

© Е.С. Русакова, Э.К. Петросян, М.С. Молчанова, В.А. Гаврилова, А.В. Рыжова, Б.Л. Кушнир, П.Э. Повилайтите, П.В. Шумилов, 2022
УДК [616.61-008.6-053.2-02 : 577.175.62]-08

doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-3-80-87

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ МИКОФЕНОЛОВОЙ КИСЛОТЫ И ЦИКЛОСПОРИНА А В ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ СО СТЕРОИДЗАВИСИМЫМ НЕФРОТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Екатерина Сергеевна Русакова¹, Эдита Константиновна Петросян^{2,3}✉,
Мария Сергеевна Молчанова⁴, Валерия Аркадьевна Гаврилова^{5,6},
Анастасия Вадимовна Рыжова⁷, Берта Леонидовна Кушнир⁸,
Патриция Эдмундовна Повилайтите⁹, Петр Валентинович Шумилов¹⁰

^{1,2,5,7,8} Российская детская клиническая больница, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия;

^{3,4,6,10} Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, Москва, Россия;

⁹ патологоанатомическое бюро Ростовской области, г. Ростов-на-Дону, Россия

¹ sweetramona@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-2967-1022

^{2,3} ed3565@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-5160-4512

⁴ maria_molchanova@yahoo.com, ORCID: 0000-0001-8831-6410

^{5,6} gavrilo_v_a@rdkb.ru, ORCID: 0000-0002-4629-8258

⁷ anastasiya.ryzhova@mail.ru, ORCID: 0000-0001-6128-2505

⁸ kushnir.berta@gmail.com, ORCID: 0000-0002-0511-8222

⁹ povpe@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-0934-0349

¹⁰ peter_shumilov@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9567-6761

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ. Лечение стероидзависимого нефротического синдрома (СЗНС) является актуальной проблемой в детской нефрологии, так как правильный подбор стероидсберегающей терапии позволяет значительно продлить ремиссию заболевания и уменьшить дозу глюкокортикоидов. **ЦЕЛЬ:** сравнение эффективности циклоsporина А (ЦсА) и микофеноловой кислоты (МФК) у детей с СЗНС. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследован 91 ребенок (30 девочек, 61 мальчик) с диагнозом СЗНС, наблюдавшийся с 2015 по 2020 г. Возраст дебюта заболевания – 3 года [2; 1; 5,0], возраст начала стероидсберегающей терапии – 8 лет [4,0; 16,0]. Всем детям проведено стандартное клиничко-лабораторное обследование и морфологическое исследование биоптата почки. **РЕЗУЛЬТАТЫ:** ЦсА получали 25 детей, МФК – 66 детей. Длительность стероидсберегающей терапии – 36 мес [29; 44]. До назначения стероидсберегающей терапии частота рецидивов составляла 1,32±0,62 (0,5; 4,3) эпизодов в год, после – 0,5±0,58 (0; 2) (p<0,05). У детей на МФК частота рецидивов – 0,36±0,49 (0; 1,76) случаев в год, на ЦсА – 0,85±0,66 случаев в год (0; 2) (p<0,05). У 44 (48,4%) детей из 91 полностью отменён преднизолон. Длительность ремиссии на фоне приёма селективных иммуносупрессивных препаратов с отменой стероидов – 25 мес [6; 120]. У 15 детей (16,5%) – стойкая ремиссия НС с полной отменой иммуносупрессивной терапии. Из них 14 человек получали МФК и 1 – ЦсА ($\chi^2=9,7$, p=0,0021). Длительность наблюдения ремиссии – от 7 до 32,9 мес. Не было выявлено тяжёлых побочных эффектов ЦсА и МФК, требующих отмены терапии. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Выявлено достоверное уменьшение числа рецидивов СЗНС на фоне применения ЦсА и МФК. Отмечено значимо меньшее число рецидивов при лечении МФК по сравнению с ЦсА, в связи с чем рекомендовано назначение МФК в качестве стероидсберегающего препарата первого выбора у пациентов со стероидзависимым нефротическим синдромом.

Ключевые слова: стероидзависимый нефротический синдром, микофеноловая кислота, циклоспорин А, преднизолон, дети

Для цитирования: Русакова Е.С., Петросян Э.К., Молчанова М.С., Гаврилова В.А., Рыжова А.В., Кушнир Б.Л., Повилайтите П.Э., Шумилов П.В. Сравнительная эффективность микофеноловой кислоты и циклоспорина А в лечении детей со стероидзависимым нефротическим синдромом. *Нефрология* 2022;26 (3):80-87. doi: 10.36485/1561-6274-2021-26-3-80-87

COMPARATIVE EFFICACY OF MYCOPHENOLIC ACID AND CYCLOSPORINE A IN TREATMENT OF CHILDREN WITH STEROID-DEPENDENT NEPHROTIC SYNDROME

Ekaterina S. Rusakova¹, Edita K. Petrosyan^{2,3}✉, Maria S. Molchanova⁴,
Valeriya A. Gavrilo^{5,6}, Anastasiya V. Ryzhova⁷, Berta L. Kushnir⁸,
Patrisia E. Povilaitite⁹, Pyotr V. Shumilov¹⁰

^{1,2,5,7,8} Russian Children's Clinical Hospital, Moscow, Russia^{3,4,6,10} Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia⁹ State institution of health care, Rostov region "Pathological Bureau", Rostov-on-Don, Russia¹ sweetramona@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-2967-1022^{2,3} ed3565@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-5160-4512⁴ maria_molchanova@yahoo.com, ORCID: 0000-0001-8831-6410^{5,6} gavrilo_v_a@rdkb.ru, ORCID: 0000-0002-4629-8258⁷ anastasia.ry89@mail.ru, ORCID: 0000-0001-6128-2505⁸ kushnir.berta@gmail.com, ORCID: 0000-0002-0511-8222⁹ povpe@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-0934-0349¹⁰ peter_shumilov@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9567-6761

ABSTRACT

BACKGROUND. Steroid-dependent nephrotic syndrome (SDNS) treatment is still an important problem in pediatric nephrology since the proper use of steroid-sparing agents can reduce the frequency of relapses and avoid steroid toxicity. **THE AIM** of our study was to compare the efficacy of cyclosporine A (CsA) and mycophenolic acid (MPA) in children with SDNS. **PATIENTS AND METHODS.** We observed 91 children (30 girls, 61 boys) with SDNS in 2015-2020. Age at the disease debut was 3 years [2; 1; 5,0]. The age at steroid-sparing therapy debut was 8 years [4,0; 16,0]. All children received standard clinical and laboratory examinations and kidney biopsy. **RESULTS:** 25 children were treated with CsA, and 66 children were treated with MPA. The steroid-sparing therapy duration was 36 months [29; 44]. The frequency of relapses before the steroid-sparing therapy onset was $1,32 \pm 0,62$ (0,5; 4,3)/year, during steroid-sparing therapy it became $0,5 \pm 0,58$ (0; 2)/year ($p < 0,05$). Relapse rate in the MPA group was $0,36 \pm 0,49$ (0; 1,76)/year compared to $0,85 \pm 0,66$ (0; 2)/year in the CsA group ($p < 0,05$). Withdrawal of prednisolone was achieved in 44 (48,4%) children. The relapse-free period during steroid-sparing therapy with steroid withdrawal was 25 months [6; 120]. 15 children (16,5%) showed long-term stable remission with no immunosuppressive therapy. 14 of them were treated with MPA and only one with CsA ($\chi^2=9,7$, $p=0,0021$). The remission duration was 7-32,9 months. There were no severe side effects of CsA and MPA requiring discontinuation of therapy. **CONCLUSION:** steroid-sparing therapy of SDNS with CsA and MPA significantly reduces relapse frequency. Relapse risk in patients treated with CsA was significantly higher than with MPA. So, it is justified to prescribe MPA as a first-choice immunosuppressive therapy in patients with SDNS.

Keywords: steroid-dependent nephrotic syndrome, mycophenolic acid, cyclosporin A, prednisolone, children

For citation: Rusakova E.S., Petrosyan E.K., Molchanova M.S., Gavrilo V.A., Ryzhova A.V., Kushnir B.L., Povilaitite P.E., Shumilov P.V. Comparative efficacy of mycophenolic acid and cyclosporine A in treatment of children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2022;26(3);80-87. doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-3-80-87

ВВЕДЕНИЕ

Нефротический синдром (НС) является одной из важнейших проблем в детской нефрологии ввиду его распространённости и сложности лечения. В рамках патогенетической терапии НС оправдано применение глюкокортикостероидов, однако, почти у половины пациентов развивается стероидная зависимость [1]. Наличие стероидзависимого нефротического синдрома (СЗНС) подразумевает длительное применение глюкокортикоидных препаратов, что чревато развитием побочных эффектов различной степени тяжести при сохранении рецидивов заболевания на фоне снижения дозы или попыток отмены преднизолона. В таких случаях альтернативной терапией для поддержания ремиссии становятся стероидсберегающие препараты, такие как алкилирующие агенты (циклофосфамид), левамизол, ингибиторы кальцинейрина (циклоsporин А, такролимус), ингибиторы синтеза нуклеотидов (микофенолата мофетил, микрофеноловая кислота) и ритуксимаб [2–4]. Несмотря на достаточно большое количество проведенных в последнее время исследований, до сих пор нет единого мнения относительно разных вариантов лечения СЗНС.

Лечение циклоспорином А (ЦсА), как правило, даёт хороший эффект при поддержании ремиссии СЗНС и позволяет снизить дозу стероидов, но у многих пациентов после его отмены может развиться рецидив [5]. Кроме того, длительная терапия ЦсА сопровождается нефротоксичностью [6]. Микрофеноловая кислота (МФК) доказала свою эффективность и хорошую переносимость у реципиентов почечного аллотрансплантата и в последнее время всё шире применяется при лечении СЗНС, хотя и с разными результатами [7–9].

В статье представлены результаты одноцентрового проспективного исследования, целью которого было определение эффективности различных стероидсберегающих препаратов – циклоspорина А и микрофеноловой кислоты – у детей с СЗНС.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

При проведении исследования были изучены данные 146 детей с диагнозом стероидзависимый нефротический синдром, получавших лечение в отделении нефрологии Российской детской клинической больницы ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ с 2015 по 2020 г.

Диагноз СЗНС детям выставлялся на основании развития рецидива заболевания на фоне снижения дозы преднизолона или в течение 2 нед после его отмены [10].

При проведении анализа данных в исследовании были включены только дети, получающие в качестве стероидсберегающих иммуносупрессивных препаратов ЦсА («Сандиммун Неорал»®) и МФК («Майфортик»®). Дети, которым проводилась замена препаратов на такролимус или вводился ритуксимаб, были исключены из исследования. Также критерием включения была длительность наблюдения пациента в РДКБ не менее 2 лет.

В результате в окончательный анализ был включен 91 ребенок (30 девочек, 61 мальчик). Средний возраст детей при поступлении составил $8,9 \pm 2,83$ (4,0; 16,0) года. Средний возраст дебюта заболевания был $3,7 \pm 2,43$ (1,3; 13,0) года. Длительность течения заболевания до поступления в отделение нефрологии РДКБ составила $61,4 \pm 26,9$ (16,0; 156,0) мес. Длительность наблюдения больных в отделении в среднем составила $48,17 \pm 23,58$ (24,2; 73,0) мес.

Всем детям, включенным в исследование, при выявлении стероидзависимого нефротического синдрома для уточнения морфологической формы заболевания проводилась чрескожная пункционная нефробиопсия с обязательным выполнением световой, иммунофлюоресцентной и электронной микроскопии. В результате у подавляющего большинства – 69 детей (75,8 %) – была выявлена болезнь минимальных изменений (БМИ), у 17 детей (18,7 %) – фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС), у 3 детей (3,3 %), мезангио-пролиферативный гломерулонефрит (МезПГН). У 2 детей (2,2 %), наряду с диффузным сглаживанием ножек подоцитов, отмечалось уменьшение толщины базальной мембраны ниже возрастной нормы, им был поставлен диагноз: сочетание болезни минимальных изменений с тонкими базальными мембранами (БМИ+ТБМ).

Для того, чтобы уменьшить токсическое воздействие стероидов, всем детям назначалась стероидсберегающая терапия. Схема назначения выглядела следующим образом. До 2017 года в качестве стероидсберегающего препарата всем детям, помимо преднизолона в дозе 2 мг/кг/сут, назначался ЦсА в дозе 5–6 мг/кг/сут, до достижения в крови целевой концентрации препарата (C_0) 70–140 нг/мл. Также доза ЦсА контролировалась по приросту азотистых шлаков в крови и при их нарастании более чем на 30 % от исходного уровня корректировалась. Дополнительных

нефробиопсий с целью выявления признаков нефротоксичности препаратов в нашем исследовании не проводилось. В дальнейшем, после 2017 г., лечение назначалось в соответствии с морфологическим диагнозом. Пациенты с ФСГС получали преднизолон и ЦсА в вышеуказанной дозировке. Дети с БМИ и МезПГН получали преднизолон и МФК в дозе 720–900 мг/м²/сут. Такой подход к назначению препаратов был обусловлен особенностями течения заболевания. Как известно, ФСГС имеет менее благоприятный прогноз, чем БМИ, и ЦсА назначался не только с целью иммуносупрессии, но и в связи с его свойством восстанавливать структуру и функцию подоцитов. На фоне приёма стероидсберегающих препаратов проводилось снижение дозы преднизолона, вплоть до его полной отмены. Затем, в течение 2 лет пациенты получали изолированно только селективный иммуносупрессивный препарат. В случае сохранения стойкой ремиссии без приёма преднизолона через 2 года от начала терапии начиналось постепенное снижение дозы иммуносупрессантов в течение 1,5–2 лет. Данная схема используется в нашем центре в связи с имеющимися сведениями о том, что более длительный курс лечения стероидсберегающими препаратами приводит к более стойкой ремиссии СЗНС [11, 12]. В случае возникновения рецидива заболевания пациентам вновь назначался преднизолон в дозе 2 мг/кг/сут до получения трёх отрицательных результатов суточной протеинурии с последующим переходом на альтернирующий приём и снижением дозы.

Ряду пациентов стероидсберегающий иммуносупрессивный препарат назначался еще по месту жительства, до госпитализации в РДКБ, соответственно, без учёта морфологической формы заболевания.

За время наблюдения некоторым детям пришлось провести смену препарата в связи с сохранением рецидивов НС из-за неэффективности предыдущей иммуносупрессии или с учётом морфологического диагноза. Если по результатам биопсии был выставлен диагноз ФСГС, пациенту могли заменить МФК на ЦсА. Однако, если пациент в это время находился в стойкой ремиссии, смена препарата не проводилась. В результате 19 человек были переведены с ЦсА на МФК, 8 человек – с МФК на ЦсА. Необходимости сменить препарат из-за его плохой переносимости или признаков токсичности ни разу не возникало.

Всем детям проводилось стандартное обследование нефрологического профиля, включая биохимический анализ крови, суточную протеи-

нурию, концентрацию ЦсА в крови, вычисление скорости клубочковой фильтрации при помощи обновлённой формулы Шварца, 2009 г. [13]. Учитывая, что развитие СЗНС очень часто сопряжено с наличием аллергических заболеваний, детям проводился тщательный сбор аллергоанамнеза и определялся уровень сывороточного IgE.

Характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице.

Статистическая обработка данных проведена при помощи компьютерной программы для статистического анализа «Statistica 10.0». Для анализа и оценки полученных данных применялись стандартные методы описательной статистики: вычисление средних значений, их стандартных отклонений, медиан и интерквартильных размахов. Для проверки статистической значимости различий частотных показателей использован критерий χ^2 по Пирсону. При проверке равенства средних значений в двух выборках использовался t-критерий Стьюдента. При количестве наблюдений менее 5 использовался точный критерий Фишера. Для оценки различий между двумя независимыми выборками использовался U-критерий Манна–Уитни. Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На момент проведения статистического анализа, из 91 пациента, включённого в исследование, 25 человек получали ЦсА. Среди них 14 – имели морфологический диагноз БМИ, 9 – ФСГС и 2 – БМИ+ТБМ. МФК получали 66 человек. Среди них 55 детей – с БМИ, 8 – с ФСГС и 3 – с МезПГН.

Средняя продолжительность лечения селективными иммуносупрессивными препаратами составила $56,4 \pm 37,2$ (31,2; 75,6) мес.

Отмечено достоверное снижение числа рецидивов НС на фоне лечения стероидсберегающими препаратами. До поступления в РДКБ частота рецидивов составляла $1,32 \pm 0,62$ (0,5; 4,3) эпизодов в год. Частота рецидивов после начала наблюдения в РДКБ и назначения стероидсберегающей терапии была достоверно ниже и составила $0,5 \pm 0,58$ (0; 2) эпизодов в год ($p < 0,05$).

Выявлено достоверно меньшее количество рецидивов в год в группе детей, получавших МФК, по сравнению с ЦсА. Среди детей, получавших МФК, частота рецидивов составила $0,36 \pm 0,49$ (0; 1,76) случаев в год. У детей, принимавших ЦсА, частота рецидивов составила $0,85 \pm 0,66$ (0; 2) случаев в год ($p < 0,05$).

При этом не было выявлено достоверных раз-

Таблица / Table

Характеристика пациентов, включенных в исследование

Characteristics of patients included in the study

Показатели	Все (n=91)
Возраст при поступлении, лет	8 [ИКР 7,0; 11,0]
Мальчики/девочки, n	61/30
Возраст дебюта заболевания, лет	3 [ИКР 2,1; 5,0]
Возраст назначения стероидсберегающей терапии, лет	8 [ИКР 4,0; 16,0]
Длительность заболевания на момент госпитализации в РДКБ, мес	52 [ИКР 38; 70]
Длительность наблюдения в РДКБ, мес	60 [ИКР 41; 78]
Длительность стероидсберегающей терапии, мес	36 [ИКР 29; 44]
Морфологический диагноз, n (%):	
болезнь минимальных изменений	69 (75,8)
фокально-сегментарный гломерулосклероз	17 (18,7)
мезангиопролиферативный гломерулонефрит	3 (3,3)
болезнь минимальных изменений с тонкими базальными мембранами	2 (2,2)
Отягощенный аллергоанамнез, n (%)	34 (37,4)
Иммуносупрессивная терапия, n (%):	
ЦсА	25 (27,5)
МФК	66 (72,5)
Средняя концентрация ЦсА в крови в точке C_0 , нг/мл	$123,7 \pm 25,8$ (73; 145)
Побочные эффекты препаратов	
ЦсА	25 человек
гипертрихоз, n (%)	13 (52)
гиперплазия дёсен, n (%)	3 (12)
МФК	66 человек
послабление стула, n (%)	6 (9,1)
усиленное выпадение волос, n (%)	10 (15,2)
пальмарная эритема, n (%)	2 (3)
повышение АЛТ в крови, n (%)	3 (4,5)

личий в частоте рецидивов до и после начала стероидсберегающей терапии в зависимости от морфологической формы НС ($p > 0,05$).

На фоне проводимой терапии у 44 (48,4%) детей из 91 удалось добиться полной отмены преднизолона. Длительность ремиссии на фоне приёма селективных иммуносупрессивных препаратов с отменой стероидов составила 25 мес [ИКР 6; 120]. У 47 (51,6%) детей полной ремиссии достичь не удалось, т.е. отмечались рецидивы, требующие повторного назначения преднизолона.

Стойкой ремиссии НС с полной отменой иммуносупрессивной терапии удалось добиться у 15 детей (16,5%). Длительность наблюдения ремиссии составила от 7 до 32,9 мес. Из этих 15 детей 14 человек получали МФК и 1 ребенок – ЦсА ($\chi^2=9,7$, $p=0,0021$).

На фоне лечения ЦсА и МФК были отмечены ряд побочных эффектов, не потребовавших снижения доз или отмены терапии (см. таблицу).

У 34 детей (37,4%) был выявлен отягощенный аллергоанамнез (в виде атопического дерматита, поллиноза, бронхиальной астмы). Из них 26 человек имели морфологический диагноз БМИ, 7 человек – ФСГС и 1 человек – МезПГН. У 11 человек отмечалось повышение IgE в крови, средние значения его составили 260 ± 48 (153; 394) МЕ/мл.

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования было выявлено достоверное уменьшение частоты рецидивов НС на фоне применения стероидсберегающих препаратов. Эти данные согласуются с результатами многочисленных исследований, показавших, что назначение селективных иммуносупрессивных препаратов позволяет эффективно снизить кумулятивную дозу стероидов и значительно уменьшить число обострений заболевания. Так, например, в исследовании Nandi et al. число рецидивов у детей с СЗНС на фоне приема микофенолатов удалось снизить с $3,43 \pm 1,26$ до $1,62 \pm 1,14$ эпизодов за 12 мес наблюдения [9]. А в исследовании А.Г. Агаронян и соавт. суммарная частота рецидивов на фоне приема ЦсА и микофенолата мофетила (ММФ) снизилась с 2,2 до 0,7 эпизодов в год при средней длительности терапии 3 года [7]. Jellouli et al. получили снижение рецидивов на фоне приема микофенолатов с 1,75 до 0,45 эпизодов в год [14].

В нашем исследовании была выявлена большая эффективность МФК при лечении СЗНС. При ее использовании НС рецидивировал достоверно реже, чем при ЦсА, и среди пациентов, достигших стойкой ремиссии НС с полной отменой иммуносупрессивной терапии, большинство (93,3%) получали микофенолаты. Таким образом, были получены достоверные данные о том, что у пациентов с СЗНС можно добиться стойкой ремиссии заболевания с отменой препаратов при помощи МФК. В этом отношении данные других исследований разнятся.

В последние два десятилетия изучению действия микофенолатов у детей со стероидчувствительным и стероидрезистентным НС и их сравнению с ингибиторами кальцинейрина было посвящено довольно много работ. Часть из них показали явное преимущество ЦсА при достижении ремиссии НС. В исследовании Dorresteijn et al. 2008 года на фоне приема ММФ отмечалось 0,83 рецидивов на пациента в год, а на фоне ЦсА –

0,08, что составило достоверную разницу [15]. В исследовании Rahman et al. 2018 года также были отмечены достоверные различия в частоте рецидивирования НС. При приеме ЦсА они составили $0,72 \pm 1,3$ эпизода, а при ММФ – $1,5 \pm 1,44$ эпизода за 6 мес наблюдения [16]. Gellermann et al. показали в своей работе преимущество ЦсА над микофенолатами в первый год наблюдения за пациентами (0,24 эпизода против 1,1), но на второй год наблюдения эти препараты сравнялись в эффективности (0,2 и 0,4 эпизода в год). Однако в их исследовании проводилась замена терапии, т.е. на второй год микофенолаты получали те, кто до этого 1 год были на ЦсА [17]. Fujinaga et al. выявили хороший ответ на лечение микофенолатами после обострений на ЦсА, 85% пациентов оставались за время наблюдения в стойкой ремиссии и не получали стероидов, но по их протоколу лечения всем детям перед назначением ММФ вводился ритуксимаб [18].

Ряд исследователей выявили сравнимую эффективность ЦсА и ММФ. Многие из них, получив хороший эффект при лечении микофенолатами, пришли к выводу, что их можно рекомендовать как препараты первой линии при лечении СЗНС [7, 11, 19, 20]. Gellermann et al. и Tellier et al. показали, что при тщательном мониторинге концентрации микофенолатов в крови и более высоком AUC (>50 мг · ч/л в исследовании Gellermann и >45 мг · ч/л у Tellier) эффективность ММФ сравнима с ЦсА. При этом в обоих исследованиях не было выявлено увеличения побочных эффектов при повышении концентрации ММФ в крови [17, 21]. Dehoux et al. пришли к выводу, что лучший эффект при лечении микофенолатами отмечался у тех пациентов, кому начинали лечение в более молодом возрасте и ближе к дебюту заболевания, тем не менее почти все пациенты в исследовании (93,8%) имели обострение после отмены приема ММФ [22]. Basu et al. выявили, что дети, получавшие такролимус, имели меньшее количество рецидивов, чем дети, получавшие ММФ, но после отмены иммуносупрессивной терапии НС у них рецидивировал достоверно чаще (2,0 рецидива после отмены такролимуса против 1,5 рецидивов после отмены ММФ) [23]. В исследовании П.А. Нырковой и соавт. в 2020 г. было установлено, что ремиссия СЗНС в течение 6 мес и 1 года чаще сохранялась у детей, получавших ММФ, чем у получавших ЦсА (67,7% детей на микофенолатах и 29,4% детей на ЦсА оставались в ремиссии в течение 6 мес, 58,1% и 23,5% – в ремиссии в течение 1 года) [24]. Таким образом, сведения о

том, какой стероидсберегающий препарат более эффективен при лечении СЗНС, довольно противоречивы.

Что касается нашего исследования, в случае назначения ЦсА лечение могло быть осложнено еще тем, что при его приёме необходим строгий контроль концентрации в крови, и нельзя исключить, что часть рецидивов НС могли быть обусловлены снижением целевой концентрации из-за невозможности динамичного и качественного наблюдения пациентов по месту жительства. А также, возможно, на результатах исследования сказалось то, что группа детей, получавших МФК, была значительно больше – 66 человек против 25 на ЦсА.

Нами не было выявлено зависимости частоты рецидивирования НС от его морфологической формы. Это, вероятно, связано с тем, что, с одной стороны, в структуре стероидзависимых нефротических синдромов основное место занимает болезнь минимальных изменений. Среди детей, получавших ЦсА, 56% имели этот диагноз, а среди получавших МФК – 83%. С другой стороны – при назначении стероидсберегающих препаратов мы старались применять дифференцированный подход. Дети с диагнозом ФСГС получали ЦсА, а с диагнозом БМИ и МезПГН – МФК. Но, тем не менее, часть детей с ФСГС также получали МФК, равно как и в группе детей с БМИ были пациенты, продолжающие получать ранее назначенный ЦсА, поскольку находились в стойкой ремиссии. Вероятно, сравнение эффективности данных двух групп препаратов при различных морфологических формах НС должно стать темой дальнейших исследований.

Полной отмены стероидной терапии удалось добиться у 48,4% детей. Это соответствует данным других исследований. Так, в работе Tellier et al. преднизолон удалось отменить у 38 из 76 пациентов (50%), и 12 (12,5%) человек в дальнейшем полностью прекратили приём ММФ [21]. Dehoux et al. добились отмены преднизолона на фоне лечения ММФ у 48 из 96 детей с СЗНС, а Ogarek et al. – у 11 человек из 23 [20,22].

Как и во многих других работах, посвященных применению микофенолатов при СЗНС, нами не было отмечено тяжелых побочных эффектов от лечения. Ни у одного пациента не возникло необходимости отменять терапию или менять препарат из-за его непереносимости. Отмеченные побочные действия в виде послабления стула или выпадения волос нельзя было отнести к тяжелым. Ни у кого из наблюдаемых пациентов не было отмечено таких эффектов, как лейкопения, частые

инфекции или диарея. Вместе с тем, на фоне приёма ЦсА также отмечались в основном только косметические побочные эффекты (гипертрихоз, гиперплазия дёсен). Выраженной азотемии, требующей отменить препарат, или артериальной гипертензии отмечено не было.

Небольшое количество побочных эффектов на терапии микофенолатами согласуется с данными других исследований [7–9, 15–17, 20, 21]. Именно это их свойство – более низкая токсичность по сравнению с ингибиторами кальцинейрина в сочетании со сравнимой с ними эффективностью – и привлекает к ним большое внимание и позволяет рекомендовать их как препараты первой линии в лечении СЗНС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В исследовании выявлено достоверное уменьшение числа рецидивов СЗНС на фоне применения в качестве стероидсберегающей терапии ЦсА и МФК. Получены достоверные данные о меньшем количестве рецидивов при лечении МФК по сравнению с ЦсА. Не выявлено связи между частотой рецидивов СЗНС и его морфологической формой (БМИ и ФСГС). Не было отмечено тяжелых, приводящих к отмене терапии побочных эффектов на фоне лечения МФК и ЦсА. Таким образом, рекомендовано назначение МФК в качестве стероидсберегающего препарата первого выбора у пациентов со стероидзависимым нефротическим синдромом.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Avner E, Harmon W, Niaudet P et al. Idiopathic Nephrotic Syndrome in Children: Clinical Aspects. *Pediatric Nephrology*, 7th Ed., Berlin, Springer, 2016, p. 839–882
2. Агаронян АГ, Вашурина ТВ, Комаров ОВ и др. Иммуносупрессивная терапия при стероид-зависимом нефротическом синдроме у детей. Обзор литературы. *Нефрология и диализ*. 2020;22(4): 474–489. doi: 10.28996/2618-9801-2020-4-474-489
3. Agaronyan AG, Vashurina TV, Komarova OV et al. Immunosuppressive therapy in children with steroid dependent nephrotic syndrome. Review. *Nephrology and dialysis* 2020; 22(4): 474–489 (In Russ.)
4. Couderc A, Bérard E, Guignonis V et al. Treatments of steroid-dependent nephrotic syndrome in children. *Arch Pediatr* 2017 Dec;24(12):1312–1320. doi: 10.1016/j.arcped.2017.09.002
5. Kemper MJ, Valentin L, Van Husen M. Difficult-to-treat idiopathic nephrotic syndrome: established drugs, open questions and future options. *Pediatr Nephrol* 2018 Oct;33(10):1641–1649. doi: 10.1007/s00467-017-3780-7
6. Pravitsithikul N, Willis N, Hodson E et al. Non-corticosteroid immunosuppressive medications for steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 Oct 29;(10):CD002290. doi: 10.1002/14651858.CD002290.pub4
7. Hamasaki Y, Komaki F, Ishikura K et al. Nephrotoxicity in children with frequently relapsing nephrotic syndrome receiving long-term cyclosporine treatment. Accepted: 3 March 2017. *Pediatr Nephrol*. doi: 10.1007/s00467-017-3641-4

7. Агаронян АГ, Вашурина ТВ, Комарова ОВ и др. Сравнительная оценка эффективности микофенолата мوفетила и циклоспорина А в качестве иммуносупрессивной терапии первой линии у детей со стероид-зависимым нефротическим синдромом. *Нефрология и диализ* 2020; 22(1):93–98. doi: 10.28996/2618-9801-2020-1-93-98

Agaronyan AG, Vashurina TV, Komarova OV et al. Comparative assessment of the efficacy and safety of mycophenolate mofetil versus cyclosporin A in children with steroid dependent nephrotic syndrome. *Nephrology and dialysis* 2020; 22(1):93–98 (In Russ.)

8. Karunamoorthy S, Thanigachalam D, Jeyachandran D et al. The safety and efficacy of mycophenolate mofetil in children and adolescents with steroid-dependent nephrotic syndrome: a single-centre study. *Clinical Kidney Journal* 2020; 13(2): 179–183. doi: 10.1093/ckj/sfz061

9. Nandi M, Mandal SK, Samanta M et al. Efficacy of Mycophenolate Mofetil as a Remission Maintaining Agent in Idiopathic Childhood Nephrotic Syndrome. *Indian J Nephrol* 2019 Jan-Feb; 29(1): 34–41. doi: 10.4103/ijn.IJN_330_17

10. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney inter Suppl* 2012; 2:139–274

11. Абеуова БА, Наушабаева АЕ, Чингаева ГН и др. Селективные иммуносупрессоры и алкилирующие агенты в терапии стероидзависимого нефротического синдрома у детей. *Вестник Казахского Национального медицинского университета* 2013 (1):14–18

Abeuova BA, Naushabayeva AE, Chingayeva GN et al. Selective and alkylating immunosuppressive drugs in therapy of pediatric steroid-dependent nephrotic syndrome. *Vestnik Kazhskogo Nacional'nogo medicinskogo universiteta* 2013 (1):14–18 (In Russ.)

12. Afzal K, Bagga A, Menon S et al. Treatment with mycophenolate mofetil and prednisolone for steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2007 Dec; 22(12):2059–2065. doi: 10.1007/s00467-007-0617-9

13. Schwartz G, Muñoz A, Schneider M et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009 Mar; 20(3):629–637. doi: 10.1681/ASN.2008030287

14. Jellouli M, Fitouhi S, Abidi K et al. Mycophenolate mofetil in treatment of childhood steroid-dependent nephrotic syndrome. *Tunis Med* 2016 Mar; 94(3):221–225

15. Dorresteijn EM, Kist-van Holthe JE, Levchenko EN et al. Mycophenolate mofetil versus cyclosporine for remission maintenance in nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2008; 23:2013–2020. doi: 10.1007/s00467-008-0899-6

16. Rahman A, Muinuddin G, Rahman H et al. Mycophenolate Mofetil versus Cyclosporine in Children with Frequent Relapse Nephrotic Syndrome. *J Ped Nephrology* 2018; 6(1). <http://journals.sbm.ac.ir/jpn>

17. 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

18. Fujinaga S, Sakuraya K, Yamada A et al. Positive role of rituximab in switching from cyclosporine to mycophenolate mofetil for children with high-dose steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2015(30):687–691 (2015). doi: 10.1007/s00467-014-3034-x

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

20. Ogarek I, Szczygły-horuz E, Wierzychowska-Słowiacek E et al. Mycophenolate mofetil (MMF) as the first choice immunosuppressive drug in treatment of steroid-dependent nephrotic syndrome in children. *Pol Merkur Lekarski* 2018 Apr 23; 44(262):192–195

21. Tellier S, Dallochio A, Guignon V et al. Mycophenolic Acid Pharmacokinetics and Relapse in Children with Steroid-Dependent Idiopathic Nephrotic Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016 Oct 7; 11(10):1777–1782. doi: 10.2215/CJN.00320116

22. Dehoux L, Hogan J, Dossier C et al. Mycophenolate mofetil in steroid-dependent idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2016 Nov; 31(11):2095–2101. doi: 10.1007/s00467-016-3400-y

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

24. Ныркова ПА, Савенкова НД. 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. <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2020-24-3-72-78>

Nyrkova PA, Savenkova ND. 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.)

Сведения об авторах:

Русакова Екатерина Сергеевна

119571, Россия, Москва, Ленинский пр-т, д. 117. ОСП Российской детская клиническая больница Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, отделение нефрологии, врач. Тел.: +7 (495) 936-91-30; E-mail: sweetramona@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-2967-1022

Проф. Петросян Эдита Константиновна, д-р мед. наук

119571, Россия, Москва, Ленинский пр-т, д. 117. ОСП Российской детская клиническая больница Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, отделение нефрологии, заведующая отделением, кафедра госпитальной педиатрии имени акад. В.А. Таболина. Тел.: +7 (495) 936-91-30; E-mail: ed3565@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-5160-4512

Доц. Молчанова Мария Сергеевна, канд. мед. наук

117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1. Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, кафедра госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина педиатрического факультета. Тел.: +7 (495) 936-92-74; E-mail: maria_molchanowa@yahoo.com, ORCID: 0000-0001-8831-6410

Доц. Гаврилова Валерия Аркадьевна, канд. мед. наук

119571, Россия, Москва, Ленинский пр-т, д. 117. ОСП Российской детская клиническая больница Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, отделение нефрологии, врач, кафедра госпитальной педиатрии имени акад. В.А. Таболина. Тел.: +7 (495) 936-91-30; E-mail: gavrilova_v_a@rdkb.ru, ORCID: 0000-0002-4629-8258

Рыжова Анастасия Вадимовна

119571, Россия, Москва, Ленинский пр-т, д. 117. ОСП Рос-

сийская детская клиническая больница Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, отделение нефрологии, врач. Тел.: +7 (495) 936-91-30; E-mail: anastasia.ry89@mail.ru, ORCID: 0000-0001-6128-2505

Кушнир Берта Леонидовна
119571, Россия, Москва, Ленинский пр-т, д. 117. ОСП Российской детской клинической больницы Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, патологоанатомическое отделение, врач-патологоанатом. Тел.: +7 (800) 555-04-94; E-mail: kushnir.berta@gmail.com, ORCID: 0000-0002-0511-8222

Повилайте Патриция Эдмундовна, д-р мед. наук
344015, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. Благодатная, д. 170а. Государственное бюджетное учреждение Ростовской области «Патологоанатомическое бюро», врач клинической лабораторной диагностики высшей категории, зав. отд. высокотехнологических методов диагностики. Тел.: +7 (863) 222-03-83; E-mail: povpe@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-0934-0349

Проф. Шумилов Петр Валентинович, д-р мед. наук
117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1. Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, кафедра госпитальной педиатрии им. академика В.А.Таболкина педиатрического факультета, заведующий кафедрой. Тел.: +7 (495) 936-92-74; E-mail: peter_shumilov@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9567-6761

About the authors:

Ekaterina S. Rusakova, MD
119571, Russia, Moscow, Leninsky Prospect, 117. Russian Children's Clinical Hospital of Pirogov Russian National Research Medical University, Nephrology department, pediatrician. Phone.: +7 (495) 936-91-30; E-mail: sweetramona@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-2967-1022

Prof. Edita K. Petrosyan, MD, PhD, DMedSci
119571, Russia, Moscow, Leninsky Prospect, 117. Russian Children's Clinical Hospital of Pirogov Russian National Research Medical University, Professor of the Department of Hospital Pediatrics named after Academician V.A. Tabolin, Head of the Nephrological Department of the RCCH. Phone.: +7 (495) 936-91-30; E-mail: ed3565@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-5160-4512

Associate professor Maria S. Molchanova, MD, PhD
117997, Russia, Moscow, ul. Ostrovitjanova 1. Pirogov Russian National Research Medical University, Department of children's diseases. Phone.: +7 (495) 936-92-74; E-mail: maria_molchanowa@yahoo.com, ORCID: 0000-0001-8831-6410

Associate professor Valeriya A. Gavrilova, MD, PhD
119571, Russia, Moscow, Leninsky Prospect, 117. Russian Children's Clinical Hospital of Pirogov Russian National Research

Medical University, Nephrology department, pediatrician, Department of children's diseases, assistant professor. Phone.: +7 (495) 936-91-30; E-mail: gavrilova_v_a@rdkb.ru, ORCID: 0000-0002-4629-8258

Anastasiya V. Ryzhova, MD
119571, Russia, Moscow, Leninsky Prospect, 117. Russian Children's Clinical Hospital of Pirogov Russian National Research Medical University, Nephrology department, pediatrician. Phone.: +7 (495) 936-91-30; E-mail: anastasia.ry89@mail.ru, ORCID: 0000-0001-6128-2505

Berta L. Kushnir, MD
119571, Russia, Moscow, Leninsky Prospect, 117. Russian Children's Clinical Hospital of Pirogov Russian National Research Medical University, The Department of Pathology, pathologist. Phone.: +7 (800) 555-04-94; E-mail: kushnir.berta@gmail.com, ORCID: 0000-0002-0511-8222

Patrisia E. Povilaitite, MD, PhD, DMedSci
344015, Russia, Rostov-on-Don, Blagodatnaya, 170a. State institution of health care, Rostov region "Pathological Bureau", doctor of clinical and laboratory diagnostics. Phone.: +7 (863) 222-03-83; E-mail: povpe@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-0934-0349

Prof. Pyotr V. Shumilov, MD, PhD, DMedSci
117997, Russia, Moscow, ul. Ostrovitjanova 1. Pirogov Russian National Research Medical University, Head of the Department of children's diseases. Phone.: +7 (495) 936-92-74; E-mail: peter_shumilov@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9567-6761

Вклад авторов: Русакова Е.С. – сбор и обработка материала, написание текста. Петросян Э.К. – концепция и дизайн исследования, анализ результатов, редактирование текста, итоговые выводы. Молчанова М.С. – обработка материала, анализ полученных данных, написание текста. Гаврилова В.А. – сбор материала, редактирование текста. Рыжова А.В. – сбор материала, редактирование текста. Кушнир Б.Л. – проведение морфологического исследования. Повилайте П.Э. – проведение морфологического исследования. Шумилов П.В. – редактирование рукописи.

Contribution of the authors: Rusakova E.S. – data collection and processing, writing the draft. Petrosyan E.K. – research concept, methodology development, analysis of the obtained data, editing the article, final conclusions. Molchanova M.S. – data processing, analysis of the obtained data, writing the draft. Gavrilova V.A. – data collection, editing the article. Ryzhova A.V. – data collection, editing the article. Kushnir B.L. – conducting a morphological study. Povilaitite P.E. – conducting a morphological study. Shumilov P.V. – editing the article.

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

Статья поступила в редакцию 09.12.2021;
одобрена после рецензирования 03.04.2022;
принята к публикации 25.07.2022
The article was submitted 09.12.2021;
approved after reviewing 03.04.2022;
accepted for publication 25.07.2022