

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ СТЕРОИДРЕЗИСТЕНТНЫЙ НЕФРОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У ДЕТЕЙ

I. Вводная часть

1. Название протокола: Стероидрезистентный нефротический синдром у детей

2. Код протокола:

3. Коды по МКБ-10:

N04 Нефротический синдром

N04.0 Нефротический синдром, незначительные гломерулярные нарушения

N04.1 Нефротический синдром, очаговые и сегментарные гломерулярные повреждения

N04.2 Нефротический синдром, диффузный мембранозный гломерулонефрит

N04.3 Нефротический синдром, диффузный мезангиальный пролиферативный гломерулонефрит

N04.4 Нефротический синдром, диффузный эндокапиллярный пролиферативный гломерулонефрит

N04.5 Нефротический синдром, диффузный мезангиокапиллярный гломерулонефрит

N04.6 Нефротический синдром, болезнь плотного осадка

N04.7 Нефротический синдром, диффузный серповидный гломерулонефрит

N04.8 Нефротический синдром, другие изменения

N04.9 Нефротический синдром, неуточненное изменение

4. Сокращения, используемые в протоколе

АНА – антинуклеарные антитела

АСЛО – антистрептолизин О

БРА – блокатор рецепторов ангиотензина

ВИЧ – вирус иммунодефицита

иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента

КОС – кислотно-основное состояние

МКБ – Международная классификация болезней

НС – нефротический синдром

СКВ – системная красная волчанка

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФСГС – фокально-сегментарный гломерулосклероз

ХБП – Хроническая болезнь почек

ЭКГ – электрокардиограмма

5. Дата разработки протокола 2013 год

6. Категория пациентов: стационарные пациенты с тяжелой протеинурией, гипоальбуминемией, некупируемым отечным синдромом, признаками почечной недостаточности, инфекционными и тромботическими осложнениями, артериальной гипертензией, пациенты со стероидрезистентным нефротическим синдромом.

7. Пользователи протокола - педиатры, нефрологи, врачи общей практики.

8. Нет конфликтов интереса.

9. Определения стероидрезистентного нефротического синдрома

Виды	Определение
Стероидрезистентность	Отсутствие ремиссии после терапевтического курса преднизолона в течение 4 недель и 3-х пульсовых введений Солу-Медрол (оценка эффективности терапии через 2 недели) [1,2]
Ремиссия	Следы или отсутствие белка в утренней моче в течение 3 дней [1,2]
Начальная стероидрезистентность	Развитие стероидрезистентности при первом эпизоде нефротического синдрома [3]
Поздняя стероидрезистентность	Первый эпизод нефротического синдрома – стероидчувствительный, но в последующем развивается стероидрезистентность [3]
	Наличие системных инфекций (перитонита, целлюлита, респираторной инфекции и др.) может предрасполагать к персистированию протеинурии и не является основанием для констатации стероидрезистентности [3]

Биопсия почки показана всем детям с начальным и поздним стероидрезистентным нефротическим синдромом перед началом специфической терапии. Морфологическое исследование включает световую, иммунофлюоресцентную и электронную микроскопии. У стероидчувствительных пациентов примерно в 90% случаев в основе болезни лежит болезнь минимальных изменений. Морфологическая картина стероидрезистентного нефротического синдрома различна, у 30-40% пациентов выявляются болезнь минимальных изменений и фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) и в меньшей степени – мезангиопролиферативный гломерулонефрит [4]. Примерно у 20% пациентов со стероидрезистентным нефротическим синдромом выявляется мембранопротролиферативный гломерулонефрит, мембранозная нефропатия, IgA-нефропатия и амилоидоз.

II. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ, ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

10. Клиническая классификация:

- **Первичный нефротический синдром**
 - Болезнь минимальных изменений
 - Фокально-сегментарный гломерулосклероз
 - Мезангиопролиферативный гломерулонефрит
 - IgA-нефропатия
 - Мембранопролиферативный гломерулонефрит
 - Мембранозная нефропатия
- **Генетические формы нефротического синдрома**
 - Врожденный нефротический синдром (мутация гена NPHS1)
 - Семейный или спорадический стероидрезистентный нефротический синдром (мутация гена NPHS2)
 - Нефротический синдром в рамках синдромальной болезни (мутация гена WT1, болезнь Шимке, синдром Альпорта)
- **Вторичный нефротический синдром**
 - Паранеопластические болезни и токсическое действие веществ
 - Хронические инфекции (гепатит В, ВИЧ)
 - Васкулит и системные заболевания (например, СКВ)

По состоянию функции почек

Международная классификация стадий хронических болезней почек ХБП (по K/DOQI, 2002)

стадия	описание	СКФ (мл/мин/1,73м ²)
I	Повреждение почек с нормальной или ↑СКФ	≥90
II	Повреждение почек с легким ↓СКФ	89 - 60
III	Умеренное ↓СКФ	59 - 30
IV	Тяжелое ↓СКФ	29 - 15
V	Почечная недостаточность	≤15 (диализ)

11. Показания для госпитализации (плановая госпитализация):

1. стероидрезистентность;
2. тяжесть состояния (олигурия, отеки, высокая гипертензия, азотемия);
3. осложнения (инфекционные, тромботические осложнения, почечная недостаточность);
4. для проведения диагностической биопсии почки

12. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий

Перечень основных диагностических мероприятий:

1. Общий анализ крови (6 параметров), гематокрит
2. Определение креатинина, мочевины
3. Определение общего белка, альбумина, С-реактивного белка

4. Определение КОС
5. Тест-полоски на протеинурию, исследование мочевого осадка
6. Расчет СКФ по креатинину сыворотки
7. Общий анализ мочи - суточная протеинурия
8. УЗИ органов брюшной полости, почек
9. Измерение артериального давления
10. Биопсия почки с морфологическим исследованием почечного биоптата

Перечень дополнительных диагностических мероприятий:

1. Определение АЛТ, АСТ, холестерина, билирубина, общих липидов
2. Определение калия, натрия, хлоридов, железа, кальция
1. Определение АСЛО, С3, С4
2. Определение маркеров вирусного гепатита В, С
3. Исследование крови на АНА
4. Определение времени свертывания
5. Посев мочи с отбором колоний
6. ЭКГ
7. Консультация отоларинголога
8. Осмотр глазного дна
9. Рентгенография органов грудной клетки
10. Проба Манту по показаниям
11. Осмотр ревматолога, инфекциониста.

Необходимый объем исследований перед плановой госпитализацией:

1. Общий анализ крови;
2. Общий анализ мочи.
3. Определение креатинина в крови;

13. Диагностические критерии:

13.1. жалобы и анамнез: дебют чаще острый, после перенесенной инфекции, переохлаждения, вакцинации и других аллергических факторов или без видимых причин – недомогание, отеки, олигурия, возможна почечная недостаточность острого периода.

13.2. физикальное обследование: выраженные отеки до анасарки, ежедневное измерение веса поможет в мониторинге уменьшения или увеличения отеков. Физикальное обследование необходимо для выявления инфекций, признаков стероидной токсичности (гиперкортицизм, стероидная катаракта, стероидная язва, инфекционные осложнения, остеопороз, стероидный психоз, стероидный диабет и другие), симптомов системных заболеваний, таких как системная красная волчанка, пурпура Генох-Шонляйна и др.

13.3. лабораторные исследования: анализ мочи, развернутый анализ крови, уровень альбумина, общего белка, холестерина, мочевины, креатинина в крови. Исследование уровня АСЛО, С3, С4 необходимо пациентам с тяжелой и персистирующей микрогематурией. При наличии сопутствующих проблем исследование маркеров гепатита В, С и АНА. При наличии симптомов инфекции мочевой системы необходимо бактериологическое исследование мочи.

Генетические исследования (в Республике Казахстан данное исследование на стадии внедрения, проводится институтом биотехнологий, проводится редко). При подозрении на врожденный нефротический синдром и указании на семейный характер болезни показано проведение исследования генов подоцинов (NPHS2) и нефрина (NPHS1) [5]. В результате мутации гена, кодирующего белок опухоли Вильмса (WT1) формируется фенотип, включающий ФСГС, гермафродитизм и высокий риск опухоли почек и яичек [6]. В финале у 30% пациентов с ФСГС без мутаций отмечается возврат болезни в трансплантированную почку, и крайне редко у пациентов с вышеуказанными мутациями [7].

13.4. инструментальные исследования: при УЗИ: нефромегалия, исключение врожденной аномалии. В стационаре – чрескожная пункционная биопсия почки с последующим морфологическим исследованием (световая, иммунофлюоресцентная и электронная микроскопии) с постановкой клинкоморфологического диагноза (МКБ 10). При наличии сопутствующих проблем Рентгенография органов грудной клетки, проведение пробы Манту.

13.5. показания для консультации специалистов:

- осмотр ЛОР при наличии инфекции верхних дыхательных путей,
- осмотр окулиста для оценки изменений микрососудов, исключения развития катаракты на фоне гормонотерапии,
- консультация кардиолога при артериальной гипертензии, изменениях на ЭКГ и др.,
- консультация ревматолога при признаках системности процесса,
- консультация инфекциониста при наличии вирусных гепатитов, зоонозных и внутриутробных и др. инфекций.

13.6. дифференциальный диагноз:

Признак	Нефротический синдром, стероидчувствительный вариант	Нефротический синдром, стероидрезистентный вариант
Возраст к моменту начала болезни	2-12 лет	менее 2 лет и старше 12 лет
Артериальное давление	Чаще нормальное	Гипертензия
Гематурия	Отсутствует или транзиторная	Персистирующая макрогематурия, редко микрогематурия
Гиперазотемия	Редко, транзиторная на фоне активности НС	Постепенно прогрессирует
Ответ на стероды к концу 2 недели	+	-

терапии		
Ответ на терапию стероидами в максимальной дозе в течение 4 недель	+	-

14. Цели лечения:

1. уменьшение/исчезновение протеинурии, гематурии;
2. нормализация артериального давления;
3. верификация диагноза.
4. достижение полной и частичной ремиссии (уменьшение/исчезновение отеков, протеинурии)
5. профилактика инфекционных и тромботических осложнений
6. профилактика прогрессирования почечной недостаточности
7. профилактика сердечно-сосудистых осложнений
8. профилактика рецидивов

15. Тактика лечения:

15.1. немедикаментозное лечение:

1. Диета сбалансированная, адекватное введение белка (1,5-2г/кг), калорий.
2. Уменьшение соли у пациентов с отеками (1-2 г/сут).
3. После назначения преднизолона отмечается повышение аппетита, что требует увеличения физической активности и мероприятий по контролю веса.

Обучение пациентов и родителей: необходимо информировать о хроническом течении заболевания, повысить мотивацию родителей длительного наблюдения за такими пациентами. Также они должны быть проинформированы о болезни, возможных осложнениях заболевания и проводимой терапии, о необходимости ежедневного исследования мочи по тест-полоскам при развитии рецидива болезни или при присоединении интеркуррентных заболеваний, важность выявления рецидива еще до появления отеков. Пациенты или их родители должны вести дневник, в котором указываются препараты, которые принимает пациент, результаты анализов мочи и интеркуррентные заболевания. Объем физических нагрузок возвращается к обычному уровню после наступления ремиссии заболевания. Ведение дневника по ведению контроля АД.

15.2. Медикаментозная терапия:

Цель терапии – индукция ремиссии при отсутствии признаков токсичности медикаментов. Недостаточное лечение коррелирует с плохим прогнозом почечных функций. Обзор исследований терапии стероидрезистентного нефротического синдрома показал большое количество вариантов лечения и отсутствие консенсуса в лечении. Выбор иммуносупрессивной терапии должен

проводиться после получения нефроморфологических исследований почечного биоптата и исключения врожденного нефротического синдрома.

В лечении стероидрезистентного нефротического синдрома используются следующие препараты:

- Ингибиторы кальцинейрина в сочетании со снижением дозы преднизолона в альтернирующем режиме: циклоспорин (рекомендации, уровень А), такролимус (рекомендации, уровень D)
- Циклофосфамид в сочетании со снижением дозы преднизолона в альтернирующем режиме (рекомендации, уровень C)
- Высокие дозы внутривенных стероидов (метилпреднизолон) с циклофосфамидом per os и снижением дозы преднизолона в альтернирующем режиме (рекомендации, уровень C)
- Микофенолат Мофетил (ММФ) назначается в дозе 800-1200мг/м²/сут со снижением дозы преднизолона в течение 12-24 месяцев [8].
- Ритуксимаб (Мабтера) назначается в дозе 375мг/м² 1 раз в неделю в течение 1-4 недель [9].

Препараты	Дозы	Ремиссия
Ингибиторы кальцинейрина Циклоспорин* и преднизолон* Такролимус* и преднизолон*	100-150мг/м ² /сут в 2 равных приема в течение 2-3 лет 0,12-0,15мг/кг/сут в 2 равных приема в течение 2-3 лет	50-80% [3,8,9,10] 70-85% [11]
Циклофосфамид Циклофосфамид per os и преднизолон* Циклофосфамид в/в и преднизолон*	2-3мг/кг/сут – 12 недель 500-750мг/м ² 1 раз в месяц 6 месяцев	25-30% [3,8,9,10] 40-65% [10]
Пульсы кортикостероидов Метилпреднизолон в/в, циклофосфамид per os и преднизолон**	600-800мг/м ² №6 через день, затем 1 раз/нед №8, 1раз/мес №8	40-70% [9]
Микофенолат Мофетил (ММФ)	800-1200мг/м ² /сут со снижением дозы преднизолона в течение 12-24 месяцев	В качестве терапии в сочетании с Циклоспорином
Ритуксимаб (Мабтера) *	375мг/м ² 1 раз в неделю в течение 1-4 недель	
*Преднизолон 1,5мг/кг/48час - 4 недели, 1,25мг/кг/48 – 4 недели, 1мг/кг/48час – 4 месяца, 0,5-0,75мг/кг/48час – 12-18мес. **Циклофосфамид per os 12 недель со снижением дозы преднизолона в течение 12 месяцев		

Побочные эффекты лекарственных средств, используемых в лечении

Препарат	Побочные эффекты
----------	------------------

Циклофосфамид	Алоpecia, угнетение костного мозга, рвота, геморрагический цистит, риск инфекционных осложнений
Внутривенный метилпреднизолон	Артериальная гипертензия, гипокалиемия, гипергликемия, стероидный психоз, риск инфекционных осложнений
Циклоспорин, Такролимус	Нефротоксичность, артериальная гипертензия, гипертрихоз, гиперплазия десен, дислипидемия, нейротоксичность, диарея, гипергликемия
Микофенолат Мофетил (ММФ)	Гастроинтестинальный дискомфорт, диарею, лейкопению (уменьшение лейкоцитов крови менее 4000 является показанием к временной отмене препарата).
Ритуксимаб	Сепсис, гипертермия, озноб, ангионевротический отек, гипотензия, бронхоспазм, тромбоцитопения, нейтропения, анемия, аритмия, диарея.
иАПФ	Сухой кашель, гиперкалиемия, анемия на эналаприл
Статины (аторвастатин)	Головная боль, мышечные боли, сыпь, повышение трансаминаз

Циклоспорин А (ЦсА) используется в дозе 100-150мг/м²/сут ежедневно 12-24-36 месяцев. Одновременно назначается преднизолон в дозе 1,5мг/кг/48час в течение 2-4 недель, с последующим снижением по 0,15-0,25мг/кг каждые 4 недели до полной отмены препарата, что в среднем составляет 6 и более месяцев. Чтобы избежать нефротоксичности ЦсА необходимо контролировать уровень базовой концентрации препарата в крови, целевой уровень 80-120нг/мл [10]. Контроль уровня креатинина, липидов крови 1 раз в 2 месяца, при появлении признаков нефротоксичности или при терапии ЦсА более 2 лет необходима биопсия почки [10].

Лечение отеков

Диуретики назначают при значительных отеках (назначение кортикостероидов обычно приводит к восстановлению диуреза на 5-10 день). Диуретики не назначают при рвоте, диарее, гиповолемии.

При длительно сохраняющихся отеках назначают фуросемид 2-6мг/кг/сут внутривенно 3-4 раза в день через равные промежутки времени. Для пациентов с рефрактерными отеками используется комбинация петлевых и тиазидных диуретиков и/или калий-сберегающих диуретиков (спиринолактон), в тяжелых случаях - комбинация диуретиков и альбумина (20% альбумин 1г/кг 2-4 часа + фуросемид 1-2мг/кг в/в)[11].

Другие медикаменты

- Антациты или блокаторы протонной помпы при появлении гастроинтестинальных симптомов
- Карбонат кальция (250-500мг/сут) длительно необходим, если терапия преднизолоном продолжается более 3 месяцев [12].

- гиперхолестеринемия более 5ммоль/л может быть показанием для назначения липидоснижающих препаратов у подростков (аторвастатин 10мг/сут, симвастатин 10-20мг/сут) [12].

Осложнения нефротического синдрома:

- 1. Инфекции.** У детей с нефротическим синдромом могут быть разные инфекции, часто перитониты, целлюлиты, пневмония.

Инфекции	Клиническая картина	Микроорганизмы	Терапия
Перитонит	Боли в животе, чувствительность при пальпации, рвота, диарея. В асцитической жидкости более 100 лейкоцитов/мл, более 50% нейтрофилы	<i>S. pneumoniae</i> , <i>S. pyogenes</i> , <i>E. coli</i>	Цефотаксим или цефтриаксон 7-10 дней, ампициллин+аминогликозиды 7-10 дней
Пневмонии	Гипертермия, кашель, тахипное, крепитация	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i>	Внутрь: амоксициллин, амоксиклав, эритромицин Парентерально: ампициллин+аминогликозиды или цефотаксим/цефтриаксон 7-10 дней
Целлюлит	Кожная эритема, уплотнение, болезненность	<i>Staphylococci</i> , Group A streptococci, <i>H. influenzae</i> ,	Амоксиклав или цефтриаксон 7-10 дней
Грибковые инфекции	Легочная инфильтрация, длительная лихорадка, отсутствие ответа на антибактериальную терапию	<i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i> spp.	Кожа, слизистые: флюконазол 10 дней Системное: амфотерицин 14-21 день

При наличии *varicella zoster* однократное введение иммуноглобулина 400мг/кг, внутривенно ацикловир (1500мг/м²/сут) 3 дня или внутрь 80мг/кг/сут 7-10 дней [13].

- 2. Тромбозы,** имеется риск венозных, редко артериальных тромбозов. Применяются низкомолекулярные гепарины подкожно в течение длительного времени [12].

- 3. Артериальная гипертензия:**

Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА)

- все пациенты со стероидрезистентным нефротическим синдромом должны получать иАПФ (фозикард, эналаприл), в начале – низкие дозы, затем доза должна быть постепенно увеличена в зависимости от тяжести протеинурии (рекомендации, уровень С) [14,15].
- следует избегать их назначения при уменьшении СКФ менее 30мл/мин/1,73м² [14].

- БРА (валсартан, лозартан, эпросартан) могут быть использованы у пациентов при непереносимости иАПФ или для усиления гипотензивной и антипротеинурической терапии (рекомендации, уровень D) [16].
 - При сохраняющейся артериальной гипертензии подключают следующие препараты:
 - β-блокаторы (пропранолол, атенолол, метопролол)
 - Блокаторы кальциевых каналов (нифедипин, амлодипин) [17].
- 4. Гиповолемический шок** бывает при назначении диуретиков, особенно когда имеется септицемия, диарея, рвота. Гиповолемический шок можно предположить при наличии разной интенсивности болей в животе, гипотензии, тахикардии, ознобе, в крови повышены уровни гематокрита, мочевины и мочевой кислоты. Восстанавливается путем срочных инфузий физиологических растворов из расчета 15-20мл/кг 20-30 минут, можно повторно. Инфузия 10% раствора альбумина (10мл/кг) или 20% раствора (0,5-1г/кг) при отсутствии эффекта после двух болюсов физ. раствора.

16. Индикаторы эффективности лечения: достижение полной или частичной ремиссии нефротического синдрома (купирование/уменьшение отеков, купирование/уменьшение протеинурии до 0,5г/сут)

III. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА

Критерии оценки для проведения мониторинга и аудита эффективности внедрения протокола:

- уменьшение или ликвидация протеинурии до 0,5г/сут;
- уменьшение или ликвидация олигоурии; отеков;
- отсутствие признаков токсичности лекарственных средств;
- отсутствие прогрессирования почечной недостаточности.

17. Список разработчиков:

1. Нигматуллина Н.Б., врач нефролог высшей категории, отделение уронефрологии АО ННЦМД
2. Мустапаева Н.М. врач нефролог высшей категории, отделение уронефрологии АО ННЦМД
3. Рахимжанова С.С. врач нефролог высшей категории, отделение уронефрологии АО ННЦМД

18. Рецензенты: Майлыбаев Б.М. – д.м.н., профессор.

19. Условия пересмотра протокола: Следующий пересмотр: не позже чем через 2 года от даты настоящего утверждения.

20. Список использованной литературы:

1. Guidelines 28/09/2009 <http://www.guideline.gov/summary>

2. Э.Лойман, А.Н.Цыгин, А.А.Саркисян. Детская нефрология. Практическое руководство. Москва, 2010г.
3. Indian Society of Pediatric Nephrology/ Management of steroid resistant nephritic syndrome.
4. Nammalwar BR, Vijayakumar M, Prahlad N. Experience of renal biopsy in children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2006; 21:286-288.
5. Antignac C. Molecular basis of steroid resistant nephritic syndrome. *Nephrologia* 2005; 25 (suppl): 25-28.
6. Hinkes BG, Mucha B, Vlagos CN, Gbadegesin R et al: Arbeitsgemeinschaft fur Paediatrische Nephrologie Study Group. Nephrotic syndrome in the first year of life: two thirds of cases are caused by mutations in 4 genes (NPHS1, NPHS2, WT, and LAMB2). *Paediatrics* 2007; 119:e907-919.
7. Ruf RG, Lichtenberger A, Karle SM, Has JP, Anacleto FE, Schultheiss M, et al. Patients with mutations in NPHS2 (podocin) do not respond to standard steroid treatment of nephrotic syndrome. *J. Am Soc Nephrol* 2004; 15: 722-732.
8. Durkan A, Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Non-corticosteroid treatment for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database System Rev* 2005;CD002290
9. Ashima Gulati,* Aditi Sinha,* Stanley C. Jordan, *et al.* Efficacy and Safety of Treatment with Rituximab for Difficult Steroid-Resistant and -Dependent Nephrotic Syndrome: Multicentric Report. *Clin J Am Soc Nephrol* 5: 2207–2212, 2010.
10. Cattran DC, Alexopoulos E, Heering P, Hoyer PF, Johnston A, Meyrier A, *et al.* Cyclosporin in idiopathic glomerular disease associated with the nephrotic syndrome: Workshop recommendations. *Kidney Int* 2007;72:1429-47.
11. Vogt AB, Avner ED. Nephrotic syndrome. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18th ed. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, editors. Philadelphia: WB Saunders; 2007. p. 2190-5.
12. Gulati S, Sharma RK, Gulati K, Singh U, Srivastava A. Longitudinal followup of bone mineral density in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transpl* 2005;20:1598-603.
13. American Academy of Pediatrics. Varicella-zoster infections. In: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA, editors. *Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 27th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2006. p. 711-25.
14. Yi Z, Li Z, Wu XC, He ON, Dang XO, He XJ. Effect of fosinopril in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2006; 21:967-972
15. Bagga A, Mudigoudar B.D, Hari P, Vasued V. Enalapril dosage in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004; 19:45-50
16. Kunz R, Freidrich C, Wolbers M, Mann JF. Metaanalysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the rennin angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med* 2008; 148: 30-48.
17. Indian Pediatric Nephrology Group. Evaluation and management of hypertension. *Indian Pediatr* 2007;44:103-21.