

© П.А. Ныркова, Н.Д. Савенкова, 2023
УДК [616.61-008.6-053.2-08.332]-036.66

doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-2-57-65

ДЛИТЕЛЬНОСТЬ РЕМИССИИ СТЕРОИДОЗАВИСИМОГО НЕФРОТИЧЕСКОГО СИНДРОМА ПОСЛЕ ТЕРАПИИ ЦИКЛОСПОРИНОМ И МИКОФЕНОЛАТОМ НАТРИЯ У ДЕТЕЙ, ИМЕЮЩИХ И НЕ ИМЕЮЩИХ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ АЛЛЕРГИИ

Полина Алексеевна Ныркова¹, Надежда Дмитриевна Савенкова²✉

^{1,2} Кафедра факультетской педиатрии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

¹ instant2010@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8315-2282>

² Savenkova.n.spb@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9415-4785>

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ. Актуальность проблемы стероидочувствительного НС у детей обусловлена часто рецидивирующим течением с развитием стероидной зависимости и токсичности. **ЦЕЛЬ:** оценить длительность ремиссии стероидозависимого нефротического синдрома (НС) после терапии циклоспорином и микофенолатом натрия у детей, имеющих и не имеющих клинические проявления аллергии. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Проведено катамнестическое исследование с оценкой особенностей дебюта, течения, лечения стероидочувствительного в дебюте, стероидозависимого НС у 47 детей (31 мальчик, 66 % и 16 девочек, 34 %). У 34 (72,3 %) из 47 детей со стероидозависимым НС выявлены клинические проявления аллергии, у 13 (27,7 %) не выявлено клинических проявлений аллергии. В сравнительном исследовании оценена эффективность терапии циклоспорином у 15 детей и микофенолатом натрия у 27 детей, имеющих клинические проявления аллергии, по сохранению ремиссии НС в течение 6, 12, 24 мес после отмены препарата. Определена медиана длительности ремиссии НС в течение 2 лет после отмены иммуносупрессивной терапии. Из 27 детей 8 (29,6 %) получали микофенолат натрия после терапии циклоспорином и вошли в обе группы. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Установлены статистически значимые различия в длительности ремиссии НС в течение 6, 12, 24 мес после терапии микофенолатом натрия и циклоспорином у детей, имеющих клинические проявления аллергии. Ремиссия НС в течение 6 мес после отмены терапии микофенолатом натрия сохранялась в 81,5 % (у 22 из 27 пациентов) в отличие от таковой после терапии циклоспорином – в 40,0 % (у 6 из 15 пациентов) у детей, имеющих клинические проявления аллергии ($p < 0,05$). Ремиссия НС в течение 12 мес после отмены терапии микофенолатом натрия сохранялась в 55,6 % (у 15 из 27 пациентов) в отличие от таковой после терапии циклоспорином – в 13,3 % (у 2 из 15 пациентов) у детей, имеющих клинические проявления аллергии ($p < 0,05$). Ремиссия НС в течение 24 мес после отмены терапии микофенолатом натрия сохранялась в 37 % (у 10 из 27 пациентов) в отличие от таковой после терапии циклоспорином – в 6,7 % (у 1 из 15 пациентов) у детей, имеющих клинические проявления аллергии ($p < 0,05$). Медиана длительности ремиссии НС в течение 2 лет у детей, имеющих клинические проявления аллергии, после отмены терапии циклоспорином и микофенолата натрия составила 7,0 [2,0–11,0] и 17,0 [6,0–24,0] мес соответственно ($p < 0,05$). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Ремиссия стероидозависимого НС у детей, имеющих клинические проявления аллергии, в течение 6 мес после отмены терапии микофенолатом натрия или циклоспорином сохранялась в 81,5 и 40,0 % соответственно. Ремиссия стероидозависимого НС у детей, имеющих клинические проявления аллергии, в течение 12 мес после отмены терапии микофенолатом натрия или циклоспорином сохранялась в 55,6 и 13,3 % соответственно. Ремиссия стероидозависимого НС у детей, имеющих клинические проявления аллергии, в течение 24 мес после отмены терапии микофенолатом натрия или циклоспорином сохранялась в 37 и 6,7 % соответственно. Медиана длительности ремиссии НС у детей, имеющих клинические проявления аллергии, в течение 2 лет после отмены терапии циклоспорином и микофенолата натрия составила 7,0 [2,0–11,0] и 17,0 [6,0–24,0] мес соответственно. В результате сравнительного исследования установлено, что длительность ремиссии стероидозависимого НС у детей с клиническими проявлениями аллергии достоверно продолжительнее после терапии микофенолатом натрия.

Ключевые слова: нефротический синдром, стероидочувствительный, стероидозависимый, циклоспорин, микофенолат натрия, клинические проявления аллергии, дети

Для цитирования: Ныркова П.А., Савенкова Н.Д. Длительность ремиссии стероидозависимого нефротического синдрома после терапии циклоспорином и микофенолатом натрия у детей, имеющих и не имеющих клинические проявления аллергии. *Нефрология* 2023;27(2):57-65. doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-2-57-65

DURATION OF REMISSION OF STEROID-DEPENDENT NEPHROTIC SYNDROME AFTER CYCLOSPORIN AND MYCOPHENOLATE SODIUM THERAPY IN CHILDREN WITH AND WITHOUT CLINICAL MANIFESTATION OF ALLERGY

Polina A. Nyrkova¹, Nadezhda D. Savenkova²✉

^{1,2} Department of Faculty Pediatrics, Saint-Petersburg Pediatric State Medical University, 194100, Saint-Petersburg, Russia

¹instant2010@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8315-2282>

²Savenkova.n.spb@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9415-4785>

ABSTRACT

BACKGROUND. The problem of steroid-sensitive nephrotic syndrome is the developing of steroid dependency and toxicity. **THE AIM:** Evaluate duration of remission of steroid-dependent nephrotic syndrome (NS) after cyclosporine and mycophenolate sodium therapy in children with or without clinical manifestation of allergy. **PATIENTS AND METHODS.** Follow-up study with analysis of onset, clinical course and treatment includes 47 children ((31 boys (66%) и 16 girls (34%)) with steroid-dependent NS, 34 (72,3%) had clinical manifestation of allergy, 13 (27,7%) didn't have clinical manifestation of allergy. The efficiency of therapy with cyclosporine in 16 patients and mycophenolate sodium in 27 patients with clinical manifestation of allergy is estimated in comparative study by analysis of 6, 12, 24 month remission rate after treatment. Median duration of remission of NS during 2 years after treatment is estimated. Out of 27 children 8 (29,6%) had mycophenolate sodium treatment after cyclosporine and took part in both groups. **RESULTS.** Statistically significant differences in 6, 12, 24 month remission rates after cyclosporine and mycophenolate sodium treatment in children with clinical manifestation of allergy are established. Remission of NS during 6 months after mycophenolate sodium treatment was in 81,5% (in 22 from 27 patients) unlike of that after cyclosporine – in 40% (in 6 from 15 patients) in children with clinical manifestation of allergy ($p<0,05$). Remission of NS during 12 months after mycophenolate sodium treatment was in 55,6% (in 15 from 27 patients) unlike of that after cyclosporine – 13,3% (in 2 from 15 patients) ($p<0,05$) in children with clinical manifestation of allergy. Remission of NS during 24 months after mycophenolate sodium treatment was in 37% (in 10 from 27 patients) unlike of that after cyclosporine – 6,7% (in 1 from 15 patients) ($p<0,05$) in children with clinical manifestation of allergy. Median duration of remission during 2 years after treatment with cyclosporine and mycophenolate sodium in children with clinical manifestation of allergy was 7,0 [2,0-11,0] and 17,0 [6,0-24,0] months, retrospectively, ($p<0,05$). **CONCLUSION.** Remission of steroid-dependent NS during 6 months after therapy with mycophenolate sodium and cyclosporine in children was in 81,5% and 40,0% respectively, in children with clinical manifestation of allergy. Remission of steroid-dependent NS during 12 months after therapy with mycophenolate sodium and cyclosporine in children was in 55,6% and 13,3% respectively, in children with clinical manifestation of allergy. Remission of steroid-dependent NS during 24 months after therapy with mycophenolate sodium and cyclosporine in children was in 37% and 6,7% respectively, in children with clinical manifestation of allergy. Median duration of remission during 2 years after treatment with cyclosporine and mycophenolate sodium in children with clinical manifestation of allergy was 7,0 [2,0-11,0] and 17,0 [6,0-24,0] months, retrospectively. As the result of comparative study duration of remission of steroid-dependent NS in children with clinical manifestation of allergy was statistically significantly longer in children after therapy with mycophenolate sodium.

Keywords: nephrotic syndrome, steroid-sensitive, steroid-dependent, cyclosporin, mycophenolate sodium, clinical manifestation of allergy, children

For citation: Nyrkova P.A., Savenkova N.D. Duration of remission of steroid-dependent nephrotic syndrome after cyclosporin and mycophenolate sodium therapy in children with and without clinical manifestation of allergy. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2023;27(2):57-65. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-2-57-65

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы стероидочувствительного НС у детей обусловлена часто рецидивирующим течением с развитием стероидной зависимости и токсичности [1–4]. Идиопатический нефротический синдром (ИНС) с учетом морфологических изменений классифицируют: с минимальными изменениями (что является наиболее частым морфологическим вариантом), фокальный и сегментарный гломерулосклероз – 5–15%, диффузная мезангиальная пролиферация – 3–5% [3]. В педиатрической нефрологической практике выделяют стероидочувствительный и стероидорезистентный варианты ИНС, считая, что ответ на

глюкокортикоидную терапию имеет более важное прогностическое значение, чем оценка гистологического варианта по результатам биопсии, выполненной в начале заболевания [1–6]. Известно, что в структуре ИНС у детей 1–18 лет преобладает НС с минимальными изменениями, который характеризуется симптомокомплексом чистого НС (протеинурия 1 г/м²/сут или 40 мг/м²/ч, гипоальбуминемия, равная или менее 25 г/л, диспротеинемия, гиперлипидемия 2 а, б типов, отеки, отсутствие гематурии, артериальной гипертензии), чувствительностью к стероидам (нормализация анализов мочи в течение 8 нед глюкокортикоидной терапии и наступление полной ремиссии),

сохранной функцией почек [1–6]. Связь стероидочувствительного НС с аллергическими заболеваниями отмечена многими авторами [3, 6–8].

У детей со стероидочувствительным в дебюте НС выделяют редко и часто рецидивирующее течение в 70–80%, исход в стойкую ремиссию – в 30–20% случаев [1–6, 9]. Под редко рецидивирующим течением НС понимают возникновение менее 2 рецидивов в течение 6 мес или 1–4 рецидива в течение 12 мес. Под часто рецидивирующим – 2 рецидива и более в течение 6 мес или 4 рецидива и более в течение 12 мес [1–6, 9].

Стероидная зависимость проявляется двумя последовательными рецидивами НС на глюкокортикоидной терапии, при снижении дозы или в течение 2 нед после ее отмены [1–6, 9].

Развитие стероидной зависимости и токсичности, тяжелые гиповолемические кризы и/или тромбозы, часто рецидивирующее течение НС являются показаниями к назначению терапии иммуносупрессивными (цитостатическими) препаратами [3–6, 10].

В прошлом веке у детей при стероидозависимом, часто рецидивирующем НС с развитием стероидной токсичности применялись алкилирующие агенты (хлорбутин, циклофосфан) [4–6, 10]. В настоящее время у детей в качестве иммуносупрессивных препаратов используют ингибиторы кальциневрина – циклоспорин и ингибиторы синтеза нуклеотидов (производные микофеноловой кислоты) – микофенолата мофетил (ММФ), микофенолат натрия. Выбор иммуносупрессивного препарата для лечения детей со стероидозависимым НС должен быть основан на его максимальной безопасности и эффективности.

Циклоспорин представляет собой циклический полипептид, состоящий из 11 аминокислот, и является селективным иммуносупрессором, который подавляет активацию кальциневрина лимфоцитов, в результате чего снижается синтез интерлейкина-2 (фактора роста Т-лимфоцитов) [11]. Доза циклоспорина, назначаемая детям с НС, варьирует от 2,5 мг/кг/сут до 6 мг/кг/сут [4, 6, 10–16]. По данным публикаций, ремиссия стероидочувствительного НС на терапии циклоспорином в течение 1–2 лет наблюдается у 50–85% детей [12–14]. Следует обратить внимание на циклоспориновую зависимость, после отмены циклоспорина рецидивы НС возобновляются [15, 16]. Развитие циклоспориновой зависимости, нефротоксичности, артериальной гипертензии ставят вопрос о подборе минимальной дозы и продолжительности терапии. Показанием к отмене циклоспорина при НС у детей следует считать острую или хроническую токсич-

ность (нарушение функции почек, артериальную гипертензию), отсутствие эффекта терапии в течение 3–6 мес [6, 10].

Механизм действия микофеноловой кислоты связан с ингибированием ключевого фермента синтеза пуринов – инозинмонофосфатдегидрогеназы, что приводит к подавлению синтеза нуклеотидов *de novo* и, как следствие, к снижению пролиферации Т- и В-лимфоцитов [17, 18]. Публикации свидетельствуют о терапевтической эквивалентности производных микофеноловой кислоты – микофенолата мофетила и микофенолата натрия у пациентов после трансплантации почки [19]. Международным опытом применения микофенолата мофетила, микофенолата натрия у детей с НС показал, что данные препараты не требуют мониторинга в крови, при применении отсутствует гепато- и нефротоксичность [6, 10, 20–26]. Доза (450–1200 мг/м²/сутки) и продолжительность терапии ММФ/микофенолатом натрия при стероидозависимом НС у детей различаются по публикациям с результатами исследования эффективности [14, 20, 22, 23]. KDIGO 2012 рекомендует длительность терапии не менее 12 мес при стероидозависимом НС [2]. Мы применяли микофенолат натрия у детей со стероидозависимым НС в течение 3–6 мес и получали продолжительную ремиссию [6, 21, 27].

В литературе нам не встретилось результатов исследований эффективности терапии ингибиторами синтеза нуклеотидов и ингибиторами кальциневрина у детей со стероидочувствительным в дебюте НС, имеющих и не имеющих клинические проявления аллергии. И.В. Батраковой представлены данные оценки эффективности терапии алкилирующим агентом хлорбутином при НС у детей, имеющих повышение специфических IgE и клинические проявления аллергии [21].

Цель исследования: оценить длительность ремиссии стероидозависимого НС после терапии циклоспорином и микофенолатом натрия у детей, имеющих и не имеющих клинические проявления аллергии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Критерии включения в исследование: дети до 17 лет с симптомокомплексом стероидочувствительного в дебюте НС без гематурии и артериальной гипертензии с сохранной функцией почек, с развитием стероидной зависимости. Диагностика НС проводилась по международным стандартам [1, 2]. Диагноз стероидочувствительного НС у детей 1–18 лет ставился на основании симптомокомплекса НС, сохранной функции почек, чувствительности к стероидам, отсутствия гематурии и артери-

альной гипертензии, не прибегая к биопсии почки [1–6]. Стероидной 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. Стероидную зависимость у детей с НС констатировали в соответствии с общепринятыми рекомендациями по наличию двух последовательных рецидивов на преднизолонотерапии или в течение 2 нед после ее отмены [1–6].

Проведено исследование с оценкой особенностей дебюта, течения, лечения НС стероидочувствительного в дебюте с развитием стероидной зависимости у 47 детей. Клинические проявления аллергии выявлены у 34 (72,3%), не выявлены у 13 (27,7%) из 47 детей со стероидозависимым НС. В сравнительном исследовании оценена эффективность терапии циклоспорином и микофенолатом натрия у 15 и 27 детей, имеющих клинические проявления аллергии, соответственно, по сохранению ремиссии НС в течение 6, 12, 24 мес после отмены препарата. Из 27 детей 8 (29,6%) получали микофенолат натрия после терапии циклоспорином и вошли в обе группы. В сравнительном исследовании оценена эффективность терапии циклоспорином и микофенолатом натрия у 5 и 12 детей, не имеющих клинические проявления аллергии, соответственно, по сохранению ремиссии НС в течение 6, 12, 24 мес после отмены препарата. Из 12 детей 4 (33,3%) получали микофенолат натрия после терапии циклоспорином и вошли в обе группы. Проведена оценка спектра сенсibilизации к аллергенам по результатам повышения специфических IgE в крови в иммуноферментных тест-системах (ИФА) и частоты клинических проявлений аллергии у детей со стероидозависимым НС.

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, медианы, верхнего и нижнего интервала. При расчете достоверности различий полученных данных использовались критерий χ^2 с поправкой Йетса и непараметрический тест Уилкоксона–Манна–Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинико-лабораторный симптомокомплекс полного, стероидочувствительного НС без артериальной гипертензии и нарушения функции почек диагностирован у 47 детей (100%) в дебюте заболевания (табл. 1). Медиана возраста детей на момент дебюта НС составил 3,58 [2,33–5,08]

лет. Дебют стероидочувствительного НС в 85% возник в раннем и дошкольном возрасте (от 1 до 7 лет) у 40 детей, в 15% – у 7 детей (от 7 до 9 лет 8 мес). Дебют НС характеризовался полным клинико-лабораторным симптомокомплексом НС: отеки, протеинурия – $4,8 \pm 1,9$ г/сут, гипопроteinемия (общий белок $46,4 \pm 1,6$ г/л), гипоальбуминемия (альбумины $18,2 \pm 3,4$ г/л), гипер- α_2 -глобулинемия – $22,4 \pm 1,8\%$, гиперхолестеринемия (холестерин $8,5 \pm 1,4$ ммоль/л), гиперфибриногенемия (фибриноген $7,8 \pm 1,3$), увеличение СОЭ – $35,1 \pm 5,3$ мм/ч. Скорость клубочковой фильтрации по формуле Шварца – $127,3 \pm 4,9$ мл/мин.

Клинические проявления аллергии диагностированы у 34 детей со стероидозависимым НС (атопический дерматит – у 23 (67,6%), бронхиальная астма – у 9 (26,5%), аллергический ринит – у 10 (29,4%), аллергический конъюнктивит – у 7 (20,6%), лекарственная аллергия – у 3 (8,8%), аллергическая реакция на укусы насекомых – у 3 (8,8%). Клинические проявления аллергии отсутствовали у 13 (27,7%) из 47 детей со стероидозависимым НС.

Общий иммуноглобулин IgE в крови определен у 28 (82,4%) из 34 детей с НС, имеющих клинические проявления аллергии. Повышение общего иммуноглобулина IgE 169 – 2871 МЕ/мл в крови относительно возрастной нормы выявлено у 17 (60,7%) из 28 детей, имеющих клинические проявления аллергии. Спектр сенсibilизации к пищевым аллергенам определен у 27 (79,4%) из 34 детей, имеющих клинические проявления аллергии, по повышению специфических иммуноглобулинов IgE к аллергенам в крови. Установлена сенсibilизация к пищевым аллергенам у 27 детей со стероидозависимым НС, имеющих клинические проявления аллергии, в 100%. Специфические IgE к бытовым аллергенам определены у 26 из 34 детей, имеющих клинические проявления аллергии. Установлена сенсibilизация к бытовым аллергенам в 92% (у 24 из 26 детей со стероидозависимым НС). Специфические IgE к пыльцевым аллергенам определены у 27 из 34 детей со стероидозависимым НС, имеющих клинические проявления аллергии. Установлена сенсibilизация к пыльцевым аллергенам в 81,5% (у 22 из 27 детей со стероидозависимым НС, имеющих клинические проявления аллергии). Специфические IgE к эпидермальным аллергенам определены у 25 из 34 детей со стероидозависимым НС, имеющих клинические проявления аллергии. Установлена сенсibilизация к эпидермальным аллергенам в 76% (у 6 из 25 детей со стероидозависимым НС, имеющих клинические проявления аллергии). Специфические IgE к бактериальным аллергенам

Таблица 1 / Table 1

Характеристики 47 детей со стероидозависимым НС, имеющих и не имеющих клинические проявления аллергии
Characteristics of 47 children with Steroid Dependent Nephrotic Syndrome with or without allergy

Характеристики детей со стероидозависимым НС	С клиническими проявлениями аллергии	Без клинических проявления аллергии
Количество детей (n=47)	34 (72,3%)	13 (27,7%)
Мальчики (n=31)	24 (77,4%)	7 (22,6%)
Девочки (n=16)	10 (62,5%)	6 (37,5%)
Возраст дебюта НС (лет)	3,6 [2,5–5,4]	3,8 [2,7–4,8]
Уровень общего иммуноглобулина IgE	267,5 [47–597]	31,8 [23,1–365]
Стероидная токсичность (n=32)	23	9
Терапия циклоспорином (n=20)	15	5
Терапия циклоспорином как препаратом первого выбора	10	5
Предшествующая терапия алкилирующими препаратами	5	–
Возраст к началу терапии циклоспорином (лет)	9,6 [7,0–11,0]	5,4 [5,2–7,0]
Длительность заболевания к началу терапии циклоспорином (лет)	3,0 [1,3–6,1]	2,17 [0,75–3,25]
Длительность терапии циклоспорином (мес)	16,0 [6,0–24,0]	20,0 [4,0–25]
Длительность ремиссии НС в течение 2 лет после отмены терапии циклоспорином (мес)	7,0 [2,0–11,0]	2,0 [2,0–10,0]
Терапия микофенолатом натрия (n=39)	27	12
Терапия микофенолатом натрия как препаратом первого выбора	17	8
Предшествующая терапия алкилирующими препаратами	2	–
Предшествующая терапия циклоспорином	5	4
Предшествующая терапия алкилирующими препаратами и циклоспорином	3	–
Возраст к началу терапии микофенолатом натрия (лет)	7,8 [5,8–12,1]	8,0 [5,5–9,9]
Длительность заболевания к началу терапии микофенолатом натрия (лет)	4,3 [2,8–7,3]	2,9 [1,9–6,5]
Длительность терапии микофенолатом натрия (мес)	12,0 [6,0–16,0]	12,0 [7,5–16,5]
Длительность ремиссии НС в течение 2 лет после отмены терапии микофенолатом натрия (мес)	17,0 [6,0–24,0]	4,5 [2,0–7,5]

определены у 23 из 34 детей со стероидозависимым НС, имеющих клинические проявления аллергии. Сенсибилизация к бактериальным аллергенам выявлена в 47,8% (у 11 из 23 детей со стероидозависимым НС, имеющих клинические проявления аллергии). Сенсибилизация к грибковым выявлена в 31,8% (у 7 из 22 детей со стероидозависимым НС, имеющих клинические проявления аллергии).

Повышение общего иммуноглобулина IgE 149–542 МЕ/мл в крови относительно возрастной нормы выявлено у 3 (23,1%) из 13 детей со стероидозависимым НС, не имеющих клинические проявления аллергии. Спектр сенсибилизации к аллергенам определен у 8 (61,5%) из 13 детей со стероидозависимым НС, не имеющих клинические проявления аллергии. Установлена сенсибилизация к пищевым в 100%, бытовым – в 100%, пылевым – 83,3% (у 5 из 6), эпидермальным – 71,4% (у 5 из 7). Сенсибилизации к бактериальным и грибковым аллергенам не выявлено у 5 детей со стероидозависимым НС, не имеющих клинических проявлений аллергии.

Начальную терапию преднизолоном проводили в соответствии с рекомендациями KDIGO (2012), международной и отечественной школ педиатров-нефрологов. Терапия дебюта НС про-

водилась 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 чувствительность к стероидам (нормализация анализов мочи в течение 4 нед преднизолонотерапии), и достигнута ремиссия НС. У всех 47 детей (100%) заболевание рецидивировало с развитием стероидной зависимости. 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). Все дети со стероидозависимым НС на момент назначения циклоспорина или микофенолата натрия получали поддерживающую терапию преднизолоном в альтернирующем режиме.

Признаки стероидной токсичности выявлены у 23 (68,6%) из 34 детей со стероидозависимым НС, имеющих клинические проявления аллергии, и у 9 (71,4%) из 13 детей со стероидозависимым НС, не имеющих клинические проявления аллергии.

Биопсия почки проведена у 19 (40,4%) из 47 детей со стероидозависимым НС. Гистологическая картина соответствовала НС с минимальными изменениями.

Ингибитор кальциневрина – циклоспорин получали 15 детей со стероидозависимым НС, имеющие клинические проявления аллергии, в дозе 2,5–5 мг/кг/сут в течение 16,0 [6,0–24,0] мес. Возраст к моменту назначения циклоспорина составил 9,6 [7,0–11,0] лет. Длительность заболевания к моменту назначения циклоспорина составила 3,0 [1,3–6,1] года. Длительность терапии составила до 6 мес у 4 пациентов, 6–12 мес – у 3 пациентов, 12–24 мес – у 5 пациентов, более 24 мес – у 4 пациентов. У 7 из 15 пациентов (46,7%) отсутствовали рецидивы в течение терапии циклоспорином. Рецидивы на терапии циклоспорином, потребовавшие его отмены и назначения альтернативной терапии, выявлены у 5 (33,3%) из 15 детей. Медиана длительности ремиссии в течение 2 лет после отмены терапии циклоспорином составила 7,0 [2,0–11,0] мес у 10 детей со стероидозависимым НС, имеющих клинические проявления аллергии. Рецидивы НС в первые 6 мес после отмены циклоспорина выявлены у 5 (31,3%) из 15 детей. Ремиссия НС в течение 6 мес после терапии циклоспорином сохранялась у 6 из 15 (37,5%) детей. Ремиссия НС в течение 12 мес после терапии циклоспорином сохранялась у 2 из 15 (13,7%) детей. Ремиссия НС в течение 24 мес после терапии циклоспорином сохранялась у 1 из 15 (6,7%) детей.

Ингибитор синтеза нуклеотидов – микофенолат натрия получали 27 детей со стероидозависимым НС, имеющие клинические проявления аллергии, в дозе 600–1200 мг/м²/сут (у 3 детей в дозе 450–600 мг/м²/сут) в течение 12,0 [6,0–16,0] мес. Из 27 детей 8 получали микофенолат натрия после первоначальной терапии циклоспорином и вошли в обе группы. Возраст к моменту назначения микофенолата натрия составил 7,8 [5,8–12,1] года. Длительность заболевания у детей к моменту назначения микофенолата натрия составила 4,3 [2,8–7,3] года. Длительность терапии микофенолатом натрия составила до 6 мес у 6 детей, 6–12 мес – у 7 детей, 12–24 мес – у 12 детей, более 24 мес – у 2 детей. У 19 (70%) из 27 пациентов отсутствовали рецидивы НС в течение терапии микофенолатом натрия. Рецидивы НС на терапии микофенолатом натрия, потребовавшие его отмены и назначения альтернативной терапии, выявлены у 2 (7,4%) из 27 детей. Медиана длительности ремиссии в течение 2 лет после отмены терапии микофенолатом натрия составила 17,0 [6,0–24,0] мес у 25 детей со стероидозависимым НС, имеющих клинические проявления аллергии. Рецидивы НС в первые 6 мес после отмены микофенолата натрия выявлены у 3 (11,1%) из 27 детей. Ремиссия НС 6 мес после терапии микофенолатом натрия сохранялась у 22 (81,5%) из 27 детей. Ремиссия

Таблица 2 / Table 2

Ремиссия стероидозависимого НС после терапии циклоспорином и микофенолатом натрия у 34 детей, имеющих клинические проявления аллергии

Remission of steroid dependent NS after therapy with cyclosporine and mycophenolate Na in 34 children with allergy

Сохранение ремиссии НС после отмены терапии	Циклоспорин, n=15		Микофенолат натрия, n=27		p<0,05
6 мес	6	40 %	22	81,5 %	0,005
12 мес	2	13,3 %	15	55,6 %	0,006
24 мес	1	6,7 %	10	37 %	0,032

Таблица 3 / Table 3

Ремиссия стероидозависимого НС после терапии циклоспорином и микофенолатом натрия у 13 детей, не имеющих клинические проявления аллергии

Duration of remission of steroid dependent NS after therapy with cyclosporine and mycophenolate Na in 13 children without allergy

Сохранение ремиссии НС после отмены терапии	Циклоспорин, n=5		Микофенолат натрия, n=12		p>0,05
6 мес	1	20 %	6	50 %	0,55
12 мес	0	0 %	2	16,7 %	0,89
24 мес	0	0 %	2	16,7 %	0,89

НС 12 мес после терапии микофенолатом натрия сохранялась у 15 (55,6%) из 27 детей. Ремиссия НС 24 мес после терапии микофенолатом натрия сохранялась у 10 (37%) из 27 детей.

Установлены статистически значимые различия в сохранении ремиссии НС в течение 6, 12, 24 мес терапии микофенолатом натрия или циклоспорином у детей, имеющих клинические проявления аллергии. Ремиссия НС в течение 6 мес после терапии микофенолатом натрия сохранялась у 22 (81,5%) из 27 пациентов в отличие от таковой после терапии циклоспорином – у 6 (40%) из 15 пациента (p<0,05). Ремиссия НС в течение 12 мес после терапии микофенолатом натрия сохранялась у 15 (55,5%) из 27 пациентов в отличие от таковой после терапии циклоспорином – 13,7% (у 12 из 15 пациента) (p<0,05). Ремиссия НС в течение 24 мес после терапии микофенолатом натрия сохранялась у 10 (37%) из 27 пациентов в отличие от таковой после терапии циклоспорином – 6,7% (у 1 из 15 пациента) (p<0,05).

Медиана длительности ремиссии НС в течение 2 лет после отмены терапии циклоспорином и микофенолатом натрия у детей, имеющих клинические проявления аллергии, составила 7,0 [2,0–11,0] и 17,0 [6,0–24,0] мес соответственно, различия достоверны (p<0,05). При сравнении

длительности ремиссии НС после терапии циклоспорином и микофенолатом натрия установлено, что ремиссия НС у детей с клиническими проявлениями аллергии более продолжительная после терапии микофенолатом натрия.

Из 13 детей со стероидозависимым НС, не имеющих клинические проявления аллергии, 5 получали циклоспорин в дозе 2,5–5 мг/кг/сут в течение 20,0 [4,0–25,0] мес. Возраст к моменту назначения циклоспорино составил 5,4 [5,2–7,0] года. Длительность заболевания к моменту назначения циклоспорино составил 2,17 [0,75–3,25] года. Рецидивы на терапии циклоспорином, потребовавшие его отмены и назначения альтернативного препарата, выявлены у 1 (20%) из 5 детей, не имеющих клинические проявления аллергии. Рецидивы НС в первые 6 мес после отмены циклоспорино выявлены у 2 (50%) из 5 детей. Ремиссия 6 мес после отмены терапии циклоспорином сохранялась у 1 (20%) из 5 детей, ремиссия 12 и 24 мес не сохранялась ни у одного ребенка.

Микофенолат натрия в дозе 600–1200 мг/м²/сут получали 12 детей, не имеющих клинические проявления аллергии, в течение 12,0 [7,5–16,5] мес. Возраст к моменту назначения микофенолата натрия составил 8,0 [5,5–9,9] лет. Длительность заболевания к моменту назначения микофенолата натрия составила 2,9 [1,9–6,5] года. Из 5 детей, получавших циклоспорин, 4 (80%) получали микофенолат натрия после терапии циклоспорином и вошли в обе группы. Рецидивы НС в первые 6 мес после отмены микофенолата натрия выявлены у 6 (50%) из 12 детей. Ремиссия НС в течение 6 мес сохранялась у 6 (50%), из них 2 (16,7%) – оставались в ремиссии через 24 мес после отмены микофенолата натрия.

При сравнительном исследовании эффективности терапии циклоспорином и микофенолатом натрия 5 и 12 детей со стероидозависимым НС, не имеющих клинические проявления аллергии, соответственно, не установлено статистически значимых различий в сохранении ремиссии НС в течение 6, 12, 24 мес после отмены препарата. Результаты представлены в таблице 3. Медиана длительности ремиссии НС после терапии циклоспорином и микофенолатом натрия у детей, не имеющих клинические проявления аллергии, составила 2,0 [2,0–10,0] и 4,5 [2,0–7,5] мес соответственно, ($p>0,05$).

Циклоспориновая токсичность диагностирована у 4 (20%) из 20 детей, получавших циклоспорин (повышение креатинина – у 1, гиперплазия десен – у 1, артериальная гипертензия в сочетании с гиперплазией десен – у 2 при терапии более 12 мес). Циклоспориновая зависимость (нарастание протеинурии и рецидив НС при снижении дозы препарата)

констатирована у 2 (10%) из 20 пациентов. Морфологических данных о циклоспориновой нефротоксичности по результатам биопсии почки у 3 детей с НС при терапии более 3 лет не выявлено. Побочный эффект применения микофенолата натрия в виде лейкопении возник у 1 (2,6%) из 39 детей.

ОБСУЖДЕНИЕ

Нами приведены результаты оценки длительности ремиссии стероидозависимого НС после терапии циклоспорином и микофенолатом натрия у детей, имеющих клинические проявления аллергии. В результате исследования установлены статистически значимые различия в частоте длительности ремиссии в течение 6, 12, 24 мес после терапии микофенолатом натрия и циклоспорином у 34 детей со стероидозависимым НС, имеющих клинические проявления аллергии. По данным литературы, терапия ММФ/микофенолатом натрия приводит к значительному снижению преднизолонотерапии и сокращению частоты рецидивов у пациентов с часто рецидивирующим и стероидозависимым НС, при этом отмечена хорошая переносимость препарата с минимумом побочных эффектов [17, 23–27]. Нами установлена длительность ремиссии НС в течение 6, 12, 24 мес у детей со стероидозависимым НС после терапии микофенолатом натрия в 81,5, 55,6, 37% соответственно. Медиана длительности ремиссии НС у детей, имеющих клинические проявления аллергии, в течение 2 лет после отмены цитостатической терапии микофенолатом натрия составила 17,0 [6,0–24,0] мес. Публикация I. Ogarek, E. Szczesny-Choruz, E. Wierzchowska-Słowiaczek et al., свидетельствует о сохранении ремиссии НС после отмены ММФ у 48% пациентов [25]. По данным Jellouli M, Fitouhi S, Abidi K et al. в 54% дети с НС после лечения ММФ не нуждаются в дальнейшей иммуносупрессивной терапии [26]. В соответствии с данными литературы, терапия первого выбора ММФ дает эффект достижения и сохранения ремиссии у детей с часто рецидивирующим стероидозависимым НС [24–27].

В нашем исследовании установлено сохранение ремиссии НС в течение 6, 12, 24 мес у детей со стероидозависимым НС после терапии циклоспорином в 37,5, 12,5, 6,3% соответственно. Данные согласуются с публикациями K. Ishikura и N. Pravitsitthikul [15, 16]. Медиана длительности ремиссии НС у детей, имеющих клинические проявления аллергии, в течение 2 лет после отмены иммуносупрессивной терапии циклоспорином составила 7,0 [2,0–11,0] мес.

По данным литературы, негативные стороны применения циклоспорино сводятся к более

редким случаям достижения продолжительной ремиссии НС после отмены препарата, частым рецидивам при снижении дозы или отмене терапии (циклоспориновой зависимости), развитию циклоспорин-ассоциированной токсичности (повышение артериального давления и креатинина, гиперплазия десен), нефротоксичности, гистологически проявляющейся гиалинозом артериол и интерстициальным фиброзом [15, 16, 28–30]. Данные гистологической картины биоптатов почки у 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 [28]. Авторы считают, что альтернативный препарат должен быть назначен детям с НС после 36 мес лечения циклоспирином [28]. С учетом риска возникновения циклоспириновой нефротоксичности, увеличивающимся с длительностью терапии, Y. Namasaki, F. Komaki, K. Ishikura (2017) рекомендуют проведение биопсии почки каждые 3–5 лет [29]. В исследовании мы не выявили морфологических данных о циклоспириновой нефротоксичности по результатам биопсии почки у 3 детей с НС при терапии более 3 лет.

Важная роль в патогенезе стероидочувствительного НС принадлежит дисфункции Т-лимфоцитов с повышением Th2-зависимых цитокинов [21, 31]. При клинических проявлениях аллергии у детей с НС, кроме дисфункции Т-лимфоцитов, важную роль отводят В-лимфоцитам [32, 33]. Циклоспорин, являясь ингибитором кальциневрина, воздействует непосредственно на Т-лимфоциты, уменьшая их пролиферацию посредством снижения образования интерлейкина-2. Микофенолат натрия, в свою очередь, ингибирует пролиферацию Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов, блокируя в них синтез пуринов *de novo*, что может объяснить выявленную нами более продолжительную ремиссию стероидозависимого НС у детей, имеющих клинические проявления аллергии, после терапии микофенолатом натрия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате исследования установлена у 34 детей, имеющих клинические проявления аллергии, продолжительность ремиссии стероидозависимого НС в течение 6 мес после терапии микофенолатом натрия и циклоспирином и сохранялась в 81,5 и 37,5% соответственно, в течение 12 мес – в 55,6 и 12,5% соответственно, в течение 24 мес – в 37 и 6,3% соответственно. Медиана длительности ремиссии НС у детей, имеющих клинические проявления аллергии, в течение 2 лет после отмены терапии циклоспирином и микофенолатом натрия составила

7,0 [2,0–11,0] и 17,0 [6,0–24,0] мес соответственно. В результате сравнительного исследования достоверно установлено, что ремиссия НС у детей с клиническими проявлениями аллергии после терапии микофенолатом натрия более продолжительная, чем после терапии циклоспирином. Полученные результаты дают основание рекомендовать микофенолат натрия детям со стероидозависимым НС, имеющим клинические проявления аллергии.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. 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
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group (2012) KDIGO Clinical Practice Guidelines for Glomerulonephritis. *Kidney Int* 2012;2:Suppl:163–171
3. 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
4. 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
5. Hodson E, Alecsander S, and Graf N. Steroid-Sensitive Nephrotic Syndrome. In *Pediatric Kidney Disease*. Editors D. Geary, F. Schaefer. *Springer* 2016; 239–256 978-3-662-52970-6
6. 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
7. Savenkova ND. Strategiya terapii debyuta, recidiviruyush'ego i chasto recidiviruyush'ego gormonochuvstvitel'nogo i gormonozavisimogo nefroticheskogo sindroma s minimalnimi izmeneniyami u detei. *Nefrologiya* 2013;17(3):17–25. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2013-17-3-17-25
8. Wei CC, Lin CL, Shen TC, Sung FC. Occurrence of common allergic diseases in children with idiopathic nephrotic syndrome. *J Epidemiol* 2015;25(5):370–377. doi: 10.2188/jea.JE20140167
9. Riar SS, Banh THM, Borges K, Subbarao P, Patel V, Vasilevska-Ristovska J, Chanchlani R, Hussain-Shamsy N, Noone D, Hebert D, Licht CPB, Langlois V, Pearl RJ, Parekh RS. Prevalence of Asthma and Allergies and Risk of Relapse in Childhood Nephrotic Syndrome: Insight into Nephrotic Syndrome Cohort. *J Pediatr* 2019 208:251–257.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.12.048
10. Ныrkova ПА, Савенкова НД. Особенности развития гормонозависимости при гормоночувствительном в дебюте нефротическом синдроме у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2021;66(6):77–82. doi: 10.21508/1027-4065-2021-66-6-77-82
11. Nyrkova PA, Savenkova ND. Osobennosti razvitiya gormonozavisimosti pri gormonochuvstvitel'nom v debyute nefroticheskogo sindroma u detei. *Rossiiskii vestnik perinatalogii i pediatrii* 2021;66(6):77–82. (In Russ.) doi: 10.21508/1027-4065-2021-66-6-77-82
12. Ныrkova ПА, Савенкова НД. Исследования эффективности цитостатической терапии часто рецидивирующего, гормонозависимого и со стероидной токсичностью нефротического синдрома у детей. *Нефрология* 2015;19(1):30–40
13. 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.)
14. Matsuda S, Koyasu S. Mechanisms of action of cyclosporine. *Immunopharmacology*. 2000 ;47(2–3):119–25. doi: 10.1016/s0162-3109(00)00192-2

12. Ishikura K, Ikeda M, Hattori S, Yoshikawa N, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, Yata N, Honda M. Effective and safe treatment with cyclosporine in nephrotic children: a prospective, randomized multicenter trial. *Kidney Int* 2008 May;73(10):1167–1173. doi: 10.1038/ki.2008.24
13. Hibino S, Uemura O, Nagai T, Yamakawa S, Iwata N, Ito H, Nakano M, Tanaka K. Three year outcome of childhood idiopathic nephrotic syndrome under a unified immunosuppressive protocol. *Pediatr Int*. 2015;57(1):85–91. doi: 10.1111/ped.12498
14. 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
15. Ishikura K, Yoshikawa N, Nakazato H, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, Matsuyama T, Ito S, Yata T, Honda M. Two years follow-up of a prospective clinical trial of cyclosporine for frequently relapsing nephrotic syndrome in children. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7 (10):1576–1583. doi: 10.2215/CJN.00110112
16. Pravitsitthikul N, Willis NS, Hodson EM, Craig JC. Non-corticosteroid immunosuppressive medications for steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 Oct 29;(10):CD002290. doi: 10.1002/14651858
17. Zotta F, Vivarelli M, Emma F. Update on the treatment of steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2021 Feb;37(2):303–314. doi: 10.1007/s00467-021-04983-3
18. Gelder T, Hesselink DA. Mycophenolate revisited. *Transpl Int* 2015;28(5):508–515. doi: 10.1111/tri.12554
19. Langone AJ, Chan L, Bolin P, Cooper M. Enteric-coated mycophenolate sodium versus mycophenolate mofetil in renal transplant recipients experiencing gastrointestinal intolerance: a multicenter, double-blind, randomized study. *Transplantation* 2011 Feb 27;91(4):470–478. doi: 10.1097/TP.0b013e318205568c
20. Querfeld U, Weber LT. Mycophenolate mofetil for sustained remission in nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2018;33(12):2253–2265. doi: 10.1007/s00467-018-3970-y
21. Савенкова НД, Папаян АВ, Батракова ИВ. Нефротический синдром с минимальными изменениями у детей. Клиническая нефрология детского возраста. Ред Папаян АВ, Савенкова НД. Левша. Санкт-Петербург, 2008;279–303
- Savenkova ND, Papayan AV, Batrakova IV. Nefroticheskiy sindrom s minimal'ny'mi izmeneniyami u detej. Klinicheskaya nefrologiya detskogo vozrasta. Red. Papayan AV, Savenkova ND. Levsha. Sankt-Peterburg, 2008;279–303 (In Russ.)
22. Ehren R, Benz MR, Brinkkotter PT, Dotsch J, Eberl WR, Gellermann J, Hoyer PF, Jordans I, Kamrath C, Kemper MJ, Latta K, Muller D, Oh J, Tonshoff B, Weber S, Weber LT. Pediatric idiopathic steroid-sensitive nephrotic syndrome: diagnosis and therapy – short version of the updated German best practice guideline (S2e) – AWMF register no. 166-001, 6/2020. *Pediatr Nephrol* 2021; 36:2971–2985. doi: 10.1007/s00467-021-05135-3
23. Baudouin V, Albrti C, Lapeyraque AL et al. Mycophenolate mofetil for steroid-dependent nephrotic syndrome: a phase II Bayesian trial. *Pediatr Nephrol* 2012;27(3):389–396. doi: 10.1007/s00467-011-2006-7
24. Banerjee S, Pahari A, Sengupta J, Patnaik S. Outcome of severe steroid-dependent nephrotic syndrome treated with mycophenolate mofetil. *Pediatr Nephrol* 2013;28:93–97. doi: 10.1007/s00467-012-2278-6
25. Ogarek I, Szczesny-Choruz E, Wierzchowska-Słowiaczek 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;44(262):192–195
26. Jellouli M, Fitouhi S, Abidi K et al. Mycophenolate mofetil in treatment of childhood steroid-dependent nephrotic syndrome. *Tunis Med* 2016 (94):221–225
27. Ныrkova 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;(3):72–78. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-3-72-78
- Nyrkova PA, Savenkova ND. Srovnitel'noe issledovanie effektivnosti citostaticheskoi terapii pervogo vibora ingibitorami kalcineirina i ingibitorami sinteza nukleotidov gormonochuvstvitelnogo, gormonozavisimogo i so steroidnoi toksichnostyu nefroticheskogo sindroma u detej. *Nefrologiya* 2020;(3):72–78. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-3-72-78
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. 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
30. Kengne-Wafo S1, Massella L, Diomedi-Camassei F et al. Risk factors for cyclosporin A nephrotoxicity in children with steroid-dependant nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(9):1409–1416. doi: 10.2215/CJN.01520209
31. Kitsou K, Askiti V, Mitsioni A, Spoulou V. The immunopathogenesis of idiopathic nephrotic syndrome: a narrative review of the literature. *Eur J Pediatr* 2022; 181(4):1395–1404. doi: 10.1007/s00431-021-04357-9
32. Chen J, Qiao XH, Mao JH. Immunopathogenesis of idiopathic nephrotic syndrome in children: two sides of the coin. *World J Pediatr* 2021 17(2):115–122. doi: 10.1007/s12519-020-00400-1
33. Ling C, Wang X, Chen Z, Fan J, Meng Q, Zhou N, Sun Q, Hua L, Gui J, Liu X. Altered B-Lymphocyte Homeostasis in Idiopathic Nephrotic Syndrome. *Front Pediatr* 2019 9;7:377. doi: 10.3389/fped.2019.00377

Сведения об авторах:

Ныrkova Полина Алексеевна

194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 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, д. 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

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, DMedSci

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

Вклад авторов: все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Authors contribution: All authors made an equivalent contribution to the preparation of the publication.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare that there is no conflict of interest.

Статья поступила в редакцию 27.08.2022;
одобрена после рецензирования 10.12.2022;
принята к публикации 10.04.2023.
The article was submitted 27.08.2022;
approved after reviewing 10.12.2022;
accepted for publication 10.04.2023.