и кумулятивная доза преднизолона была меньше [85].

В рандомизированном исследовании Ren и соавт., в котором сравнили эффект такролимуса (0,1 мг/кг/сут) и циклофосфида внутривенно (ЦФА 0,5-0,75 г/м<sup>2</sup> ежемесячно в течение 6 месяцев), обоих препаратов в комбинации с преднизолоном, у взрослых пациентов со стероид-резистентным или стероид-зависимым НС с ФСГС, была продемонстрирована одинаковая эффективность обеих схем: частота ремиссии через шесть и двенадцать месяцев составила 67% и 73% в группе такролимуса по сравнению с 56% и 67% в группе циклофосфида [86].

Таким образом, в целом не рекомендованный как препарат второй линии циклофосфид внутривенно может рассматриваться у больных ФСГС со стероид-резистентным НС при неэффективности предыдущих схем или у больных с более высоким риском нефротоксичности ингибиторов кальциневрина.

Участие В-клеток в патогенезе ФСГС обосновывает применение ритуксимаба (моноклональных анти-CD20 антител) у этих больных. Помимо ингибирования активации В-клеток, ритуксимаб может связываться с сфинголипидами подоцитов и напрямую модулировать актиновый цитоскелет этих клеток, способствуя антипротеинурическому эффекту [87].

По данным мета-анализа 16 наблюдательных исследований эффективности ритуксимаба у взрослых пациентов с ФСГС и БМИ частота полной ремиссии при ФСГС составила 42,9% (95% ДИ, 10,8-82,3%), а частичной ремиссии – 10,7% (95% ДИ, 7,0-59,2%) при средней продолжительности наблюдения 18,7±9,0 мес [74]. Частота рецидивов нефротического синдрома у больных ФСГС после завершения лечения ритуксимабом составила 47,3% (95% ДИ 25,4-70,2%). Не было отмечено статистически значимых различий в частоте ремиссий и обострений при использовании различных доз ритуксимаба суммарно 1500 мг/м<sup>2</sup> vs суммарно ≥1500 мг/м<sup>2</sup> [74]. На основании этих данных у взрослых больных ФСГС можно обсуждать различные режимы введения ритуксимаба: 375 мг/м<sup>2</sup> однократно, 375 мг/м<sup>2</sup> по 1 дозе 2 раза с интервалом в неделю или 375 мг/м<sup>2</sup> по 1 дозе 1 раз в неделю (всего 4 дозы). Хотя 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 ритуксимаба, то есть дополнительно от 2 до 4 стандартных инфузий препарата (суммарно 6-8 введений) [88].

В ретроспективном многоцентровом исследовании пожилых пациентов (≥60 лет), получающих иммуносупрессивную терапию БМИ/ФСГС, ритуксимаб индуцировал полные или частичные ремиссии у 18 из 23 человек [89]. В проспективном одно-

центровом исследовании 24 взрослых пациентов с циклоспорин-зависимыми формами БМИ ( $n=11$ ) или ФСГС ( $n=13$ ), ритуксимаб применялся для поддержания ремиссии. Все пациенты на момент введения ритуксимаба находились в полной или частичной ремиссии. Через 12 месяцев у пациентов с ФСГС полную ремиссию удалось сохранить в 38% случаев [90].

По нашим данным при лечении ритуксимабом (в дозе от 1 до 2 г суммарно) шести пациентов с тяжелым НС, резистентном к стандартному лечению высокими дозами кортикостероидов, ЦСА и ММФ (5 с ФСГС), только у одного пациента удалось достигнуть частичной ремиссии ФСГС, при этом стабильная функция почек сохранялась в течение 12 месяцев наблюдения [91].

### Перспективы терапии ФСГС

Предпринимаются попытки лечения ФСГС ингибиторами CD20 следующей генерации (офатумумаб), которые более эффективно связываются с CD20-антигенами, связывают не только антигены большой, но и одновременно малой петли и вызывают более эффективное подавление активности и пролиферации В-клеток. Так, у 5 детей с резистентными к ритуксимабу формами ФСГС и БМИ введение офатумумаба привело к полной ремиссии уже через 6 недель после введения, ремиссия сохранялась через 6 мес. [92].

Для того, чтобы оценить влияние блокады В7-1 (CD80) на протеинурию у больных ФСГС с экспрессией В7-1 в клубочках почек, Yu и соавт. был применен абатацепт у четырех пациентов с возвратом ФСГС в трансплантате и одного пациента с первичным ФСГС в нативных почках, и в результате достигнута полная и частичная ремиссия в сроки от 10 до 48 мес. [56]. Однако в следующих исследованиях при применении блокаторов В7-1 удалось получить частичную ремиссию всего у 4 из 16 (25%) больных ФСГС, но в отличие от исследования Yu и соавт. лечение проводилось без учета экспрессии В7-1 в клубочках. Однако в настоящее время эффективность абатацепта у больных ФСГС в нативных почках изучена мало, так как в 3 из 5 представленных исследованиях эффект препарата оценивался у больных с возвратом ФСГС в трансплантате (табл. 2).

Предприняты попытки применения ингибиторов фактора некроза опухоли (ФНО)-альфа (адалимумаба) у больных первичным ФСГС, что однако не сопровождалось снижением протеинурии ни в одном случае [97]. Начаты исследования по изучению эффекта при ФСГС нового ингибитора кальциневрина, воклоспорина, эффективность которого подтверждена у больных волчаночным нефритом [98, 99].

Подтверждена эффективность в снижении протеинурии при ФСГС у взрослых и детей спарсентана – двойного блокатора рецепторов ангио-

Таблица 2 | Table 2

**Эффективность применения блокаторов В7-1 (абатацепта/белатацепта) у больных ФСГС/БМИ**  
**B7-1 inhibitors (abatacept/belatacept) in MCD/FSGS patients**

Исследование	Морфологический вариант, (n)	Препарат/доза, количество введений	ЧР, n (%)	Не ответившие, n (%)
Alachkar N et al. <sup>93</sup>	ФСГС (5)	Абатацепт (1 введение 10 мг/кг, п/к), белатацепт (3 введения по 10 мг/кг)	0	5 (100)
Garin EH et al. <sup>94</sup>	БМИ/ФСГС (2) в нативных почках ФСГС возврат в трансплантате (3)	Абатацепт (1 или 2 введения; 10 мг/кг) или белатацепт (16 введений 5 мг/кг)	2 (40)	3 (60)
Alkandari O et al. <sup>96</sup>	ФСГС (1)	Абатацепт (3 введения, 10 мг/кг)	0	1 (100)
Grellier J et al. <sup>97</sup>	ФСГС (5)	Белатацепт (5 мг/кг ежемесячно)	2 (40)	3 (60)

Аббревиатуры: ФСГС – фокальный сегментарный гломерулосклероз, БМИ – болезнь минимальных изменений, ЧР – частичная ремиссия

тензина и эндотелина типа А по сравнению с блокатором рецепторов к ангиотензину ирбесартана [100]. Частичная ремиссия ФСГС была достигнута у 28% пациентов, получавших спарсентан, и у 9% пациентов, получавших ирбесартан. После 8 недель лечения СКФ была стабильной при обоих режимах лечения [100].

### Возможности экстракорпоральных методов лечения у больных с возвратом заболевания в трансплантате

Экстракорпоральные методы лечения, которые показали эффективность в отношении удаления факторов проницаемости у больных с возвратом ФСГС в трансплантате, можно рассматривать в качестве возможных подходов к лечению больных ФСГС. Наибольший опыт накоплен по эффективности плазмообмена у пациентов с возвратом ФСГС в трансплантате. По данным мета-анализа, включившего 77 исследований и 423 пациента, количество сеансов составило в среднем 12, почти все пациенты получали стероиды и часть – ритуксимаб [33]. Ремиссии в течение 19 месяцев наблюдения достигли 74% пациентов: у 46% пациентов наблюдалась полная ремиссия и у 28% пациентов – частичная ремиссия [33]. Факторами, благоприятными в отношении достижения ремиссии, оказались мужской пол, раннее начало плазмообмена в течение первых 2-х недель после возникновения рецидива, а также протеинурия менее 7 г/сут. Возраст, тип трансплантата и лечение ритуксимабом не были ассоциированы с достижением ремиссии [33].

Меньше известно об эффективности плазмообмена у больных с первичным ФСГС в нативных почках. В одном неконтролируемом исследовании проведение плазмафереза у 11 пациентов с ФСГС, имеющих стероид- и ЦФА-резистентный НС, вызвало ремиссию у 8 пациентов (72%), при этом было выполнено в среднем 17 сеансов плазмафереза в течение 22 недель. У ответивших на лечение протеинурия снизилась в среднем с 5,8 до 0,9 г/сут [101].

Обсуждают возможный эффект липопротеидов низкой плотности (ЛПНП)-афереза у больных с ФСГС и НС. Хотя механизм, с помощью которого

реализуются полезные эффекты ЛПНП-афереза, плохо изучен, предполагают, что он осуществляется через восстановление функции макрофагов, уменьшение прямого токсического действия липидов на клубочки, снижение уровня окисленных ЛНП и провоспалительных факторов, С-реактивного белка, улучшение эндотелиальной функции и улучшение микроциркуляции из-за удаления фибриногена и других коагулянтов [102-105]. В исследовании POLARIS (Prospective Observational Survey on the Long-Term Effects of LDL Apheresis on Drug-Resistant Nephrotic Syndrome) была оценена эффективность ЛПНП-афереза у 44 пациента с резистентным к терапии НС, из них у 28 был диагностирован ФСГС, среднее количество процедур составило  $9,6 \pm 2,7$ . После курса лечения у 42,9% пациентов ФСГС была достигнута ремиссия, которая сохранялась в течение 2 лет [106].

ЛПНП-аферез с использованием системы Liposorber® LA-15 с адсорбцией на декстран-сульфате, связанном с целлюлозой, применен у 7 больных в возрасте до 21 года с первичным ФСГС в нативных почках ( $n=4$ ) или возвратом заболевания в трансплантате ( $n=3$ ) в проспективном многоцентровом исследовании. Каждому пациенту проведено 12 сеансов в течение 9 недель. У 1 из 7 пациентов (14,3%) была достигнута частичная ремиссия НС через один месяц, в то время как у 2 из 4 субъектов (50%) и 2 из 3 (66,7%) отмечена частичная/полная ремиссия через 3 и 6 месяцев наблюдения, соответственно. Всего ремиссия достигнута у 5 из 7 пациентов. У 2 из них ремиссия сохранялась в течение двух лет наблюдения. У всех пациентов отмечено либо улучшение, либо стабилизация функции почек [107].

### Заключение

Таким образом, фокальный сегментарный гломерулосклероз является морфологическим вариантом гломерулопатии, в основе которого лежит повреждение подоцитов. Согласно современной концепции, патогенез первичного ФСГС связан с нарушением адаптивного иммунного ответа с дисбалансом различных подклассов Т-лимфоцитов, а также акти-

вацией В-лимфоцитов и возможной выработкой факторов проницаемости, повреждающих подоцитарный слой клубочков. Иммуносупрессивная терапия ФСГС направлена на подавление активности иммунных клеток и может оказывать непосредственное влияние на подоциты.

*Авторы выражают искреннюю благодарность заместителю директора по научной работе НИИ Нефрологии первого СпбГМУ им. академика И.П. Павлова, профессору Добронравову В.А. за помощь и ценные рекомендации в написании обзора литературы.*

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов*

*The authors declare no conflict of interests*

### Список литературы

1. Sethi S., Glassock R.J., Ferrenza F.C. Focal segmental glomerulosclerosis: towards a better understanding for the practicing nephrologist. *Nephrol Dial Transplant.* 2015; 30(3):375-84
2. D'Agati V. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis. *Semin Nephrol* 2003; 23:117.
3. 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; 170:42.
4. D'Agati VD, Chagnac A, de Vries AP, et al. Obesity-related glomerulopathy: clinical and pathologic characteristics and pathogenesis. *Nat Rev Nephrol* 2016; 12:453.
5. Cunningham EE, Zielesny MA, Venuto RC. Heroin-associated nephropathy. A nationwide problem. *JAMA* 1983; 250:2935.
6. Barri YM, Munshi NC, Sukumalchantra S, et al. Podocyte injury associated glomerulopathies induced by pamidronate. *Kidney Int* 2004; 65:634.
7. Dressler D, Wright JR, Houghton JB, Kalra PA. Another case of focal segmental glomerulosclerosis in an acutely uraemic patient following interferon therapy. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14:2049.
8. Herlitz LC, Markowitz GS, Farris AB, et al. Development of focal segmental glomerulosclerosis after anabolic steroid abuse. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21:163.
9. Santella RN, Rimmer JM, MacPherson BR. Focal segmental glomerulosclerosis in patients receiving lithium carbonate. *Am J Med* 1988; 84:951.
10. Mohamed N, Goldstein J, Schiff J, John R. Collapsing glomerulopathy following anthracycline therapy. *Am J Kidney Dis* 2013; 61:778.
11. Meehan SM, Pascual M, Williams WW, et al. De novo collapsing glomerulopathy in renal allografts. *Transplantation* 1998; 65:1192.
12. Izzedine H, Brocheriou I, Frances C. Post-transplantation proteinuria and sirolimus. *N Engl J Med* 2005; 353:2088.
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; 86:1253.
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:e907.
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; 22:239.
16. Haas M, Meehan SM, Karrison TG, Spargo BH. Changing etiologies of unexplained adult nephrotic syndrome: a comparison of renal biopsy findings from 1976-1979 and 1995-1997. *Am J Kidney Dis* 1997; 30:621.
17. Rivera F, López-Gómez JM, Pérez-García R, Spanish Registry of Glomerulonephritis. Clinicopathologic correlations of renal pathology in Spain. *Kidney Int* 2004; 66:898
18. Hommos M.S., De Vriese A.S., Alexander M.P., Setbi S., Vaughan L., Zand L., et al. The incidence of primary vs secondary focal segmental glomerulosclerosis: a clinicopathologic study. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(12):1772-81.
19. Kitayakara 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; 44:815
20. Yao T, Udwan K, John R, et al. Integration of Genetic Testing and Pathology for the Diagnosis of Adults with FSGS. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019; 14:213.
21. Yamaguchi Y, Iwano M, Suzuki D, et al. Epithelial-mesenchymal transition as a potential explanation for podocyte depletion in diabetic nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 2009;54:653-664.
22. Reidy K., Susztak K. Epithelial-mesenchymal transition and podocyte loss in diabetic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2009;54:590-593.
23. Kriz W. Progressive renal failure—Inability of podocytes to replicate and the consequences for development of glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant.* 1996;11:1738-1742.
24. Lemley K.V., Lafayette A., Safai G., et al. Podocytopenia and disease severity in IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2002; 61: 1475-1485
25. Smeets B., Kuppe C., Sicking E-M., et al. Parietal Epithelial Cells Participate in the Formation of Sclerotic Lesions in Focal Segmental Glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol.* 2011; 22(7): 1262-1274.
26. Kuppe C, Leuchtle K, Wagner A, et al. Novel parietal epithelial cell subpopulations contribute to focal segmental glomerulosclerosis and glomerular tip lesions. *Kidney International.* 2019; 96: 80-93. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.01.037>
27. Fatima H., Moeller M.J., Smeets B., et al. Parietal Epithelial Cell Activation Marker in Early Recurrence of FSGS in the Transplant. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012; 7(11): 1852-1858.
28. Roeder S.S., Barnes T.J., Lee J.S. et al. Activated ERK1/2 increases CD44 in glomerular parietal epithelial cells leading to matrix expansion. *Kidney Int.* 2017;91(4):896-913. doi: 10.1016/j.kint.2016.10.015.
29. Shalhoub J.R. Pathogenesis of lipoid nephrosis: a disorder of T-cell function. *Lancet.* 1974 Sep 7;2(7880):556-60. doi: 10.1016/s0140-6736(74)91880-7.
30. Savin V.S., Sharma R., Sharma M., et al. Circulating factor associated with increased glomerular permeability to albumin in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med.*



1996;334:878-883 doi: 10.1056/NEJM199604043341402

31. *Feld S.M., Figueroa P., Savin V.* Plasmapheresis in the treatment of steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis in native kidneys. *Am J Kidney Dis.* 1998;32: 230-7

32. *Gallon L., Leventhal J., Skaro A., et al.* Resolution of recurrent focal segmental glomerulosclerosis after retransplantation. *N Engl J Med.*2012; 366:1648-1649

33. *Kashgari A., Sontrop J.M., Li L., et al.* The role of plasma exchange in treating post-transplant focal segmental glomerulosclerosis: A systematic review and meta-analysis of 77 case-reports and case-series. *BMC Nephrology.* 2016; 17 (104)

34. *Wei C., Möller C.C., Alintias M.M., et al.* Modification of kidney barrier function by the urokinase receptor. *Nat Med.* 2008;14(1):55-63. doi: 10.1038/nm1696

35. *Wei C., Hindi S.E., Li J., et al.* Circulating urokinase receptor as a cause of focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Med.* 2011;17(8):952-60. doi: 10.1038/nm.2411

36. *Bock M.E., Price H.E., Gallon L., Langman C.B.* Serum soluble urokinase-type plasminogen activator receptor levels and idiopathic FSGS in children: a single-center report. *Clin J Am Soc Nephrol.*2013; 8:1304-11

37. *Cara-Fuentes G., Wei C., Segarra A., et al.* CD80 and suPAR in patients with minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis: diagnostic and pathogenic significance. *Pediatr Nephrol.* 2014; 29:1363-71.

38. *Peng Z., Mao J., Chen X., et al.* Serum suPAR levels help differentiate steroid resistance from steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. *Pediatric Nephrology.* 2015; 30:301-7.

39. *Spinale J.M., Mariani L.H., Kapoor S., et al.* A reassessment of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor in glomerular disease. *Kidney Int.* 2015;87(3):564-74. doi: 10.1038/ki.2014.346

40. *Huang J, Liu G, Zhang Y-M, Cui Z, Wang F, Liu X-J, Chu R, Chen Y, Zhao M-H.* Plasma soluble urokinase receptor levels are increased but do not distinguish primary from secondary focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney International.* 2013; 84(2):366-372

41. *Deville M., Sigdel T.K., Wei C., et al.* A circulating antibody panel for pretransplant prediction of FSGS recurrence after kidney transplantation. *Sci Transl Med.* 2014; 6(256):256ra136. doi: 10.1126/scitranslmed.3008538

42. *Savin V.J., Sharma M., Zhou J., et al.* Renal and Hematological Effects of CLCF-1, a B-Cell-Stimulating Cytokine of the IL-6 Family. *J Immunol Res.*2015; 2015: 714964

43. *Sharma M., Zhou J., Gauchat J-F., et al.* JAK2/STAT3 Inhibitors Attenuate the Effect of Cardiotrophin-Like Cytokine Factor-1 and Human Focal Segmental Glomerulosclerosis Serum on Glomerular Filtration Barrier. *Transl Res.*2015; 166(4): 384-398.

44. *Ha T-S.* Circulating Permeability Factors in Idiopathic Nephrotic Syndrome. *Child Kidney Dis.* 2019; 23(1): 7-21.

45. *Reiser J, Nast C.C., Alachkar N.* Permeability Factors in Focal and Segmental Glomerulosclerosis. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2014; 21(5): 417-421.

46. *Jaiswal A, Prasad N, Agarwal V, Yadav B, Tripathy D, Rai M, Nath M, Sharma RK, Modi DR.* Regulatory and effector T cells changes in remission and resistant state of childhood nephrotic syndrome. *Indian J Nephrol.* 2014; 24(6): 349-355.

47. *Cumard R, Kelly C.J.* T Cells and Minimal Change Disease.

ASN. 2002; 13 (5): 1409-1411

48. *Chen P, Chen Y, Jiang M, Mo Y, Ying H, Tang X, Zhang J.* 2020. Usefulness of the cytokines expression of Th1/Th2/Th17 and urinary CD80 excretion in adult-onset minimal change disease. *PeerJ*8:e985.

49. *Stangou M, Spartalis M, Daikidou D-V., et al.* Impact of Th1 and Th2 cytokines in the progression of idiopathic nephrotic syndrome due to focal segmental glomerulosclerosis and minimal change disease. *J Nephropathol.* 2017; 6(3): 187-195.

50. *Hulton S.-A., Shah V., Byrne M. R., et al.* Lymphocyte subpopulations, interleukin-2 and interleukin-2 receptor expression in childhood nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology.* 1994;8(2):135-139. doi: 10.1007/bf00865458.

51. *Wang L., Li Q., Wang L. et al.* The Role of Th17/IL-17 in the Pathogenesis of Primary Nephrotic Syndrome in Children. *Kidney Blood Press Res.* 2013;37:332-345

52. *Чеботарева НВ, Виноградов АА, Гиндис АА, Бобкова ИИ, Цао В, Лысенко АВ.* Нарушение баланса провоспалительных цитокинов и Т-регуляторных клеток у больных хроническим гломерулонефритом. *Терапевтический архив* 2020;92(6):46-52. doi: 10.26442/00403660.2020.06.000671

*Chebotareva NV, Vinogradov AA, Gindis AA, Bobkova IN, Cao W, Lysenko LV.* The balance of proinflammatory cytokines and Treg cells in chronic glomerulonephritis. *Terapevticheskiy arkhiv* 2020;92(6):46-52. doi: 10.26442/00403660.2020.06.000671

53. *Boumediene A., Vachin P., Sendeyo K., et al.* NEPHRUTIX: A randomized, double-blind, placebo vs Rituximab-controlled trial assessing T-cell subset changes in Minimal Change Nephrotic Syndrome. *J Autoimmun.* 2018;88:91-102.

54. *Gizinski A.M., Fox D.A., Sarkar S.* Costimulation and T cells as therapeutic targets. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2010; 24(4): 463-477. doi: 10.1016/j.berh.2009.12.015

55. *Shimada M., Araya C., Rivard C., et al.* Minimal change disease: a "two-hit" podocyte immune disorder? *Pediatr Nephrol.* 2011;26(4):645-649.

56. *Yu C-C., Fornoni A., Astrid Weins A., et al.* Abatacept in B7-1-Positive Proteinuric Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2013; 369:2416-2423. DOI: 10.1056/NEJMoa1304572

57. *Hansrivijit P, Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Ghabramani 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. PMID: 32293308; PMCID: PMC7160971

58. *Kim A.H.J, Chung J-J., Akilesh S., et al.* B cell-derived IL-4 acts on podocytes to induce proteinuria and foot process effacement. *JCI Insight.* 2017; 2(21): e81836.

59. *Jamin A., Berthelot L., Couderc A., et al.* Autoantibodies against podocytic UCHL1 are associated with idiopathic nephrotic syndrome relapses and induce proteinuria in mice. *J Autoimmun.* 2018;89:149-161. doi: 10.1016/j.jaut.2017.12.014.

60. *Wang Y., Zheng C., Wang X., et al.* Proteomic profile based screening of potential protein biomarkers in the urine of patients with nephrotic syndrome. *Molecular Medicine reports.* 2017; 22: 6276-6284. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.7329>

61. *Gauckler P, Shin JI, Albericci F, Audard V, Bruchfeld A, Busch M et al.* Rituximab in adult minimal change disease and



focal segmental glomerulosclerosis – What is known and what is still unknown? *Autoimmunity Reviews*. 2020; 19 (11): 102671

62. *Troyanov S., Wall C.A., Miller J.A., et al.* Focal and Segmental Glomerulosclerosis: Definition and Relevance of a Partial Remission *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16:1061.

63. *Rydel JJ, Korbet SM, Borok RZ, Schwartz MM.* Focal segmental glomerular sclerosis in adults: presentation, course, and response to treatment. *Am J Kidney Dis* 1995; 25:534.

64. *Stirling CM, Mathieson P, Boulton-Jones JM, et al.* Treatment and outcome of adult patients with primary focal segmental glomerulosclerosis in five UK renal units. *QJM* 2005; 98:443.

65. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney International Supplements*. 2012; 2 (2)

66. *Ponticelli C., Villa M., Banfi G., et al.* Can prolonged treatment improve the prognosis in adults with focal segmental glomerulosclerosis? *American Journal of Kidney Diseases*. 1999; 34: 618-625

67. *Laurin L.P., Gasim A.M., Poulton C.J. et al.* Treatment with Glucocorticoids or Calcineurin Inhibitors in Primary FSGS. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(3):386-94. doi: 10.2215/CJN.07110615

68. *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):3062-3067.

69. *Cattran D.C., Appel G.B., Hebert L.A., et al.* A randomized trial of cyclosporine in patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney International*. 1999; 56: 2220-2226

70. *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: 1918-1924 doi: 10.1093/ndt/gfu097

71. *Beer A., Mayer G., Kronbichler A.* Treatment Strategies of Adult Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis: A Systematic Review Focusing on the Last Two Decades. *Biomed Res Int*. 2016;2016:4192578.

72. *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.

73. *Iijima K, Sako M, Nozu K, Mori R, Tsubida N, Kamei K et al.* Rituximab for childhood-onset, complicated, frequently relapsing nephrotic syndrome or steroid-dependent nephrotic syndrome: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014 Oct 4;384(9950):1273-81

74. *Hansrivijit P, Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Ghabramani 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.

75. *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.

76. *Sandoval D, Poveda R, Draibe J, Pérez-Oller L, Díaz M, Ballarín J et al.* Efficacy of mycophenolate treatment in adults with steroid-dependent/frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome. *Clin Kidney J*. 2017 Oct; 10(5): 632-638

77. *Beaudreuil S., Lorenzo H.K., Elias M., et al.* Optimal management of primary focal segmental glomerulosclerosis in adults. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2017;10:97-107

78. *Gipson D.* Clinical Trials in FSGS: Past Challenges and New Trial Designs. *Semin Nephrol*. 2016;36(6):453-459

79. *Zagury A., de Oliveira A.L., Montalvão J.A.A., et al.* Steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome in children: long-term follow-up and risk factors for end-stage renal disease *J. Bras. Nefrol*. 2013; 35(3) <https://doi.org/10.5935/0101-2800.20130031>

80. *Ponticelli C., Rizzoni G., Edefonti A., et al.* A randomized trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int*; 1993; 43: 1377-1384

81. *Meyrier A., Noël L.H., Auriche P., et al.* Long-term renal tolerance of cyclosporine A treatment in adult idiopathic nephrotic syndrome. Collaborative Group of the Société de Néphrologie. *Kidney Int*. 1994; 45: 1446-1456

82. *Gipson D.S., Trachtman H., Kaskel F.J., et al.* Clinical trial of focal segmental glomerulosclerosis in children and young adults. *Kidney Int*. 2011; 80: 868-878

83. *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 Transpl*. 2002; 17: 655-662

84. *Li X., Li H., Ye H., et al.* Tacrolimus therapy in adults with steroid- and cyclophosphamide-resistant nephrotic syndrome and normal or mildly reduced GFR. *Am J Kidney Dis*. 2009; 54: 51-58

85. *Nayagam L.S., 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, <https://doi.org/10.1093/ndt/gfm538>

86. *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.

87. *Fornoni A., Sageshima J., Wei C., et al.* Rituximab targets podocytes in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *Sci Transl Med*. 2011;3(85):85ra46. doi: 10.1126/scitranslmed.3002231.

88. *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

89. *Colliau E, Karras A, Boffa JJ, et al.* Outcomes of Older Patients (>=60 years) with New-Onset Idiopathic Nephrotic Syndrome Receiving Immunosuppressive Regimen: A Multicentre Study of 116 Patients. *J Clin Med*. 2019 Mar; 8(3): 298.

90. *Ramachandran R, Bharati J, Rao I, et al.* Persistent CD-19 depletion by rituximab is cost-effective in maintaining remission in calcineurin-inhibitor dependent podocytopathy. *Nephrology (Carlton)*. 2019;24(12):1241-1247

91. *Чеботарева Н.В., Кучиева А.М., Лу О.А. и соавт.* Опыт применения ритуксимаба при резистентном к терапии фокально-сегментарном гломерулосклерозе у взрослых: серия наблюдений и краткий обзор литературы. *Нефрология*. 2020;24(2):52-59. <https://doi.org/10.36485/1561-6274-20>

20-24-2-52-59

*Chebotareva N.V., Kuchieva A.M., Li O.A. i soavt.* Opyt primeneniya rituksimaba pri rezistentnom k terapii fokal'no-segmentarnom glomeruloskleroze u vzroslyh: seriya nablyudenij i kratkij obzor literatury. *Nefrologiya.* 2020;24(2):52-59. <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2020-24-2-52-59>

92. *Bazu B.* Ofatumumab for rituximab-resistant nephrotic syndrome. *N Engl J Med.* 2014;370(13):1268-70. doi: 10.1056/NEJMc1308488.

93. *Alachkar N., Carter-Monroe N., Reiser J.* Abatacept in B7-1-positive proteinuric kidney disease. *N Engl J Med.* 2014;370:1263-1264.

94. *Garin E.H., Reiser J., Cara-Fuentes G., et al.* Case series: CTLA4-IgG1 therapy in minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol.* 2015;30: 469-477.

95. *Alkandari O., Nampoory N., Nair P., et al.* Recurrent focal segmental glomerulosclerosis and abatacept: case report. *Exp Clin Transplant.* 2016;14: 456-459.

96. *Grellier J., Del Bello A., Milongo D., et al.* Belatacept in recurrent focal segmental glomerulosclerosis after kidney transplantation. *Transplant International.* 2015;28: 1109-1110. doi:10.1111/tri.12574

97. *Trachtman H, Vento S, Herreshoff E, Radeva M, Gassman J, T. Stein DT et al.* Efficacy of galactose and adalimumab in patients with resistant focal segmental glomerulosclerosis: report of the font clinical trial group. *BMC Nephrol.* 2015;16, 111.

98. Dose-Exploration Evaluating the Efficacy and Safety of Voclosporin in Subjects With Focal Segmental Glomerulosclerosis (AURONA™) <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03598036>

99. *Rovin BH, Solomons N, Pendergraft WF, Dooley MA, Tumlin J, Romero-Diaz J et al.* A randomized, controlled double-blind study comparing the efficacy and safety of dose-ranging voclosporin with placebo in achieving remission in patients with active lupus nephritis. *Kidney Int.* 2019 Jan;95(1):219-231. doi: 10.1016/j.kint.2018.08.025

100. *Trachtman H, Nelson P, Adler S, Campbell KN, Chaudhuri A, Derebail VK et al.* DUET: A Phase 2 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Sparsentan in Patients with FSGS. *J Am Soc Nephrol.* 2018 Nov;29(11):2745-2754

101. *Mitwalli A.H.* Adding plasmapheresis to corticosteroids and alkylating agents: Does it benefit patients with focal segmental glomerulosclerosis? *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13: 1524-1528

102. *Merscher S, Pedigo CE, Mendez AJ.* Metabolism, energetics, and lipid biology in the podocyte – cellular cholesterol-mediated glomerular injury. *Front. Endocrinol.* 2014 <https://doi.org/10.3389/fendo.2014.00169>

103. *Pei K, Gui T, Li C, Zhang Q, Feng H, Li Y, Wu J, Gai Z.* Recent Progress on Lipid Intake and Chronic Kidney Disease. *BioMed Research International.* 2020 <https://doi.org/10.1155/2020/3680397>

104. *Knisel W, Di Nicuolo A, Pfohl M, Müller H, Rösler T, Eggstein M, Seifried E.* Different effects of two methods of low-density lipoprotein apheresis on the coagulation and fibrinolytic systems. *J Intern Med.* 1993;234:479-487

105. *Tasaki H, Tsuda Y, Yamashita K, Toyokawa T, Yashiro A, Osajima A, Nakashima Y, Kuroiwa A.* Removal of plasma fibrinogen by LDL apheresis. *Jpn J Apheresis.* 1997;16:263

106. *Muso E., Mune M., Tsutomu Hirano T., et al.* A Prospective Observational Survey on the Long-Term Effect of LDL Apheresis on Drug-Resistant Nephrotic Syndrome. *Nephron Extra.* 2015; 5(2): 58-66.

107. *Raina R., Krishnappa V., Sanchez-Kazji C., et al.* Dextran-Sulfate Plasma Adsorption Lipoprotein Apheresis in Drug Resistant Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis Patients: Results From a Prospective, Multicenter, Single-Arm Intervention Study. *Front Pediatr.* 2019; 7: 454.

108. *Jefferson J.A., Shankland S J.* The pathogenesis of focal segmental glomerulosclerosis. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2014 Sep; 21(5): 408-416.

Дата получения статьи: 17.12.2020

Дата принятия к печати: 24.05.2021

Submitted: 17.12.2020

Accepted: 24.05.2021