

© П.А.Ныркова, Н.Д.Савенкова, 2015
УДК [313.053-036.865+613.693]-08.847

П.А. Ныркова¹, Н.Д. Савенкова¹

ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЦИТОСТАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ЧАСТО РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО, ГОРМОНОЗАВИСИМОГО И СО СТЕРЕОИДНОЙ ТОКСИЧНОСТЬЮ НЕФРОТИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ

¹ Кафедра факультетской педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, Россия

P.A. Nyrkova¹, N.D. Savenkova¹

STUDIES OF CYTOSTATIC THERAPY EFFICIENCY FOR FREQUENTLY RELAPSING STEROID DEPENDENT NEPHROTIC SYNDROME WITH STEROID TOXICITY IN CHILDREN

¹ The Faculty Pediatrics Department Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, The Russian Federation

РЕФЕРАТ

В обзоре литературы обобщены имеющиеся данные контролируемых и ретроспективных исследований эффективности цитостатической терапии алкилирующими агентами, ингибиторами кальцинейрина и синтеза нуклеотидов часто рецидивирующего, гормонозависимого и со стероидной токсичностью нефротического синдрома у детей.

Ключевые слова: нефротический синдром, цитостатическая терапия, хлорбутин, циклофосфамид, циклоспорин, ММФ, дети.

ABSTRACT

Literature review summarizes data of controlled and retrospective studies on efficiency of cytostatic therapy (alkylating agents, calcineurin inhibitors, nucleotide synthesis inhibitors) for frequently relapsing steroid dependent nephrotic syndrome with steroid toxicity in children.

Key words: nephrotic syndrome, cytostatic therapy, chlorambucil, cyclophosphamide, cyclosporine, MMF, children.

Целью обзора литературы является обобщение имеющихся данных контролируемых и ретроспективных исследований эффективности цитостатической терапии алкилирующими агентами, ингибиторами кальцинейрина и синтеза нуклеотидов часто рецидивирующего, гормонозависимого и со стероидной токсичностью нефротического синдрома у детей.

Определение

Нефротический синдром (НС), преобладающий в структуре НС у детей 1–14 лет, характеризуется: началом заболевания с 1 до 7 лет в 80%, с 7 до 14 лет – в 20–14%, чаще у мальчиков (2:1), симптомокомплексом чистого НС (протеинурия 1 г/м²/сут или 40 мг/м²/ч, гипоальбуминемия, равная или менее 25 г/л, диспротеинемия, гиперлипидемия II а или b типов, отеки), отсутствием гематурии,

артериальной гипертензии и нарушения функции почек, наличием гормоночувствительности (нормализация анализов мочи в среднем на 9–11-й день назначения глюкокортикоидов и наступление клинко-лабораторной ремиссии), минимальными изменениями, определяемыми при светооптической и электронной микроскопии, дебютом с исходом в ремиссию без последующих рецидивов (20–30%), рецидивирующим и часто рецидивирующим течением (70–80%), благоприятным прогнозом [1–15].

Диагностируют НС с минимальными изменениями (НСМИ) у детей с 1–14 лет с симптомокомплексом «чистого» НС (отсутствие гематурии, артериальной гипертензии, нарушения функции почек) при наличии гормоночувствительности, не прибегая к биопсии почки [1–10]. Проводят первоначальную глюкокортикоидную терапию, согласно рекомендациям ISKDC, APN, отечественной школы педиатров-нефрологов [1–16]. При гормоночувствительном НС у детей нормализация

Ныркова П.А. 194100, Санкт-Петербург, Литовская, д. 2. Кафедра факультетской педиатрии ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. E-mail: instant2010@mail.ru

анализов мочи происходит в течение 4, реже 8 недель глюкокортикостероидной терапии и наступления полной ремиссии [11].

Под рецидивирующим НС понимают возникновение менее 2 рецидивов за 6 мес или менее 3 рецидивов в год. *Под часто рецидивирующим НС* понимают возникновение 2 рецидивов и более в течение 6 мес или 3 рецидивов и более в течение одного года после отмены либо на стероидной терапии [1–14, 16].

Стероидная зависимость проявляется рецидивом НС при снижении дозы или полной отмене преднизолона. Под стероидной зависимостью понимают возникновение рецидивов во время снижения дозы кортикостероидов или через 2 нед после их отмены [1–14, 16].

Стероидорезистентный НС характеризуется отсутствием эффекта от лечения кортикостероидными гормонами в максимальной дозе 60 мг/(м²/сут) в течение 4–8 нед [1–10, 12–14, 16]. KDIGO Glomerulonephritis Workgroup (2012) предлагает минимум 8-недельное лечение кортикостероидами в стандартной дозе для определения стероидной резистентности [15]. P. Niaudet (2009) определяет гормонорезистентный НС при отсутствии наступления ремиссии после 4 нед преднизолонотерапии в дозе 60 мг/м²/сут с последующими тремя курсами пульс-терапии метилпреднизолоном [8]. Это положение противоречит традиционно сложившейся международной практике терапии НС со стероидной резистентностью. При гормонорезистентности, выявленной у детей в дебюте НС с сохранной функцией почек, показано проведение биопсии почки для уточнения морфологического диагноза минимальных или других изменений, назначения цитостатической терапии [4, 5, 7–9, 13–15].

Возникновение *временной стероидной резистентности* при рецидивах НС часто обусловлено наложением вирусной, бактериальной, микотической инфекции, требующей целенаправленной

терапии. Показано обследование с целью выявления активных инфекций и иммунодефицитного состояния [10–12, 14].

Стероидная токсичность (стероидные диабет, остеопороз, задержка роста, катаракта, язва желудка и двенадцатиперстной кишки, психоэмоциональные нарушения – энцефалопатия и др.) является одним из первых показаний к назначению цитостатической терапии детям с часто рецидивирующим гормоночувствительным НС [4, 5, 7, 9–16].

Показания к цитостатической терапии [4, 5, 7–30].

Цитостатическая терапия при НСМИ у детей рекомендована при:

- гормонорезистентности в дебюте заболевания;
- часто рецидивирующем течении;
- развитии стероидной зависимости;
- риске и развитии стероидной токсичности (стероидные диабет, остеопороз, задержка роста, катаракта, язвы ЖКТ, психоэмоциональные нарушения и др.);

• тяжелых рецидивах с гиповолемией и тромбозами;

- частых рецидивах гломерулонефрита на фоне преднизолонотерапии в дозе более 0,5 мг/кг через день + стероидная токсичность, при преднизолонотерапии в дозе 1,0 мг/кг/через день.

Тактика назначения цитостатической терапии при НС меняется со временем.

J. Brodehl (1991) обосновывает назначения цитостатического препарата в случаях: частых рецидивов без стероидной зависимости, но с признаками стероидной токсичности (курс циклофосфамида 2 мг/кг/сут или хлорамбуцила 0,5 мг/кг/сут в течение 8 нед в комбинации с альтернирующим курсом преднизолона); стероидной зависимости с признаками стероидной токсичности при нефротическом синдроме с минимальными изменениями (НСМИ) – («Циклофосфамид» 2,0–2,5 мг/кг/сут в течение 12 нед в комбинации с альтернирующим

Таблица 1

Цитостатики, применяемые при часто рецидивирующем, стероидозависимом и со стероидной токсичностью НС у детей (по данным отечественной и зарубежной литературы)

Препарат	Суточная доза, длительность терапии
Алкилирующие Соединения Хлорбутин («Leykeran») Циклофосфамид («Cyclophosphan», «Endoxan»)	«Хлорбутин» 0,15–0,3 мг/кг/сут или 0,1–0,2 мг/кг/сут 8–12 нед «Циклофосфан» 2–2,5 мг/кг/сут 8–12 нед «Эндоксан» 2,5–3,0 мг/кг/сут 8 нед
Ингибитор синтеза нуклеотидов Мизорибин («Mizoribine»)	«Мизорибин» 3–5 мг/кг/сут, 6–12 мес
Ингибитор синтеза нуклеотидов «Микофенолата мофетил» (ММФ) («Mycophenolate mofetil»)	«Микофенолата мофетил» 0,5–1,0 г/сут, 600 мг/м ² –1000 мг/м ² 6 мес
Ингибитор транскрипции ДНК Циклоспорин А («Сандиммун-неорал», «Ciclosporin»)	«Циклоспорин-А», 5–6 мг/кг/сут или 2,5–3 мг/кг/сут, или 100–150 мг/м ² /сут 6–12 мес

курсом преднизолона); возникновение после курса цитостатиков частых рецидивов («Циклоспорин А» 100–150 мг/м²/сут в течение 6–12 мес) [9].

Т.М. Barratt, G. Clark (1998) показанием к терапии цитостатиками у детей с НСМИ считают: рецидивы на фоне преднизолонотерапии более 0,5 мг/кг через день плюс один или более факторов,

таких как побочные эффекты кортикостероидной терапии, высокий токсический риск у мальчиков пубертатного периода или диабет, необычно тяжелые рецидивы с гиповолемией и тромбозами; рецидивы при преднизолонотерапии в дозе более 1 мг/кг (через день) в альтернирующем режиме [16].

P. Niauted (2004) рекомендует при частых реци-

Таблица 2

Результаты рандомизированных контролируемых и ретроспективных исследований эффективности терапии алкилирующим цитостатиком циклофосфамидом часто рецидивирующего, гормонозависимого НС у детей

Метод исследования, авторы, годы	Вариант НС; режим цитостатической терапии (количество детей)	Результаты: продолжительность ремиссии; частота рецидивов, %
Ретроспективное исследование A.J. Pennisi и соавт. (1976) [17]	Стероидозависимый 1. циклофосфамид 3–5 мг/кг/сут 6–8 нед и преднизолон через день (n=29) 2. циклофосфамид 3–5 мг/кг/сут 12 нед и преднизолон через день (n=24)	1. В 42% – рецидивы в течение 1 года. 21% – полная ремиссия в течение 3,5 лет. 2. В 8% – ремиссия в течение 1 года. 63% – ремиссия в течение 3,5 лет
Рандомизированное контролируемое исследование ISKDC (1974) [18]	Часто рецидивирующий 1. преднизолон (n=26) 2. преднизолон в интермиттирующем режиме + циклофосфамид в течение 42 нед (n=27)	1. В 88% – рецидивы за 22 мес 2. В 48% – рецидивы за 22 мес
APN, (1987) рандомизированное исследование 2 режимов, продолжительность терапии циклофосфамидом 12 нед и 8 нед. [19]	Стероидозависимый 1. преднизолон через день per os + циклофосфамид 2 мг/кг/сут – 12 нед (n=18) 2. преднизолон через день per os + циклофосфамид 2 мг/кг/сут – 8 нед (n=18)	1. Полная ремиссия более 24 мес (у 12 из 18) в 67% 2. Полная ремиссия более 24 мес – в 22%
N. Ueda и соавт. (1990) рандомизированное контролируемое исследование [20]	Стероидозависимый 1. преднизолон через день per os + циклофосфамид 2 мг/кг/сут – 8 нед (n=32) 2. преднизолон через день per os + циклофосфамид 2 мг/кг/сут – 12 нед (n=41)	1. Полная ремиссия более 24 мес в 25% 2. Полная ремиссия более 24 мес (у 10 из 41) в 24%
Многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование C. Ponticelli и соавт. (1993) [20]	Часто рецидивирующий стероидозависимый циклофосфамид 2,5 мг/кг/сут 8 нед (n=28)	Полная ремиссия более 24 мес в 63%
A. Takeda и соавт. (1998) [22]	Часто рецидивирующий стероидозависимый Преднизолон+ циклофосфамид 2–2,5 мг/кг/сут 8–12 нед	Полная ремиссия более 12 мес в 42,9%
M.J. Kempner и соавт. (2000) [23]	Стероидозависимый Преднизолон + циклофосфамид 2 мг/кг/сут – 12 нед (n=20)	Полная ремиссия более 24 мес (у 6 из 20) в 30%
U. Vester и соавт. (1999 и 2001) [24, 25] Ретроспективный анализ U. Vester и соавт. (2003) [26]	Часто рецидивирующий и стероидозависимый n=62 (1999) Преднизолон+циклофосфамид 2 мг/кг/сут – 12 нед n=106 (2001)	Полная ремиссия более 10 лет в 30% Полная ремиссия более 24 мес в 23%
H.A. Kyrieleis, E.N. Levchenko, J.F. Wetzels (2007) [27]	Часто рецидивирующий и стероидозависимый Циклофосфамид 2,5 мг/кг 12 нед (n=93)	Полная ремиссия более 24 мес в 35%
Ретроспективное исследование V.Sümeği, I. Haszon, C. Bereczki (2008) [28]	Стероидозависимый Циклофосфамид 2–2,5 мг/кг 8–12 нед (n=12)	Полная ремиссия более 5 лет в 66%
Ретроспективное неконтролируемое исследование S.Chen, C.Wu, I.Tsai (2010) [29]	Стероидозависимый Преднизолон+циклофосфамид 2–3 мг/кг/сут – 8 нед (n=46)	Полная ремиссия более 24 мес в 37%
Ретроспективное исследование B. Sammas, J. Narambat и соавт. (2011) [30]	Часто рецидивирующий и стероидозависимый Циклофосфамид 2–2,5 мг/кг/сут 10–12 нед (n=143)	Полная ремиссия более 6 мес в 65%, более 12 мес в 44%, более 24 мес в 27%, более 5 лет в 13%
Ретроспективный анализ A. Zagury, A. Louse (2011) [31]	Часто рецидивирующий и стероидозависимый Циклофосфамид 2,4 мг/кг 12 нед (n=108)	Полная ремиссия более 24 мес в 34,3%, более 5 лет в 25 %, более 10 лет в 21,6 %
Ретроспективное исследование S. Azib, M. Macher, T. Kwon (2011) [32]	Стероидозависимый Циклофосфамид 2 мг/кг 10–12 нед (n=90)	Полная ремиссия более 12 мес в 57%, более 24 мес в 42%, более 5 лет в 31%

дивах и побочных эффектах от стероидов назначать курс алкилирующих цитостатиков, при дальнейшем рецидиве – циклоспорин изолированно или в комбинации со стероидной терапией в альтернирующем режиме в низких дозах [7].

Алкилирующие соединения (циклофосфамид, хлорбутин) при часто рецидивирующем гормонозависимом и со стероидной токсичностью НС у детей.

Цитостатическая терапия алкилирующими агентами применяется в течение многих лет. Эффективность оценена в рамках контролируемых и ретроспективных исследований [10, 12, 17–36].

В табл. 2 представлены данные о продолжительной (24 мес и более) ремиссии часто рецидивирующего, гормонозависимого НСМИ у детей после лечения циклофосфамидом по результатам контролируемых и ретроспективных исследований.

Протоколы контролируемых исследований эффективности цитостатической терапии алкилирующими цитостатиками (циклофосфамидом) свидетельствуют о ремиссии в течение 2 лет и более НСМИ у детей в 67 – 22% [17–32].

Педиатры-нефрологи констатируют различной продолжительности ремиссии и рецидивы НСМИ у детей после лечения хлорамбуцилом («Хлорбутином», «Лейкераном»). А. Takeda и соавт. (1998) указывают на более продолжительный эффект циклофосфамида по сравнению с циклоспорином и хлорамбуцилом [22]. В табл. 3 представлены данные о продолжительности ремиссии часто ре-

цидивирующего, гормонозависимого НС у детей после лечения «Хлорбутином» или «Лейкераном».

Как видно из представленных результатов исследований, алкилирующие цитостатики дают эффект снижения частоты рецидивов и восстановления гормоночувствительности при последующих рецидивах НС. По данным И.В. Батраковой (2006), у детей с НС, имеющих рецидивы после цитостатической терапии хлорамбуцилом и циклоспорином, в 100% установлены клинические проявления аллергии и повышение в крови общего IgE и специфических IgE-антител к пищевым, пыльцевым, бытовым, эпидермальным аллергенам [12].

По данным М.А. Lewis, Е.М. Baildom (1989), у 26% пациентов с НСМИ возникали рецидивы через 16 лет [36]. F. Fakhouri и соавт. (2003) сообщили о 42% пациентах (43 из 102) с дебютом НСМИ в детстве, имеющих хотя бы один рецидив после достижения ими пубертата [37]. В исследовании Е.М. Ruth и соавт. (2005) обнаружено, что у 33% пациентов (14 из 42) возникали рецидивы НС во взрослом состоянии [38]. По данным Н.А. Kyrieleis и соавт., у более чем 25% пациентов, получавших циклофосфамид, развивались рецидивы через 18 лет, поэтому они нуждались в продолжительном медикаментозном лечении [27, 39]. Частота последующих рецидивов НС, возможные осложнения при терапии алкилирующими цитостатиками (лейкопения, лимфопения, геморрагический цистит, гонадотоксичность, алопеция) ограничивают их применение при лечении НС у детей.

Таблица 3

Продолжительность ремиссии часто рецидивирующего, гормонозависимого НС у детей после лечения хлорамбуцилом

Метод исследования, авторы, годы	Вариант НС; режим цитостатической терапии (количество детей)	Результаты: продолжительность ремиссии НС, частота рецидивов, в %
Рандомизированное контролируемое исследование W.Grupe и соавт. (1976) [33]	Часто рецидивирующий и стероидозависимый 1. преднизолон+хлорамбуцил 0,1–0,2 мг/кг/сут 6–12 нед (n=10) 2. преднизолон (n=11)	Полная ремиссия более 19 мес в 100% В течение 7 мес рецидив НС у 11 пациентов (100%)
Рандомизированное контролируемое исследование P. Niaudet (1992) [34]	Стероидозависимый Хлорбутин в кумулятивной дозе 8 мг/кг (n=20)	Полная ремиссия в 45% за 2 года. Из 20 пациентов 6 в ремиссии в течение 27–49 мес
Ретроспективное исследование Н.Д. Савенкова, А.В. Папаян (1999) [10]	Часто рецидивирующий, стероидозависимый, со стероидной токсичностью Преднизолон в альтернирующем режиме + хлорбутин 0,15–0,3 мг/кг/сут 8–12 нед (реже 6 мес); (n=70)	Полная ремиссия в течение 24 мес. в 70% (у 49 из 70 пациентов), 5 лет – в 61% (у 30 из 49 пациентов)
Ретроспективное исследование Т.Л. Настаушева, В.П. Ситникова, Е.В. Стешинская (2000) [35]	Часто рецидивирующий и стероидозависимый, со стероидной токсичностью Преднизолон +хлорбутин 0,2–0,3 мг/кг/сут 8–12 нед (n=56)	Полная ремиссия более 24 мес в 73,3%
Ретроспективное исследование И.В. Батракова, Н.Д. Савенкова (2008) [12]	Часто рецидивирующий, стероидозависимый Хлорбутин 0,15–0,3 мг/кг/сут 2–3 мес (n=59)	Ремиссия у 42 пациентов (71%), рецидивы у 17 пациентов (27%) в течение 24 мес, резистентны 1,69%
Ретроспективное неконтролируемое исследование S. Chen, C. Wu, I. Tsai (2010) [29]	Стероидозависимый Хлорбутин 0,1–0,2 мг/кг/сут 8 нед (после курса циклофосфамида) (n=22)	Полная ремиссия в 32% за 24 мес

Ингибитор кальцинейрина (циклоспорин А) при гормоночувствительном со стероидной зависимостью и токсичностью НС у детей.

Терапия циклоспорином показана при [5–14]:

- частых рецидивах со стероидной зависимостью и токсичностью, отмечаемых после курса алкилирующих цитостатиков (хлорамбуцила и циклофосамида);
- стероидной зависимости;
- угрозе стероидной токсичности при часто рецидивирующем НСМИ;
- развитии осложнений терапии алкилирующими цитостатиками в дебюте НС при наличии противопоказаний к применению стероидов и алкилирующих агентов.

А. Тејани (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 [48]. Доза циклоспоринона, назначаемая детям с НСМИ, варьирует от 6,0 мг/кг/сут до 2,5 мг/кг/сут [5–14, 41, 45, 47, 48, 50, 51]. В настоящее время лечение циклоспорином при НС начинают в дозе 5мг/кг/сут, разделенной на 2 приема в течение 3 мес, далее в дозе 2,5 мг/кг/сут 9 мес [45]. Эффективность терапии циклоспорином НСМИ у детей оценена в рамках контролируемых исследований: ремиссия сохраняется после терапии в течение 2 лет в 25–100% [28, 42, 47]. К побочным эффектам и осложнениям терапии циклоспорином относят: гиперплазию десен, гастроинтестинальные нарушения, артериальную гипертензию, гепатотоксичность, острую и хроническую нефротоксичность [5, 7–10, 42, 49].

К. Iijima и соавт. (2002) проанализировали гистологическую картину биоптатов почек у 37 пациентов с НСМИ, длительно получавших циклоспорин А, и установили, что наличие персистирующей протеинурии более 30 дней во время лечения и длительность приема препарата более 24 мес являются достоверными факторами риска развития циклоспорин А- индуцированного тубулоинтерстициального повреждения [49].

S. Rinaldi и соавт. (2005) представили результаты клинико-гистологического исследования при стероидозависимом НСМИ у 15 детей, леченных циклоспорином А в начальной дозе 4,4 мг/кг (3,6–4,9 мг/кг) при его концентрации в крови (162–346 нг/мл). При морфологическом исследовании почечных биоптатов, проведенном 15 пациентам через 0,6–3,3 года (2,3 года), в 9 случаях выявлены хронические минимальные тубулоинтерстициальные изменения [50].

Циклоспориновая зависимость, острая и хроническая нефротоксичность ставят вопрос о подборе

минимальных терапевтических доз циклоспоринона А при НСМИ у детей [7, 14]. Исследование Н. Matsumoto и соавт. (2001) подтверждает быструю ремиссию НСМИ у 11 взрослых пациентов, индуцированную очень низкими дозами циклоспоринона от 1,5 до 3,1 мг/кг (в среднем 2,4 мг/кг), через 44 дня в режиме монотерапии [51].

Назначение циклоспоринона А в более низких дозах (2,5 мг/кг) в течение 3–6 мес позволяет свести к минимуму риск нефротоксичности и более широко применять его у детей с НСМИ [5, 7, 14, 51].

Негативные стороны применения циклоспоринона А сводятся к более редким случаям достижения продолжительной ремиссии НС после отмены препарата, частым рецидивам при снижении дозы или отмене терапии (циклоспориновой зависимости), развитию острой и хронической токсичности [45, 49, 50, 52].

По данным S. Fujinaga и соавт. (2006), дети с гормонозависимым НС, получавшие циклоспорин А дольше 36 мес, находятся в группе риска развития лекарственно индуцированной нефротоксичности. Это особенно характерно для пациентов младше 5 лет [52]. На основании полученных авторами результатов, следует сделать вывод, что детям младше 5 лет не следует назначать циклоспорин, тем более продолжительным курсом.

Показанием к отмене циклоспоринона А при НСМИ у детей следует считать острую или хроническую токсичность (нарушение функции почек, артериальную гипертензию), отсутствие эффекта от лечения в течение 6 мес. В табл. 4 представлены данные об эффективности терапии циклоспорином часто рецидивирующего, гормонозависимого НСМИ у детей по результатам контролируемых и ретроспективных исследований.

Ингибиторы синтеза нуклеотидов (мизорибин) при часто рецидивирующем гормонозависимом и со стероидной токсичностью НС у детей.

Y. Igarashi и соавт. (1994) сообщили о лечении 4 детей с часто рецидивирующим НС мизорибин в дозе 3,8±0,8 мг/кг/сут. У 3 детей ремиссия НС сохранялась в течение 2 лет. Авторы считают мизорибин безопасным иммуносупрессивным препаратом с минимальным токсическим и максимальным терапевтическим эффектом для детей с часто рецидивирующим НС [53].

К. Yoshioka и соавт. (2000) провели контролируемое исследование эффективности мизорибина в сравнении с плацебо и показали, что мизорибин значительно снижает частоту рецидивов у детей, особенно в возрасте младше 10 лет [54].

**Эффективность терапии ингибитором кальцинейрина (циклоsporин)
часто рецидивирующего, гормонозависимого НСМИ у детей по результатам
контролируемых и ретроспективных исследований**

Метод исследования, авторы, годы	Вариант НС, режим цитостатической терапии (количество детей)	Результаты: продолжительность ремиссии НС, частота рецидивов в %
Контролируемое исследование Y. Kitano и соавт. (1990) [40]	Стероидозависимый, часто рецидивирующий Циклоспорин 3–5 мг/кг/сут – 6 мес и постепенная отмена (n=17)	Рецидивы в 40% в течение 1 мес 16/17 рецидивы в течение 1 года
Рандомизированное контролируемое исследование P. Niaudet (1992) [34]	Стероидозависимый Циклоспорин 6 мг/кг 3 мес, постепенная отмена в течение 3 мес (n=20)	Рецидивы в 95% после 3-х месячного курса циклоспорина
R. Tanaka и соавт. (1993) [41]	Часто рецидивирующий, стероидозависимый Циклоспорин 3–5 мг/кг/сут – 6 мес, затем 2,5 мг/кг/сут – 12 мес + преднизолон (n=18)	Рецидивы у 14 из 18 в течение 6 мес после отмены циклоспорина
Многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование C. Ponticelli и соавт. (1993) [42]	Стероидозависимый, часто рецидивирующий Циклоспорин 5–6 мг/кг/сут – 9 мес, снижение через 3 мес, 1,5–2,5 мг/кг/сут – 8 нед (n=18)	Рецидивы в 25% в течение 2 лет
S.A. Hulton, T.J. Neuhaus, M.J. Dillon, T.M. Barratt (1994) [43]	Стероидозависимый циклоспорин 5 мг/кг/сут 1 год (n=40)	Рецидивы в 100% после отмены циклоспорина
Y. Inoue и соавт. (1999) [44]	Стероидозависимый циклоспорин 100–150 мг/м ² 2 года (n=13)	Ремиссия достигнута, данных катамнеза нет
Многоцентровое контролируемое исследование M.C. Игнатова и соавт. (2008) [45]	Циклоспорин 5 мг/кг/сут – 3 мес (n=6)	Полная ремиссия у 6 пациентов
Ретроспективное исследование V.Sümeği, I. Haszon, C. Bereczki (2008) [28]	Стероидозависимый Циклоспорин 3–5 мг/кг /сут 28 мес (n=4)	Полная ремиссия у 2 из 4 пациентов в течение 5 лет
E.M. Dorresteijn (2008) Многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование [46]	Часто рецидивирующий Циклоспорин 4–5 мг/кг/сут 12 мес (n=12)	Ремиссия достигнута у 11 пациентов, данных катамнеза нет
Проспективное исследование W.Wang и соавт. (2012) [47]	Часто рецидивирующий, стероидозависимый циклоспорин А 3–4 мг/кг/сут (n=14)	Рецидивы у 4 из 14 в течение 1 года (29%), у 6 из 14 в течение 2 лет (43%)

M. Fujieda и соавт. (2008) оценили эффективность терапии мизорибином (10,0–19,7 мг/кг/сут 2 раза в неделю) у 16 детей с часто рецидивирующим гормонозависимым НС. Отмечено снижение частоты рецидивов, дозы преднизолона, которое не достигло статистически значимых величин. В течение всего периода лечения не наблюдалось побочных эффектов [55]. У 8 детей с часто рецидивирующим гормонозависимым НС, получавших мизорибин в дозе 3,9–15,9 мг/кг/сут 2 раза в неделю, отмечено снижение частоты рецидивов и снижение дозы преднизолона, однако терапия не была эффективна у 3 из 4 пациентов, ранее получавших циклоспорин А [56].

S. Fujinaga и соавт. (2011) при оценке эффективности мизорибина в высокой дозе (в среднем 8,4 мг/кг/сут в течение 22 мес в среднем) у 10 детей с гормонозависимым НС, ранее не получавших циклоспорин, отметили снижение частоты рецидивов, отсутствие побочных эффектов (лейкопения, гиперурикемия, дисфункция печени) в течение терапии [57].

Y. Kawasaki и соавт. (2007) сообщили об успешном применении интермиттирующей пульс-терапии мизорибином (6 мг/кг/сут). У 8 из 11 детей (73%) с часто рецидивирующим НС достигнута ремиссия без развития побочных эффектов [58]. В табл. 5 представлены частота рецидивов и доза мизорибина у детей с часто рецидивирующим гормонозависимым НС.

Ингибиторы синтеза нуклеотидов (ММФ или майфортин) при часто рецидивирующем гормонозависимом со стероидной токсичностью НС у детей.

Перспективными цитостатическими препаратами выбора при часто рецидивирующем со стероидной зависимостью и токсичностью НС у детей следует считать ингибиторы синтеза нуклеотидов. В табл. 6 представлены результаты рандомизированных контролируемых и ретроспективных исследований эффективности терапии ингибиторами синтеза нуклеотидов часто рецидивирующего, гормонозависимого НС у детей (по данным отечественной и зарубежной литературы).

ММФ нашел широкое применение при часто рецидивирующем и стероидозависимом НС у детей, так как дает хороший эффект, не требует мониторинга концентрации в крови, отсутствует почечная и печеночная токсичность. Об этом свидетельствуют публикации с результатами исследования эффективности ММФ у детей с НС [14, 46, 59–61]. Следует обратить внимание на то, что доза (450–1200 мг/м²) и продолжительность терапии ММФ при НСМИ у детей различаются по данным авторов [12, 14, 46, 59–67, 70].

G.M. Barletta и соавт. (2003) оценили эффективность терапии ММФ в дозе 1,200 мг/м² у 10 пациентов с НС с циклоспориновой зависимостью (токсичностью у 5) и у 4 детей с НС со стероидозависимостью, получавших ранее циклофосфамид. В течение года после терапии ММФ из 14 детей с НС отмечены у 5 ремиссия, у 9 снижение частоты рецидивов [60].

A. Vagga и соавт. (2003) сообщили о лечении 19 пациентов с часто рецидивирующим, гормонозависимым НС (ранее получавших левамизол, циклофосфамид) микофенолат мофетиллом в дозе

29 мг/кг/сут в течение 11–12 мес. Отмечено снижение частоты рецидивов на 50%, отсутствовали значительные гастроинтестинальные и гематологические побочные эффекты. После отмены ММФ в 68,4% у пациентов возросла частота рецидивов, что потребовало лечения другими препаратами. Авторы заключили, что длительный прием ММФ приводит к значительному снижению преднизолонотерапии и сокращению частоты рецидивов у пациентов с гормонозависимым НС [62].

A. Novak и соавт. (2005) оценили лечение микофенолат мофетиллом у 21 пациента с гормонозависимым НС в течение 0,2–2 лет. Авторы указывают на снижение частоты рецидивов на 40% и хорошую переносимость препарата, пациенты имели нетяжелые побочные эффекты, в основном гастроинтестинального характера [63].

S. Mendizabal и соавт. (2005) проводили лечение 21 пациента с гормонозависимым НС в дозе 1,200 мг/м²/сут в течение 6 мес и пришли к выводу, что ММФ является эффективным препаратом для поддержания ремиссии с минимумом нежелательных эффектов [64].

Таблица 5

Частота рецидивов и доза мизорибина у детей с часто рецидивирующим гормонозависимым НС

Автор (год исследования)	Режим терапии (количество детей)	Частота рецидивов НС
Y. Igarashi (1994) [53]	3,8 мг/кг (n=4)	2,0 за 1,5 лет
K. Yoshioka (2000) [54]	4 мг/кг – 48 нед (n=197)	(98 плацебо/ 99 мизорибин) 2,3/1,9 – 48 нед
M. Fujieda (2008) [55]	10,0–19,7 мг/кг 2 раза / нед (n=16)	2,4 за 12 мес
S. Fujinaga (2011) [57]	8,4 мг/кг – 10–30 мес (n=10)	0,4 за 12 мес
M. Fujieda (2012) [56]	3,9–15,9 мг/кг 2 раза / нед (n=8)	2,5 за 12 мес

Таблица 6

Результаты рандомизированных контролируемых и ретроспективных исследований эффективности терапии ингибиторами синтеза нуклеотидов часто рецидивирующего, гормонозависимого НС у детей (по данным отечественной и зарубежной литературы)

Метод исследования, авторы, годы	Вариант НС, режим цитостатической терапии (количество детей)	Результаты: продолжительность ремиссии НС, частота рецидивов, %
Многоцентровое исследование R. Hogg и соавт. (2003) [59]	Часто рецидивирующий стероидозависимый, ММФ 600 мг/м ² в течение 24 нед (n=32)	У 24 пациентов (75%) ремиссия в течение 6 мес, у 8 пациентов (25%) рецидив на терапии, у 12 пациентов (37%) рецидив после отмены
Ретроспективное исследование G.M. Barletta и соавт. (2003) [60]	Стероидозависимый у 4 детей, получавших циклофосфамид, циклоспорин А (n=1). ММФ 1,200 мг/м ² (n=4)	У 1 пациента отмечена ремиссия, у 3 – снижение частоты рецидивов в течение 12 мес после терапии
Многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование E.M. Dorresteijn (2008) [46]	Часто рецидивирующий ММФ 1200 мг/м ² /сут 12 мес (n=12)	Ремиссия достигнута у 7 пациентов, данных катамнеза нет
G.G. Vallejo (2010) [61]	Стероидозависимый ММФ 450–700 мг/м ² /сут 12 мес (n=13)	Полная ремиссия достигнута у 8 пациентов, данных катамнеза нет
Собственные данные, ретроспективное исследование	Часто рецидивирующий стероидозависимый со стероидной токсичностью у 10 детей, ранее получавших хлорамбуцил 0,2–0,3 мг/кг/сут в течение 8–12 нед (n=7) и/или циклоспорин А в дозе 5–3 мг/кг/сут в течение 3–6–12 мес (n=5). ММФ 450 мг/м ² /сут 3–6 мес (n=10)	Полная ремиссия у 8 из 10 пациентов в течение 2–5 лет

J. Kwinta-Rybicka и соавт. (2006) оценивали лечение 19 пациентов с НС (15 детей с гормонозависимым НС, 4 – с гормонорезистентным НС, ранее получавших преднизолон, хлорамбутин, циклоспорин, циклофосфамид) ММФ в дозе 180–600 мг/м² в течение 4–16 мес. Авторы отметили наилучший эффект от терапии ММФ в группе пациентов с гормонозависимым НС. Гастроинтестинальные побочные эффекты наблюдались у 2 пациентов в виде тошноты, рвоты, диареи; ЦМВ-инфекция у 1 пациента. Авторы заключили, что ММФ может безопасно использоваться у детей с НС, назначение ММФ позволяет снизить применение стероидов и циклоспорина [65].

S. Fujinaga и соавт. (2007) показали, что терапия ММФ у пациентов с гормонозависимым НС, длительно получающих циклоспорин А, реализует возможность отмены циклоспорина А (у 9 из 12 пациентов – 75%), снижения дозы или отмены преднизолона, способствует уменьшению частоты рецидивов [66].

K. Afzal и соавт. (2007) сообщили о лечении 42 пациентов с гормонозависимым НС, ранее получавших левамизол и /или циклофосфамид, ММФ в средней дозе 26,5 мг/кг в среднем в течение 14 мес. Во время лечения в 72,2% у 42 пациентов отмечен положительный результат: в 50% и более – снижение частоты рецидивов, в 21% – ремиссия. Продолжение терапии ММФ более 12 мес приводило к уменьшению дозы преднизолона при низкой частоте рецидивов. При приеме ММФ у детей не отмечено диареи, гематологических нарушений, нарушения функции почек. Это исследование подтверждает эффективность и безопасность лечения ММФ в сочетании с преднизолоном в альтернирующем режиме у детей с гормонозависимым НС [67].

E.M. Dorresteijn и соавт. (2008) в многоцентровом контролируемом исследовании сравнивали эффективность ММФ и циклоспорина при лечении детей с часто рецидивирующим НС. Авторы пришли к выводу, что терапия ММФ более предпочтительна с точки зрения побочных эффектов, однако риск рецидивов несколько выше, чем при терапии циклоспорином [46].

A. Nickavar и соавт. (2012) считают ММФ безопасным и эффективным препаратом для поддержания ремиссии у детей с часто рецидивирующим НС (у 91,6% пациентов достигнута ремиссия) [68].

V. Vaudouin и соавт. (2012) у 23 детей с гормонозависимым НС, ранее получавших алкилирующие препараты, оценивали лечение ММФ в дозе 1200 мг/м²/сут и пришли к выводу, что ММФ снижает частоту рецидивов, позволяет уменьшить дозу сте-

роидов у детей с гормонозависимым НС. Авторы рекомендуют назначать ММФ детям с гормонозависимым НС до циклоспорина и циклофосфамида [69]. Это совпадает с нашим заключением о ММФ как препарате первого выбора у детей с часто рецидивирующим гормонозависимым и со стероидной токсичностью НС.

S. Vanerjee и соавт. (2013) сообщили о лечении 46 детей с тяжелым стероидозависимым, со стероидной токсичностью НС ММФ в дозе 20–30 мг/кг/сут (после терапии левамизолом 2,5 мг/кг не менее 6 мес, циклофосфамидом 2–3 мг/кг/сут 8–12 нед). В процессе терапии ММФ у 46 детей возникали диарея, гастроинтестинальные симптомы (3 пациента), нейтропения (1 пациент), повышение печеночных трансаминаз (1 пациент). Через 1 год от начала терапии ММФ из 46 детей у 20 (43%) сохранялась полная чувствительность, у 12 (26%) – частичная, у 14 больных (30%) с ФСГС эффект отсутствовал. При дальнейшем наблюдении 32 пациента продолжили терапию ММФ больше 1 года, из них у 25 отмечались редкие рецидивы или безрецидивное течение [11 пациентов с нечастыми рецидивами продолжили терапию ММФ, у 14 пациентов ММФ отменен в среднем через 2,4 года (1,33–7,75), после чего устойчивая ремиссия сохранялась у 8, редкие рецидивы у 6]. Авторы сделали вывод, что продолжительная терапия ММФ более предпочтительна, чем потенциально нефротоксичным ингибитором кальцинейрина [70].

J. Gellermann и соавт. (2013) в рандомизированном многоцентровом исследовании сравнивали эффективность и безопасность ММФ и циклоспорина у 60 детей в двух группах с часто рецидивирующим гормонозависимым НСМИ, подтвержденным при нефробиопсии. Пациенты первой группы получали ММФ в течение первого года, циклоспорин А в течение второго года. Пациенты второй группы, наоборот, в первый год получали терапию циклоспорином А, во второй год – ММФ. По итогам исследования 85% пациентов не имели рецидивов на терапии циклоспорином А в сравнении с 64% пациентов на терапии ММФ. Также при лечении ММФ в сравнении с циклоспорином А достоверно большая частота рецидивов в пересчете на пациента в год в течение первого, но не в второго года наблюдения. Период времени без рецидивов оказался достоверно короче на первом году терапии ММФ в сравнении с циклоспорином А, но не на втором году. Авторы заключают, что ММФ стоит на втором месте после циклоспорина по предотвращению рецидивов у детей с часто рецидивирующим гормонозависимым НС, но при

этом является менее нефротоксичным [71]. Это является серьезным аргументом в пользу выбора ММФ как цитостатического препарата первой линии у детей с часто рецидивирующим НС.

Побочные эффекты, связанные с приемом «Майфортика» и ММФ, проявляются лейкопенией, анемией, тромбоцитопенией, диареей, метеоризмом, вздутием живота.

Рецидивы гормоночувствительного, стероидозависимого и со стероидной токсичностью НС после терапии хлорбутином, циклоспорином в 100% установлены у детей, имеющих клинические проявления аллергии и/или сенсibilизацию к аллергенам, гипериммуноглобулинемию IgE. Поэтому с целью снижения воздействия аллергенов важное значение имеют элиминационные мероприятия (диета, исключение контакта с бытовыми, пыльцевыми, эпидермальными аллергенами) у детей с НС и атопией [11, 12].

В рекомендациях KDIGO (2012) представлены преимущества и недостатки цитостатических препаратов, используемых у детей с часто рецидивирующим гормонозависимым НС (табл. 7) [72].

Преимущества и недостатки терапии различными цитостатическими препаратами, представленные в данной таблице, позволят педиатрам определить, какой препарат следует назначить данному пациенту с часто рецидивирующим гор-

монозависимым и со стероидной токсичностью НС в первую очередь, принимая во внимание эффективность, побочные эффекты, доступность и стоимость [72].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как видно из представленного обзора литературы, в стандартизированную цитостатическую терапию часто рецидивирующего гормонозависимого и со стероидной токсичностью НС у детей включены алкилирующие препараты, ингибиторы кальциейрина и синтеза нуклеотидов. Многочисленные публикации указывают на эффективность и безопасность терапии ингибиторами синтеза нуклеотидов часто рецидивирующего гормонозависимого НС у детей. Приведенные нами обобщенные данные свидетельствуют о том, что в стандарт лечения часто рецидивирующего со стероидной зависимостью и токсичностью НС у детей не входит пульс-терапия метилпреднизолоном и цитостатиками. На это утвержденное результатами контролируемых и ретроспективных исследований положение следует обратить особое внимание педиатров-нефрологов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

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): 561-564

Таблица 7

Преимущества и недостатки цитостатических препаратов, используемых при часто рецидивирующем гормонозависимом нефротическом синдроме у детей (KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis, 2012) [72]

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
Хлорамбутин	-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 опробирован 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 опробирован 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 кальциейрина -Дорогой -Не опробирован при гормоночувствительном НС в некоторых странах

2. APN Arbeitsgemeinschaft fur PadiatrischeNephrologie Short versus standart prednisolone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Lancet* 1988; 1: 380-383
3. Гринбаум НБ. Особенности нефротического синдрома у детей. В: *Гломерулонефрит*. Под ред. С.И. Рябова.- Л. 1980: 164-176 [Greenbaum NB. Osobennosti nefroticheskogo sindroma u detei. V Glomerulonefrit. Pod red. S.I. Riabova.- L. 1980: 164-176]
4. Gbadegesin R, Smoyer W. Nephrotic Syndrome. In *Comprehensive Pediatric Nephrology*. Editors D. Geary, F. Schaefer. MOSBY. 2008; 205-218
5. Hodson E, Alexander S, and Graf N. Steroid-Sensitive Nephrotic Syndrome. In *Comprehensive Pediatric Nephrology*. Editors D. Geary, F. Schaefer. MOSBY 2008; 239-256
6. Arbeitsgemeinschaft fur PadiatrischeNephrologie: Minimal-change nephrotic syndrome (MCNS): long prednisone versus standard prednisone therapy (Abst) *PediatrNephrol* 1990; 4 :60
7. Niauted P. Steroid-Sensitive IdiopathicNephrotic Syndrome in Children. In *Pediatric Nephrology*. Editors E. Avner, W. Harmon, P. Niauted. LIPPINCOTT-WILLIAMS-WILKINS, 2004: 544-556
8. Niauted P, Boyer O. Idiopathic Nephrotic Syndrome in Children: Clinical Aspects. In *Pediatric Nephrology*, 6- th edition. Editors E. Avner, W. Harmon, N Yoshikawa. IPNA. Springer-Verlag, 2009; Vol. 1:667-702
9. Brodehl J. Conventional therapy for idiopathic nephrotic syndrome in children. *Clin. Nephrol* 1991; 35(1): 8-15
10. Савенкова НД, Папаян АВ. Нефротический синдром в практике педиатра. С-Пб., Эскулап (1999): 256 [Savenkova ND, Parajan AV. Nefroticheskij sindrom v praktike pediatria. S-Pb., Jeskulap (1999): 256]
11. Батракова ИВ, Савенкова НД. Цитостатическая терапия нефротического синдрома с минимальными изменениями у детей. *Нефрология* 2004; 2:98-105 [Batrakova IV, Savenkova ND. Citostaticeskaja terapija nefroticheskogo sindroma s minimal'nymi izmenenijami u detej. *Nefrologija* 2004; 2:98-105]
12. Савенкова НД, Папаян АВ, Батракова ИВ. Нефротический синдром с минимальными изменениями у детей. В: *Клиническая нефрология детского возраста*. «Левша. Санкт-Петербург», 2008; 279-302 [Savenkova ND, Parajan AV, Batrakova IV. Nefroticheskij sindrom s minimal'nymi izmenenijami u detej. V Klinicheskaja nefrologija detskogo vozrasta. «Levsha. Sankt-Peterburg», 2008; 279-302]
13. Bargman JM. Management of minimal lesion glomerulonephritis Evidence-based recommendations. *Kidney Int* 1999; Suppl 70 (55): 3-16
14. Савенкова НД. Стратегия терапии дебюта, рецидивирующего и часто рецидивирующего гормоночувствительного и гормонозависимого нефротического синдрома с минимальными изменениями у детей. *Нефрология* 2013 №3: 17-25 [Savenkova ND. Strategija terapii debjuta, recidivirujushhego i chasto recidivirujushhego gormonochuvstvitelnogo i gormonozavisimogo nefroticheskogo sindroma s minimal'nymi izmenenijami u detej. *Nefrologija* 2013 №3: 17-25]
15. Lombel RM, Hodson EM, Gipson DS. Treatment of steroid-resistant nephritic syndrome in children: new guidelines from KDIGO. *Pediatr Nephrol* 2013 Mar;28(3):409-414
16. Clark A, Barratt TM. Steroid-responsive nephrotic syndrome. In *Pediatric nephrology*. Edited by T.M. Barratt, E.D. Avner, WE Harman. LIPPINCOTT-WILLIAMS-WILKINS, 1998; 731-747
17. Pennisi AJ, Grushkin CM, Lieberman E. Cyclophosphamid in the treatment of idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatrics* 1976; 57: 948-951
18. International Study of Kidney Disease in Children: Prospective, controlled trial of cyclophosphamide therapy in children with the nephrotic syndrome. *Lancet* 1974; 2: 423-427
19. Arbeitsgemeinschaft fur Padiatrische Nephrologie: Cyclophosphamide treatment of steroid dependent nephrotic syndrome: Comparison of eight week with 12 week course. *Arch Dis Child* 1987; 62: 1102-1106
20. Ueda N, Kuno K, Ito S. Eight and 12 week courses of cyclophosphamide in nephrotic syndrome. *Arch Dis Child* 1990; 85: 1147-1150
21. Ponticelli C, Edefonti A, Ghio L. Cyclosporin versus cyclophosphamide for patients with steroid dependent and frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome: a multicenter randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 1326-1332
22. Takeda A, Niimura F. Long-term effect of immunosuppressants in steroid-dependent nephrotic syndrome. *PediatrNephrol* 1998; 12 (9): 746-750
23. Kemper MJ, Altrogg H, Ludwig K et al. Unfavorable response to cyclophosphamide in steroid-dependent nephrotic syndrome. *PediatrNephrol* 2000; 14: 772-775
24. Vester U, Zimmermann S, Hoyer P. Cyclophosphamide therapy in frequent relapsing and steroid dependent minimal change nephrotic syndrome: new insights from an old protocol (abstract). *PediatrNephrol* 1999; 13: 67
25. Vester U, Kranz B, Zimmermann S, Hoyer P. Cyclophosphamide in frequently relapsing and steroid dependent nephrotic syndrome: Abstracts The 12 the Congress of the International Pediatric Nephrology Association *PediatrNephrol* 2001; 16 (8): 258
26. Vester U, Kranz B. Cyclophosphamide in steroid-sensitive nephrotic syndrome outcome and outlook. *PediatrNephrol*. (2003) 18: 661-664
27. Kyrieleis HA, Levtchenko EN, Wetzels JF. Long-term outcome after cyclophosphamide treatment in children with steroid-dependent and frequently relapsing minimal change nephritic syndrome. *Am J Kidney Dis* 2007; 49:592-597
28. Sümegi V, Haszon I, Bereczki C, Papp F, Túri S. Long-term follow-up after cyclophosphamide and cyclosporine-A therapy in steroid-dependent and -resistant nephrotic syndrome. *PediatrNephrol* 2008 Jul;23(7):1085-1092
29. Chen SY, Wu CY, Tsai JJ, Tsau YK. Treatment course of steroid-dependent nephrotic syndrome: emphasized on treatment effect. *Nephrology (Carlton)* 2010; 15(3):336-339
30. Cammas B, Harambat J, Bertholet-Thomas A. et al. Long-term effects of cyclophosphamide therapy in steroid-dependent or frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 178-184
31. Zagury A, Louse A. et al. Long-term follow-up after cyclophosphamide therapy in steroid dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephro* 2011; 26: 915-920
32. Azib S, Macher M, Kwon T et al. Cyclophosphamide in steroid dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 927-932
33. Grup W, Makker SP, Ingelfinger JR. Chlorambucil treatment of frequently relapsing nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 1976; 295: 746-749
34. Niaudet P. Comparison of cyclosporin and chlorambucil in the treatment of steroid-dependent idiopathic nephrotic syndrome: a multicentre randomized controlled trial. The French Society of Paediatric Nephrology. *PediatrNephrol* 1992;6(1):1-3
35. Настаушева ТЛ, Ситникова ВП, Стеньшинская ЕВ, Стахурлова ЛИ. Иммуносупрессивная терапия гломерулонефрита у детей цитостатическими препаратами алкилирующего действия. *Нефрология и диализ* 2000 2(4): 291-292 [Nastausheva TL, Sitnikova VP, Sten'shinskaja EB, Staxurlova LI. Immunosuppressivnaja terapijaglomerulonefrita u detej citostaticeskimi preparatami alkilirujushhego dejstvija. *Nefrologija i dializ* 2000 2(4): 291-292]
36. Lewis MA, Baildom EM, Davis N, Houston IB, Postlethwaite RJ. Nephrotic syndrome: from toddlers to twenties. *Lancet* 1989 Feb 4;1(8632):255-259
37. Fakhouri F, Bocquet N, Taupin P. et al. Steroid-sensitive nephrotic syndrome: from childhood to adulthood. *Am J Kidney Dis* 2003 Mar;41(3):550-7
38. Rùth EM, Kemper MJ, Leumann EP. Et al. Children with steroid-sensitive nephrotic syndrome come of age: long-term outcome. *J Pediatr* 2005 Aug; 147(2):202-7
39. Kyrieleis H, Löwik M, Pronk I. et al. Clin Long-Term Outcome of Biopsy-Proven, Frequently Relapsing Minimal-Change Nephrotic Syndrome in Children. *J Am SocNephrol* 2009; 4(10): 1593-1600
40. Kitano Y, Yoshikawa N, Tanaka R et al. Cyclosporin treatment in children with steroid-dependent nephrotic syndrome.

Pediatr Nephrol 1990; 4: 474-477

41. Tanaka H, Yoshikava N, Kitano Y. Long-term Cyclosporin treatment in children with steroid dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1993; 7: 249-252

42. Ponticelli C, Edefonti A, Ghio L. et al Cyclosporin versus cyclophosphamide for patients with steroid dependent and frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome: a multicenter randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 1326-1332

43. Hulton SA, Neuhaus TJ, Dillon MJ, Barrat TM. Long-term cyclosporine A treatment of minimal-change nephrotic syndrome of children. *Pediatr Nephrol* 1994; 8: 401-403

44. Inou Y, Iijima K, Nakamura H, Yoshikava N: Two-year Cyclosporin treatment in children with steroid dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 33-38

45. Игнатова МС, Турпитко ОЮ, Харина ЕА, Обухова ВА. Результаты многоцентрового изучения эффективности циклоспорина А при нефротическом синдроме у детей. *Педиатрия* 2008; 87:93-97 [Ignatova MS, Turpitko OJu, Harina EA, Obuhova VA. Rezul'taty mnogocentrovogo izuchenija jeffektivnosti ciklosporina A pri nefroticheskom sindrome u detej. *Pediatrija* 2008; 87:93-97]

46. Dorresteijn EM, Kist-van Holthe JE, Levtchenko EN, Nauta J, Hop WC, van der Heijden AJ. Mycophenolate mofetil versus cyclosporine for remission maintenance in nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2008; 23(11):2013-2020

47. Wang W, Xia Y, Mao J. et al. Treatment of tacrolimus or cyclosporine A in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2012; 27: 2073-2079

48. Tejani A, Butt K, Trechtman H. Cyclosporin A induced remission of frequently relapsing nephrotic syndrome in children. *Kidney Int* 1988; 33:729-734

49. 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

50. Rinaldi S, Sesto A, Barsotti P et al. Cyclosporine therapy monitored with abbreviated area under curve in nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 25-29

51. Matsumoto H, Hakao T, Okada T et al. Initial remission inducing effect of very low-dose cyclosporin monotherapy for minimal-change nephrotic syndrome in Japanese adults. *Clin. Nephrol* 2001; 55(2): 143-148

52. 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

53. Igarashi Y et al. Steroid-sparing effect of mizoribine in long-term nephrotic syndrome of children. *Pediatr Nephrol* 1994; 8: 396-397

54. Yoshioka K, Ohashi Y, Sacai T et al. A multicenter trial of mizoribine compared with placebo in children in frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2000; 58: 317-324

55. Fujieda M, Ishihara M, Morita T. et al. Effect of oral mizoribine pulse therapy for frequently relapsing steroid-dependent nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 2008; 69(3):179-184

56. Fujieda M, Ishihara M, Morita T. et al. Effect of single-dose oral mizoribine pulse therapy twice per week for frequently relapsing steroid-dependent nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 2012; 78(1):40-46

57. Fujinaga S, Hirano D, Nishizaki N. Single daily high-dose mizoribine therapy for children with steroid-dependent nephritic

syndrome prior to cyclosporine administration. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 479-483

58. Kawasaki Y, Takano K, Isono M et al. Efficacy of single dose of oral mizoribine pulse therapy two times per week for frequently relapsing nephritic syndrome. *J Nephrol* 2007 20:52-56

59. Hogg R, Fizgibbons L, Bruick J et al. Multicenter trial of mycophenolate mofetil (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 (2003). *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 (Suppl. 4): 261

60. Barletta GM, Smoyer WE, Bunchmann TE et al. Use of mycophenolate mofetil in steroid-dependent and-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2003; 18:833-837

61. Vallejo GG, Liern 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

62. Bagga A, Hari P, Moudgil A, Jordan SC: Mycophenolate mofetil and prednisolone therapy in children with steroid-dependent nephritic syndrome. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 1114-1120

63. Novak L, Frank R, Vento S et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in pediatric patients with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2005; 20(9) 1265-1268

64. Mendizabal S, Zamona I, Berbel O et al. Mycophenolate mofetil in steroid/cyclosporine-dependent/resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2005; 20(7):914-919

65. Kwinta-Rybicka J, Wilkosz K, Wierchowska-Słowiacze EK et al. Mycophenolate mofetil in treatment of childhood nephrotic syndrome –preliminary report. *Przegl Lec* 2006; 63 Suppl 3:44-48

66. Fujinaga S, Ohtomo Y, Umino D. et al. A prospective study on the use of mycophenolate mofetil in children with cyclosporine-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 71-76

67. Afzal K, Bagga A, Menon S et al. Treatment with mycophenolate mofetil and prednisolone for steroid-dependent nephritic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 2059-2065

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

69. 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

70. 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

71. 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

72. Lombel RM, Gipson DS, Hodson EM. Treatment of steroid-sensitive nephrotic syndrome: new guidelines from KDIGO. *Pediatr Nephrol* 2013 Mar; 28(3):415-426

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 12.06.2014 г.

Принята в печать: 02.12.2014 г.