

© П.А. Ныркова, Н.Д. Савенкова, 2020
УДК 616.61-008.6-085.277.3-053.2

doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-3-72-78

*П.А. Ныркова, Н.Д. Савенкова**

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЦИТОСТАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПЕРВОГО ВЫБОРА ИНГИБИТОРАМИ КАЛЬЦИНЕЙРИНА И ИНГИБИТОРАМИ СИНТЕЗА НУКЛЕОТИДОВ ГОРМОНОЧУВСТВИТЕЛЬНОГО, ГОРМОНОЗАВИСИМОГО И СО СТЕРОИДНОЙ ТОКСИЧНОСТЬЮ НЕФРОТИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ

Кафедра факультетской педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Оценить в сравнительном исследовании эффективность цитостатической терапии первого выбора ингибитором кальцинейрина циклоспорином и ингибиторами синтеза нуклеотидов – производными микофеноловой кислоты [микофенолата мофетилом (ММФ)/микофенолатом натрия] рецидивирующего и часто рецидивирующего гормоночувствительного, гормонозависимого и со стероидной токсичностью нефротического синдрома (НС) у детей. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Проведено катamnестическое исследование с оценкой особенностей дебюта, течения, лечения гормоночувствительного НС у 48 детей [29 мальчиков (60%) и 19 девочек (40%)] с рецидивирующим и часто рецидивирующим течением, развитием стероидной зависимости и/или токсичности. В сравнительном исследовании оценена эффективность цитостатической терапии первого выбора ингибитором кальцинейрина (циклоспорином) у 17 пациентов и ингибиторами синтеза нуклеотидов (ММФ, микофенолатом натрия) у 31 пациента по длительности ремиссии НС в течение 6 мес и 1 года после лечения. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Установлены статистически значимые различия в длительности ремиссии НС в течение 6 мес и 1 года после цитостатической терапии первого выбора ММФ/микофенолатом натрия и циклоспорином у детей. Ремиссия НС в течение 6 мес после терапии ММФ/микофенолатом натрия сохранялась в 67,7% (у 21 из 31 пациента) в отличие от таковой после терапии циклоспорином – в 29,4% (у 5 из 17 пациентов) ($p < 0,05$). Ремиссия НС в течение 1 года после терапии ММФ/микофенолатом натрия сохранялась в 58,1% (у 18 из 31 пациента) в отличие от таковой после терапии циклоспорином – в 23,5% (у 4 из 17 пациентов) ($p < 0,05$). Циклоспориновая токсичность диагностирована из 17 пациентов у 5 (29,4%): повышение креатинина (1), артериальная гипертензия (3), гиперплазия десен (3) при терапии более 12 мес с обратным развитием при отмене. Побочные эффекты терапии ингибиторами синтеза нуклеотидов наблюдались из 31 пациента только у 1 (3,2%) в виде лимфопенического криза. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Ремиссия рецидивирующего и часто рецидивирующего гормоночувствительного, гормонозависимого и со стероидной токсичностью НС у детей в течение 6 мес после цитостатической терапии первого выбора ММФ/микофенолатом натрия или циклоспорином сохранялась в 67,7 и 29,4% соответственно, в течение 1 года – в 58,1 и 23,5% соответственно. В результате сравнительного исследования статистически достоверно установлено, что ремиссия НС в течение 6 мес и 1 года сохранялась чаще у детей, получавших терапию первого выбора ММФ/микофенолатом натрия.

Ключевые слова: нефротический синдром, цитостатическая терапия, ингибитор кальцинейрина, ингибиторы синтеза нуклеотидов, циклоспорин, ММФ, микофенолат натрия, дети

*P.A. Nyrkova, N.D. Savenkova**

COMPARISON OF FIRST CHOICE CYTOSTATIC THERAPY WITH CALCINEURIN INHIBITORS AND NUCLEOTIDES SYNTHESIS INHIBITORS IN CHILDREN WITH STEROID-SENSITIVE, STEROID-DEPENDENT NEPHROTIC SYNDROME WITH STEROID TOXICITY

The Department of faculty Pediatrics of the Saint-Petersburg Pediatric State Medical University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

AIM. Evaluation in comparative study the efficiency of first choice cytostatic therapy with calcineurin inhibitor cyclosporine A and nucleotide synthesis inhibitor mycophenolatemofetil (MMF)/mycophenolate sodium in children with relapsing and frequently

*Савенкова Н.Д. 194100, Россия, Санкт-Петербург, Литовская, д. 2. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, кафедра факультетской педиатрии. Тел.: +7(812)416-52-86; E-mail: Savenkova.n.spb@mail.ru ORCID: 0000-0002-9415-4785

*N.D. Savenkova, 194100, Russia, St. Petersburg, Litovskaya st. 2. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Department of Faculty Pediatrics. Phone: +7(812)416-52-86; E-mail: Savenkova.n.spb@mail.ru ORCID: 0000-0002-9415-4785

relapsing steroid-dependent and steroid-sensitive nephrotic syndrome (NS) with steroid toxicity. PATIENTS AND METHODS. Follow-up study with analysis of onset, clinical course and treatment includes 48 children ((29 boys (60%) и 19 girls (40%)) with relapsing and frequently relapsing NS, developed steroid dependence and/or steroid toxicity. The efficiency of first choice cytostatic therapy with calcineurin inhibitor cyclosporine in 17 patients and nucleotide synthesis inhibitor mycophenolate mofetil (MMF)/mycophenolate sodium in 31 patients is estimated in comparative study by analysis of 6 month remission rate and one year remission rate after treatment. RESULTS. Statistically significant differences in 6 month and one year remission rate after first choice cytostatic therapy with MMF/ mycophenolate sodium and cyclosporine in children are established. Remission of NS during 6 months after MMF/ mycophenolate sodium treatment was in 67,7% (in 21 from 31 patients) unlike of that after cyclosporine – in 29,4% (in 5 from 17 patients) ($p < 0,05$). Remission of NS during one year after MMF/ mycophenolate sodium treatment was in 58,1% (in 18 from 31 patients) unlike of that after cyclosporine – 23,5% (in 4 from 17 patients) ($p < 0,05$). Cyclosporine toxicity was diagnosed in 5 from 17 patients: increased creatinine (1), arterial hypertension (3), gingival hyperplasia (3) in treatment more than 12 months with reverse development after cancel. Side-effects after nucleotide synthesis inhibitor therapy was diagnosed only in 1 from 31 patients (3,2%) – lymphopenic crisis. CONCLUSION. Remission of relapsing and frequently relapsing steroid-dependent and steroid-sensitive with steroid toxicity NS during 6 months after first choice cytostatic therapy with MMF/ mycophenolate sodium and cyclosporine in children was in 67,7% and 29,4% respectively, during one year in 58,1% and 23,5% respectively. As the result of comparative study remission during 6 months and one year was statistically significant more often in children after first choice cytostatic therapy with MMF/ mycophenolate sodium.

Key words: nephrotic syndrome, cytostatic therapy, calcineurin inhibitor, nucleotide synthesis inhibitor, cyclosporin, MMF, mycophenolate sodium, children

Для цитирования: Ныркова П.А., Савенкова Н.Д. Сравнительное исследование эффективности цитостатической терапии первого выбора ингибиторами кальцинейрина и ингибиторами синтеза нуклеотидов гормоночувствительного, гормонозависимого и со стероидной токсичностью нефротического синдрома у детей. *Нефрология* 2020;24(3):72-78. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-3-72-78

For citation: Nyrkova P.A., Savenkova N.D. Comparison of first choice cytostatic therapy with calcineurin inhibitors and nucleotides synthesis inhibitors in children with steroid-sensitive, steroid-dependent nephrotic syndrome with steroid toxicity. *Nephrology* (Saint-Petersburg)2020;24(3)72-78. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-3-72-78

Актуальность проблемы гормоночувствительного НС у детей обусловлена рецидивирующим и часто рецидивирующим течением с развитием стероидной зависимости и токсичности [1–8]. ISKDC (1978) идиопатический нефротический синдром (ИНС) по морфологии классифицируют как с минимальными изменениями, фокальный и сегментарный гломерулосклероз, диффузная мезангиальная пролиферация [1]. В педиатрической нефрологической практике выделяют гормоночувствительный и гормонорезистентный варианты ИНС, считая, что ответ на глюкокортикоидную терапию имеет более важное прогностическое значение, чем оценка гистологического варианта по результатам биопсии, выполненной в начале заболевания [2–10]. Известно, что в структуре ИНС у детей 1–18 лет преобладает НС с минимальными изменениями, который характеризуется симптомокомплексом чистого НС (отсутствие гематурии, артериальной гипертензии) гормоночувствительностью (нормализация анализов мочи в течение 4–8 нед глюкокортикоидной терапии и наступление полной ремиссии), сохранной функцией почек [2–10].

У детей с гормоночувствительным НС после дебюта отмечено рецидивирующее и часто рецидивирующее течение в 70–80% случаев [2–10]. Под рецидивирующим течением НС понимают возникновение менее 2 рецидивов в течение 6 мес или 1–3 рецидива в течение 12 мес. Под часто рецидивирующим – 2 рецидива и более течение

6 мес или 3 рецидива и более в течение 12 мес [2–8].

Гормонозависимость проявляется рецидивом НС при снижении глюкокортикоидной терапии или в течение 2 нед после ее отмены [2–8].

Развитие гормонозависимости, риск и развитие стероидной токсичности, тяжелые гиповолевмические кризы и/или тромбозы у детей с рецидивирующим и часто рецидивирующим течением НС являются показаниями к назначению терапии цитостатическими, стероид-освобождающими препаратами [6–12].

В прошлом веке у детей при гормоночувствительном НС с часто рецидивирующим течением с развитием стероидной зависимости и токсичности как цитостатический препарат первого выбора применялись алкилирующие агенты (хлорбутин, циклофосфан) [7–10]. В настоящее время у детей используют ингибиторы кальцинейрина – циклоспорин и ингибиторы синтеза нуклеотидов – микофенолат мофетил (ММФ), микофенолат натрия [11–16]. Выбор цитостатического препарата для лечения детей с гормоночувствительным, гормонозависимым и со стероидной токсичностью НС должен быть основан на максимальной безопасности и эффективности. KDIGO (2012) представлены преимущества и недостатки освобождающих от кортикостероидов препаратов первого выбора (табл. 1) [7].

Циклоспорин у детей применяется при рецидивирующем и часто рецидивирующем со стероид-

Таблица 1 / Table 1

Преимущества и недостатки освобождающих от кортикостероидов препаратов первого выбора, используемых при часто рецидивирующем или гормонозависимом гормоночувствительном нефротическом синдроме (KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis, 2012) [7]
Advantages and disadvantages of corticosteroid-sparing agents as first agent for use in FR or SD SSNS [7]

Препарат	Преимущества	Недостатки
Циклофосфамид	Длительная ремиссия после лечения Дешевизна	Менее эффективен при гормонозависимом НС Необходим мониторинг анализа крови в течение лечения Потенциальные серьезные немедленные и отдаленные побочные эффекты Возможно проведение только одного курса
Хлорамбуцил	Длительная ремиссия после лечения Дешевизна	Менее эффективен при гормонозависимом НС Необходим мониторинг анализа крови в течение лечения Потенциальные серьезные побочные эффекты Возможно проведение только одного курса Не апробирован при гормоночувствительном НС в некоторых странах
Левамизол	Мало побочных эффектов Дешевизна	Для поддержания ремиссии требуется продолжительное лечение Ограниченное применение
Циклоспорин	Продолжительные ремиссии у некоторых детей с гормонозависимым гормоночувствительным НС	Для поддержания ремиссии требуется продолжительное лечение Дорогой Нефротоксичный Косметические побочные эффекты
Такролимус	Продолжительные ремиссии у некоторых детей с гормонозависимым гормоночувствительным НС	Продолжительное лечение часто требуется для поддержания ремиссии Дорогой Нефротоксичный Риск развития сахарного диабета Не апробирован при гормоночувствительном НС в некоторых странах
Микофенолата мофетил	Продолжительные ремиссии у некоторых детей с часто рецидивирующим, гормонозависимым гормоночувствительным НС Мало побочных эффектов	Продолжительное лечение часто требуется для поддержания ремиссии Возможно менее эффективен, чем ингибиторы кальцинейрина Дорогой Не апробирован при гормоночувствительном НС в некоторых странах

ной токсичностью гормонозависимом НС с 1988 г. [11]. А. Tejani (1988) у 6 детей с часто рецидивирующим НСМИ при терапии циклоспорином А в дозе 7 мг/кг в течение 8 нед наблюдали исход в ремиссию [11]. Отмечено, что у пациентов с НС возникали рецидивы при попытке снижения дозы или отмене циклоспорина [8]. Проблема циклоспориновой зависимости и потенциальной нефротоксичности поставила вопрос о рациональности применения более низких доз циклоспорина [7, 8, 11, 14].

ММФ у детей с НС применяется более 20 лет [6]. Международный опыт применения ММФ/микофенолата натрия показал, что данные препараты не требуют мониторинга в крови, при применении отсутствует гепато- и нефротоксичность [12–19]. Сле-

дует обратить внимание на то, что доза (450–1200 мг/м²) и продолжительность терапии ММФ/микофенолатом натрия при часто рецидивирующем, гормонозависимом и со стероидной токсичностью НС у детей различаются по публикациям с результатами исследования эффективности и инструкциям по медицинскому применению препарата «Майфортик», «Селлсепт» [13–19]. KDIGO 2012 рекомендует длительность терапии не менее 12 мес [3].

Цель исследования: оценить в сравнительном исследовании эффективность цитостатической терапии ингибитором кальцинейрина (циклоспорином) и ингибитором синтеза нуклеотидов (ММФ/микофенолатом натрия) рецидивирующего и часто рецидивирующего гормоночувствительного, гормонозависимого и со стероидной токсичностью НС у детей.

Таблица 2 / Table 2

Режимы терапии ММФ детей с НС [15–19]
Doses of MMF therapy in children with NS [15–19]

Автор, год	Доза
R. Hogg (2003) [15]	600 мг/м ² 2 раза в день
S. Mendizabal (2005) [16]	415–970 мг/м ² /12 ч
S. Al-Akash, A. Makdama (2005) [18]	500–1087 мг/м ² /24 ч
G.G. Vallejo (2010) [18]	450–700 мг/м ² /24 ч
J. Gellermann (2013) [19]	1000 мг/м ² /24 ч

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Критерии включения в исследование: дети до 18 лет, симптомокомплекс НС без гематурии с сохранной функцией почки, рецидивирующим и часто рецидивирующим течением со стероидной зависимостью и/или токсичностью. Диагностика НС проводилась по международным стандартам [1–3, 5]. Диагноз гормоночувствительного НС у

детей 1–18 лет ставился на основании симптомокомплекса НС, сохраненной функции почек, гормональной чувствительности, отсутствия гематурии и артериальной гипертензии, не прибегая к биопсии почки [2–8]. Дебют НС характеризовался полным клинико-лабораторным симптомокомплексом НС: отеки, протеинурия $4,6 \pm 0,6$ г/сут, гипопропротеинемия (общий белок $46,2 \pm 0,8$ г/л), гипоальбуминемия (альбумины $18,2 \pm 4,3$ г/л), гипер α 2глобулинемия ($22,1 \pm 1,4\%$), гиперхолестеринемия (холестерин $8,7 \pm 1,2$ ммоль/л), гиперфибриногенемия (фибриноген $7,6 \pm 1,1$ г/л), увеличение СОЭ ($35,1 \pm 6,2$ мм/час). Скорость клубочковой фильтрации по формуле Шварца – $127,3 \pm 5,4$ мл/мин. Гормональной чувствительностью считали нормализацию анализов мочи в течение 8 нед преднизолонотерапии в стандартной максимальной дозе 60 мг/м² или 2 мг/кг и наступление клинико-лабораторной ремиссии. Биопсия почки для уточнения морфологического диагноза НС с минимальными изменениями проведена у 19 (39,6%) из 48 детей с часто рецидивирующим течением, развитием стероидной зависимости. Рецидивирующее и часто рецидивирующее течение НС у детей констатировали в соответствии с общепринятыми рекомендациями [1–8].

Проведено катамнестическое исследование с оценкой особенностей дебюта, течения, лечения гормональной чувствительного в дебюте НС у 48 детей [29 мальчиков (60%) и 19 девочек (40%)] в возрасте от 4 до 18 лет. В сравнительном исследовании оценена эффективность терапии первого выбора ингибитором кальцинейрина (циклоспорином) у 17 пациентов и ингибиторами синтеза нуклеотидов (ММФ, микофенолатом натрия) у 31 пациента по сохранению ремиссии НС в течение 6 мес и 1 года после лечения. Оценивалась частота клинических проявлений аллергии и определен спектр сенсibilизации к аллергенам по результатам повышения специфических IgE в крови у детей с рецидивирующим и часто рецидивирующим НС со стероидной зависимостью и токсичностью.

Для статистической обработки полученных результатов исследования использовался пакет прикладных статистических программ Statistica 6.0. Методы описательной статистики включали в себя оценку среднего арифметического и среднеквадратичного отклонения. При расчете достоверности различий полученных данных использовались критерий χ^2 с поправкой Йетса.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинико-лабораторный симптомокомплексный, гормональной чувствительного НС, без арте-

риальной гипертензии и нарушения функции почек диагностирован у 48 детей (100%) в дебюте заболевания. Средний возраст детей на момент дебюта НС составил $4,2 \pm 2,3$ года. Дебют гормональной чувствительного НС в 95,8% возник в раннем и дошкольном возрасте (от 1 до 7 лет) у 46 детей, в 4,2% – у 2 детей (от 8 до 10 лет 10 мес).

У 48 детей выявлена сенсibilизация к пищевым аллергенам в 100%, бытовым – в 90%, пыльцевым – в 65%, эпидермальным – в 52%, бактериальным – в 13%, грибковым – в 6%; клинические проявления аллергии (атопический дерматит, бронхиальная астма, аллергический ринит, аллергический конъюнктивит) – в 67%, повышение в крови общего IgE – в 50%.

Начальную терапию преднизолоном проводили в соответствии рекомендациям ISKDC (1978), APN (1990), KDIGO (2012), отечественной школы педиатров-нефрологов. Терапия дебюта НС проводилась с использованием преднизолона в суточной дозе 2 мг/кг или 60 мг/м²/сут (не более 60 мг/сут) в течение 4–6 нед, затем $1,5$ мг/кг 4–6 нед (per os). У всех детей отмечена гормональной чувствительность (нормализация анализов мочи в течение 1 мес преднизолонотерапии) и достигнута ремиссия НС. При рецидиве НС у детей назначали преднизолон в суточной максимальной дозе 2 мг/кг или 60 мг/м² до отсутствия протеинурии в 3 последовательных анализах мочи, затем назначали преднизолон в альтернирующем режиме в суточной дозе 40 мг/м² ($1,5$ мг/кг/сут) в течение 4 нед. Рецидивы НС у детей ассоциированы с клиническими проявлениями аллергии или вирусными инфекциями.

Показаниями для назначения цитостатической терапии у 48 детей с НС являлись часто рецидивирующее течение, развитие гормонозависимости и стероидной токсичности, а также тяжелые рецидивы с гиповолемическими кризами.

У 48 детей НС принял рецидивирующий и часто рецидивирующий характер, из них с развитием гормонозависимости – у 36 (75%). Признаки стероидной токсичности выявлены у 36 (75%) из 48 детей с рецидивирующим и часто рецидивирующим НС: ожирение – у 25 (52%), задержка роста – у 5 (10%), задержка полового развития – у 4 (8%), остеопороз позвоночника – у 2 (4%), стрии на коже – у 7 (15%), гипертрихоз – у 4 (8%), сахарный диабет – у 1 (2%), стероидная катаракта – у 21 (44%), психоэмоциональные нарушения – у 5 (10%), эрозивный гастрит – у 1 (2%), хроническая надпочечниковая недостаточность – у 1 (2%).

Биопсия почки проведена у 19 (36,9%) из 48

детей, гистологическая картина соответствовала НС с минимальными изменениями.

Ингибитор кальцинейрина – циклоспорин (Сандиммун Неорал, Циклоспорин) как цитостатический препарат первого выбора получали 17 детей. Циклоспорин назначался в дозе 2,5–5 мг/кг/сут. Возраст к моменту назначения циклоспорина составил в среднем $7,3 \pm 3,6$ года. Длительность заболевания к моменту назначения циклоспорина составила $2,9 \pm 2,4$ года. Длительность терапии составила 3–6 мес у 4 пациентов, 6–12 мес – у 2 пациентов, более 12–24 мес – у 7 пациентов, более 24 мес – у 4 пациентов. У 8 из 17 пациентов (47%) отсутствовали рецидивы в течение терапии циклоспорином. Установлена ремиссия 6 мес после терапии циклоспорином у 5 из 17 (29,4%) детей. Установлена ремиссия 1 год после терапии циклоспорином у 4 из 17 (23,5%) детей.

Циклоспориновая токсичность диагностирована – у 5 (29,4%) из 17 пациентов (повышение креатинина – у 1, артериальная гипертензия – у 3, гиперплазия десен – у 3 при терапии более 12 мес) с обратным развитием при отмене. Циклоспориновая зависимость (нарастание протеинурии и рецидив НС при снижении дозы препарата) констатирована у 2 из 17 пациентов (11,8%).

Ингибиторы синтеза нуклеотидов – ММФ и микофенолат натрия (Селлсепт, Майфортик) как цитостатический препарат первого выбора получал 31 пациент в дозе 450–600 мг/м²/сут. Возраст к моменту назначения ММФ/микофенолата натрия составил в среднем $7,6 \pm 2,0$ года. Длительность заболевания у детей к моменту назначения ММФ/микофенолата натрия составила $3,6 \pm 2,1$ года. Длительность терапии ММФ/микофенолатом натрия составила 3–6 мес у 11 детей, 6–12 мес – у 13 детей, 12–24 мес – у 5 детей, более 24 мес – у 2 детей. У 22 из 31 пациента (71%) отсутствовали рецидивы в течение терапии ММФ/микофенолатом натрия. Установлена ремиссия 6 мес после терапии ММФ/микофенолатом натрия у 21 из 31 пациента (67,7%). Установлена ремиссия 1 год после терапии ММФ/

микофенолатом натрия у 18 из 31 пациента (58,1%). Побочные эффекты терапии ММФ/микофенолатом натрия наблюдались из 31 пациента только у 1 (3,2%) в виде лимфопенического криза.

Установлены статистически значимые различия сохранения ремиссии НС в течение 6 мес и 1 года после цитостатической терапии первого выбора ММФ/микофенолатом натрия или циклоспорином у детей. Ремиссия НС в течение 6 мес после терапии ММФ/микофенолатом натрия как препаратов первого выбора установлена у 21 (67,7%) из 31 пациента в отличие от таковой после терапии циклоспорином как препаратом первого выбора – у 4 (29,4%) из 17 пациентов ($p < 0,05$). Ремиссия НС в течение 1 года после терапии ММФ/микофенолатом натрия как препаратом первого выбора установлена у 18 (58,1%) из 31 пациента в отличие от таковой после терапии циклоспорином как препаратом первого выбора – 23,5% (у 5 из 17 пациентов) ($p < 0,05$).

Отсутствие эффекта от цитостатической терапии циклоспорином и ММФ/микофенолатом натрия и последующие рецидивы НС после отмены препарата наблюдались из 48 детей у 26 (54%) и были ассоциированы с ОРВИ у 3 детей (11,5%), реактивацией герпес-вирусных инфекций 1/2, 4, 5, 6 типов – у 14 детей (53,9%); клиническими проявлениями аллергии и сенсibilизацией к аллергенам – у 9 детей (34,6%).

ОБСУЖДЕНИЕ

Нами установлены статистически значимые различия в частоте сохранения ремиссии НС в течение 6 мес и 1 года у детей после цитостатической терапии первого выбора ММФ/микофенолатом натрия и циклоспорином. По данным литературы, терапия ММФ/микофенолатом натрия приводит к значительному снижению преднизолонотерапии и сокращению частоты рецидивов у пациентов с часто рецидивирующим и гормонозависимым НС, при этом отмечена хорошая переносимость препарата с минимумом побочных эффектов [19–27].

Таблица 3 / Table 3

Длительность ремиссия НС после терапии циклоспорином и ММФ/микофенолатом натрия у 48 детей
Duration of remission of NS after therapy with cyclosporine and MMF/mycophenolate Na in 48 children

Длительность ремиссии НС после отмены терапии	Циклоспорин, n=17		ММФ/ микофенолат натрия, n=31		χ^2	p
	Абс.	%	Абс.	%		
Ремиссия 6 мес	5	29,4%	21	67,7%	5,05	0,0247
Ремиссия 1 год	4	23,5%	18	58,1%	3,98	0,0462

Нами установлена ремиссия НС 6 мес и 1 год после терапии циклоспорином в 26,3 и 21,1 %, соответственно. По данным литературы, негативные стороны применения циклоспорина сводятся к более редким случаям достижения продолжительной ремиссии НС после отмены препарата, частых рецидивах при снижении дозы или отмене терапии (циклоспориновой зависимости), развитии циклоспорин-ассоциированной нефротоксичности, гистологически проявляющейся гиалинозом артериол и интерстициальным фиброзом [28–32]. Данные гистологической картины биоптатов почки пациентов с НС, длительно (более 24–36 мес) получавших циклоспорин, свидетельствуют о развитии циклоспорин-индуцированного тубулоинтерстициального повреждения, что особенно характерно для пациентов младше 5 лет [29]. Авторы сделали заключение, что альтернативный препарат должен быть назначен после 36 мес лечения циклоспорином [29]. С учетом риска возникновения циклоспориновой нефротоксичности, увеличивающимся с длительностью терапии, Y. Namasaki, F. Komaki, K. Ishikura (2017) [30] рекомендуют проведение биопсии почки каждые 3–5 лет. В нашем исследовании мы не получили циклоспориновой нефротоксичности по данным биопсии почки.

Считают, что назначение ММФ у детей с НС, длительно получающих циклоспорин, позволяет отменить или снизить дозу стероидов и циклоспорина, а также уменьшить частоту рецидивов [20]. В соответствии с данными литературы, терапия первого выбора ММФ дает эффект достижения и сохранения ремиссии у детей с часто рецидивирующим, гормонозависимым НС [20–27] и поэтому рекомендована детям с гормонозависимым НС до назначения циклоспорина [22]. Нами установлена ремиссия НС в течение 6 мес и 1 года после терапии ММФ/микофенолатом натрия у 67,7 и 58,1 % детей соответственно. Авторы считают, что терапия ММФ у детей с часто рецидивирующим, гормонозависимым НС более предпочтительна, чем потенциально нефротоксичным циклоспорином [12, 14, 23]. Отсутствие эффекта от цитостатической терапии циклоспорином и ММФ/микофенолатом натрия и последующие рецидивы после отмены препарата были связаны с ОРВИ, реактивацией герпесвирусных инфекций, клиническими проявлениями аллергии и сенсибилизацией к аллергенам, что согласуется с результатами исследований литературы [10, 14, 33]. M.J. Kemper et al. (2018) считают, что дальнейшие исследования необходимы для выбора лечения при гормоночувствительном НС, приводя-

щей к длительной ремиссии НС без поддерживающей иммуносупрессивной терапии [34].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам исследования показано, что ремиссия рецидивирующего и часто рецидивирующего гормоночувствительного в дебюте с развитием гормонозависимости и стероидной токсичности НС у детей в течение 6 мес после цитостатической терапии первого выбора ММФ/микофенолатом натрия или циклоспорином сохранялась в 67,7 и 29,4 % соответственно, в течение 1 года – в 58,1 и 23,5 % соответственно. В результате сравнительного исследования статистически достоверно установлено, что ремиссия НС в течение 6 мес и 1 года сохранялась чаще у детей, получавших цитостатическую терапию первого выбора ММФ/микофенолатом натрия.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. International study of kidney disease in children. Nephrotic syndrome in children: prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. *Kidney Int* 1978;13:159–163
2. International Study of Kidney Disease in Children. The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. *J Pediatr* 1981;98(4):561–5642
3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group (2012) KDIGO Clinical Practice Guidelines for Glomerulonephritis. *Kidney Int* 2012;2:Suppl:163–171
4. Gbadegesin R, Smoyer W. Nephrotic Syndrome. In *Comprehensive Pediatric Nephrology*. Editors D. Geary, F. Schaefer. MOSBY 2008;205–218
5. Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. Short versus standard Prednisolone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Lancet* (1988)1:380–383
6. Niaudet P, Boyer O. Idiopathic Nephrotic Syndrome in Children: Clinical Aspects. In *Pediatric Nephrology*. Editors E Avner, W Harmon, P Niaudet. *Springer Reference* 2016:839–882. doi: 10.1007/978-3-662-43596-0
7. Lombel RM, Gipson DS, Hodson EM. Treatment of steroid-sensitive nephrotic syndrome: new guidelines from KDIGO. *Pediatr Nephrol* 2013;28(3):415–426. doi: 10.1007/s00467-012-2310-x
8. Querfeld U, Dotsch J, Gellerman J et al. Diagnosis and therapy of idiopathic nephrotic syndrome in childhood. Summary of the S2e guideline AWMF registry number 166-001, headed by the German Society for Pediatric Nephrology. *Monatsschr Kinderheilkd* 2017;165:997–1004
9. Dossier C, Delbet JD, Daoud P. Five-year outcome of children with idiopathic nephrotic syndrome: the NEPHROVIR population-based cohort study. *Pediatr Nephrol* 2019;34: 6781–678
10. Савенкова НД. Стратегия терапии дебюта, рецидивирующего и часто рецидивирующего гормоночувствительного и гормонозависимого нефротического синдрома с минимальными изменениями у детей. *Нефрология* 2013;17(3):17–25. doi: 10.24884/1561-6274-2013-17-3-17-25
11. Savenkova ND. Treatment strategy for initial of relapsing and frequent relapsing steroid sensitive and steroid dependent minimal change nephrotic syndrome in children. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2013;17(3):17–25. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2013-17-3-17-25
12. Tejani A, Butt K, Trechtman H. Cyclosporin A-induced remission of frequently relapsing nephrotic syndrome in children.

Kidney Int 1988;33:729–734

12. Querfeld U, Weber LT. Mycophenolatemofetil for sustained remission in nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2018;33(12):2253–2265. doi: 10.1007/s00467-018-3970-y

13. Приходина ЛС, Длин ВВ. Мофетиламикофенолат в лечении гломерулярных болезней: экспериментальные и клинические данные (Обзор литературы). *Нефрология и диализ* 2005;7(1):25–31

Prikhodina LS, Dlin VV. Mycophenolatemofetil in the treatment of glomerular diseases: experimental and clinical data (literature review). *Nephrology and Dialysis* 2005;7(1):25–31. (In Russ.)

14. Ныркова ПА, Савенкова НД. Исследования эффективности цитостатической терапии часто рецидивирующего, гормонозависимого и со стероидной токсичностью нефротического синдрома у детей. *Нефрология* 2015;19(1):30–40

Nyrkova PA, Savenkova ND. Studies of cytostatic therapy efficiency for frequently relapsing steroid dependent nephrotic syndrome with steroid toxicity in children. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2015;19(1):30–40. (In Russ.)

15. Hogg R, Fizgibbons L, Bruick J et al. Multicenter trial of mycophenolatemofetil (MMF) in children with steroid dependent (SD) or frequently relapsing (FR) nephrotic syndrome (NS). Report of the southwest pediatric nephrology study group. Abstract book from the World Congress of Nephrology. June 8–12, Berlin *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(Suppl. 4):261

16. Mendizabal S, Zamona I, Berbel O et al. Mycophenolatemofetil in steroid/cyclosporine-dependent/resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2005;20(7):914–919. doi: 10.1007/s00467-005-1877-x

17. Al-Akash S, Makdama A. Mycophenolatemofetil in children with steroid-dependent and/or frequently relapsing nephrotic syndrome *Ann Saudi Med* 2005;25(5):380–384. doi: 10.5144/0256-4947.2005.380

18. Vallejo GG, Liem MM, De Reyes VV et al. Enteric Coated Mycophenolate Sodium in Patients with steroid-dependent nephrotic syndrome. Congress Abstracts the 15th Congress of the International Pediatric Nephrology Association. August 29–September 2, 2010, New York. *Pediatr Nephrol* 2010;25:1886

19. Gellermann J, Weber L, Pape L et al. Mycophenolate Mofetil versus Cyclosporin A in Children with Frequently Relapsing Nephrotic Syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2013;24(10):1689–1697. doi: 10.1681/ASN.2012121200

20. Fujinaga S, Ohtomo Y, Umino D. et al. A prospective study on the use of mycophenolatemofetil in children with cyclosporine-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2007;22:71–76. doi: 10.1007/s00467-006-0294-0

21. Nickavar A, Safarzadeh AE, Sotoudeh K et al. Mycophenolatemofetil for treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Iran J Kidney Dis* 2012;6(5):346–349

22. Baudouin V, Albrti C, Lapeyraque AL et al. Mycophenolatemofetil for steroid-dependent nephrotic syndrome: a phase II Bayesian trial. *Pediatr Nephrol* 2012;27(3):389–396. doi: 10.1007/s00467-011-2006-7

23. Banerjee S, Pahari A, Sengupta J, Patnaik S. Outcome of severe steroid-dependent nephrotic syndrome treated with mycophenolatemofetil. *Pediatr Nephrol* 2013;28:93–97. doi: 10.1007/s00467-012-2278-6

24. Jellouli M, Fitouhi S, Abidi K et al. Mycophenolatemofetil in treatment of childhood steroid-dependent nephrotic syndrome. *Tunis Med* 2016(94):221–225

25. Ogarek I, Szcześny-Choruz E, Wierzchowska-Stowiaczek E et al. Mycophenolatemofetil (MMF) as the first choice immunosuppressive drug in treatment of steroid-dependent nephrotic syndrome in children. *Pol Merkur Lekarski* 2018;44(262):192–195

26. Basu B, Babu BG, Mahapatra TKS. Long-term efficacy and safety of common steroid-sparing agents in idiopathic nephrotic children. *Clin Exp Nephrol* 2017;21(1):143–151. doi: 10.1007/s10157-016-1266-8

27. Kim J, Patnaik N, Chorny N et al. Second-Line Immunosuppressive Treatment of Childhood Nephrotic Syndrome: A Single-Center. *Experience Nephron Extra* 2014;4:8–17. doi: 10.1159/000357355

28. Iijima K, Hamahira K, Tanaka R et al. Risk factors for cyclosporine-induced tubulointerstitial lesions in children with minimal change nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2002;61(5):1801–1805. doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00303.x

29. Fujinaga S, Kaneko K, Muto T et al. Independent risk factors for chronic cyclosporine induced nephropathy in children with nephrotic syndrome. *Arch Dis Child* 2006;91(8):666–670. doi: 10.1136/adc.2005.080960

30. Hamasaki Y, Komaki F, Ishikura K et al. Nephrotoxicity in children with frequently relapsing nephrotic syndrome receiving long-term cyclosporine treatment. *Pediatr Nephrol* 2017;32(8):1383–1390. doi: 10.1007/s00467-017-3641-4

31. Moustafa BH, Tolba OA. Immunosuppressive therapy in children with steroid-resistant, frequently-relapsing, and steroid-dependent idiopathic nephrotic syndrome: a single center experience. *Electron Physician* 2016;8(2):2039–2047. doi: 10.19082/2039

32. Kengne-Wafo S1, Massella L, Diomed-Camassei F et al. Risk factors for cyclosporin A nephrotoxicity in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(9):1409–1416. doi: 10.2215/CJN.01520209

33. Nyrkova P, Savenkova N. Efficiency of cytostatic therapy for relapsing and frequently relapsing steroid-dependent nephrotic syndrome (SDNS) in children. *Pediatr Nephrol* 2017;32:1776. Abstracts of the 50th Anniversary ESPN Meeting, Glasgow, September 2017

34. Kemper MJ, Valentin L, van Husen M. Difficult-to-treat idiopathic nephrotic syndrome: established drugs, open questions and future options. *Pediatr Nephrol* 2018;33(10):1641–1649. doi: 10.1007/s00467-017-3780-7

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.**

Сведения об авторах:

Ныркова Полина Алексеевна
194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, кафедра факультетской педиатрии, аспирант. Тел.: +7(812)416-52-86; E-mail: instant2010@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8315-2282

Проф. Савенкова Надежда Дмитриевна, д-р мед. наук
194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, кафедра факультетской педиатрии, заведующая кафедрой. Тел.: +7(812)416-52-86; E-mail: Savenkova.n.spb@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9415-4785

About the authors:

Polina A. Nyrkova
Affiliations: 194100, Russia, St. Petersburg, Litovskaya st. 2. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Department of Faculty Pediatrics, postgraduate student. Phone: +7(812)416-52-86; E-mail: instant2010@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8315-2282

Prof. Nadezhda D. Savenkova, MD, PhD, DMed Sci
Affiliations: 194100, Russia, St. Petersburg, Litovskaya st. 2. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Head of the Department of Faculty Pediatrics. Phone: +7(812)416-52-86; E-mail: Savenkova.n.spb@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9415-4785

Поступила в редакцию: 07.02.2020

Принята в печать: 19.03.2020

Article received: 07.02.2020

Accepted for publication: 19.03.2020