ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ЦЕНТР ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

на правах рукописи

Агаронян Асмик Гамлетовна

Оптимизация иммуносупрессивной терапии первой линии у детей со стероидзависимым нефротическим синдромом

14.01.08 − Педиатрия
Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
д.м.н., профессор А.Н. Цыгин

Москва – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 5

ВВЕДЕНИЕ 6

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 13

1.1 Современные представления о патофизиологических механизмах развития нефротического синдрома у детей 13

1.2 Основные группы препаратов, используемые в терапии стероидзависимого нефротического синдрома у детей 15

1.2.1 Терапия в дебюте нефротического синдрома 15

1.2.2 Алкилирующие агенты в терапии стероидчувствительного нефротического синдрома у детей 17

1.2.3. Ингибиторы кальцинейрина в терапии стероидзависимого нефротического синдрома у детей 19

1.2.4. Микофенолата Мофетил в терапии стероидзависимого нефротического синдрома у детей 23

1.2.5. Левамизол в терапии стероидзависимого нефротического синдрома у детей 26

1.2.6. Ритуксимаб в терапии стероидзависимого нефротического синдрома у детей 28

1.2.7. Другие иммуносупрессивные препараты, используемые у пациентов со стероидзависимым нефротическим синдромом 32

1.3. Проблема выбора иммуносупрессивной терапии первой линии у детей со стероидзависимым нефротическим синдромом 34

ГЛАВА 2. ОБЪЕМ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 37

2.1 Критерии включения в исследование: 37

2.2 Критерии невключения в исследование: 37

2.3 Критерии исключения: 38
2.4 Дизайн исследования 38
2.5 Определения и протоколы терапии 38
2.6 Характеристика пациентов, включенных в исследование 39
2.7 Критерии эффективности терапии 41
2.8 Статистическая обработка полученных данных 41
ГЛАВА 3 - РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 43
3.1 Клиническая характеристика пациентов перед началом иммуносупрессивной терапии первой линии 43
3.2 Результаты исследования в группе С 50
3.2.1 Результаты исследования в группе пациентов, получавших циклоспорин А в качестве терапии первой линии (группа С 1) 50
3.2.2 Результаты исследования в группе пациентов, получавших микофенолата мофетил в качестве терапии второй линии (группа С 2) 59
3.3 Результаты исследования в группе пациентов, получавших 69
микофенолата мофетил в качестве терапии первой линии (группа М) 69
3.4 Сравнение полученных результатов 76
3.4.1 Сравнительная оценка эффективности иммуносупрессивной терапии первой и второй линии в группе С (подгруппа С1 и С2) 76
3.4.2 Сравнительная оценка эффективности иммуносупрессивной терапии первой линии в подгруппе С1 и М 79
3.4.3 Сравнительная оценка эффективности иммуносупрессивной терапии между подгруппой С2 и группой М 82
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ 85
ВЫВОДЫ 96
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 98

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 99

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

БМИ – болезнь минимальных изменений

ГБМ – гломерулярная базальная мембрана

ГКС - глюкокортикостероиды

ИНС – идиопатический нефротический синдром

ИЛ – интерлейкин

ММФ – микофенолата мофетил

НС - нефротический синдром

ОПП – острое почечное повреждение

СЧНС – стероидчувствительный нефротический синдром

СРНС - стероидрезистентный нефротический синдром

СЗНС - стероидзависимый нефротический синдром

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ФСГС – фокально-сегментарный гломерулосклероз

ХБП – хроническая болезнь почек

ЦсА – циклоспорин А

ЧРНС – часто рецидивирующий нефротический синдром

ЧРГ – частота рецидивов в год

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Нефротический синдром является серьезным заболеванием почек, приводящим к жизнеугрожающим осложнениям и часто требующим повторных госпитализаций и длительного лечения. Терапия нефротического синдрома в дебюте болезни направлена на индукцию ремиссии и включает прием преднизолона [37]. Внедрение глюкокортикоидной терапии в свое время сыграло колоссальную роль в повышении выживаемости детей с нефротическим синдромом. Однако после того как достижение ремиссии у большинства больных перестало быть проблемой, новым вызовом явилось формирование стероидной зависимости, требующее повторных курсов и/или длительной поддерживающей терапии преднизолоном.

Несмотря на многочисленные исследования по изучению эффективности альтернативных иммуносупрессивных агентов, до настоящего времени отсутствует консенсус или оптимальная стратегия выбора препарата первой линии у детей со стероидзависимым нефротическим синдромом. Потенциальный риск канцерогенности и инфертильности привел к значительному сокращению показаний к применению алкилирующих агентов [38, 44, 73, 112]. Из-за недостаточной эффективности и малой доступности крайне редко используется неспецифический иммуностимулятор левамизол [101]. Ингибиторы кальцинейрина показали эффективность в виде поддержания стойкой ремиссии болезни в течение по меньшей мере первых двух лет применения у большинства больных [105, 112]. Вместе с тем актуальными проблемами стали формирование циклоспориновой зависимости, развитие нефротоксичности, присоединение артериальной гипертензии и формирование косметических побочных эффектов [63, 66, 77, 88, 104]. В последние годы у детей с идиопатическим стероидзависимым нефротическим синдромом все чаще применяется микофенолата мофетил. В литературе микофенолата мофетил чаще всего упоминается как препарат второй линии [5, 16, 23, 78, 94, 130, 160]. Ряд исследований демонстрируют большую эффективность циклоспорина А по

сравнению с микофенолата мофетилом [50, 72, 136], в то время как другие подчеркивают их схожий стероидсберегающий эффект [68, 115, 164]. Как правило, препарат назначается при доказанном недостаточном эффекте или токсичности циклоспорина А, тогда как его роль как иммуносупрессивного препарата первой линии недостаточно изучена.

При этом вопросы рациональной, эффективной и безопасной терапии являются важнейшими задачам при ведении детей со стероидзависимым нефротическим синдромом. Существующая на сегодняшний момент противоречивость сравнительных анализов эффективности микофенолата мофетилом у детей со стероидзависимым нефротическим синдромом требует продолжения исследовательских работ для выбора оптимального ведения данной группы пациентов.

Степень разработанности проблемы

Вопросы рациональной, эффективной и безопасной терапии являются важнейшими задачами при ведении детей со стероидзависимым нефротическим синдромом. Согласно практическим рекомендациям KDIGO по лечению детей с гломерулонефритами, возможными терапевтическими опциями являются применение алкилирующих агентов, левамизола, ингибиторов кальцинейрина, микофенолата мофетила. При сравнительной оценке различных режимов иммуносупрессивной терапии нигибиторы кальцинейрина показали хорошую эффективность, однако определенные риски нефротоксичности ограничивают их использование. Существующие в настоящее время исследования демонстрируют большую эффективность аликилирующих агентов и левамизола у пациентов с часто рецидивирующим нефротическим синдромом чем у стероидзависимых, в связи с чем препараты не нашли широкого применения в терапии стероидзависимого нефротического синдрома [101, 112, 133]. В последние годы все чаще применяется микофенолата мофетил. В отечественной и иностранной литературе представлены научные исследования, касающиеся в основном изучения его стероидсберегающего эффекта как препарата второй линии [5, 16,

23, 47, 78]. Однако эффективность микофенолата мофетила в качестве препарата первой линии и сравнительный анализ с циклоспорином А изучены недостаточно.

В настоящее время необходимо обобщение данных мировой литературы, а также анализ собственных данных эффективности микофенолата мофетила в качестве иммуносупрессивной терапии первой линии, что будет иметь как научную, так и практическую значимость.

Цель исследования

Обосновать выбор рациональной тактики иммуносупрессивной терапии первой линии у детей со стероидзависимым нефротическим синдромом.

Задачи исследования

1. Оценить влияние иммуносупрессивных препаратов (циклоспорина А, микофенолата мофетила) на клиническое течение стероидзависимого нефротического синдрома.
2. Провести сравнительный анализ эффективности циклоспорина А и микофенолата мофетила в качестве терапии первой линии. Выявить взаимосвязь между изначальной пороговой дозой глюкокортикостероидов и эффективностью альтернативной иммуносупрессивной терапии.
3. Оценить эффективность микофенолата мофетила в качестве иммуносупрессивного препарата второй линии у детей со стероидзависимым нефротическим синдромом.
4. Оценить безопасность стероидсберегающих препаратов (микофенолата мофетила, циклоспорина А) у детей со стероидзависимым нефротическим синдромом.
5. На основании полученных данных выработать предложения по оптимизации иммуносупрессивной терапии первой линии у детей со стероидзависимым нефротическим синдромом.

Научная новизна

1. Получены убедительные данные об эффективности и безопасности микофенолата мофетила в качестве иммуносупрессивного препарата первой линии у детей со стероидзависимым течением нефротического синдрома.

2. Установлена высокая эффективность микофенолата мофетила в качестве стероидсберегающего препарата второй линии после предшествующей терапии циклоспорином А.

3. Установлена эффективность циклоспорина А и микофенолата мофетила у пациентов, сохранивших ремиссию после отмены преднизолона вне зависимости от изначальных пороговых доз глюкокортикостероидов.

4. Продемонстрирована тенденция к снижению эффективности терапии циклоспорином А ко 2 и 3 году от начала терапии ввиду нарастания частоты рецидивов, что предполагает пересмотр тактики ведения данных пациентов после 2-3 лет от начала лечения.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Снижение годовой стероидной нагрузки, частоты рецидивов в год и поддержание стойкой длительной ремиссии болезни вне глюкокортикостероидов в условиях терапии микофенолата мофетилом позволяют рекомендовать его в качестве иммуносупрессивного препарата первой линии у детей со стероидзависимым нефротическим синдромом.

Тенденция к нарастанию частоты рецидивов в год ко 2 и 3 году терапии циклоспорином А с закономерным снижением его эффективности и высокая частота реализации нефротоксичности, требуют пересмотра тактики ведения пациентов через 2-3 года от начала терапии с переводом на прием микофенолата мофетила. В случае недостаточного стероидсберегающего эффекта микофенолата мофетила, целесообразно проведение повторной нефробиопсии с целью исключения нефротоксичности и возобновления терапии циклоспорином А.

Методология и методы диссертационного исследования

При выполнении исследования были изучены и проанализированы данные отечественной и иностранной научной литературы, посвященные иммуносупрессивной терапии первой и второй линии у детей с диагнозом стероидзависимого нефротического синдрома. Работа выполнена в дизайне ресроспективного исследования данных медицинской документации

(выкопировка из истории болезни) с использованием клинических и статистических методов с соблюдением принципов доказательной медицины.

Методология исследования включала оценку изменения годовой глюкокортикостероидной нагрузки в течение первого года от назначения иммуносупрессивной терапии, выраженности признаков глюкокортикостероидной токсичности, анализ длительности ремиссии до первого рецидива после отмены глюкокортикостероидов, средней длительности ремиссии за весь период проводимой терапии, частоты рецидивов год, безопасности препаратов у детей с диагнозом стероидзависимого нефротического синдрома на фоне проводимой иммуносупрессивной терапии первой (циклоспорином А и микофенолата мофетилом) и второй (микофенолата мофетил) линий. Математическая обработка материала проведена с использованием статистического пакета SPSS 22. При статистической обработке все переменные имели отличное от нормального распределение, в связи с чем использовались непараметрические критерии: Уилкоксона (для двух связанных выборок), Манна-Уитни (для 2 независимых выборок), для сравнения частоты встречаемости признака между двумя группами - метод chi-квадрат (хи-квадрат Пирсона для двух независимых выборок) и критерий Мак-Немара (для двух связанных выборок). Для анализа связи между признаками применялся коэффициент корреляциии Спирмена (r). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Положения, выносимые на защиту

1. Микофенолата мофетил наряду с циклоспорином А является эффективным иммуносупрессивным препаратом первой линии для лечения детей со стероидзависимым нефротическим синдромом.
2. Терапия микофенолата мофетилом и циклоспорином А эффективна вне зависимости от изначальных минимальных доз глюкокортикостероидов, на которых развиваются рецидивы нефротического синдрома до начала альтернативной стероидсберегающей терапии.

3. При длительном применении циклоспорина А (более 3 лет) возрастает риск развития нефротоксичности, что требует пересмотра тактики ведения пациентов с переводом на прием микофенолата мофетила.

Степень достоверности результатов исследования

Исследование основывается на современных представлениях о терапии стероидзависимого нефротического синдрома, которые обсуждаются в отечественной и иностранной литературе. Достоверность результатов исследования определяется использованием достаточного количества наблюдений, современных методов исследования. Научные положения и выводы, сформулированные в диссертации, подкреплены убедительными фактическими данными, наглядно представленными в приведенных таблицах и рисунках.

Внедрение результатов исследования в практику

Основные научные положения и рекомендации настоящего исследования используются в клинической работе нефрологического отделения ФГАУ «НМИЦ Здоровья детей» Минздрава России, нефрологического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница департамента здравоохранения города Москвы».

Апробация материалов исследования

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на российско-финском семинаре по детской нефрологии (Москва, октябрь 2018 г), на научно-практической конференции молодых учёных «Студеникинские чтения» (Москва, декабрь 2019 г), на XIX российском конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» с международным участием (Москва, октябрь 2020 г).

Публикации результатов исследования

По теме диссертации опубликованы 4 работы, из них 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикаций результатов диссертационных исследований.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 122 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания объема и методов исследования, результатов собственного исследования, обсуждения результатов исследования, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 171 источник, в том числе 4 отечественных и 167 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 20 таблицами и 9 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1Современные представления о патофизиологических механизмах развития нефротического синдрома у детей

Нефротический синдром (НС) – клинико-лабораторный симптомокомплекс, характеризующийся протеинурией более 3,5 г/1,73 м^2 (более 50 мг/кг/24 ч, 40 мг/м^2/час) или соотношение белка к креатинину более 200 мг/ммоль, гипоальбуминемией менее 25 г/л, гиперхолестеринемией и отеками [37, 129,155].

Эпидемиология нефротического синдрома

По данным эпидемиологических исследований, проведенных с 1946 по 2014 г, общий показатель ежегодной заболеваемости НС в детской популяции в мире составляет 4,7 (1,15-16,9) на 100 000 детского населения [40]. Данных о заболеваемости и распространенности НС у детей в Российской Федерации нет, ввиду отсутствия национального регистра больных. В 2009 г в г. Воронеже впервые был создан региональный регистр больных с нефротическим синдромом. Согласно проведенному статистическому анализу за период С1992–2006 гг, заболеваемость НС составила 2,5/100 000 детского населения [4]. Представленные значения соответствуют общемировым данным. Так, заболеваемость НС в Германии составляет 1,2 на 100 0000 детского населения, в Голландии – 1,52/100 000, Австралии – 1,23/100 000, во Франции – 3,35/100 000, в Тайване – 3,36/100 000, в то время как аналогичный показатель выше в таких странах как Саудовская Аравия – 2-7/100 000, США – 2-7/100 000, Япония – 6,49/100 000 [8, 15, 17, 40, 41, 51, 60, 84, 106].

Патофизиология нефротического синдрома

При дебюте болезни в возрасте старше 1 года общепринято выделение первичного (идиопатического) и вторичного НС.

Внедрение методов молекулярной генетики позволило подтвердить наследственный характер болезни в большинстве случаев при развитии НС в возрасте до 1 года [100, 139, 150].

Наследственные формы НС связаны с мутациями в генах, кодирующих компоненты щелевой диафрагмы, базальной мембраны, митохондральных белков, актинового цитоскелета, подоцитов, лизосомальных белков и ядерных факторов транскрипции [84, 100, 139, 150].

Точные механизмы, лежащие в основе развития идиопатического НС (ИНС) при наиболее распространенных морфологических вариантах, остаются неизвестными. Многочисленные исследования по изучению патогенеза ИНС ведутся с 70-х гг.

Еще в работе Shalhoub в 1970х гг подчеркивалась роль дисфункции Т-клеточного иммунитета, вследствие которой Т-хелперы продуцируют циркулирующие факторы проницаемости [149]. Гипотеза была основана на отсутствии иммунных комплексов в клубочках, случаях ассоциации НС с болезнью Ходжкин, а также развитие спонтанной ремиссии у больных, инфицированных корью, при которой развивается абсолютная лимфопения. В последующем было продемонстрировано появление протеинурии у лабораторных мышей после внутривенного введения им сывороток крови больных НС [32]. Аналогичный эффект вызывает супернатант культуры лимфоцитов, взятых у больных с активной стадией НС [119].

Основываясь на гипотезе Shalhoub, ученые на протяжении десятилетий пытаются идентифицировать циркулирующие факторы, повышающие проницаемость клубочков для сывороточных белков. Среди различных предполагаемых факторов наиболее вероятными считаются цитокины [123, 170]. В многочисленных экспериментальных и клинических работах у пациентов с рецидивами нефротического синдрома установлено повышение уровня таких цитокинов как ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-7, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-13, ИЛ-18, интерферон-γ, фактор некроза опухоли (ФНО)-α, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) [7, 55, 99, 142, 148].

Ранее считалось, что факторы проницаемости приводят к утрате нормального анионного заряда гломерулярной мембраны, однако данная теория была подвергнута критике [117]. Причиной и основным морфологическим

субстратом развития протеинурии принято считать изменение цитоструктуры эпителиальных клеток клубочков – подоцитов.

На протяжении последнего десятилетия, помимо цитокинов, в качестве факторов проницаемости рассматриваются такие молекулы как активные формы кислорода [26], ядерный фактор-kB [132], CD80 [34], ангиопоэтин-подобный белок 4 [45], suPAR [35]. Однако до сих пор не идентифицирован конкретный фактор, достоверно приводящий к повреждению цитоскелета подоцитов.

Активно изучается роль В-лимфоцитов в патогенезе идиопатического нефротического синдрома. Долгое время отрицалось их участие в развитии болезни, но эффект ритуксимаба, представляющего собой молоклональные антитела к CD20 В-лимфоцитам, позволил пересмотреть данную концепцию [85, 138]. Предполагается, что аномальное взаимодействие между В и Т-лимфоцитами ведет к патологической активации последних за счет специфического белка, продуцируемого В-лимфоцитами [138, 171].

Морфологической основой ИНС является болезнь минимальных изменений (БМИ) или фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС). Согласно данным литературы, на долю БМИ приходится 76-93% случаев ИНС, в то время как ФСГС занимает от 10 до 18% в структуре ИНС у детей [10, 12, 127].

1.2 Основные группы препаратов, используемые в терапии стероидзависимого нефротического синдрома у детей

1.2.1 Терапия в дебюте нефротического синдрома

Основу лечения идиопатического нефротического синдрома в дебюте в соответствии с практическими рекомендациями KDIGO (2012 г) по улучшению глобальных исходов болезни почек составляет преднизолон в дозе 60 мг/м^2/сутки или 2 мг/кг/сутки (максимально до 60 мг/сутки) в течение 6 недель. По достижении ремиссии, вслед за этим проводят терапию в альтернирующем режиме, т.е. через день в дозе 40 мг/м^2 или 1,5 мг/кг/сут еще 6 недель [37].

Доза преднизолона 60 мг/м^2/сутки или 2 мг/кг/сутки является международно признанной в лечении дебюта ИНС. В 1970-х годах члены экспертной группы международного исследования заболеваний почек (ISKDC) согласовали эмпирическую дозу 60 мг/м^2/сутки в качестве стандартного для терапии первого эпизода идиопатического нефротического синдрома. Расчёт на основании площади поверхности тела был сразу же принят немецкой рабочей группой по педиатрической нефрологии (Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie) и французской (Haute Autorité de Santé) [52, 75]. В таких странах как Канада, США, Индия наибольшее распространение получил расчет на основании массы тела (2 мг/кг/сутки) в связи с легкостью подсчета дозы на практике. В рекомендациях KDIGO оба варианта расчета рекомендуются к использованию [37]. Вместе с этим, исследование канадских ученых показало, что при расчете на основе веса пациента, доза ГКС получается меньше, чем при подсчете на основе площади поверхности тела для пациентов с массой тела <30 кг [57].

Механизм действия ГКС основан на подавлении транскрипции матричной РНК, ответственной за синтез провоспалительных цитокинов ИЛ-1, 2, 6, что в свою очередь предотвращает активацию Т-лимфоцитов [12, 58].

Согласно классификации, предложенной ISKDC, в зависимости от ответа на терапию преднизолоном НС следует подразделять на стероидчувствительный (редко/часто рецидивирующий; стероидзависимый) и стероидрезистентный. В 80% случаев пациенты чувствительны к начальной стероидной терапии. Среди них 75% имеют в дальнейшем рецидивы, при этом у 50% болезнь приобретает часто рецидивирующий или стероидзависимый характер [12]. Диагноз СЗНС устанавливается при развитии рецидивов нефротического синдрома при снижении дозы преднизолона или не позднее, чем через 2 недели после отмены, СРНС – при отсутствии ремиссии в течение 8 недель терапии [2, 116].

Для поддержания ремиссии при часто рецидивирующем или стероидзависимом варианте течения нефротического синдрома при отсутствии признаков стероидной токсичности возможен приём минимальной дозы преднизолона, удерживающей ремиссию болезни. В исследовании Yadav (2019 г)

было показано, что ежедневное применение низких доз стероидов (0,2-0,3 мг/кг/сут) оказалось эффективнее высоких доз в альтернирующем режиме (0,5-0,7 мг/кг/через день). Наблюдалось достоверно меньшее количество рецидивов (0,55 и 1,94 рецидива/человека в год), а также более высокие показатели стойкой ремиссии в течение одного года (у 60% и 31,6% детей) [166]. Из побочных эффектов у 2 пациентов, получавших ГКС в альтернирующем режиме, была диагностирована катаракта, у 3 развился перитонит, кушингоидный тип ожирения был описан у 71% детей. Среди пациентов, получавших ГКС по ежедневному приему, стероидной катаракты не было выявлено ни у одного ребенка, признаки экзогенного гиперкортицизма наблюдались у 43,4%.

Длительное применение глюкокортикостероидов при СЗНС сопряжено с риском развития серьезных побочных эффектов, связанных как с течением болезни, так и с длительным приемом препарата. Результаты многочисленных исследований описывают развитие таких осложнений как задержка роста, артериальная гипертензия, деминерализация костной ткани, эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта, сахарный диабет, катаракта, инфекционные осложнения, психические расстройства, гипертрихоз, ожирение, стрии, угревая сыпь [3, 9, 79, 167]. Столь большой перечень побочных эффектов диктует необходимость применения альтернативных стероидсберегающих агентов для поддержания стойкой ремиссии нефротического синдрома вне глюкокортикостероидной терапии.

1.2.2 Алкилирующие агенты в терапии стероидчувствительного нефротического синдрома у детей

С 60х гг прошлого века у пациентов с частыми рецидивами и при стероидзависимом варианте течения нефротического синдрома активно стали применять алкилирующие агенты, такие как хлорамбуцил и циклофосфамид.

Согласно KDIGO (2012 г), рекомендуемая доза циклофосфамида составляет 2 мг/кг/сут в течение 8-12 недель (максимальная кумулятивная доза 168 мг/кг),

хлорамбуцила – 0,1-0,2 мг/кг/сут в течение 8 недель (максимальная кумулятивная доза 11,2 мг/кг) [37].

Их иммуносупрессивное действие проявляется в подавлении пролиферации преимущественно В-лимфоцитов, что нередко приводит к тяжелым бактериальным и вирусным инфекциям [33].

В условиях терапии циклофосфамидом рецидивы нефротического синдрома отсутствуют у 27-52% пациентов [13, 25, 44, 134]. В исследовании Berkane и соавт. (2016 г) стойкая ремиссия болезни отмечалась у 52% и 48% пациентов через 1 и 2 года от начала терапии ЦФ [25]. Близкие результаты описаны Azib (2011 г), ремиссия болезни наблюдалась у 57% к первому году терапии и у 42% ко второму году [13]. Меньшие значения описаны в наблюдении Cammas (2011 г): ко второму году терапии рецидивы отсутствовали лишь у 27% детей [33]. Согласно данным ISKDC (1974 г) ремиссия сохраняется у 52% пациентов с рецидивирующим течением НС к 22 месяцу терапии, в то время как у 48% пациентов рецидивы сохраняются [134].

Результаты проведенных исследований в настоящий момент демонстрируют большую эффективность данной группы препаратов у детей с часто рецидивирующим течением нефротического синдрома чем со стероидзависимым [112, 133]. Ремиссия нефротического синдрома у детей с ЧРНС сохраняется у 72% через 2 года и у 36% через 5 лет от начала терапии ЦФ, в то время как у детей со стероидной зависимостью - у 40% и 24% соответственно [112].

С началом использования этой группы препаратов были опубликованы данные о тяжелых вирусных и бактериальных осложнениях [38, 44, 93, 122]. Они обладают цитококсическим действием, оказывают общее токсическое действие на гемопоэз. Известно, что длительное применение сопряжено с риском развития лимфо- и миелопролиферативных заболеваний [112, 113]. Опубликованы данные о гонадотоксичности при превышении максимально допустимой кумулятивной дозы [73, 112].

Высокий риск развития тяжелых осложнений, а также меньшая эффективность у пациентов со стероидзависимым нефротическим синдромом по сравнению с часто рецидивирующим течением ограничивают в настоящее время применение этой группы препаратов [73].

1.2.3. Ингибиторы кальцинейрина в терапии стероидзависимого нефротического синдрома у детей

Следующим шагом в терапии стероидзависимого варианта нефротического синдрома у пациентов стало применение ингибиторов кальцинейрина – циклоспорина А и такролимуса.

Доза циклоспорина А составляет от 2,5 до 6 мг/кг/сут и корригируется с учетом концентрации препарата в крови (целевое значение препарата в крови через 12 часов после ночного приема 80-120 нг/мл и через 2 часа после утреннего приема – 700-1200 нг/мл), такролимуса – 0,1 мг/кг/сутки (целевые значения в крови 6-10 нг/мл) [37]. Из исследования Ishikura (2008 г) следует, что необходимо опираться на целевое значение концентрации препарата в крови, а не на фиксированную дозу [87]. Так, поддержание стойкой ремиссии нефротического синдрома возможно при концентрации циклоспорина А в крови через 12 часов после ночного приема в пределах 80-100 нг/мл и с 7 по 24 месяц – 60-80 нг/мл при средней дозе 5,4 мг/кг/сут. Напротив, Iijima с соавт. (2014 г) указывают, что высокая концентрация ЦсА в крови (целевое значение концентрации препарата через 2 часа после утреннего приема от 600 до 700 нг/мл для первых 6 месяцев терапии и от 450 до 550 нг/мл в течение следующих 18 месяцев) по сравнению с низкой (от 450 до 550 нг/мл в течение первых 6 месяцев и от 300 до 400 нг/мл в течение последующих 18 месяцев) не влияет на частоту рецидивов НС [86].

Механизм действия препаратов данной группы основан на блокировании кальцинейрина. Кальцинейрин является кальцийзависимой серин/треонинфосфатазой, которая экспрессируется в различных тканях. Посредством дефосфорилирования транскрипционного фактора и ядерного

фактора активированной Т-клетки (NFAT), кальцинейрин активирует последний и приводит к транслокации NFAT в ядро, где он регулирует экспрессию генов Т-клеточного иммунного ответа. В частности, приводит к выработке цитокинов, таких как IL-2 и IL-4 [11]. Механизм действия ингибиторов кальцинейрина (ИК) основан на подавлении NFAT-сигнала в Т-лимфоцитах и ингибировании фосфатазной активности кальцинейрина. Данные более поздних исследований показывают, что ИК не только подавляют синтез цитокинов, но и напрямую стабилизируют цитоскелет подоцитов. Активация кальцинейрина достаточна для того, чтобы вызвать протеинурию через деградацию синаптоподина [56]. ИК стабилизируют актиновый цитоскелет подоцитов путем ингибирования кальцинейрин-опосредованного дефосфорилирования синаптоподина.

К настоящему моменту проведено множество исследований, сравнивающих эффективность ЦсА с другими иммуносупрессивными препаратами, в частности с циклофосфамидом и микофенолата мофетилом. Полученные данные демонстрируют большую эффективность ЦсА по сравнению с алкилирующими агентами при СЗНС [105, 112]. Так, в наблюдении Khemani (2016 г) ремиссия НС вне стероидной терапии сохранялась чаще у детей, получавших циклоспорин А по сравнению с циклофосфамидом (78,5% и 34,2%) [105]. Результаты исследований, сравнивающих эффективность циклоспорина А и микофенолата мофетила, неоднозначны. В соответствии с представленными данными трех рандомизированных исследований циклоспорин А является более эффективным препаратом в лечении детей со стероидзависимым нефротическим синдромом ввиду поддержания более длительной стойкой ремиссии болезни [50, 72, 136]. В исследовании Dorresteijn (2008 г) у 58,3% пациентов, получавших ММФ и у 91,6%, принимавших ЦсА, ремиссия болезни после отмены ГКС сохранялась в течение 12 месяцев наблюдения, а количество рецидивов составило 0,83±1,27 и 0,08±0,29 соответственно (p=0,08) [50]. Близкие результаты сообщает Gellermann с соавт. (2013 г) [72]. ЦсА демонстрирует хороший клинический эффект на первом году терапии, в то время как ММФ – на втором, после проведенного курса ЦсА. Рецидивов в течение первого года терапии было больше на фоне приема

ММФ чем ЦсА (1,10 и 0,24 соответственно), в то время как на втором году терапии показатель был значительно меньше в условиях приема ММФ (0,2 и 0,4 соответственно). Суммарно рецидивы отсутствовали у 85% пациентов на фоне приема ЦсА и у 64% пациентов на фоне терапии ММФ. В наблюдении Rahman (2018 г) более значимое снижение количества рецидивов было достигнуто на фоне терапии ЦсА по сравнению с ММФ (с 3,94±1,57 до 0,72± 1,30, ММФ – с 4,21±0,67 до 1,50 ± 1,44 эпизода/год) [136]. Во всех трех исследованиях циклоспорин А продемонстрировал большую эффективность по сравнению с ММФ, однако функция почек была значительно лучше в условиях терапии микофенолата мофетилом.

Противоположные этим данным результаты получены в других наблюдениях, в ходе которых показан схожий стероидсберегающий эффект как циклоспорина А, так и микофенолата мофетила [115, 164]. В крупном рандомизированном исследовании, проведенном Wang, к 12 месяцу приема ММФ рецидивы отсутствовали у 54,2% больных, в группе такролимуса – у 64,5%, суммарная частота рецидивов в первой группе снизилась с 2,56 до 0,67 эпизодов/год, во 2 – с 2,39 до 0,42 к 12 месяцу терапии [164]. Согласно данным Lim (2015 г) в течение первых 6 месяцев терапии рецидивы наблюдались у 13,3% детей, получавших ЦсА, у 50% - левамизол и у 9,1% - ММФ, при этом количество рецидивов/год в течение 6 месяцев терапии левамизолом уменьшилось с 2,6 до 0,6 эпизодов в год, ММФ - с 3 до 0,24, ЦсА – с 2,8 до 0,5 [115]. Наблюдение в течение года выявило ремиссию вне глюкокортикостероидов у 63,6% пациентов, принимающих ММФ, у 58,3% на терапии ЦсА и у 41,7% в условиях приема левамизола.

Интерес представляет наблюдение Fujinaga, демонстрирующее большую эффективность ММФ по сравнению с ЦсА: отмечена меньшая частота рецидивов и, соответственно, более длительная ремиссия болезни (0,7 и 1 эпизод/год соответственно) [68].

Особый интерес вызывает сравнение эффективности такролимуса и ЦсА у детей с часто рецидивирующим или стероидзависимым нефротическим

синдромом. В одном из первых рандомизированных наблюдений, Wang (2012 г) продемонстрировал схожую эффективность ЦсА и такролимуса в отношении поддержания длительной ремиссии ($\chi2$=1,908, p=0,39) и снижения рецидивов (в течение первого года: $\chi2$=1,046, p=0,59; в течение второго года: $\chi2$=0,587, p=0,75) [165]. Однако в условиях приема ЦсА наблюдалось большая частота развития побочных эффектов. Нефротоксичность была выявлена у 4/24 детей, получавших ЦсА, в то время как ни у одного ребенка, принимавшего такролимус, признаков нефротоксичности не наблюдалось (p=0,002); гирсутизм отмечался у 8/24 детей на терапии ЦсА и ни одного ребенка на терапии такролимусом (p<0,001). Отличные данные продемонстрированы в работе Sinha (2006 г). При схожей эффективности обоих препаратов, значимого отличия в отношении почечной функции и риска развития нефротоксичности установлено не было [153]. В исследовании, проведенном Kim (2014 г), показано сохранение ремиссии у 78% детей, получавших такролимус и у 57,14% - циклоспорин А [108].

Вопрос относительно длительности терапии до сих пор остается спорным. В исследовании Ishikura (2012 г) показано, что после отмены терапии ЦсА, лишь у 15,3% пациентов отсутствуют рецидивы НС [89]. Аналогичные данные представлены в мета-анализе, выполненном в 2013 году: стойкая ремиссия вне стероидной терапии сохраняется в период проводимой терапии ЦсА, в то время как после отмены препарата наблюдается возобновление рецидивов НС [133].

С увеличением продолжительности приема ЦсА возрастает риск развития нефротоксичности. Развитие тубулоинтерстициальных повреждений описано в 30-40% случаев уже ко 2 году терапии [63, 77, 104]. После повторного проведения нефробиопсии Fujinaga описал признаки ЦсА-индуцированной нефротоксичности у 42% детей, получавших терапию >24 месяцев [63]. В наблюдении Hamasaki признаки нефротоксичности определялись у 36% пациентов [77]. Близкие результаты показаны итальянскими учеными, тубулоинтерстициальные изменения были выявленв у 31% детей с диагнозом СЗНС, получавших ЦсА в среднем 4,7±2 года [104].

Во избежание развития нефротоксичности, большинство авторов рекомендуют не превышать курс терапии более 3 лет [77, 89, 136, 153].

Терапия ингибиторами кальцинейрина, как было показано в многочисленных исследованиях, позволяет поддержать стойкую ремиссию НС вне ГКС. Вместе с тем актуальными проблемами стали формирование циклоспориновой зависимости, развитие нефротоксичности, присоединение артериальной гипертензии и формирование косметических побочных эффектов (гипертрихоз, гиперплазия десен), ограничивающих длительность терапии более 3 лет [66, 88, 112, 140, 154].

1.2.4. Микофенолата Мофетил в терапии стероидзависимого нефротического синдрома у детей

Учитывая риск развития серьезных осложнений или недостаточную эффективность на фоне приема ЦсА с 2000 гг активно ведутся исследования, направленные на оценку эффективности ММФ в качестве стероидсберегающего агента у детей со СЗНС.

Рекомендуемая суточная доза препарата составляет 1200 мг/м^2 [37]. ММФ является эфиром микофеноловой кислоты, оказывает мощное селективное цитостатическое действие на лимфоциты. Механизм действия основан на подавлении синтеза пуриновых нуклеотидов путем ингибирования фермента инозин 5–монофосфатдегидрогеназы. Данный фермент в норме превращает инозинмонофосфат в ксантиновый монофосфат – метаболит, способствующий образованию гуанозинтрифосфата (ГТФ). ГТФ участвует в синтезе рибонуклеиновой кислоты (РНК), дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и белка. В результате вышеописанного каскада реакций ММФ снижает продукцию гуанозиновых нуклеотидов, препятствуя синтезу ДНК, РНК и белка, необходимых для образования иммунных клеток [144, 169].

Эффективность микофенолата мофетила в качестве стероидсберегающего препарата первой линии оценена лишь в единичных исследованиях, при этом

полученные данные противоречивы [136, 164]. Согласно данным Rahman ММФ как препарат первой линии уступает по своей эффективности ЦсА, в то время как в одном из крупных рандомизированных исследований, выполненном Wang, установлен схожий стероидсберегающий эффект как ММФ, так и ингибиторов кальцинейрина [136, 164].

Существующие в настоящее время многочисленные исследования описывают эффективность ММФ преимущественно как препарата второй линии после проведенного курса алкилирующими препаратами, ингибиторами кальцинейрина или левамизолом [5, 16, 23, 47, 66, 78, 94, 130, 160]. Согласно им, в условиях терапии ММФ удается поддержать длительную ремиссию болезни, отменив глюкокортикостероиды у 43-77% пациентов. А среди детей, не преодолевающих стероидную зависимость (25-38%) - снизить дозу ГКС по ежедневному приему более чем в 2 раза.

В наблюдении Baudouin (2011 г) терапия ММФ после алкилирующих агентов позволила поддержать стойкую ремиссию НС в течение первых 6 месяцев у 82,6%, поддерживающая доза преднизолона при этом была снижена с 25 (20–44) до 9 (7.5–11.2) мг/м^2/через день, а кумулятивная стероидная нагрузка - с 459 (382 – 689) до 264 (196-306) мг/м^2/мес [23]. К 12 месяцу приема ММФ в сочетание с низкими дозами ГКС в альтернирующем режиме ремиссия сохранялась у 73,9% детей. В исследовании Afzal в условиях терапии ММФ глюкокортикостероиды были успешно отменены у 11,9% детей в течение первых 12 месяцев, у 38% дозы ГКС были снижены на 50%, а у 19% детей – на 40-50%. При этом количество рецидивов/год снизилось с 3 до 0,7 [5]. В наблюдении индийских нефрологов у пациентов с диагнозом СЗНС ГКС были успешно отменены у 43% в течение первого года терапии, а у 26% пациентов минимальная поддерживающая доза ГКС снизилась более чем в 3 раза – с 0,96±0,29 до 0,26±0,05 мг/кг/через день [16]. Суммарно у 70% отмечался положительный эффект от терапии, у 30% - неэффективность терапии в виде сохранения потребности в высоких дозах гормонов (с 1,16±0,3 до 1,05±0,35 мг/кг/через день). В другом исследовании французские ученые показали эффективность терапии ММФ у 77% с диагнозом

СЗНС [47]. При этом лишь 15 из 96 детей не получали до ММФ другую иммуносупрессивную терапию, в то время как остальные в качестве терапии первой линии получали ЦсА, ЦФ, левамизол. У 48 детей (50%) ГКС были успешно отменены через 18,1 (7,8-30) месяц от начала лечения, а у 26 детей (27%) потребность в гормонах была снижена на 60%. Вместе с этим наблюдалось снижение годовой стероидной нагрузки в 1,6 раз – с 521 (317–863) до 313 (244–402) мг/м^2/месяц и частоты рецидивов в год с 3 до 0,86. Hettiarachchi (2018 г) за период наблюдения 12 месяцев в условиях приема ММФ показали снижение минимальной поддерживающей дозы стероидов с 1,19 [0,42; 1,96] до 0,42 [0,12; 0,6] мг/кг/сут и ЧРГ с 3,54 до 1,83/год [78]. Близкие значения относительно снижения частоты рецидивов в год описан Nandi (2019 г). В условиях приема ММФ ЧРГ уменьшилась с 3,43 ± 1,26 до 1,62 ± 1,14 (p=0,001), а кумулятивная стероидная нагрузка С190,9 ± 47,81 до 119,09 ± 60,09 мг/кг/год [126]. В исследовании Jellouli (2016 г) суммарная частота рецидивов в год снизилась с 1,75 до 0,45, а потребность в ГКС с 0,74 до 0,2 мг/кг/сут [94]. Наблюдение в течение 24 месяцев показало отсутствие рецидивов у 50% больных, у 23% - снижение частоты рецидивов в 2 раза и более. В работе Novak (2005 г) общая частота рецидивов/год снизилась с 0,80±0,41 до 0,47±0,43 при длительности терапии 1,0±0,5 г. Хороший терапевтический эффект наблюдался у 76%, получавших ММФ: у 12 пациентов (57%) наблюдалось снижение количества рецидивов более чем на 50%, у 4 (19,1%) - менее чем на 50%, у 1 (4,8%) - частота осталась неизменной, еще у 4 (19,1%) отмечалось увеличение количества рецидивов [130].

В 2006 г Fujinaga описал результат терапии ММФ у 12 детей с циклоспориновой зависимостью [66]. У 75% пациентов из 12 ЦсА был полностью отменен. Потребность в глюкокортикостероидах снизилась с 0,29±0,16 до 0,21±0,11мг/кг/сут. При длительности приема ММФ 11 (6-42) месяцев количество рецидивов уменьшилось с 2,7±1,6 до 0,6±0,9 эпизодов/год. В наблюдении Ulinski после перехода с ЦсА на ММФ все дети (n=7) с установленным диагнозом СЗНС оставались в стойкой ремиссии НС без рецидивов при длительности наблюдения 261 [85; 650] дней, а потребность в ГКС была снижена с 0,85 [0,26–2,94] до 0,29

[0–1,1] мг/кг/сут. При этом после отмены ЦсА наблюдалось увеличение скорости клубочковой фильтрации (с 76,9±4,8 до 119,9±5,9 мл/мин) и купирование нежелательных косметических проявлений (гипертрихоз, гиперплазия десен) [160].

Проанализированные данные проведенных ранее исследований не выявили серьезных осложнений в условиях приема ММФ. В основном нежелательные побочные эффекты имели транзиторный характер. Регистрировались желудочно-кишечные нарушения в виде анорексии, боли в животе, тошноты, диареи, запоров [5, 16, 50, 61, 78, 130], транзиторное повышение печеночных ферментов [16, 152], респираторные вирусные инфекции [5, 78], гематологические изменения в виде транзиторной лейкопении, лимфопении, анемии [16, 71, 80, 112, 152], кожные проявления в виде сыпи, экземы [50], рецидивы герпес-вирусной инфекции [5, 130]. У небольшого количества пациентов сообщается о развитии артралгии, тремора, кашля, диспноэ, тахикардии, алопеции [78]. У одного пациента описано развитие гепатита А, еще у одного – контагиозного моллюска [5], кандидозного стоматита [130]. У одного ребенка было описано развитие острого почечного повреждения [164].

1.2.5. Левамизол в терапии стероидзависимого нефротического синдрома у детей

Рекомендации KDIGO включают в себя так же применение левамизола у детей со СЗНС – иммуномодулирующего препарата, относящегося к антигельминтным средствам группы имидазолов [37]. Рекомендуемая доза составляет 2-2,5 мг/кг через день в течение 12-24 месяцев под контролем лейкоцитов периферической крови [124].

В исследовании Szeto показано повышении экспрессии генов ИЛ-18 левамизолом, что ведет к изменению баланса Т-лимфоцитов в сторону Т-хелперов 1 типа [156].

В терапии НС левамизол начал применяться с 80хх гг [158]. В первом крупном контролируемом исследовании, выполненном в Англии, было показано значительное снижение ЧРГ в условиях приема препарата [30]. В последующем ряд работ также продемонстрировали эффективность левамизола по сравнению с плацебо в отношении поддержания длительной ремиссии болезни [74, 103]. При этом на фоне терапии левамизолом установлена большая эффективность у пациентов с часто рецидивирующим течением нефротического синдрома чем со стероидзависимым [101].

Данные наблюдений свидетельствуют, что частота рецидивов в период проводимой терапии снижается на 10-45%. В крупном исследовании, проведенном в 2018 г Sinha, была показана схожая эффективность ММФ и левамизола, ремиссия НС сохранялась у 40,8% на фоне приема ММФ и у 34,2% - левамизолом, при этом количество рецидивов снизилось с 2,42 [1,94; 2,9] до 1,05 [0,34; 1,32] и с 2,12 [1,61;2,63] до 1,34 [1,08;1,65] соответственно [152]. Близкие результаты продемонстрированы Madani в виде снижения частоты рецидивов и стероидной нагрузки в 2 раза [118]. Схожие данные представлены Elmas, стероидная нагрузка снизилась в 2 раза – с 5582 (2137,0–17340) до 2160 (840–9325) мг/м^2/год, а ЧРГ – с 4 (3–8) до 0 (0-2) эпизодов/год [54]. В работе Ekambaram левамизол был эффективен у 77,3% детей, стероидная нагрузка в течение первого года терапии снизилась с 4109 мг/м^2 до 661 мг/м^2 ($p<0,001$). При этом в период проводимой терапии рецидивы отсутствовали у 73,5%, а в течение 1 года после отмены – у 64,7% [53].

У большинства пациентов отмечается возобновление рецидивов после отмены терапии [20, 133, 145]. В наблюдении Samuel у 95 детей с ЧРНС и СЗНС в условиях приема левамизола в течение одного года рецидивы уменьшились в 3 раза, с 4,22/год до 1,35/год, а годовая стероидная нагрузка с 4200 (3200-4300) мг/м^2 до 1100 (500-2900) мг/м^2. Наблюдение в течение 24 месяцев после отмены терапии показало возобновление рецидивов у 48,8% пациентов [145]. В наблюдении Basu среди пациентов, получавших ММФ, такролимус и левамизол,

стойкая ремиссия была наименьшей в условиях приема левамизола. У 76% детей, получавших данный препарат, отмечалось возобновление рецидивов НС [20].

Из побочных эффектов описаны различные диспепсические явления, боли в животе [33], транзиторное повышение печеночных ферментов, сыпь [111]. Из гематологических нарушений - тромбоцитопения [111, 124], лейкопения (нейтропения) [53, 124]. Описаны также случаи развития АНЦА-ассоциированного васкулита [36].

1.2.6. Ритуксимаб в терапии стероидзависимого нефротического синдрома у детей

В случае рефрактерности к традиционным иммуносупрессантам все чаще применяется ритуксимаб, представляющий собой рекомбинантные химерные моноклональные антитела к поверхностным рецепторам CD 20 В-лимфоцитов.

Интерес к данному препарату в качестве альтернативы в лечении тяжелого стероид- и циклоспоринзависимого нефротического синдрома возник в 2004-2005 гг. В 2004 г была описана стойкая ремиссия НС и тромбоцитопенической пурпуры у подростка после начала терапии ритуксимабом [24]. В 2005 году Nozu представил результат лечения ритуксимабом 12-летнего ребенка, у которого наблюдался возврат НС в трансплантированную почку, а также развитие диффузной крупноклеточной лимфомы через 4 месяца после трансплантации. После начала терапии ритуксимабом отмечалась ремиссия лимфопролиферативного заболевания и, вместе с тем, протеинурии на протяжении 3-летнего наблюдения [131]. Эти и ряд других исследований позволили пересмотреть патогенез НС и предположить участие В-лимфоцитов в реализации болезни. Вызывая деплецию В-клеток, ритуксимаб блокирует Т-лимфоциты, тем самым приводит к восстановлению регуляторных функций Т-хелперов [141]. Подтверждением потенциальной роли В-клеток в развитии ИНС является также возобновление рецидивов вместе с восстановлением CD-20 В-клеток [46].

Fornoni и соавторы обнаружили у пациентов с ФСГС уменьшение количества подоцитов, экспрессирующих SMPDL-3b (сфингомиелиндиэстеразный кислотоподобный фактор 3 b), что приводит к нарушению актинового цитоскелета [59]. Установлено, что ритуксимаб, связываясь с SMPDL-3b на поверхности подоцитов, регулирует активность кислотосфингомиелиназы (ASMase), стабилизируя актиновый цитоскелет.

Результаты проведенных исследований демонстрируют сохранение стойкой ремиссии НС после первого курса ритуксимаба у 30-90% детей со СЗНС в течение 12 месяцев [1, 6, 21, 82, 85, 138, 146, 147, 157]. При этом ГКС удается отменить в 60-94% случаев [18, 83, 85, 102, 138, 147, 165], а рецидивы развиваются в среднем через 8-18 месяцев от начала терапии ритуксимабом [16, 21, 81 82, 85, 138, 146, 147, 157]. Ко 2 году терапии ремиссия сохраняется лишь у 10-40%, а у 40-90% пациентов возникает необходимость в повторных курсах [61, 65, 81, 95, 96, 109, 121, 138, 146, 147, 151, 157].

В крупном многоцентровом исследовании, выполненном в 2014 г в Японии выявлено, что средняя длительность ремиссии после первого курса ритуксимаба составила 9 месяцев, у 88% пациентов ГКС удалось отменить, а длительность ремиссии между отменой и развитием 1 рецидива составила 7 месяцев. К 12 месяцу терапии у 70% детей отмечалось развитие рецидива НС [85]. В наблюдении Ravani после первого курса ритуксимаба ремиссия НС к 12 месяцу сохранялась у 66% вне ГКС, а к 24 месяцу – у 34%, при этом среднее время развития рецидива составило 18 месяцев [138]. Суммарная глюкокортикостероидная нагрузка у всех пациентов снизилась с 0,7 до 0,1 мг/кг/сут. В наблюдении нефрологов из Кореи показано сохранение ремиссии НС к 6 месяцу после 1 инфузии препарата у 74,3% детей (по сравнению с плацебо – 31%) [6]. Средняя продолжительность ремиссии составила 9 месяцев, стероидная нагрузка снизилась с 0,456±0.39 до 0,235±0,192 мг/м^2/сут. Дозу ЦсА удалось уменьшить практически в 2 раза. В другом крупном исследовании, проведенном Basu, у 90% детей, получивших 1 курс ритуксимабом и у 63,3% на терапии такролимусом сохранялась стойкая ремиссия НС к 12 месяцу. При этом

продолжительность ремиссии до первого рецидива составила 40 и 29 недель соответственно, а кумулятивная стероидная нагрузка значимо снизилась в условиях терапии ритуксимабом до 27,8 мг/кг/год [21]. Аналогичные результаты представлены в исследовании Вашуриной Т.В [1]. К 12 месяцу от начала терапии ритуксимабом все пациенты находились в ремиссии НС, терапия преднизолоном была успешно прекращена у 66,6% пациентов. У остальных пациентов, продолживших прием преднизолона, дозы были значимо снижены - до 0,095 (0,04-0,25) мг/кг/сут и 0,04 (0,02-0,04) мг/кг/сут.

Для поддержания ремиссии в литературе описано несколько терапевтических подходов. Наиболее распространенным является повторный курс ритуксимаба при возобновлении рецидивов и восстановлении В-лимфоцитов [146, 147, 157]. У 44-60% пациентов прослеживается связь между восстановлением В-лимфоцитов и рецидивами при средней продолжительности деплеции 6-15 месяцев [65, 81, 96, 108, 138]. При этом период между восстановлением В-лимфоцитов и развитием рецидива составляет в среднем 5 месяцев [95]. У части пациентов такая корреляция отсутствует, рецидивы могут развиваться несмотря на наличие деплеции [109]. Учитывая, что после 1 года терапии большая часть пациентов начинает рецидивировать, одной из возможных терапевтической опций для пролонгирования ремиссии является продолжение приема стероидсберегающих препаратов [48, 147, 151].

В крупном рандомизированном исследовании RITURNS было установлено, что при подключении сопутствующей терапии ММФ после второго курса ритуксимаба сохранялась более длительная ремиссия по сравнению с монотерапией ритуксимабом (84 и 30 недель соответственно) и у 75% пациентов не отмечалось рецидивов НС в течение 2 лет наблюдения [21]. При сравнении ММФ и ЦсА в качестве поддерживающей терапии было показано, что стойкая ремиссия НС наблюдалась преимущественно в группе ЦсА, в то время как у 7 из 16 детей, получавших ММФ, терапия оказалась неэффективной. Во время развития рецидивов в обеих группах отмечено восстановление В-лимфоцитов [69]. В настоящее время проводятся два крупных многоцентровых проспективных

рандомизированных исследования для изучения роли ММФ в качестве поддерживающей терапии [18, 83].

Наряду с перечисленными исследованиями, в литературе опубликованы многочисленные данные об успешной отмене сопутствующей иммуносупрессивной терапии без увеличения риска развития рецидивов у 23-50% пациентов [61, 91, 133, 138, 147]. Наиболее дискутабельным вариантом является плановая терапия ритуксимабом, направленная на достижение стойкой и длительной деплеции В-лимфоцитов. В исследовании Kimata 4 последующих введения ритуксимаба (375 мг/м2/введение) в течение 3 месяцев у 5 детей привели к длительной ремиссии без каких-либо серьезных осложнений [110]. В наблюдении Takahashi повторные введения ритуксимаба с интервалом 6 месяцев в течение 2 лет способствовали длительной ремиссии у половины пациентов, однако у многих пациентов наблюдались значительные тяжелые побочные эффекты [157].

Первоначальный курс ритуксимаба, применявшийся у больных с лимфомой, включал 4 введения с интервалом в 1 неделю. Вместе с этим, с началом применения препарата, были предложены различные протоколы, включая однократное, дву- и четырехкратное введение с интервалом в неделю. Проведенные исследования не продемонстрировали преимущества введения 4 доз по сравнению С1 или 2 дозами [42, 62, 76, 85, 102, 121, 128]. В большинстве исследований рекомендуемая доза ритуксимаба составляет 375 мг/м^2/введение [6, 76, 121], однако в ряде исследований доза колеблется от 100 до 1500 мг/м^2/введение [39, 42, 49, 121, 135]. По данным одних исследований в зависимости от вводимой дозы (100 мг/м^2, 375 мг/м^2 или 375 мг/м^2 двукратно) отличается время восстановления В-субпопуляции клеток (2,5, 5 и 6 месяцев соответственно) [81], по данным других - на длительность деплеции В-лимфоцитов не влияет количество проводимых инфузий [47].

Согласно большинству наблюдений, терапия ритуксимабом безопасна для детей [21, 85, 102, 139, 143, 165]. Инфузионные реакции являются наиболее распространенными побочными явлениями, избежание которых становится

возможным благодаря предварительной премедикации и низкой скорости введения [39, 97, 125]. Тем не менее, описано развитие гипогаммаглобулинемии, лекарственного гепатита, лейкоэнцефалопатии, вирусного миокардита, пневмоцистной пневмонии, меланомы, легочного фиброза [29, 43, 48, 91, 110, 114, 120, 133, 147, 159, 161]. Известно о возможном образовании антител непосредственно к ритуксимабу [64]. Среди гематологических изменений определяются агранулоцитоз, нейтропения и лимфопения [39, 85, 98].

1.2.7. Другие иммуносупрессивные препараты, используемые у пациентов со стероидзависимым нефротическим синдромом

Одной из возможных новых терапевтических опций в случае рефрактерности к ритуксимабу или развития инфузионных реакций рассматривается применение офатумумаба – моноклонального препарата, обладающего большой аффинностью к CD-20 В-лимфоцитам и ингибирующего их раннюю активацию [67, 162]. Обладает как антителозависимой цитотоксичностью, так и связываясь со специфическим эпитопом на поверхности CD20, активирует систему комплемента, что ведет к комплемент-опосредованному лизису клетки [19].

С 2014 г появились публикации, продемонстрировавшие его эффективность при лекарственно мультирезистентной форме (в т.ч. после терапии ритуксимабом) нефротического синдрома у детей [19, 27, 163]. Так, после начала терапии офатумумабом хронического лимфолейкоза у 19-летней пациентки с сопутствующим диагнозом идиопатического СРНС, Basu описал достижение стойкой ремиссии НС [19]. В исследованиях Vivareli и Wang суммарно у 5 из 7 детей, не ответивших на предшествующую терапию ЦсА, ММФ, ритуксимабом, отмечался выход в стойкую ремиссию после введения офатумумаба, еще у 1 – частичная ремиссия [162, 163]. В наблюдении Bonanni применение более низких доз препарата (1000 мг/1,73 м^2 в 2 приема) привело к положительному эффекту

лишь у 1 ребенка, еще у одного наблюдалась частичная ремиссия, длившаяся 2 месяца [27]. Предварительные результаты небольших наблюдений продемонстрировали многообещающую эффективность препарата при СРНС и вызвали интерес в отношении возможного применения офатумумаба при плохо контролируемом течении СЗНС. В связи с этим, С2016 г проводится крупное рандомизированное контролируемое исследование со сравнением ритуксимаба и офатумумаба у детей со СЗНС [137].

Определенный интерес в последнее время возник к терапии абатацептом. Подобно нативному Т-лимфоцит ассоциированному антигену 4 (CTLA4), молекула этого белка связывается с более высокой авидностью с CD80/CD86, блокируя активацию Т-лимфоцитов. В исследовании Garin сообщается об одном ребенке с частыми рецидивами болезни и высоким уровнем в моче CD80, у которого введение абатацепта способствовало изначально поддержанию ремиссии, однако в последующем рецидивы НС возобновились [70]. Тем не менее в два раза удалось снизить дозу такролимуса и преднизолона. Схожий результат представлен Isom у 23-летнего пациента с НС, у которого была достигнута длительная ремиссия болезни [90]. Механизмы, с помощью которых абатацепт поддерживает ремиссию у пациентов с БМИ и высоким уровнем CD80 в моче, неясны. Yu предположил, что препарат может стабилизировать активацию B1-интегрина в подоцитах [168]. В исследовании Isom было показано, что CTLA-4 IgG1 предотвращает дефосфорилирование нефрина в культивированных подоцитах, обработанных сыворотками пациентов с рецидивом НС [90].

Количество наблюдений за пациентами, находящихся на этой терапии, ограничено. В литературе описаны единичные случаи применения абатацепта у детей с НС. Тем не менее положительный эффект на примере небольших наблюдений диктует необходимость проведения дальнейших исследований с целью оценки эффективности и безопасности препарата при НС.

1.3. Проблема выбора иммуносупрессивной терапии первой линии у детей со стероидзависимым нефротическим синдромом

Выбор иммуносупрессивной терапии первой линии при стероидзависимом нефротическом синдроме остается предметом дискуссий. Клинические рекомендации KDIGO включают в себя применение у детей со СЗНС неспецифического иммуномодулятора левамизола, алкилирующих агентов, ингибиторов кальцинейрина, микофенолата мофетила. Отсутствие стероидсберегающего действия перечисленных препаратов и критическая степень хронической стероидной интоксикации диктует необходимость использования курса биологической терапии ритуксимабом после тщательного исключения противопоказаний.

Левамизол продемонстрировал большую эффективность у пациентов с часто рецидивирующим течением нефротического синдрома чем со стероидзависимым [101]. Возобновление рецидивов нефротического синдрома сразу после прекращения терапии левамизолом, отсутствие четких показаний к назначению, а также ряд серьезных побочных эффектов, развивающихся на фоне приема препарата, привели к ограничению его использования [20, 36, 37, 133, 145].

Алкилирующие агенты также демонстрируют большую эффективность у пациентов с часто рецидивирующим нефротическим синдромом чем у стероидзависимых, в связи с чем не нашли широкого применения в терапии стероидзависимого нефротического синдрома [112, 133]. Наряду с этим применение препаратов этой группы чревато развитием тяжелых инфекционных осложнений, лейкопении, алопеции, геморрагического цистита, гонадотоксичности, что в свою очередь ограничивает показания к их назначению.

Альтернативной опцией у детей со СЗНС согласно рекомендациям KDIGO является назначение ингибиторов кальцинейрина. Стойкая ремиссия нефротического синдрома в условиях приема данной группы препаратов

подтверждена в многочисленных исследованиях [50, 108, 165]. В настоящий момент проведено множество сравнительных анализов эффективности циклоспорина А с алкилирующими агентами, подтвердивших большую эффективность циклоспорина А у детей со СЗНС в виде поддержания стойкой ремиссии болезни вне глюкокортикостероидов [105, 112]. Данные большинства наблюдений со сравнением терапии ЦсА и ММФ при стероидзависимом течении нефротического синдрома неоднозначны. Ряд исследований демонстрируют большую эффективность циклоспорина А [50, 72, 136] благодаря более продолжительной ремиссии, значимому снижение частоты рецидивов и купированию признаков стероидной токсичности. В то время как другие исследования подчеркивают схожий стероидсберегающий эффект обоих препаратов [115, 164] или преобладание микофенолата мофетила [68].

В настоящее время одной из важнейших проблем при терапии циклоспорином А остается вопрос формирования нефротоксичности. В условиях приема циклоспорина А развитие тубулоинтерстициальных повреждений встречается с частотой до 30-40% случаев уже ко 2 году терапии [63, 77, 104]. В связи с этим большинство авторов рекомендуют не превышать курс терапии более 3 лет [77, 89, 136, 153]. Другой важной проблемой является формирование циклоспориновой зависимости. Стойкая ремиссия вне стероидной терапии сохраняется в период проводимой терапии ЦсА, в то время как после отмены у большинства пациентов наблюдается возобновление рецидивов НС [89, 133].

При недостаточном эффекте циклоспорина А или при развитии нефротоксичности рекомендуется применение микофенолата мофетила. В настоящее время проведены многочисленные исследования, оценивающие эффективность терапии ММФ как препарата второй линии, в то время как в качестве терапии первой имеются лишь единичные публикации. Согласно данным большинства исследований, при применении ММФ в качестве иммуносупрессивной терапии второй линии у подавляющего большинства пациентов отмечается стойкая ремиссия болезни с отменой глюкокортикостероидов у 43-77% пациентов [5, 16, 23, 47, 66, 78, 94, 130, 160].

При анализе эффективности ММФ как препарата первой линии существующие данные противоречивы, в одних наблюдениях ММФ демонстрирует схожий с ЦсА стероидсберегающий эффект, в других ММФ уступает по своей эффективности ЦсА [136, 164].

Вопросы рациональной, эффективной и безопасной терапии являются важнейшими задачами при ведении детей со стероидзависимым нефротическим синдромом. Микофенолата мофетил обладает хорошим профилем безопасности, однако его роль как иммуносупрессивного препарата первой линии по сравнению с циклоспорином А изучена недостаточно. Противоречивость результатов большинства исследований стала причиной отсутствия единого консенсуса по выбору терапии первой линии у детей при СЗНС. Это в свою очередь требует проведения более крупных сравнительных исследований для выработки наиболее рациональной тактики ведения пациентов.

ГЛАВА 2. ОБЪЕМ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на базе федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – д.м.н., профессор Фисенко А.П.) в нефрологическом отделении (заведующий отделением – профессор Цыгин А.Н.).

В исследование были включены 147 детей (97 мальчиков, 50 девочек) с диагнозом стероидзависимого нефротического синдрома, госпитализированных в нефрологическое отделение в период с 2003 по 2018 гг. Данные были получены из историй болезни пациентов. Исследование было одобрено независимым локальным этическим комитетом ФГАУ «НМИЦ Здоровья детей» Минздрава России.

2.1 Критерии включения в исследование:

-диагноз стероидзависимого нефротического синдрома к началу стероидсберегающей терапии;

-возраст от 1 года до 17 лет к моменту назначения стероидсберегающей терапии;

-назначение иммуносупрессивной терапии первой линии циклоспорином А;

-назначение иммуносупрессивной терапии первой линии микофенолата мофетилом;

-назначение иммуносупрессивной терапии второй линии микофенолата мофетилом после циклоспорина А;

-наблюдение в условиях приема иммуносупрессивной терапии не менее 12 месяцев.

2.2 Критерии невключения в исследование:

-диагноз редко или часто рецидивирующего нефротического синдрома;

-диагноз стероидрезистентного нефротического синдрома;

-вторичный нефротический синдром;

-неполный нефротический синдром

2.3 Критерии исключения:

-прием алкилирующих агентов за один год до назначения циклоспорина А или микофенолата мофетила;

-проведение комбинированной терапии циклоспорином А и микофенолата мофетилом;

-применение моноклональных антител к CD20 В-лимфоцитов;

-развитие вторичной стероидной резистентности.

2.4 Дизайн исследования

Сорок четыре ребенка соответствовали критериям исключения из исследования. Соответственно для анализа были отобраны истории болезни 103 детей, которые были разделены на 2 группы: группа С - 75 детей с длительным наблюдением на этапе приема препарата первой линии циклоспорина А (подгруппа С1) и на этапе терапии второй линии микофенолата мофетила (подгруппа С2); группа М – 28 детей, принимавших микофенолата мофетил в качестве терапии первой линии (схема 1).

2.5 Определения и протоколы терапии

Диагноз стероидзависимого нефротического синдрома был установлен в соответствии с критериями ISKDC (International Study of Kidney Disease in Children).

Зависимость от глюкокортикостероидов определялась по развитию рецидивов в течение первых 2 недель после отмены препарата или при попытке снижения дозы.

Рецидив нефротического синдрома диагностировался при нарастании протеинурии более 1 г/л в трех последующих клинических анализах мочи. Терапия рецидива проводилась преднизолоном в дозе 2 мг/кг/сут до достижения ремиссии (белок <0,2 г/сут).

Стероидсберегающая иммуносупрессивная терапия назначалась согласно рекомендациям KDIGO по лечению гломерулонефритов после установления морфологического диагноза.



Схема 1. Дизайн исследования

Терапия циклоспорином А проводилась в дозе от 2,3 до 5,5 мг/кг/сут под контролем концентарции препарата в крови (С0 70-100 нг/мл, С2 700-1000 нг/мл), микофенолата мофетил назначался в дозе 980-1250 мг/м^2/сут.

2.6 Характеристика пациентов, включенных в исследование

Иммуносупрессивная терапия была начата после установления морфологической основы болезни у пациентов со стероидзависимым нефротическим синдромом и наличием признаков стероидной токсичности (биопсия почки под контролем УЗИ, игла биопсийная TER1820 для автоматических систем GT GUN 22 MBD-23, ProMag 2,2 18 g x 20 см, 16 g x 20 см). Диагностическая нефробиопсия была выполнена 100 пациентам (73 пациента в группе С, 27 пациентов в группе М), 3 детям биопсия не выполнялась по техническим причинам). Морфологическое исследование почечной ткани выполнялось на базе городской клинической больницы №52 (д.м.н Столяревич

Е.С). Повторные биопсии почек (n=7) были выполнены для исключения нефротоксичности на фоне длительного приема циклоспорина А.

Для оценки эффективности иммуносупрессивной терапии первой линии в зависимости от изначальных минимальных доз преднизолона, на которых развивались рецидивы болезни, все пациенты были разделены на:

- зависимые от высоких доз преднизолона >0,5 мг/кг/сут;
- средних доз – 0,3-0,4 мг/кг/сут;
- низких доз – 0,1-0,2 мг/кг/сут;
- рецидивировавшие в течение 14 дней после отмены ГКС.

У пациентов, продолживших прием глюкокортикостероидов, оценивалось изменение минимальной дозы ГКС по ежедневному приему.

Для определения степени выраженности признаков стероидной токсичности к моменту назначения стероидсберегающих агентов была проведена оценка таких показателей как:

- физическое развитие;
- индекс массы тела (ИМТ), рассчитанного по формуле $М/Р^2$, где М — масса тела (кг), Р — рост ребенка (м). Полученный результат оценивался с помощью центильных таблиц Всемирной Организации Здравоохранения (2007; BMI-for-age); недостаточностью питания считалась величина <15 перцентиля, нормой – 25-75 перцентили, избыточной массой тела 85-95 перцентили, ожирением - >95 перцентиля;
- минерализация костей на основе BMD z-score денситометрии поясничного отдела позвоночника (оценка представлялась возможной при костном возрасте >5 лет). Диагноз остеопороза устанавливается только при наличии остеопении (z-score < -2) в сочетании с текущими переломами или указанием на них в анамнезе;
- наличие или отсутствие катаракты;
- наличие АГ;

- наличие эрозивных изменений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

2.7 Критерии эффективности терапии

Эффективность терапии циклоспорином А, микофенолата мофетилом в качестве первой линии и микофенолата мофетила как препарата второй линий оценивалась на основе следующих критериев:

- уменьшение частоты рецидивов в год на 50% и более;
- снижение годовой глюкокортикостероидной нагрузки в течение первого года терапии, т.е. дозы преднизолона, которую получил пациент в течение первого года после назначения стероидсберегающей терапии на 50%;
- средняя длительность ремиссии на фоне приема иммуносупрессивных препаратов;
- средняя длительность ремиссии после отмены ГКС на фоне стероидсберегающей терапии;
- длительность ремиссии до первого рецидива;
- длительность болезни до первого рецидива после отмены глюкокортикостероидов;
- среди пациентов, не отменивших глюкокортикостероиды, снижение пороговой дозы преднизолона в 2 раза и более;
- купирование признаков стероидной токсичности.

2.8 Статистическая обработка полученных данных

Данные были обработаны при помощи статистической программы SPSS 22 с использованием непараметрических методов. Данные предварительно проверялись на нормальность распределения с помощью теста Колмогорова-Смирнова. При статистической обработке все переменные имели отличное от нормального распределение, в связи с чем вычислялись медиана и интерквартильный размах (25-й и 75-й перцентили). Результаты считались статистически достоверными при $p<0,05$.

При оценке различий количественных признаков, распределение которых отличалось от нормальных, использовались непараметрические критерии: Уилкоксона (для двух связанных выборок), Манна-Уитни (для 2 независимых выборок). Для сравнения частоты встречаемости признака между двумя группами использовался метод chi-квадрат (хи-квадрат Пирсона для двух независимых выборок) и критерий Мак-Немара (для двух связанных выборок). Статистически значимыми считались различия между показателями при $p<0,05$. Для анализа связи между признаками применялся коэффициент корреляциии Спирмена (r).

ГЛАВА 3 - РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Клиническая характеристика пациентов перед началом иммуносупрессивной терапии первой линии

Для оценки эффективности и безопасности иммуносупрессивной терапии первой линии у детей со СЗНС ретроспективно проанализированы истории болезни 147 детей в возрасте от 1 года до 17 лет 11 месяцев, наблюдавшихся в нефрологическом отделении ФГАУ «НМИЦ Здоровья детей» МЗ РФ с января 2003 по декабрь 2018 г.

Среди проанализированных историй болезни всем критериям включения соответствовали 103 пациента (79 мальчиков, 24 девочки), критериям исключения 44 ребенка. Соответственно для анализа были отобраны 103 истории болезни детей, которые были разделенные на 2 группы:

- группу С составили 75 детей с длительным наблюдением, которые получали изначально ЦсА в качестве терапии первой линии (подгруппа С1), затем ММФ как препарат второй линии (подгруппа С2).
- группу М – 28 детей, принимавших ММФ в качестве терапии первой линии.

Возраст дебюта болезни в группе С колебался от 2 до 4,4 лет с медианой 2,58 лет, в М - от 2,5 до 4,1 лет с медианой 3,25 лет. У 3 детей (2,9%) в группе С в дебюте болезни отмечалась микрогематурия.

Длительность приема ГКС до начала терапии первой линии в группе С составила 1,4 [0,75; 2,3] года, М - 2 [1,16; 3,29] года (p=0,018), при этом рецидивы развивались как в условиях приема высоких доз ГКС, так и при попытке снижения до средних, низких доз или в течение 2 недель после отмены стероидов (Таблица 1, рисунок 1, 2).

До начала стероидсберегающей терапии первой линии больные в подгруппе С1 (получавшие циклоспорин А как препарат первой линии) и группе М (принимавшие микофенолата мофетил как препарат первой линии) имели схожие клинические характеристики, демонстрировали аналогичную зависимость от средних доз преднизолона (подгруппа С1 - 0,3[0,1; 0,6] мг/кг/сут, группа М -

0,3[0,1; 0,47] мг/кг/сут; p=0,603), одинаковую частоту рецидивов в год (подгруппа С1- 2,2 [1,38; 3] эпизода/год, группа М – 2 [1,56; 2,58] эпизода/год; p=0,346).

Зависимость от высоких доз преднизолона до начала стероидсберегающей терапии суммарно отмечалась у 36 (34,9%) из 103 детей (27 в группе С, 9 – в группе М) и колебалась от 10 до 18,7 мг/сут с медианой 10 мг/сут и соответствовало 0,7 [0,55; 0,9] мг/кг/сут при суммарном количестве рецидивов в год 2,5 [2; 4]. При отдельном анализе обеих групп пациентов, демонстрировавших зависимость от высоких доз ГКС, установлено:

- в группе С у 27 пациентов рецидивы развивались при снижении дозы преднизолона до 0,7 [0,6; 1] мг/кг/сут или 10 [10; 20] мг/сут при частоте рецидивов в год 3 [2; 4];
- в группе М среди 9 пациентов, получавших ММФ, показатель составил 0,55 [0,5; 0,72] мг/кг/сут, 11,87 [9,37; 16,25] мг/сут при частоте рецидивов 2,1 [2; 2,5].

У 22 детей (21,3%) рецидивы возникали на фоне приема ГКС в средней дозе - 0,35 [0,3; 0,4] мг/кг/сут, 6,25 [5; 7,5] мг/сут с ЧРГ – 2,4 [1,5; 3,3] эпизода, при этом:

- в группе С (n=14) рецидивы развивались на фоне приема 0,3 [0,3 до 0,4] мг/кг/сут или 6,25 [4,68, 7,5] мг/сут преднизолона с ЧРГ 2,8 [1,66; 3,3];
- в группе М у пациентов (n=8) рецидивы (1,7 [1,14; 2,7] эпизодов/год) возникали при попытке снижения дозы преднизолона до 0,4 [0,3; 0,4] мг/кг/сут или 6,1 [5; 10,3] мг/сут.

У 32 детей (31%) рецидивы регистрировались на фоне приема низких доз гормонов - 0,14 [0,1; 0,2] мг/кг/сут или 2,5 [1,6; 4,5] мг/сут при количестве рецидивов в год 1,87 [1,3; 2,6], при этом:

- в группе С (n=24) показатель соответствовал 0,14 [0,08; 0,18] мг/кг/сут, 2,5 [2; 4,5] мг/сут с ЧРГ 1,8 [1,3; 2,5];
- в группе М (n=8) – 2,5 [1,25; 4,56] мг/сут, 0,15 [0,1; 0,2] мг/кг/сут с ЧРГ 2,1 [1,37; 3,2].

У остальных детей (n=13, 12,6%) рецидивы возникали в течение первых 2 недель после отмены ГКС, при этом общее количество рецидивов составило 1 [0,3; 2,8]:

- в группе С - 10 детей с 0,78 [0,19; 2,2] рецидивами в год;
- в группе М – 3 ребенка.

Полученные данные демонстрируют схожую степень стероидной зависимости в обеих группах до начала стероидсберегающей терапии, достоверной разницы при этом между группами не получено (рисунок 1, 2).

Таблица 1. Пороговая доза ГКС до начала иммуносупрессивной терапии первой линии

Параметры/пациенты	Группа С (n=75)	Группа С мг/кг/сут	Группа М (n=28)	Группа М мг/кг/сут	*p**
Зависимость от высоких доз	27 (36%)	0,7 [0,6; 1]	9 (32%)	0,55 [0,5; 0,72]	0,111
Зависимость от средних доз	14 (18,6%)	0,3 [0,3; 0,4]	8 (28,6%)	0,4 [0,3; 0,4]	0,280
Зависимость от низких доз	24 (32%)	0,14 [0,08; 0,18]	8 (28,6%)	0,15 [0,1; 0,2]	0,376
Рецидивы в течение 2 недель после отмены ГКС	10 (13,4%)		3 (10,7%)		1,000

*U-критерий Манна-Уитни

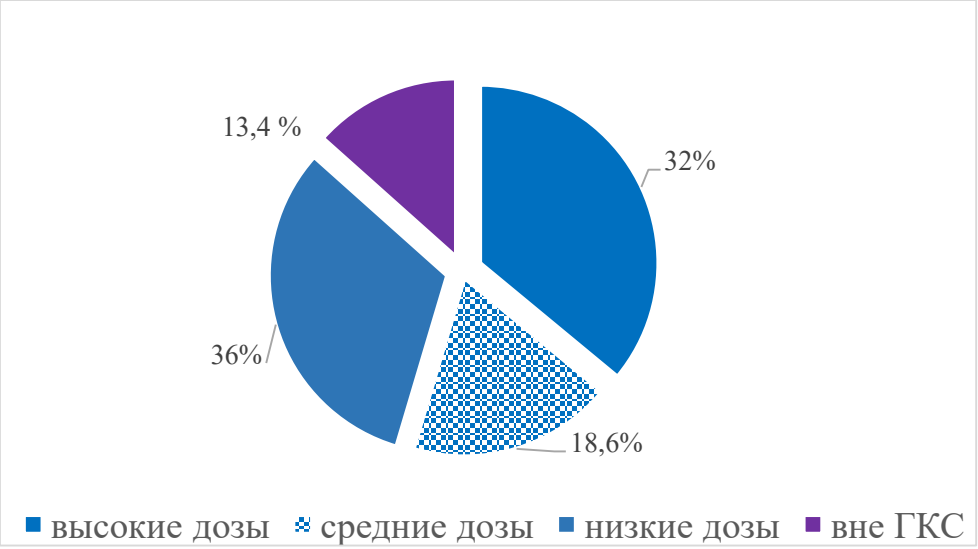


Рисунок 1. Пороговая доза ГКС, на которой развивались рецидивы перед началом терапии первой линии (Группа С)

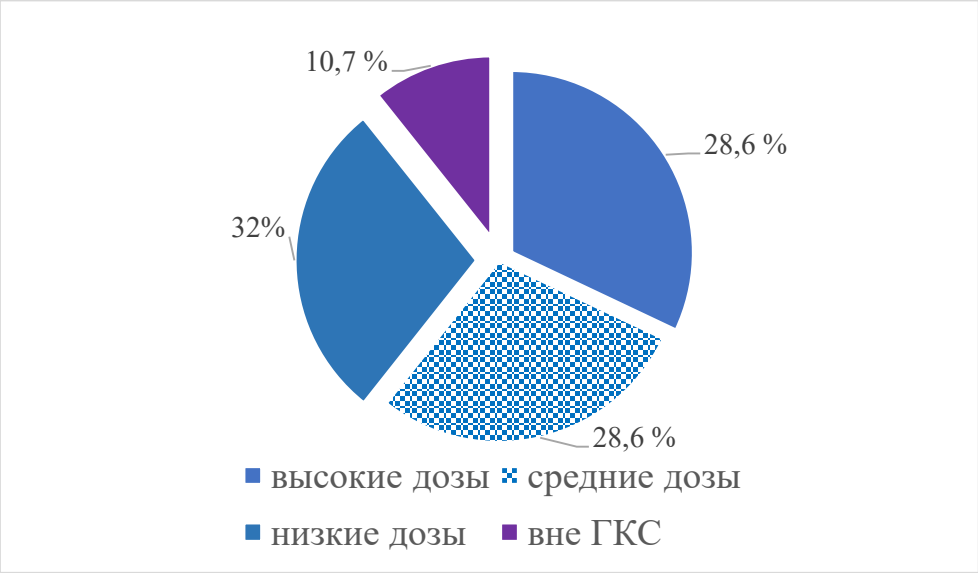


Рисунок 2. Пороговая доза ГКС, на которой развивались рецидивы перед началом терапии первой линии (Группа М)

Длительность терапии ЦсА в подгруппе С1 составила 3,1 [2,3; 4,5] г, ММФ в подгруппе С2 – 2 [1; 3], в группе М - прием ММФ продолжался 2 [1; 2,5] года.

Таблица 2. Характеристика пациентов со СЗНС до начала терапии 1 линии

Показатели /Группы	С (n=75)	М (n=28)	*p**
Возраст дебюта (г)	2,58 [2; 4,4]	3,25 [2,5; 4,1]	0,164
Длительность болезни до начала терапии 1 линии (г)	1,4 [0,75; 2,3]	2 [1,16; 3,29]	0,018
ЧРГ	2,2 [1,3; 3,3]	2 [1,56; 2,58]	0,346
Средняя поддерживающая ремиссию доза ГКС (мг/кг/сут)	0,3 [0,1; 0,6]	0,3 [0,1; 0,47]	0,603

*U-критерий Манна-Уитни

До начала стероидсберегающей терапии у пациентов сформировались выраженные признаки стероидной токсичности, такие как: задержка роста; избыточная масса тела, ожирение; артериальная гипертензия; заднекапсулярная

катаракта; гастродуоденит, эрозивные изменения со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта; снижение минерализации костей.

1. Физическое развитие

В группе С оценка физического развития представилась возможной у 68 детей до начала терапии первой линии. У 7 пациентов данные в анамнезе болезни отсутствовали. Патологически низкий профиль физического развития был выявлен у 29 детей (40,3%), в то время как средние величины были получены у 29,8%, ниже средних значений - у 26,8% (Таблица 3).

Таблица 3. Физическое развитие пациентов группе С к моменту начала иммуносупрессивной терапии (n=68)

Перцентили	Характеристика показателя	Число детей (n)	%
3-10	Низкая величина	29	42,7
10-25	Ниже среднего	18	26,4
50-75	Средняя величина	18	26,4
75-90	Выше среднего	2	3
>90	Высокая величина	1	1,5

В группе М задержка темпов физического развития наблюдалась у 8 (28,6%) пациентов из 28, в то время как средние цифры физического развития отмечались у 35,7% (Таблица 4).

Таблица 4. Физическое развитие пациентов в группе М к моменту начала альтернативной терапии (n=28)

Перцентили	Характеристика показателя	Число детей (n)	%
3-10	Низкая величина	8	28,6
10-25	Ниже среднего	7	25
25-75	Средняя величина	10	35,7
75-90	Выше среднего	2	7
>90	Высокая величина	1	3,7

2. Артериальная гипертензия

У 5 детей (6,6%) в группе С в дебюте нефротического синдрома отмечалась артериальная гипертензия, в то время как в группе М ни у одного пациента АГ не наблюдалась. К моменту назначения стероидсберегающей терапии, данный показатель увеличился до 18 (24%) пациентов в группе С и 6 (21,4%) – в контрольной группе М.

3. Катаракта

Заднекапсулярная катаракта до начала лечения была диагностирована у 24 детей (32%) в группе С и у 4 (14,3%) из 28 в М.

4. Гастродуоденит, эрозивные изменения слизистой верхних отделов желудочно-кишечного тракта

В группе С у 17 (44,7%) из 38 проанализированных детей до начала терапии циклоспорином А по данным эзофагогастродуоденоскопии определялись признаки гастродуоденита, у 4 (10,5%) - эрозивные изменения в верхних отделах желудочно-кишечного тракта (эрозивный рефлюкс-эзофагит, эрозии на слизистой желудка). А в группе М у 7 (35%) из 20 пациентов определялись признаки гастродуоденита, эрозий описано не было.

5. Минерализация костей

Данных за наличие компрессионных переломов костей в изученных историях болезни не было ни у одного ребенка. Оценка минеральной плотности костей (BMD) была проведена суммарно у 50 пациентов (в группе С у 37 детей, в группе М – у 13).

В группе С у одного пациента z-score был менее -2,5, у остальных 36 показатель варьировал от -1,8 до +1,8. В группе М у 2 детей z-score был менее -2, остальных 11 - от -1,1 до +2,1.

6. Избыточная масса тела и ожирение

Оценка индекса массы тела проведена у 48 детей из 75 в группе С и у 25 из

28 в группе М: в группе С нормальные значения индекса массы тела (25-75 перцентили) определялись у 19 детей (39,5%), избыточная масса тела (85-95 перцентили) была выявлена у 15 детей (31,2%), ожирение (>95 перцентиля) - у 14 детей (29%); в группе М среди 25 детей недостаточность питания (<15 перцентиля) определялась у 3 детей (12%), нормальные значения (25-75 перцентили) были у 10 детей (40%), избыточная масса тела (85-95 перцентили) - у 9 детей (12%), ожирение (>95 перцентиля) - у 6 детей (24%).

Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 5.

Таблица 5. Клиническая характеристика пациентов в обеих группах до начала терапии 1 линии

Показатели/Группы	С1	М	*p**
Задержка роста	42,7%	28,6%	0,038
Избыточная масса тела (ИМТ 85-95 перцентили)	31,2%	12%	0,019
Ожирение (ИМТ >95 перцентиля)	29%	24%	0,754
Артериальная гипертензия	24%	21,4%	0,222
ЭГДС: гастродуоденит	44,7%; 10,5%– эрозивные изменения в желудке	35%	0,477
Катаракта	32%	14,3%	0,03

*Точный критерий Фишера

Диагностическая нефробиопсия была проведена до начала сдероидсберегающей иммуносупрессивной терапии 73 пациентам из 75 в группе С в возрасте от 2,9 до 7,28 лет с медианой 5 лет, 27 из 28 детей в группе сравнения в возрасте от 4,8 до 10,6 с медианой 5,6 лет.

В подгруппе С 1 у 69 пациентов (92%) морфологический диагноз соответствовал болезни минимальных изменений, у 3 (4%) – фокально-сегментарному гломерулосклерозу, еще у 1 (1,3%) ребенка биоптат оказался неинформативен, у 2 (2,7%) биопсия не выполнялась по техническим причинам. В

группе М (n=28) у 24 детей (85,7%) морфологическая картина соответствовала БМИ, у 3 (10,7%) – ФСГС, у 1 (3,6%) данные отсутствовали.

3.2 Результаты исследования в группе С

3.2.1 Результаты исследования в группе пациентов, получавших циклоспорин А в качестве терапии первой линии (группа С 1)

Дебют нефротического синдрома приходился на возраст от 2 до 4,4 лет с медианой 2,58 лет. К моменту назначения терапии ЦсА длительность болезни составила 1,4 [0,75; 2,3] года. У 68 детей (90,6%) функция почек соответствовала хронической болезни почек 1 стадии, у 7 (9,4%) – 2 стадии. Пороговая доза ГКС, на которой развивались рецидивы колебалась от 2,5 до 10 мг/сутки (медиана 5 мг/сутки), от 0,1 до 0,6 мг/кг/сутки (медиана 0,3 мг/кг/сутки) с частотой рецидивов 2,2 [1,3; 3,3] эпизода на пациента/год.

К моменту начала терапии циклосприном А средний возраст детей составил 5,25 [4,25; 8,3] лет.

В условиях терапии ЦсА глюкокортикостероиды были отменены у 62 пациентов (82,7%), в то время как 11 больных (14,6%) стероидную зависимость преодолеть не смогли. Двум детям (2,7%) терапия была прекращена через 3 и 4 месяца от начала ввиду развития острого почечного повреждения (стадия I по pRIFLE).

Учитывая, что пациенты были разделены на основе зависимости от высоких, средних, низких доз ГКС или при развитии рецидивов в течение 2 недель после отмены стероидов до начала терапии первой линии, анализ проведен в каждой подгруппе отдельно. В первой подгруппе пациентов ГКС были отменены у 22 из 27 детей (81,5%), 4 (14,8%) продолжили прием преднизолона, при этом у 3 детей зависимость от высоких доз ГКС снизилась до средних значений, у одного значимого снижения стероидной нагрузки не наблюдалось.

Еще у 1 ребенка (3,7%) ЦсА был отменен через 4 месяца от начала терапии из-за развития ОПП, в связи с чем подсчет стероидной нагрузки не проводился.

У пациентов, рецидивировавших при снижении дозы преднизолона до средних значений, гормональная терапия была отменена у 12 из 14 (85,7%), у 1 ребенка (7,1%) отмечалась неэффективность терапии в виде повышения потребности в ГКС, еще у 1 (7,1%) сохранялась зависимость от средних доз ГКС.

В третей подгруппе ГКС были отменены у 20 (83,3%) из 24 детей. Остальные 4 ребенка (16,6%) стероидную зависимость преодолеть не смогли, при этом у 1 ребенка потребность в приеме преднизолона возросла до средних доз, у остальных 3 сохранялась зависимость от низких доз ГКС.

Среди пациентов, рецидивировавших в течение первых двух недель после отмены преднизолона, стероидную зависимость преодолели 9 (90%) из 10 детей, в то время как у 1 пациента (10%) отмечались рецидивы в условиях приема средних доз ГКС.

Среди детей, продолживших прием глюкокортикостероидов (n=11), у 4 (5,3%) наблюдалось снижение годовой стероидной нагрузки в 2 раза и количества рецидивов в 1,8 раз, у 7 (9,4%) эффекта получено не было (рисунок 3, таблица 6).

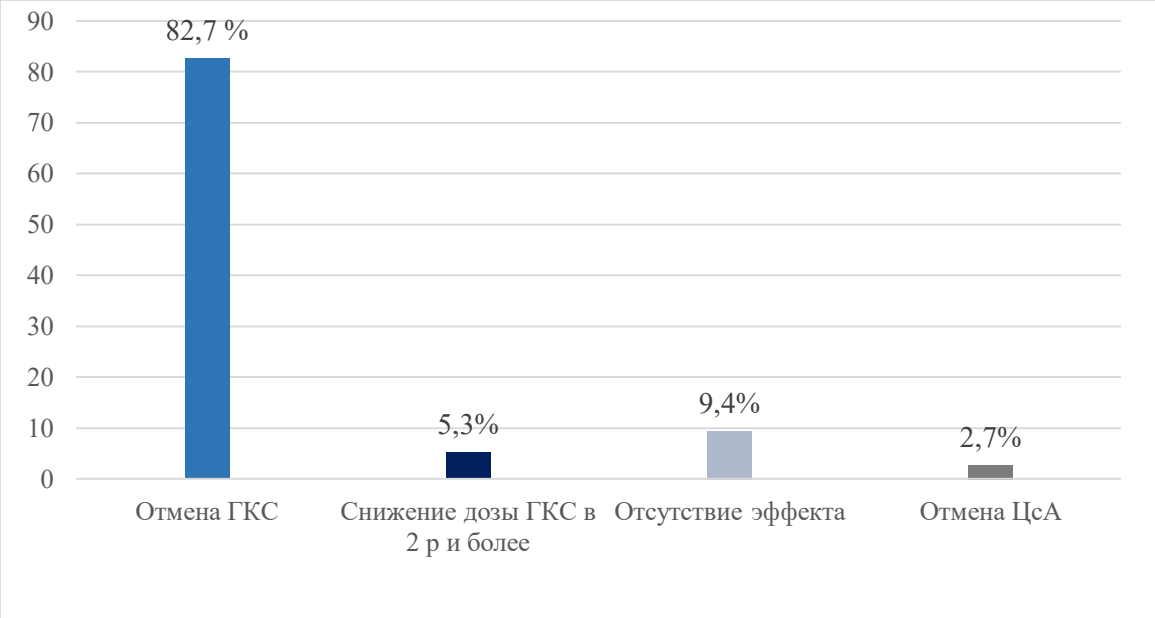


Рисунок 3. Эффективность стероидсберегающей терапии циклоспорином А

Таблица 6. Изменение стероидной нагрузки и частоты рецидивов в год у пациентов, не преодолевших стероидную зависимость в подгруппе С1

N = 11	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Me	*p**
Длительность болезни до ЦсА (г)	0,6	0,3	3,1	1,3	0,9	0,8	1	2,3	3,4	3,3	1	1 [0,8; 3,1]	
Минимальная поддерживающая ремиссию доза ГКС (мг/кг/сут) до терапии 1 линии	0,6	1,4	0,6	0,65	0,3	0,3	0,18	0,14	0,13	0,2	0	0,3 [0,14; 0,6]	0,2
Минимальная поддерживающая ремиссию доза ГКС на фоне терапии ЦсА	0,3	0,5	0,4	0,3	0,35	0,6	0,3	0,17	0,12	0,05	0,3	0,3 [0,17; 0,4]	
ГКС нагрузка до терапии ЦсА (мг/год)	3620	2620	2860	3760	3900	3540	3415	3750	5460	2850	3050	3540 [2860;3760]	0,374
ГКС нагрузка на терапии ЦсА (мг/год)	2700	2737	2380	2570	4300	4350	3820	3150	2720	1050	4880	2737 [2570;4350]	

Продолжение таблицы 6. Изменение стероидной нагрузки и частоты рецидивов в год среди пациентов, не преодолевших стероидную зависимость в подгруппе С1

N = 11	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Me	*p**
ГКС нагрузка до ЦсА (мг/кг/год)	289	194	158,8	289	264	271	242	219	175,3	178	203	219 [178; 289]	0,594
ГКС нагрузка на терапии ЦсА (мг/кг/год)	192	182,5	160	159	270	295	272	185	88,9	71	305	185 [159; 271]	
Средняя длительность ремиссии (мес.)	10	12	13	14	5	3	18	12	15	30	4	12 [5; 15]	
Количество рецидивов/ год до ЦсА	3,3	1	1,3	2,3	3,3	3	2,3	1,5	2,06	1,2	2	3 [2; 3]	0,286
Количество рецидивов/ год на фоне терапии ЦсА	1,4	1,2	0,85	1,7	3,17	2	3	1,9	1,2	0,84	1,67	1,66 [1,2; 2]	
Длительность терапии ЦсА (г)	4,3	5	3	1,75	1,58	0,6	3,9	1,58	3	3,58	3	3 [1,58; 3,9]	

p* критерий по Уилкоксону

Окончание таблицы 6.

3.2.1.1. Длительность ремиссии у пациентов в условиях иммуносупрессивной терапии циклоспорином А

Длительность ремиссии до 1 рецидива у всех пациентов (n=73, за исключением 2 пациентов с острым почечным повреждением) составила 14 [7; 26] месяцев. Проведен отдельный анализ среди отменивших и продолживших прием глюкокортикостероидов детей. Установлено, что у 62 пациентов, преодолевших стероидную зависимость, ГКС были постепенно отменены через 4 [2,75; 5] месяца, при этом ремиссия до 1 рецидива длилась 18,5 [10; 28,5] месяцев, а после отмены ГКС - 14 [4; 24,25] месяцев. К 12 месяцу терапии 62,6% детей не получали ГКС ввиду стойкой ремиссии болезни. У 11 детей, не преодолевших стероидную зависимость, длительность ремиссии до 1 рецидива составила 6 [4; 12] месяцев.

За весь период наблюдения у 73 пациентов (за исключением 2 пациентов с ОПП) средняя длительность ремиссии за весь период проводимой терапии составила 18 [11; 30,5] месяцев. У детей, отменивших стероидную терапию, ремиссию удалось поддержать в течение 21 [11,75; 37,25] месяца, а после отмены ГКС – 15 [8; 29] месяцев. Среди детей, продолживших прием ГКС (n=11), ремиссия продолжалась в течение 12 [5; 15] месяцев.

3.2.1.2. Изменение годовой глюкокортикостероидной нагрузки у пациентов в условиях терапии циклоспорином А

В условиях стероидсберегающей терапии у 73 детей годовая стероидная нагрузка была снижена более чем в 2,5 раза, с 3560 [2843,7; 4445] до 1425 [900; 2710] мг/год (p=0,001) и с 203 [157,4; 243,8] до 68,8 [47,7; 157,6] мг/кг/год (p=0,001). У детей, прервавших прием преднизолона (n=62), годовая нагрузка в первый год терапии снизилась с 3600 [2791; 4551] мг/год до 1190 [900; 2181,3] мг/год (p=0,001) и с 199,5 [153,6; 239,6] до 63,6 [44,9; 109] мг/кг/год (p=0,001) с последующей полной отменой (рисунок 4, 5). Среди 11 пациентов, не преодолевших стероидную зависимость, значимого снижения годовой дозы

глюкокортикостероидов не получено (с 3540 [2860; 3760] до 2737 [2570; 4350] мг/год при p=0,374 и с 219 [178; 289] до 185 [159; 271] мг/кг/год при p=0,594).

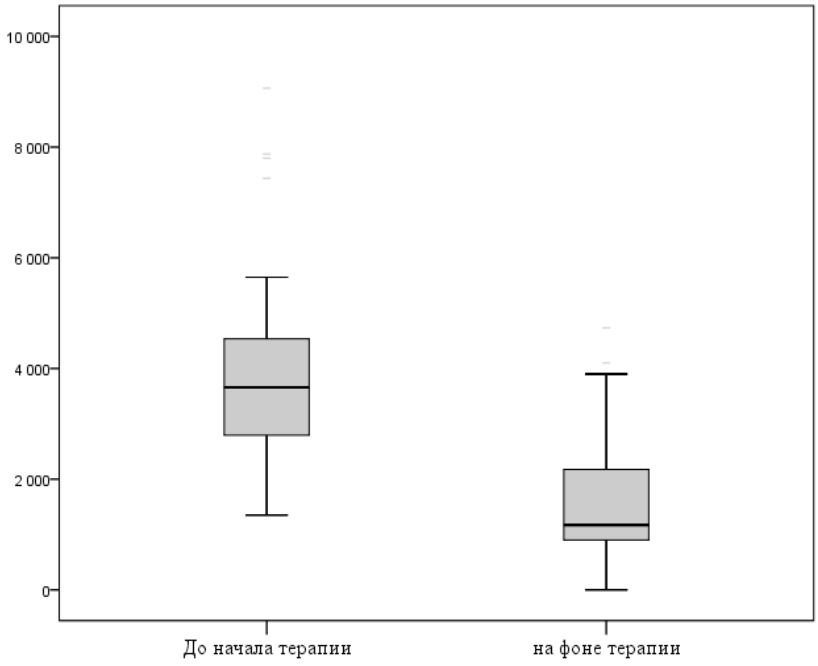


Рисунок 4. Годовая доза глюкокортикостероидов (мг/год) до начала приема ЦсА и в течение первого года терапии

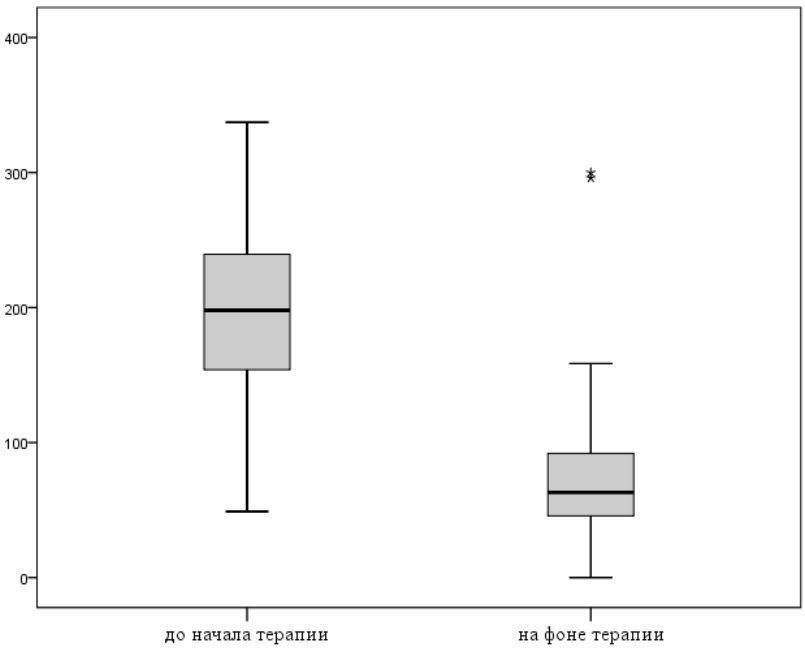


Рисунок 5. Годовая доза глюкокортикостероидов (мг/кг/год) до начала приема ЦсА и в течение первого года терапии

3.2.1.3 Изменение частоты рецидивов в год в условиях терапии циклоспорином А

Суммарное количество рецидивов в год у 73 пациентов снизилось с 2,2 [1,3; 3,1] до 1,28 [0,4; 1,9] ($p<0,001$).

У пациентов, отменивших ГКС (n=62) показатель снизился с 2,2 [1,38; 3] до 0,8 [0,4; 1,7] эпизода в год ($p<0,001$) за весь период наблюдения. К первому году показатель снизился до 0,1 [0,08; 1] эпизодов, на втором году составил 1 [0,1; 2], на третьем - 1 [0,3; 2] эпизода в год. Выявлена статистически достоверная разница между ЧРГ на 1 и 2 году терапии ($p=0,01$), на 1 и 3 году приема ЦсА ($p=0,002$) и отсутствие разницы между 2 и 3 годами терапии ($p=0,479$). Полученные данные демонстрируют тенденцию к снижению эффективности ЦсА уже ко 2 году терапии.

У пациентов, не преодолевших стероидную зависимость (n=11) – количество рецидивов/год незначимо снизилось с 3 [2; 3] до 1,66 [1,2; 2] эпизода/год при $p=0,286$, а по сравнению с пациентами, преодолевшими стероидную зависимость – $p=0,03$.

В работе проведен корреляционный анализ, продемонстрировавший зависимость между длительностью ремиссии до 1 рецидива и общим количеством рецидивов/год в условиях иммуносупрессивной терапии ($r^2 = -0,760$; $p<0,01$).

У 25 пациентов с первоначальным хорошим ответом на терапию ЦсА и стойкой ремиссией НС, проводился анализ причин возобновления рецидивов со 2 года терапии. Исходя из этого, выделены следующие группы возможных причин:

- пациенты, рецидивирующие ввиду низкой концентрации ЦсА в крови на терапевтических дозах;
- пациенты, рецидивировавшие из-за снижения дозы ЦсА до субтерапевтической (менее 2 мг/кг/сутки);
- пациенты, рецидивировавшие на терапевтической дозе ЦсА.

Анализ данных показал, что у 13 пациентов (52%) рецидивы НС отмечались при снижении дозы ЦсА до субтерапевтической. У 7 (28%) анализ концентрации ЦсА в крови показал значения ниже терапевтических (С0<70 нг/мл, С2<700 нг/мл). У 5 пациентов (20%) рецидивы не были ассоциированы ни с низкой концентрацией препарата в крови, ни со снижением дозы препарата.

3.2.1.4. Нефротоксичность и стойкое повышение креатинина в крови у детей в условиях терапии циклоспорином А

Двум детям (2,7%) терапия была прекращена через 3 и 4 месяца от начала ввиду развития острого почечного повреждения (стадия I по pRIFLE).

У 10 пациентов (13%) наблюдалось стойкое повышение концентрации креатинина, у 6 детей (8%) – транзиторное с нормализацией концентрации после коррекции дозы ЦсА. Среди детей со стойкой азотемией пятерым была проведена повторная нефробиопсия, при этом у всех были выявлены признаки нефротоксичности, остальным 5 детям терапия ЦсА была заменена на ММФ без повторной биопсии почки.

Суммарно повторная нефробиопсия была проведена 7 детям (5 пациентам как указано ранее со стойким повышение сывороточного креатинина, 2 в связи с длительностью приема >3 лет, но при нормальной концентрации креатинина в крови). Суммарно у 6 детей определялись тубуло-интерстициальные изменения, потребовавшие смены терапии на микофенолата мофетил.

Таким образом, у 6 (8%) пациентов терапия была прервана ввиду нефротоксичности, у 5 (6,6%) вследствие стойкого характера азотемии.

К 12 месяцу от начала стероидсберегающей терапии циклоспорин А получали 72 (96%) пациента, к концу второго года - 63 (84%), к концу третьего года - 44 (58,6%).

3.2.1.5. Анализ осложнений глюкокортикостероидной терапии

До начала иммуносупрессивной терапии циклоспорином А ввиду длительного применения ГКС проводилась профилактика остеопороза,

гастропротективная терапия и гипотензивная терапия при наличии артериальной гипертензии.

- Через 24 месяцев от начала терапии ЦсА средние показатели физического развития отмечались у 25 (36,7%) пациентов из 68; у 19 (27,9%) сохранялась задержка темпов развития;
- Недостаточность питания определялась у 3 (6,25%) детей, избыточная масса тела сохранялась у 7 детей (14,5%) из 48, ожирение - у 5 детей (10,4%) из 48, нормальные значения ИМП определялись у 33 детей (68,7%);
- Отмечено 2 новых случая заднекапсулярной катаракты, суммарно катаракта определялась у 26 (35,6%) из 73;
- У 8 пациентов в условиях приема ЦсА отмечалось присоединение артериальной гипертензии, суммарно АГ определялась у 24 детей (32,8%) из 73;
- Эрозивные изменения определялись лишь у 1 ребенка, признаки хронического гастродуоденита – у 19 (39,5%) из 48 детей;
- Снижения z-score менее -2 отмечалось у 1 пациента, у остальных 36 показатель варьировал от -1,9 до +3,2; данных за развитие компрессионных переломов зафиксировано не было.

Анализ данных демонстрирует статистически достоверное улучшение показателей роста, уменьшение количества детей с избыточной массой тела, ожирением в условиях стероидсберегающей терапии циклоспорином А (таблица 7). В динамике отмечено увеличение количества детей с артериальной гипертензией, заднекапсулярной катарактой, гастродуоденитами различной степени выраженности, однако статистически достоверной разницы не выявлено.

Преодоление стероидной зависимости позволило полностью купировать все признаки стероидной токсичности у 35% детей (20 из 57 детей). У 8 (21,6%) из 37 пациентов сохранялась задержка роста, у 15 из 37 (40,5%) – артериальная гипертензия, у 19 (51,3%) – заднекапсулярная катаракта.

Таблица 7. Признаки стероидной токсичности до/после терапии циклоспорином А

Показатели	до начала терапии ЦсА	на фоне терапии ЦсА	*p**
Задержка роста	42,7%	27,9%	0,05
Избыточная масса тела	31,2%	14,5%	0,001
Ожирение	29%	10,4%	0,001
Артериальная гипертензия	24%	32,8%	0,607
ЭГДС: гастродуоденит	44,7%	39,5%	0,359
Заднекапсулярная катаракта	32%	35,6%	0,607

p* критерий Мак-Немара

Среди детей, не преодолевших стероидную зависимость, лишь у 1 ребенка отсутствовали признаки стероидной токсичности (сохранялась зависимость от низких доз ГКС). Суммарно у 9 (81,8%) физическое развитие соответствовало низким (n=5) и патологически низким значениям (n=4), у 2 (18,2%) из 11 показатели роста соответствовали 50 и 75 коридору. У 7 детей (63,6%) при повторных осмотрах определялась заднекапсулярная катаракта, у 8 – артериальная гипертензия (82,7%), еще у 8 (72,7%) – признаки гастродуоденита при проведении эзофагогастродуоденоскопии. Данных за компрессионные переломы не зафиксировано.

3.2.2 Результаты исследования в группе пациентов, получавших микофенолата мофетил в качестве терапии второй линии (группа С 2)

В группу С2 вошли 75 пациентов, получавших микофенолата мофетил в качестве иммуносупрессивной терапии второй линии. У 13 пациентов терапия циклоспорином А была заменена на микофенолата мофетил ввиду азотемии и/или

нефротоксичности (нефротоксичность по данным нефробиопсии у 6 детей, стойкое повышение креатинина у 5 детей, ОПП у 2 пациентов). У 9 пациентов смена терапии была обусловлена длительностью приема ЦсА (2,45-6,5 лет) при сохраняющейся ремиссии. У остальных 53 больных смена иммуносупрессивной терапии была связана с утратой эффективности ЦсА с возобновлением рецидивов НС.

Таким образом, к моменту назначения терапии ММФ стероидную зависимость демонстрировали 66 пациентов, 9 пациентов были в стойкой ремиссии НС вне ГКС на фоне предшествующей терапии циклоспорином А.

Пациенты, рецидивировавшие в условиях стероидной терапии, также были разделены на 4 группы перед началом терапии ММФ:

- зависимые от высоких доз (n=8, медиана 0,5 [0,5; 0,6] мг/кг/сут, 10 [7,5; 10] мг/сут);
- зависимые от средних доз (n=12, 0,3 [0,3; 0,38] мг/кг/сут, 10 [7,6; 10] мг/сут);
- зависимые от низких доз (n=22, 0,16 [0,12; 0,19] мг/кг/сут, 3,1 [2,18; 5] мг/сут);
- рецидивирующие в течение первых 2 недель после отмены ГКС (n=24);
- находящиеся в стойкой ремиссии нефротического синдрома (n=9).

В условиях терапии микофенолата мофетилом стероидную зависимость преодолели 54 ребенка (72%) из 66; 9 пациентов (12%) с предшествующей стойкой ремиссией НС не рецидивировали в условиях приема ММФ. У12 пациентов (16%) глюкокортикостероиды отменить не удалось, при этом у 5,3% потребность в ГКС снизилась в 2 раза и более и у 10,6% больных эффекта достигнута не было.

Среди пациентов, рецидивировавших на высоких дозах, ГКС были отменены у 3 (37,5%) пациентов, у 5 сохранялась потребность в ГКС. При этом у 2 детей отмечалось снижение зависимости от высоких доз до средних (с 0,5 до 0,3 мг/кг/сут, со 140 до 87,5 мг/кг/год) и низких доз ГКС (с 0,5 до 0,17 мг/кг/сут, со 156,6 до 39,9 мг/кг/год). Еще у 3 детей значимого изменения годовой дозы

глюкокортикостероидов (у 1 ребенка –158 - 175 мг/кг/год, у 2 ребенка – 114,8 – 115,2 мг/кг/год, еще у 1 – 167,8 - 174,8 мг/кг/год) не определялось.

Среди детей, зависимых от средних доз, ГКС были отменены у 9 (75%) из 12 детей, при этом у 1 ребенка значимого снижения поддерживающей дозы ГКС получено не было, сохранялась зависимость от средних доз, а у 2 детей годовая стероидная нагрузка была снижена до низких доз (с 0,3 до 0,15 мг/кг/сут, со 180 до 86,9 мг/кг/год и с 0,35 до 0,16 мг/кг/сут, с 220 до 112 мг/кг/год).

У зависимых от низких доз успешность терапии отмечалась у 21 (95,4%) из 22 пациентов, у одного больного существенного изменения годовой дозы глюкокортикостероидов не произошло (59,3 – 60,8 мг/кг/год).

Среди пациентов, рецидивировавших в течение 2 недель после отмены ГКС, в условиях приема ММФ у 21 пациента из 24 ГКС удалось отменить. У 2 пациентов отмечалась неэффективность терапии в виде повышения потребности в стероидах до 0,4 и 0,45 мг/кг/сутки (145,7 - 288 мг/кг/год и 66 - 188 мг/кг/год). Еще у одного пациента за весь период наблюдения рецидивов нефротического синдрома зафиксировано не было, поддерживающая доза ГКС составила 0,08 мг/кг/сут (Таблица 8).

Эффективность терапии при смене с циклоспорина А на микофенолата мофетил

У 7 из 11 пациентов, не преодолевших стероидную зависимость на этапе терапии ЦсА, глюкокортикостероиды удалось отменить на фоне терапии микофенолата мофетилом. У 6 детей с предшествующим изначально положительным эффектом от ЦсА, к концу второго года терапии отмечалось возобновление рецидивов.

В условиях последующего применения ММФ данные пациенты стероидную зависимость преодолеть не смогли, рецидивы развивались на фоне приема высоких доз ГКС.

Таблица 8. Изменение стероидной нагрузки и частоты рецидивов в год среди пациентов, не преодолевших стероидную зависимость в подгруппе С2

N = 12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Me	*p**
Минимальная поддержив ремиссию доза ГКС до ММФ (мг/кг/сут)	0,13	0,5	0	0,5	0	0,35	0,6	0,5	1,1	0,3	0	0,35	0,42 [0,03; 0,5]	0,523
Минимальная поддержив. ремиссию доза ГКС на фоне терапии ММФ	0,1	0,48	0,4	0,3	0,45	0,28	0,5	0,17	0,9	0,15	0,08	0,16	0,43 [0,1; 0,42]	
ГКС нагрузка до ММФ (мг/год)	2980	2850	2670	6938	2250	3400	3790	3760	3860	3780	1900	4400	3580 [2715; 3842]	0,638
ГКС нагрузка на ММФ (мг/год)	3048	3150	5760	4350	4270	3000	3860	956	4020	1825	456,5	2737	3112 [2053; 4267]	

p* критерий по Уилкоксону

Продолжение таблицы 8. Изменение стероидной нагрузки и частоты рецидивов в год среди пациентов, не преодолевших стероидную зависимость в подгруппе С2

N = 12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Me	*p**
ГКС нагрузка до ММФ (мг/кг/год)	59,3	158	145,7	140	66	102,5	114,8	156,6	167,8	180	70	220	142,8 [77; 165,3]	0,695
ГКС нагрузка на ММФ (мг/кг/год)	60,8	175	288	87,5	188	89,1	115,2	39,9	174,8	86,9	16,8	112	102 [67; 174,9]	
Средняя длительность ремиссии (мес.)	25	8	2	10	2	5	4	34	3	13	12	12	9 [3,2; 12,7]	
ЧР/год до терапии ММФ	1,2	2,16	3	1,86	0,46	1,27	3,13	3,45	1,48	1,59	1	1,38	1,82 [0,67; 3,1]	0,263
ЧР/ год на фоне терапии ММФ	1,3	1,69	3,75	1,6	4	2	3,7	0,29	1,6	1	0	0	1,6 [0,46; 3,7]	
Длительность терапии ММФ (г)	3	1,25	0,8	3,58	0,75	1	1,08	3,5	1,1	1,6	1,1	1	1 [0,85; 2,5]	

Окончание таблицы 8.

Еще у 4 детей ГКС не удалось отменить ни в условиях приема ЦсА, ни ММФ. Суммарно у 9 из 12 пациентов, не преодолевших стероидную зависимость на этапе терапии ММФ, ранее отмечалась стойкая ремиссия НС на этапе приема ЦсА.

3.2.2.1. Длительность ремиссии у пациентов в условиях иммуносупрессивной терапии микофенолата мофетилом

Длительность ремиссии до первого рецидива у всех пациентов (n=75, в том числе не преодолевших стероидную зависимость) составила 12 [7; 24] месяцев. У пациентов, преодолевших стероидную зависимость (n=54), первый рецидив развился через 15 [9; 27] месяцев ($p<0,001$), у 9 детей со стойкой ремиссией к моменту назначения ММФ, рецидивов болезни на этапе терапии ММФ не было.

Соответственно, у 54 детей ГКС были отменены через 4,5 [3; 9] месяцев, после чего ремиссия сохранялась в течение 14 [6; 23] месяцев. У пациентов, продолживших прием ГКС (n=12), ремиссия до развития первого рецидива составила 6,5 [3,25; 12] месяцев.

К моменту смены терапии с ЦсА на ММФ суммарно 11 пациентов глюкокортикостероидную терапию не получали (9 с предшествующей стойкой ремиссией и 2 пациента к моменту начала терапии микофенолата мофетилом ГКС отменили). Среди пациентов, преодолевших в последующем стероидную зависимость (n=54), у 8 детей первый рецидив возник на фоне продолжающегося приема ГКС через 6,5 [3,25; 13,5] месяцев от начала приема ММФ, у остальных 44 детей (за исключением 2 детей, не получавших ГКС при назначении ММФ) длительность ремиссии до 1 рецидива после отмены ГКС составила 9 [4; 19,5] месяцев.

Средняя длительность ремиссии на фоне приема ММФ составила 16 [11; 26] месяцев при длительности терапии 3,1 [2,3; 4,5] г. У 63 детей (54 пациента, преодолевших стероидную зависимость, 9 пациентов, не получавших к моменту назначению ММФ терапию ГКС) средняя длительность ремиссии составила 18

[12; 28] месяцев. У 54 детей, преодолевших стероидную зависимость, после отмены преднизолона через 4,5 [3; 9] месяцев ремиссия сохранялась 15 [7; 22] месяцев. Длительность терапии при этом составила 2 [1,25; 3] года. У пациентов, продолживших прием ГКС (n=12) ремиссия сохранялась в течение 9 [3,2; 12,7] месяцев при длительности терапии 1 [0,85; 2,5] год.

3.2.2.2. Изменение годовой глюкокортикостероидной нагрузки у пациентов в условиях терапии микофенолата мофетилом

Годовая стероидная нагрузка у всех детей (n=75) уменьшилась с 3335 [1682,5; 4257] до 1441 [717; 2752] мг/год (p=0,001) и со 108,5 [46,9; 168,35] до 50 [17,1; 87] мг/кг/год (p=0,001). В течение первого года терапии ММФ у 54 детей, отменивших преднизолон, суммарную глюкокортикостероидную нагрузку удалось снизить с 3432,5 [1800; 4312,5] мг/год до 1431 [893,7; 2240] мг/год (p=0,001) и с 123,9 [57; 172] мг/кг/год до 50 [26,2; 75,9] мг/кг/год (p=0,001) (рисунок 6, 7). Среди 12 пациентов, не преодолевших стероидную зависимость, общая годовая доза глюкокортикостероидов не снизилась (с 3580 [2715; 3842] до 3112 [2053; 4267] мг/год при p=0,638 и с 142,8 [77; 165,3] до 102 [67; 174,9] мг/кг/год при p=0,695).

При проведении корреляционного анализа также установлена обратная связь средней силы между длительностью ремиссии до 1 рецидива и общим количеством рецидивов/год в условиях терапии (r^2 =-0,629; p<0,01).

3.2.2.3. Изменение частоты рецидивов в год в условиях терапии микофенолата мофетилом

В условиях терапии микофенолата мофетилом суммарная частоте рецидивов в год составила 0,36 [0,12; 1]. Среди пациентов, преодолевших стероидную зависимость (n=54), количество рецидивов составило 0,06 [0,03; 0,87] при длительности терапии 2 [1,25; 3] года.

У 9 детей со стойкой ремиссией вне стероидной терапии к моменту назначения микофенолата мофетила, рецидивов болезни на этапе терапии ММФ

не отмечено. У детей, продолживших прием глюкокортикостероидов, общее количество рецидивов в год в условиях приема ММФ составило 1,6 [0,46; 3,7].

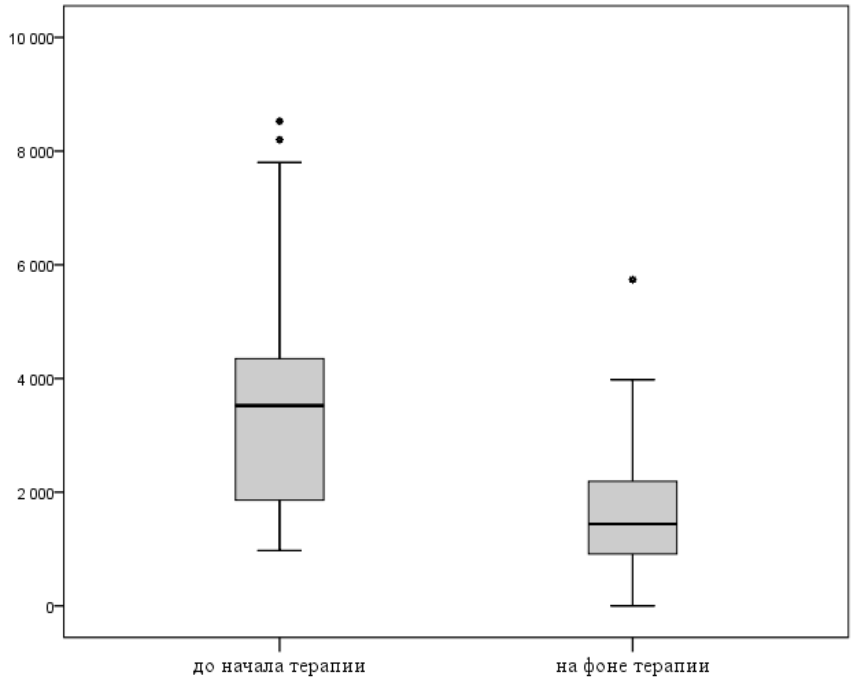


Рисунок 6. Годовая доза глюкокортикостероидов (мг/год) до начала приема микофенолата мофетилом и в течение первого года терапии

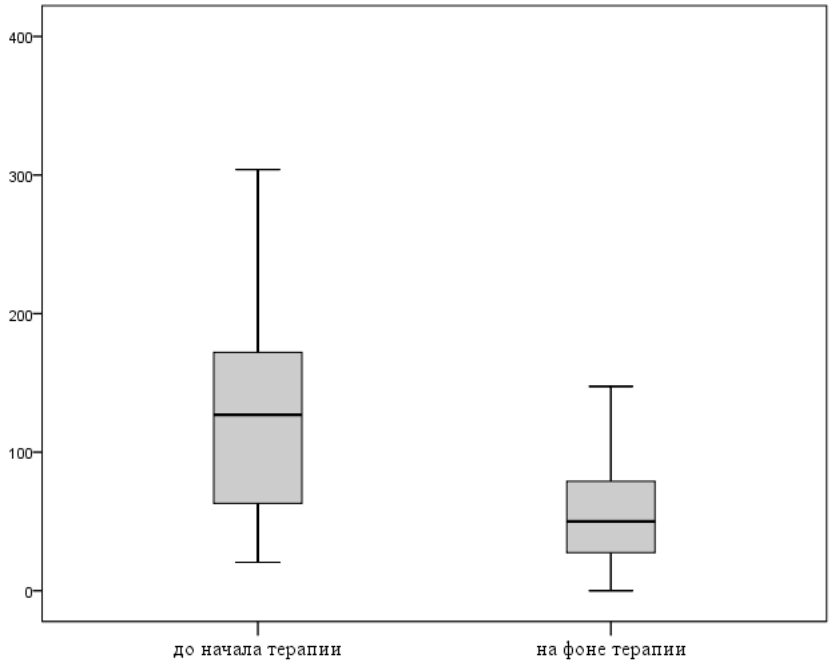


Рисунок 7. Годовая доза глюкокортикостероидов (мг/кг/год) до начала приема микофенолата мофетила и в течение первого года терапии

3.2.2.4. Анализ осложнений глюкокортикостероидной терапии

Анализ осложнений от длительной глюкокортикостероидной терапии проводился у детей с наиболее полными клиническими данными в историях болезни. В условиях стероидсберегающей терапии:

- у 45 (62,5%) пациентов показатели физического развития были средними, у 8 (11,1%) – ниже средних, у 15 (20,8%) – низкими;
- к моменту начала терапии ММФ недостаточность питания определялась у 5 (10,4%) детей, нормальные значения индекса массы тела - у 29 детей (60,4%), избыточная масса тела - у 11 детей (22,9%), ожирение - у 3 детей (6,25%); в условиях начатой терапии избыточная масса тела наблюдалась у 6 детей (12,5%), ожирение – у 2 (4%);
- у 19 (25,3%) пациентов отмечалась артериальная гипертензия;
- эрозивные изменения определялись лишь у 2 детей, признаки гастродуоденита – у 25 (42,8%) из 57 проанализированных детей;
- катаракта определялась суммарно у 18 детей (24%). На фоне стероид-сберегающей терапии второй линии отмечен 1 новый случай развития катаракты. Вместе с тем, у 8 детей из 26 с установленным ранее диагнозом заднекапсулярной катаракты (получавшие терапию ЦсА), при контрольных осмотрах катаракта не определялась;
- при анализе z-score BMD среди 58 детей у 3 детей показатель был <-2 (-2,7, -2,2, -2,1), у остальных колебался от -1,7 до +1,3 в отсутствие данных за компрессионные переломы;
- функция почек оставалась сохранной за весь период наблюдения;

- у одного ребенка наблюдалась алопеция, потребовавшая отмены терапии, еще у 3 (4%) отмечалась транзиторная лейкопения, потребовавшая снижения дозы препарата.

Суммарно у 38 пациентов (52,7%) из 72 отсутствовали все указанные осложнения.

Таблица 9. Признаки стероидной токсичности до/после терапии ЦсА

Показатели	до начала терапии ЦсА	на фоне терапии ЦсА	на фоне терапии ММФ	*p**
Задержка роста	29 (42,7%) из 68	19 (27,9%) из 68	15 (20,8%) из 72	0,05
Избыточная масса тела и ожирение	29 (60,2%) из 48	12 (24,9%) из 48	8 (16,5%) из 48	0,05
Артериальная гипертензия	18 (24%) из 75	24 (32%) из 75	19 (25,3%) из 75	0,617
ЭГДС: гастродуоденит	17 (44,7%) из 38, у 4 (10,5%) – эрозии в желудке	у 19 (39,5%) из 48, у 1 – эрозии в желудке	у 25 (42,8%) из 57	0,046
Заднекапсулярная катаракта	24 (32%) из 75	26 (34,7%) из 75	19 (25,3%) из 75	0,046

p* между показателями на фоне терапии ЦсА и ММФ – точный критерий Фишера

Статистический анализ на этапе терапии микофенолата мофетилом так же продемонстрировал значимый стероидсберегающий эффект у пациентов, прервавших терапию преднизолоном. Отмечается статистически достоверное улучшение показателей роста, уменьшение количества пациентов с избыточной массой тела, ожирением. Так, признаки стероидной токсичности отсутствовали у 35 (58,3%) из 60 детей. Среди остальных 25 детей у 8 (32%) пациентов сохранялась задержка роста, у 12 (48%) – контролируемая артериальная

гипертензия, еще у 15 (20%) пациентов сохранялись признаки заднекапсулярной катаракты;

Среди детей, не преодолевших стероидную зависимость, у 3 (25%) детей из 12 отсутствовали признаки стероидной токсичности. Суммарно у 3 (25%) физическое развитие соответствовало низкому, у 4 (33,3%) патологически низким значениям, у 4 (33,3%) показатели роста соответствовали 50 коридору, данные о еще одном ребенке отсутствовали. У 4 детей (33,3%) при повторных осмотрах определялась заднекапсулярная катаракта, у 7 – артериальная гипертензия (58,3%), еще у 9 (75%) – признаки гастродуоденита при проведении эзофагогастродуоденоскопии. Данных за компрессионные переломы не было.

3.3 Результаты исследования в группе пациентов, получавших микофенолата мофетил в качестве терапии первой линии (группа М)

Дебют нефротического синдрома в группе М приходился на возраст от 2,5 до 4,1 лет с медианой 3,25 лет. Артериальной гипертензии, гематурии, азотемии в дебюте болезни ни у одного ребенка зафиксировано не было. К моменту назначения ММФ длительность болезни составила 1,7 [1; 2,5] лет.

До начала стероидсберегающей терапии количество рецидивов составило суммарно 4 [2; 6] эпизода, 2 [1,56; 2,58] эпизода/год в год при пороговой дозе преднизолона - 5 [1,87; 10,6] мг/сут или 0,3 [0,1; 0,47] мг/кг/сут. К началу терапии ММФ средний возраст детей составил 5,4 [4,76; 6,97] года.

3.3.1. Длительность ремиссии у пациентов в условиях иммуносупрессивной терапии микофенолата мофетилом

Глюкокортикостероиды были отменены у 24 из 28 пациентов (85,7%) через 3 [2; 4,5] месяца от начала терапии ММФ. Среди пациентов, демонстрировавших зависимость от высоких доз ГКС, стероидная терапия была отменена у всех детей (100%). У 6 (75%) пациентов из 8, зависимых изначально от средних доз ГКС и у

6 (75%) из 8 детей, зависимых от низких доз ГКС, стероидная терапия была прервана. И все 3 ребенка, рецидивировавшие в течение первых 2 недель после отмены ГКС, преодолели стероидную зависимость.

Длительность ремиссии до первого рецидива у 28 пациентов составила 12 [12; 29,5] месяцев. У пациентов, отменивших ГКС (n=24), ремиссия до 1 рецидива длилась 23 [12; 30] месяца, после отмены ГКС – 19 [10; 24,5] месяцев. Среди пациентов, не преодолевших стероидную зависимость, ремиссия сохранялась 3 [2,25; 3] месяца.

Средняя длительность ремиссии за весь период наблюдения у всех пациентов (n=28) составила 18 [12; 29,75] месяцев]. У пациентов, преодолевших стероидную зависимость ремиссия длилась в среднем 23 [12; 30] месяца, после отмены ГКС – 19 [10; 24,5] месяцев. У пациентов, продолживших прием ГКС, ремиссия длилась 6 [2,75, 18] месяцев. Длительность терапии при этом составила 1,2 [1; 1,6] года.

Проведенный в работе корреляционный анализ продемонстрировал зависимость между длительностью ремиссии до 1 рецидива и общим количеством рецидивов/год в условиях приема ММФ (r^2 = -0,718; p<0,01).

3.3.2. Изменение годовой глюкокортикостероидной нагрузки у пациентов в условиях терапии микофенолата мофетилом

В течение первого года терапии ММФ у 28 детей стероидная нагрузка уменьшилась с 3942 [3375; 5250] до 1306 [574; 1942] мг/год (p=0,001) и С187,5 [121; 215] до 51 [24,6; 92] мг/кг/год (p=0,001). У детей, отменивших постепенно ГКС (n=24), суммарную годовую дозу глюкокортикостероидов удалось снизить с 4065 [3527,5; 5665] до 1150 [412,5; 1402] мг/год (p=0,001), С189 [125,9; 240] до 45,5 [19,5; 68,2] мг/кг/год (рисунок 8, 9).

У пациентов, продолживших прием ГКС (n=4), стероидная нагрузка не изменилась (с 3409 [3162; 4692] до 3295 [1830; 6000] мг/год и со 183 [126,4; 215] до 152 [96,7; 230] мг/кг/год при p=0,715). Среди 28 детей 4 стероидную

зависимость преодолеть не смогли. При этом у 1 ребенка отмечалось снижение потребности в ГКС до низких доз (с 0,4 мг/кг/сут до 0,2 мг/кг/сут), стероидная нагрузка снизилась с 3468 мг/год, 216,75 мг/кг/год до 1810 мг/год, 108 мг/кг/год, а ЧРГ уменьшилась с 4,4 до 2 эпизодов в год.

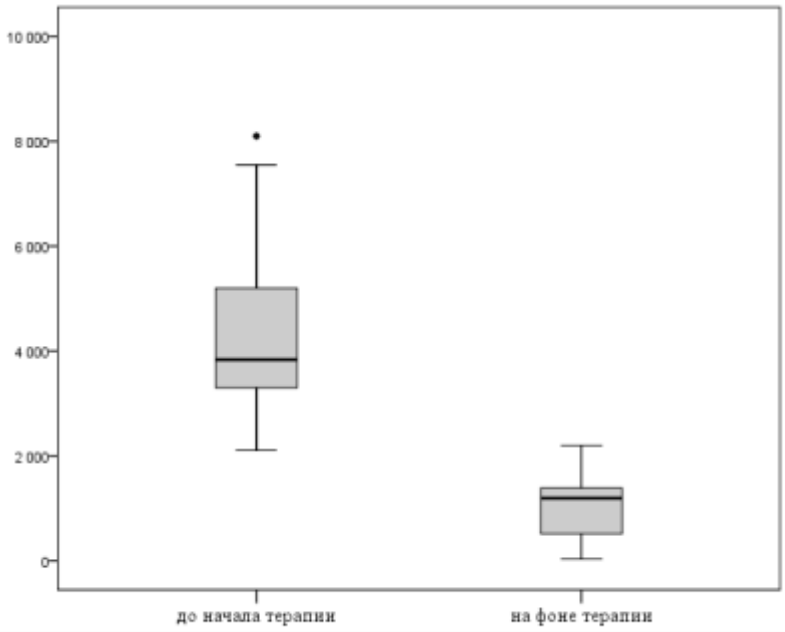


Рисунок 8. Годовая доза глюкокортикостероидов (мг/год) до начала приема микофенолата мофетила и в течение первого года терапии

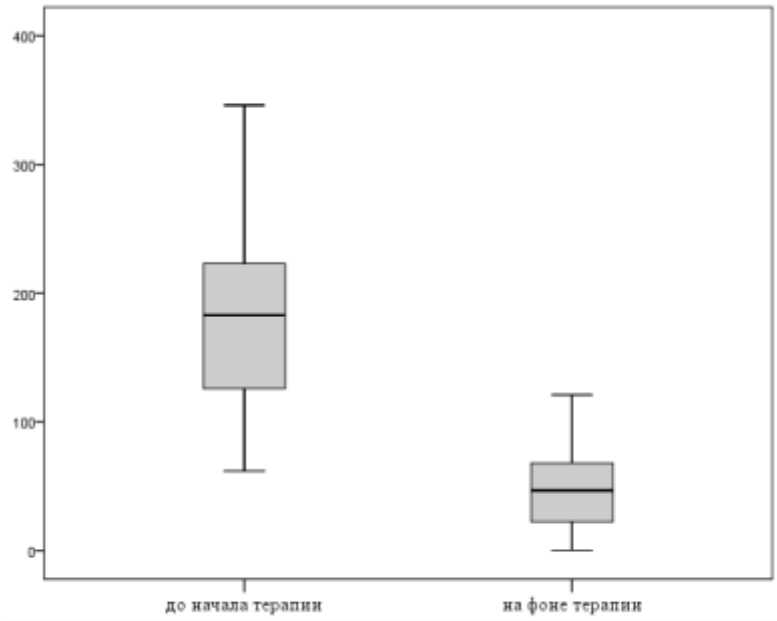


Рисунок 9. Годовая доза глюкокортикостероидов (мг/кг/год) до начала приема микофенолата мофетила и в течение первого года терапии

У 1 ребенка отмечалась неэффективность терапии ввиду возрастания потребности в гормонах с 0,1 до 0,4 мг/кг/сут, а стероидной нагрузки с 3350 мг/год, 116 мг/кг/год до 6435 мг/год, 242 мг/кг/год. Еще у 2 детей значимого снижения стероидной нагрузки достигнуто не было, сохранялась зависимость от средних и низких доз ГКС (Таблица 10).

3.3.3. Изменение частоты рецидивов в год у пациентов в условиях терапии микофенолата мофетилом

В условиях иммуносупрессивной терапии ММФ частота рецидивов в год у пациентов (n=28) снизилась С2 [1,56; 2,58] до 0,25 [0,06; 2,4] (p=0,001). У пациентов, преодолевших стероидную зависимость при длительности наблюдения 2 [1; 2,5] года ЧРГ снизилась с 1,9 [1,35; 2,35] до 0. У пациентов, продолживших прием ГКС, количество рецидивов в год незначительно снизилось с 3,3 [1,9; 4,2] до 2,6, [2; 2,97] (p=0,07) при длительности терапии 1,2 [1; 1,6] года.

3.3.4. Анализ осложнений глюкокортикостероидной терапии

Анализ частоты развития осложнений от глюкокортикостероидной терапии проводился у детей с наиболее полными клиническими данными в историях болезни:

- у 3 из 8 детей с задержкой физического развития отмечалось улучшение показателей. У 14 пациентов (50%) из 28 физическое развитие было средним, у 5 (17,8%) – ниже среднего, еще у 5 (17,8%) – низким;
- к моменту начала терапии ММФ недостаточность питания определялась у 3 (12%) детей из 25, нормальные значения индекса массы тела - у 10 детей (40%), избыточная масса тела - у 9 детей (36%), ожирение - у 3 детей (12%); в условиях проводимой терапии нормальные значения индекса массы тела были установлены у 14 детей (56%) из 25, избыточная масса тела - у 4 детей (26%), ожирение - у 1 ребенка (11%);

Таблица 10. Пациенты, не преодолевшие стероидную зависимость в условиях терапии микофенолата мофетилом в группе М

N=4	1 пациент	2 пациент	3 пациент	4 пациент	Me	*p**
Длительность болезни до ММФ (г)	0,9	2,5	1	1,6	1,3 [0,92;2,27]	
Минимальная поддерживающая ремиссию доза ГКС до ММФ (мг/кг/сут)	0,4	0,1	0,45	0,2	0,3 [0,12; 0,43]	0,371
Минимальная поддерживающая ремиссию доза ГКС на фоне терапии ММФ мг/кг/сут	0,2	0,42	0,4	0,1	0,33 [0,13; 0,44[	
ГКС нагрузка до ММФ (мг/год)	3468	3350	5100	3100	3409 [3162; 4692]	0,715
ГКС нагрузка на терапии ММФ (мг/год)	1810	6435	4700	1890	3295 [1830; 6000]	
ГКС нагрузка до ММФ (мг/кг/год)	216,75	116	210	157,6	183 [126,4; 215]	0,715
ГКС нагрузка на терапии ММФ (мг/кг/год)	108	242	196	93	152 [96,7; 230]	
Средняя длительность ремиссии (мес.)	7	5	2	4	4,5 [2,5, 6,5]	

**p*-критерий по Уилкоксону

Продолжение таблицы 10. Пациенты, не преодолевшие стероидную зависимость в условиях терапии микофенолата мофетилом в группе М

N=4	1 пациент	2 пациент	3 пациент	4 пациент	Me	*p**
Количество рецидивов/ год до ММФ	4,4	1,6	3	3,7	3,3 [1,9; 4,2]	0,285
Количество рецидивов/ год на фоне терапии ММФ	2	2,9	3	2,14	2,5 [2; 2,9]	
Длительность терапии ММФ (г)	1	1,75	1	1,4	1,2 [1; 1,6]	

Окончание таблицы 10.

- к моменту начала терапии микофенолата мофетилом у 6 детей (21,4%) отмечалась артериальная гипертензия. В ходе терапии еще у 2 пациентов, не преодолевших стероидную зависимость, описано присоединение артериальной гипертензии, суммарно артериальная гипертензия наблюдалась у 8 пациентов (28,5%);
- при проведении эзофагогастродуоденоскопии эрозивных изменений у пациентов выявлено не было, у 13 из 28 (46,4%) пациентов определялись признаки хронического гастродуоденита (при отрицательном H.pylori).
- заднекапсулярная катаракта наблюдалась у 5 (17,8%) из 28 пациентов;
- у 2 детей z-score был менее -2 (-2,8 и -3), у остальных 11 – от -1,2 до +1,2, данных за развитие компрессионных переломов зафиксировано не было;

Суммарно у 13 пациентов (46,4%) из 28 в условиях терапии ММФ отсутствовали все указанные осложнения. Среди пациентов, преодолевших стероидную зависимость, отсутствие указанных признаков выявлено у 12 (50%) из 24 детей. Среди остальных пациентов, у 2 (16,6%) из 12 сохранялась задержка роста, у 5 (41,6%) – АГ, еще у 3 (25%) - заднекапсулярная катаракта.

Таблица 11. Клиническая характеристика пациентов до начала терапии первой линии

Показатели	До начала терапии ММФ	На фоне терапии ММФ	*p**
Задержка роста	28,6%	17,8%	0,015
Избыточная масса тела	36%	26%	0,001
Ожирение	12%	11%	0,001
Артериальная гипертензия	21,4%	28,5%	0,157
ЭГДС: гастродуоденит	35%	46,4%	0,034
Заднекапсулярная катаракта	14,3%	7,8%	0,317

Р* критерий Мак-Немара

Среди детей, не преодолевших стероидную зависимость, у 1 (25%) ребенка из 4 отсутствовали признаки стероидной токсичности. У 1 (25%) пациента

физическое развитие было низким, у 2 (50%) – ниже средних значений, еще у 1 (25%) показатели роста соответствовали 50 перцентилю.

У 2 детей (50%) при повторных осмотрах определялась заднекапсулярная катаракта, у 3 (75%) – артериальная гипертензия, еще у 2 (50%) – признаки гастродуоденита при проведении ЭГДС.

3.4 Сравнение полученных результатов

3.4.1 Сравнительная оценка эффективности иммуносупрессивной терапии первой и второй линии в группе С (подгруппа С1 и С2)

В настоящей части работы проведена сравнительная оценка стероидсберегающего эффекта в группе С на этапе терапии ЦсА (С1) и ММФ (С2).

На этапе терапии циклоспорином А в подгруппе С1 стероидсберегающий эффект был достигнут у 82,6% пациентов, в той же группе на этапе приема микофенолата мофетила (подгруппа С2) – суммарно у 84% (к моменту назначения ММФ стероидную зависимость демонстрировали 66 пациентов, 9 пациентов были в стойкой ремиссии НС вне ГКС на фоне предшествующей терапии циклоспорином А).

Стероидную зависимость не преодолели 11 (14,6%) пациентов (еще у 2 пациентов ЦсА был так же отменен из-за острого почечного повреждения) на фоне приема ЦсА и у 12 (16%) детей, получавших ММФ.

При смене терапии с циклоспорина А на микофенолата мофетил у 7 детей с сохраняющейся стероидной зависимостью при приеме ЦсА, на фоне терапии ММФ ГКС удалось отменить, ремиссия сохранялась в течение 8,5 [4; 24] месяцев. У 6 детей с предшествующим изначально положительным эффектом от ЦсА к концу второго года терапии отмечалось возобновление рецидивов, а в условиях последующего применения ММФ данные пациенты стероидную зависимость преодолеть не смогли, рецидивы развивались при снижении дозы ГКС до 0,5 [0,1;

0,7] мг/кг/сут. Вместе с тем максимально поддержать ремиссию у этих пациентов удалось в течение 6 [2,7, 10] месяцев;

У 4 детей ГКС не удалось отменить ни в условиях приема циклоспорина А, ни микофенолата мофетила, при этом:

- у одного ребенка как в условиях ЦсА, так и на фоне приема ММФ сохранялась зависимость от низких доз ГКС, на этапе приема ЦсА ремиссия сохранялась в течение 15 месяцев с суммарной частотой рецидивов в год 1,2 за 3 года наблюдения, а на фоне ММФ – 25 месяцев С1,3 эпизодами рецидивов за 3,25 лет;
- у второго ребенка сохранялась зависимость от высоких доз ГКС (1,4 мг/кг в условиях приема ЦсА и 0,5 мг/кг – ММФ). В последующем пациенту была инициирована терапия ритуксимабом;
- у третьего пациента в условиях приема ЦсА зависимость от высоких доз снизилась до средних, а ЧРГ с 3,3 до 1,4. А на фоне приема ММФ потребность в ГКС уменьшилась до низких значений (0,15 мг/кг/сут), а количество рецидивов/год снизилось до 1;
- у четвертого пациента как в условиях приема ЦсА, так и ММФ сохранялась зависимость от средних доз ГКС. В последующем данному пациенту была инициирована комбинированная терапия ЦсА в сочетании с ММФ.

При сравнительной оценке эффективности обоих препаратов у 73 детей (исключены 2 ребенка с острым почечным повреждением в условиях терапии ЦсА), как преодолевших стероидную зависимость, так и продолживших прием ГКС, выявлено отсутствие достоверной разницы в отношении длительности ремиссии до первого рецидива и средней длительности ремиссии за весь период проводимой терапии. Вместе с этим при анализе кумулятивной стероидной нагрузки в течение первого года от начала терапии и количества рецидивов, установлена статистически достоверная разница в пользу ММФ (Таблица 12).

Таблица 12. Сравнение эффективности иммуносупрессивной терапии у пациентов в группе С (подгруппа С 1 и С 2)

Параметры	Подгруппа С1	Подгруппа С2	*p**
ГКС нагрузка (мг/кг/год)	68,8 [47,7; 157,6]	50 [17,1; 87]	0,001
Частота рецидивов/год	1,28 [0,4; 1,9]	0,36 [0,12;1]	0,001
Средняя длительность ремиссии (мес.)	18 [11; 30,5]	16 [11; 26]	0,423
Длительность ремиссии до первого рецидива (мес.)	14 [7; 26]	12 [7; 24]	0,234

*U-критерий Манна-Уитни

Аналогичные данные получены у пациентов, отменивших ГКС (Таблица 13). Полученный результат может быть обусловлен тем фактом, что к моменту назначения ММФ второй линией у 11 детей не проводилась ГКС терапия, а количество рецидивов удалось значимо снизить в условиях проводимой ранее иммуносупрессивной терапии.

Таблица 13. Сравнение эффективности иммуносупрессивной терапии на этапе С1 и С2 у пациентов, преодолевших стероидную зависимость

Параметры	Подгруппа С1	Подгруппа С2	*p**
ГКС нагрузка (мг/кг/год)	63,6 [44,9; 109]	50 [26,2; 75,9]	0,001
Частота рецидивов/год	0,8 [0,4; 1,7]	0,06 [0,03; 0,87]	0,001
Средняя длительность ремиссии (мес.)	21 [11,75; 37,25]	18 [12; 28]	0,619
Средняя длительность ремиссии вне ГКС (мес.)	15 [8; 29]	15 [7; 22]	0,914
Длительность ремиссии до первого рецидива (мес.)	18,5 [10; 28,5]	15 [9; 27]	0,842
Длительность ремиссии до первого рецидива вне ГКС (мес.)	14 [4; 24,25]	14 [6; 23]	0,979

*U-критерий Манна-Уитни

3.4.2 Сравнительная оценка эффективности иммуносупрессивной терапии первой линии в подгруппе С1 и М

Пациенты в обеих группах были сопоставимы по возрасту дебюта, длительности болезни до начала терапии первой линии, количеству рецидивов и минимальной поддерживающей ремиссию дозе глюкокортикостероидов (таблица 14). Проведенный анализ между подгруппой С1 и группой М не выявил статистической разницы в отношении средней длительности ремиссии, длительности ремиссии до первого рецидива, в то время как в отношении ГКС нагрузки (мг/кг/год) и количестве рецидивов в год выявлена статистически значимая разница в пользу ММФ (Таблица 15).

Таблица 14. Характеристика пациентов в подгруппе С1 и группе М до начала иммуносупрессивной терапии первой линии

Показатели	С1 (n=75)	М (n=28)	*p**
Возраст дебюта (г)	2,58 [2; 4,4]	3,25 [2,5; 4,1]	0,164
Длительность болезни до начала терапии 1 линии (г)	1,4 [0,75; 2,3]	2 [1,16; 3,29]	0,018
Частота рецидивов/год	2,2 [1,38; 3]	2 [1,56; 2,58]	0,346
Минимальная поддерживающая ремиссию доза ГКС (мг/кг/сут)	0,3 [0,1; 0,6]	0,3 [0,1; 0,47]	0,603

*U-критерий Манна-Уитни

При более детальном наблюдении, среди детей, преодолевших стероидную зависимость установлено отсутствие статистической разницы в отношении поддержания ремиссии после назначения препаратов и средней длительности ремиссии за весь период терапии. Однако при анализе кумулятивной стероидной

нагрузки получена достоверная разница между группами, в условиях приема ММФ стероидная нагрузка (мг/кг/год) была снижена в 4 раза по сравнению с ЦсА – в 3 раза (Таблица 16).

При сравнении частоты рецидивов в год на фоне терапии между подгруппой С1 и группой М были установлены статистически достоверные отличия (p<0,001).

Установлено, что ко второму год терапии ЦсА среди пациентов, преодолевших стероидную зависимость, частота развития рецидивов составила 59,7%, на фоне приема ММФ – 4,2%.

Таблица 15. Сравнение эффективности иммуносупрессивной терапии первой линии среди всех пациентов в подгруппе С1 и группе М

Анализируемые показатели	Подгруппа С 1	Группа М	*p**
Глюкокортикостероидная нагрузка (мг/кг/год)	68,8 [47,7; 157,6]	51 [24,6; 92]	0,024
Частота рецидивов/год	1,28 [0,4; 1,9]	0,25 [0,06; 2,4]	0,001
Средняя длительность ремиссии (мес.)	18 [11; 30,5]	18 [12; 29,75]	0,716
Длительность ремиссии до 1 рецидива (мес.)	14 [7; 26]	12 [12; 29,5]	0,579

*U-критерий Манна-Уитни

Вероятность развития рецидивов на фоне приема ЦсА ко 2 году терапии в 34 раза выше чем при приеме ММФ (95% ДИ: 4,3-268,5). Между сопоставляемыми признаками отмечалась относительно сильная связь (V Крамера = 0,501).

Таблица 16. Сравнение эффективности иммуносупрессивной терапии в подгруппе С1 и группе М у детей, преодолевших стероидную зависимость

Анализируемые показатели	Подгруппа С 1	Группа М	*p**
Глюкокортикостероидная нагрузка (мг/год)	1190 [900; 2181,3]	1150 [412,5; 1402]	0,072
Глюкокортикостероидная нагрузка (мг/кг/год)	63,6 [44,9; 109]	45,5 [19,5; 68,2]	0,008
Средняя длительность ремиссии (мес.)	21 [11,75; 37,25]	23 [12; 30]	0,773
Средняя длительность ремиссии вне ГКС (мес.)	15 [8; 29]	19 [10; 24,5]	0,705
Длительность ремиссии до 1 рецидива (мес.)	18,5 [10; 28,5]	23 [12; 30]	0,234
Длительность ремиссии до 1 рецидива вне ГКС	14 [4; 24,25]	19 [10; 24,5]	0,234

*U-критерий Манна-Уитни

При анализе пациентов, не преодолевших стероидную зависимость, установлено отсутствие статистической разницы между группами в отношении кумулятивной стероидной нагрузки (p=0,280) и средней длительности ремиссии (p = 0,08).

Таблица 17. Сравнение эффективности иммуносупрессивной терапии первой линии среди пациентов в подгруппе С 1 и группе М, не преодолевших стероидную зависимость

Анализируемые показатели	Подгруппа С 1	Группа М	*p**
Глюкокортикостероидная нагрузка (мг/кг/год)	185 [159; 271]	152 [96,7; 230]	0,280
Частота рецидивов/год	1,66 [1,2; 2]	2,5 [2; 2,9]	0,04
Средняя длительность ремиссии (мес.)	12 [5; 15]	6 [2,75; 18]	0,008
Длительность ремиссии до 1 рецидива (мес.)	6 [4; 12]	3 [2,25; 3]	0,010

*U-критерий Манна-Уитни

При этом в условиях приема ММФ зафиксирована статистически меньшая длительность ремиссии до первого рецидива (p=0,010) и большая частота рецидивов в год (p=0,04; таблица 17).

3.4.3 Сравнительная оценка эффективности иммуносупрессивной терапии между подгруппой С2 и группой М

При сравнительном анализе эффективности терапии микофенолата мофетила в подгруппе С2 и группе М получен равнозначный стероидсберегающий эффект как при назначении в качестве терапии первой, так и второй линии. Достоверная разница между сравниваемыми группами выявлена лишь при оценке частоты рецидивов в год. Вместе с тем ни у одного пациента, преодолевшего стероидную зависимость в группе М рецидивов болезни отмечено не было, в то время как аналогичный показатель в группе С2 снизился до 0,06 [0,03; 0,87] (p<0,001) (Таблица 18, 19).

Таблица 18. Сравнение эффективности иммуносупрессивной терапии в подгруппе С 2 и группе М среди всех пациентов

Анализируемые показатели	Подгруппа С2	Группа М	*p**
Глюкокортикостероидная нагрузка (мг/год)	1441 [717; 2752]	1306 [574; 1942]	0,461
Глюкокортикостероидная нагрузка (мг/кг/год)	50 [17,1; 87]	51 [24,6; 92]	0,661
Частота рецидивов/год	0,36 [0,12;1]	0,25 [0,06; 2,4]	0,010
Средняя длительность ремиссии (мес.)	16 [11; 26]	18 [12; 29,75]	0,673
Длительность ремиссии до 1 рецидива (мес.)	12 [7; 24]	12 [12; 29,5]	0,388

При сравнении частоты рецидивов в год между группами также были установлены статистически достоверные отличия (p<0,001). В подгруппе С2

среди пациентов, преодолевших стероидную зависимость, частота развития рецидивов составила 36,5%, в группе М – 4,2%. При этом в условиях приема микофенолата мофетила как препарата второй линии вероятность развития рецидивов в 13 раз выше (95% ДИ: 1,67-104,46), а между признаками выявлена связь средней силы (V Крамера=0,323).

Среди пациентов в обеих группах (как в подгруппе С1, так и в группе М), не отменивших ГКС, сопоставимые значения получены в отношении кумулятивной стероидной нагрузки, длительности ремиссии и частоты рецидивов в год (Таблица 20).

Таблица 19. Сравнение эффективности иммуносупрессивной терапии в подгруппе С 2 и группе М у детей, преодолевших стероидную зависимость

Анализируемые показатели	Подгруппа С 2	Группа М	*p**
Глюкокортикостероидная нагрузка (мг/год)	1431 [893,7; 2240]	1150 [412,5; 1402]	0,325
Глюкокортикостероидная нагрузка (мг/кг/год)	50 [26,2; 75,9]	45,5 [19,5; 68,2]	0,813
Средняя длительность ремиссии (мес.)	18 [12; 28]	23 [12; 30]	0,532
Средняя длительность ремиссии вне ГКС (мес.)	15 [7; 22]	19 [10; 24,5]	0,213
Длительность ремиссии до 1 рецидива (мес.)	15 [9; 27]	23 [12; 30]	0,159
Длительность ремиссии до 1 рецидива вне ГКС (мес.)	14 [6; 23]	19 [10; 24,5]	0,218

*U-критерий Манна-Уитни

Таким образом, результаты статистического анализа в обеих группах демонстрируют равнозначную эффективность терапии ЦсА, ММФ в отношении поддержания длительной ремиссии НС (отсутствие статистически достоверной разницы между подгруппой С1 и С2, между С1 и М, между С2 и М) при большем стероидсберегающем эффекте ММФ (как в подгруппе С 2, так и в группе М статистически более значимое снижение кумулятивной стероидной нагрузки).

Таблица 20. Сравнение эффективности иммуносупрессивной терапии в подгруппе С 2 и группе М у детей, не преодолевших стероидную зависимость

Анализируемые показатели	Подгруппа С 2	Группа М	*p**
Глюкокортикостероидная нагрузка (мг/кг/год)	102 [67; 174,9]	152 [96,7; 230]	0,379
Частота рецидивов/год	1,6 [0,46; 3,7]	2,5 [2; 2,9]	0,379
Средняя длительность ремиссии (мес.)	9 [3,2; 12,7]	6 [2,75; 18]	0,295
Длительность ремиссии до 1 рецидива (мес.)	6,5 [3,25; 12]	3 [2,25; 3]	0,078

*U-критерий Манна-Уитни

Анализ пациентов в подгруппе С2 и М так же установил одинаковый стероидсберегающий эффект ММФ как в качестве терапии первой линии, так и второй, однако при меньшей ЧРГ в условиях приема ММФ первой линией.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Внедрение глюкокортикоидной терапии в свое время сыграло колоссальную роль в повышении выживаемости детей с нефротическим синдромом. После того, как достижение ремиссии болезни у большинства больных перестало быть проблемой, новым вызовом явилось формирование стероидной зависимости, необходимость повторных курсов и/или длительной поддерживающей терапии преднизолоном. Для преодоления этой зависимости на протяжении полувека изучаются и применяются такие иммуносупрессивные препараты как алкилирующие агенты, левамизол, ингибиторы кальцинейрина, микофенолата мофетил.

Результаты проведенных исследований в настоящий момент демонстрируют большую эффективность алкилирующих агентов и левамизола у детей с часто рецидивирующим течением НС чем со стероидзависимым [101, 112, 133]. При этом потенциальный риск канцерогенности и инфертильности привели к значительному сокращению показаний к применению алкилирующих агентов, а недостаточная эффективность, малая доступность и отсутствие четких показаний – к назначению левамизола. Ингибиторы кальцинейрина показали хорошую эффективность в виде поддержания стойкой ремиссии болезни в течение по меньшей мере первых двух лет применения у большинства больных [50, 72, 105, 136]. Вместе с этим актуальными проблемами с началом использования препаратов стали формирование нефротоксичности и циклоспориновой зависимости [24, 68, 112, 133, 124]. Микофенолата мофетил назначается при доказанном недостаточном эффекте или токсичности ЦсА, однако его роль как иммуносупрессивного препарата первой линии недостаточно изучена. В литературе микофенолата мофетил чаще всего упоминается как препарат второй линии, при этом ряд исследований демонстрируют большую эффективность циклоспорина А по сравнению с микофенолата мофетилом [50, 72, 136], в то время как другие подчеркивают их схожий стероидсберегающий эффект [68, 115, 164].

По этой причине на сегодняшний день отсутствует консенсус по выбору оптимальной терапии первой линии у детей, демонстрирующих зависимость от глюкокортикостероидов. Ввиду этого основной целью настоящего исследования явилось проведение сравнительной оценки эффективности ЦсА и ММФ в качестве терапии первой линии у детей со стероидзависимым нефротическим синдромом.

В исследование были включены 147 детей (97 мальчиков, 50 девочек) с диагнозом стероидзависимого нефротического синдрома, наблюдавшихся в ФГАУ «НМИЦ Здоровья детей» Минздрава России за период с 2003 по 2018 гг. Критериям исключения соответствовали 44 ребенка, соответственно для анализа были отобраны истории болезни 103 детей. При сравнении размера выборок в зарубежных статьях, посвященных данной проблеме, выявлено, что количество пациентов является максимальным в настоящем исследовании.

Эффективность терапии первой (циклоспорином А, микофенолата мофетилом) и второй (микофенолата мофетилом) линий оценивалась на основе процента детей, отменивших глюкокортикостероиды, по изменению годовой глюкокортикостероидной нагрузки в течение первого года терапии, частоты рецидивов в год, по длительности ремиссии до первого рецидива после отмены глюкокортикостероидов, средней длительности ремиссии за весь период наблюдения, купированию признаков стероидной токсичности. Среди пациентов, не преодолевших стероидную зависимость, анализировалось так же изменение пороговой дозы преднизолона по ежедневному приему.

До начала стероидсберегающей терапии первой линии больные в подгруппе С1 (получавшие циклоспорин А как препарат первой линии) и группе М (принимавшие микофенолата мофетил как препарат первой линии) имели схожие клинические характеристики, демонстрировали аналогичную зависимость от средних доз преднизолона (подгруппа С1 - 0,3 [0,1; 0,6] мг/кг/сут, группа М - 0,3 [0,1; 0,47] мг/кг/сут; p=0,603), одинаковую частоту рецидивов НС в год

(подгруппа С1- 2,2 [1,38; 3] эпизода/год, группа М – 2 [1,56; 2,58] эпизода/год; p=0,346).

До начала иммуносупрессивной терапии 73 пациентам из 75 в подгруппе С1 и 27 пациентам из 28 в группе М была проведена диагностическая нефробиопсия (суммарно 3 детям исследование не выполнено по техническим причинам). В подгруппе С1 у 69 пациентов (92%) морфологический диагноз соответствовал болезни минимальных изменений, у 3 (4%) – фокально-сегментарному гломерулосклерозу, еще у 1 (1,3%) ребенка биоптат оказался неинформативен, у 2 (2,7%) биопсия не выполнялась по техническим причинам. В группе М (n=28) у 24 детей (85,7%) морфологическая картина соответствовала БМИ, у 3 (10,7%) – ФСГС, у 1 (3,6%) данные отсутствовали.

Основной целью назначения стероидсберегающих препаратов является поддержание стойкой ремиссии нефротического синдрома вне глюкокортикостероидной терапии и купирование признаков стероидной токсичности. В подгруппе С1 на этапе терапии первой линии циклоспорином А в подгруппе С1 (n=75) глюкокортикостероиды были отменены у 82,6%, в то время как 14,7% больных стероидную зависимость не преодолели, а у 2,7% терапия была прервана через 3 и 4 месяца из-за развития острого почечного повреждения. В этой же группе больных при переходе с ЦсА на ММФ (подгруппа С2) стероидсберегающий эффект реализовался у 84% детей (72% пациентов преодолели стероидную зависимость, а 12% пациентов с предшествующей стойкой ремиссией в условиях терапии ЦсА не рецидивировали в условиях продолжающегося приема микофеноалата мофетила), стероидная зависимость сохранялась у 16% пациентов. Схожие данные получены у пациентов в группе М (n=28): глюкокортикостероиды были отменены у 85,7% пациентов, в то время как 14,3% сохраняли зависимость от ГКС.

Следует отметить, что среди детей, не преодолевших стероидную зависимость, положительным эффектом терапии считали значимое снижение пороговой дозы глюкокортикостероидов с сохранением на этом фоне ремиссии

НС. Так, в подгруппе С1 из 14,7% детей, не преодолевших стероидную зависимость, у 5,3% потребность в ГКС снизилась в 2 раза, в то время как у 9,4% пациентов эффекта получено не было. Близкие результаты определялись у пациентов на этапе приема микофенолата мофетила в подгруппе С2: снижение стероидной нагрузки в 2 раза у 6,7% (среди 16% пациентов) и отсутствие эффекта у 9,3%. В группе М уменьшение пороговой дозы преднизолона наблюдалось у 3,5%, без эффекта – у 10,7%.

Отмена глюкокортикостероидов у исследуемых пациентов позволила достоверно снизить годовую стероидную нагрузку и купировать признаки стероидной токсичности. Проведенный анализ показал снижение суммарной глюкокортикостероидной нагрузки в течение первого года терапии в условиях терапии циклоспорина А в 3 раза, с 199,5 [153,6; 239,6] до 63,6 [44,9; 109] мг/кг/год ($p<0,001$). При смене иммуносупрессивной терапии с ЦсА на ММФ у 54 детей, отменивших преднизолон - в 2,5 раза, с 123,9 [57; 172] мг/кг/год до 50 [26,2; 75,9] мг/кг/год ($p=0,001$). Аналогичные результаты получены в группе М в виде снижения годовой стероидной нагрузки в 4 раза, со 189 [125,9; 240] до 45,5 [19,5; 68,2] мг/кг/год ($p<0,001$).

При анализе стероидной нагрузки у пациентов, не преодолевших стероидную зависимость, значимого снижения показателей в группах не установлено. В подгруппе С1 стероидная нагрузка незначимо снизилась с 219 [178; 289] до 185 [159; 271] мг/кг/год ($p=0,594$), на этапе приема ММФ в этой же группе больных – с 142,8 [77; 165,3] до 102 [67; 174,9] мг/кг/год ($p=0,695$). Близкие значения получены в группе М, при этом стероидная нагрузка так же осталась неизменной (со 183 [126,4; 215] до 152 [96,7; 230] мг/кг/год при $p=0,715$).

Согласно данным нашего исследования к двенадцатому месяцу терапии циклоспорином А в связи со стойкой ремиссией болезни ГКС не получали 62,6% детей, а в условиях приема микофенолата мофетила как препарата первой линии – 85,7% пациентов.

Следует отметить, что изменение суммарной глюкокортикостероидной нагрузки представлено лишь в немногочисленных зарубежных исследованиях, а имеющиеся публикации описывают преимущественно изменение годовой нагрузки в условиях терапии ММФ. Согласно им, стероидная нагрузка в течение первого года терапии ММФ у пациентов, отменивших глюкокортикостероиды, снижается в 1,5-2 раза [23, 47, 126].

Согласно данным нашего исследования к 12 месяцу терапии циклоспорином А в связи со стойкой ремиссией болезни ГКС не получали 62,6% детей, а в условиях приема микофенолата мофетила как препарата первой линии – 85,7% пациентов. По данным большинства международных исследований преодоление стероидной зависимости со стойкой ремиссией болезни в течение первого года терапии наблюдается у 42-63,6%, получающих ММФ и у 58,3-91,6% - ЦсА [14, 16, 50, 94, 115].

Установленная в нашей работе статистически одинаковая длительность ремиссии до первого рецидива в обеих группах демонстрирует равнозначную эффективность исследуемых препаратов (p=0,619 между С1 и С2, p=0,234 между С1 и М, p=0,159 между С2 и М). Так, у 62 пациентов, преодолевших стероидную зависимость в подгруппе С1, ГКС были постепенно отменены через 4 [2,75; 5] месяца, при этом ремиссия до 1 рецидива длилась 18,5 [10; 28,5] месяцев, а после отмены ГКС - 14 [4; 24,25] месяцев. К моменту смены терапии с ЦсА на ММФ 9 (12%) пациентов находились в стойкой ремиссии болезни вне ГКС. В последующем данные пациенты не рецидивировали в течение 2 [1,25; 3] лет наблюдения в условиях терапии ММФ. Суммарно стероидную зависимость преодолели 54 ребенка (72%) из 66. ГКС были отменены у них через 4,5 [3; 9] месяцев, после чего ремиссия сохранялась в течение 14 [6; 23] месяцев. В группе М ГКС были отменены через 3 [2; 4,5] месяца от начала терапии, при этом ремиссия до 1 рецидива длилась 23 [12; 30] месяца, после отмены ГКС – 19 [10; 24,5] месяцев. Несмотря на то, что после отмены глюкокортикостероидов ремиссия была максимальной в условиях приема ММФ в качестве препарата

первой линии, статистической разницы между группами получено не было (p=0,914 между С1 и С2, p =0,234 между С1 и М, p=0,218 между С2 и М).

Следует обратить внимание на то, что в нашем исследовании выявлена отрицательная корреляционная связь между длительностью ремиссии до первого рецидива и общей частотой рецидивов/год как в группе С на этапе терапии ЦсА (r^2 = -0,760; p<0,01) и ММФ (r^2 =-0,629; p<0,01), так и в группе М (r^2 = -0,718; p<0,01). Соответственно, данный результат имеет большое прогностическое значение и демонстрирует, что при изначальной эффективности иммуносупрессивных препаратов, вероятность стойкой длительной ремиссии без рецидивов болезни в последующем высока.

В рамках нашего исследования изучена средняя длительность ремиссии СЗНС за весь период наблюдения. Несмотря на то, что наибольшая длительность ремиссии установлена у пациентов в группе М (23 [12; 30] месяца по сравнению с подгруппой С1 - 21 [11,75; 37,25] месяц и подгруппой С2 - 18 [12; 28] месяцев), статистически достоверной разницы между группами не выявлено (p=0,423 между С1 и С2, p=0,532 между С1 и М и p=0,773 между С2 и М). Глюкокортикостероиды были отменены у более чем 80% пациентов во всех группах, после чего поддержать ремиссию у них вне гормональной терапии в подгруппе С1 (n=62) удалось в течение 15 [8; 29] месяцев, в подгруппе С2 (n=63) - 15 [7; 22] месяцев, в группе М (n=20) - 19 [10; 24,5] месяцев. При анализе данного показателя так же установлена схожая эффективность во всех сравниваемых группах (p=0,914 между С1 и С2, p=0,213 между С2 и М, p=0,705 между С1 и М).

Среди пациентов, не преодолевших стероидную зависимость, ремиссия оказалась наименьшей в группе М - 6 [2,75; 18] месяцев (p=0,008 между М и С1), хотя достоверной разницы между подгруппой С1 и С2 (p=0,160) и подгруппами С2 и М (p=0,295) не установлено.

Данные большинства зарубежных исследований со сравнительной оценкой длительности ремиссии в условиях терапии ЦсА и ММФ неоднозначны. Ряд исследований демонстрируют большую продолжительность ремиссии в условиях

приема циклоспорина А [50, 72, 136], в то время как другие исследования подчеркивают схожий стероидсберегающий эффект обоих препаратов [115, 164] или преобладание микофенолата мофетила [68].

В нашем исследовании проведен анализ изменения частоты рецидивов в условиях иммуносупрессивной терапии. Установлено, что в подгруппе С1 на этапе приема циклоспорина А у пациентов, преодолевших стероидную зависимость (n=72, за исключением 2 пациентов с ОПП), количество рецидивов в год снизилось в 2 раза - С2,2 [1,38; 3] до 0,8 [0,4; 1,7] эпизодов в год ($p<0,001$) и до 0,06 [0,03; 0,87] на этапе терапии микофенолата мофетилом. В группе М за весь период наблюдения за детьми, отменившими ГКС, рецидивов болезни не зафиксировано, частота рецидивов в год таким образом снизилась в 2 раза – с 1,9 [1,35; 2,35] до 0. При сравнении частоты рецидивов в год на фоне терапии между подгруппой С1 и группой М были установлены статистически достоверные отличия ($p<0,001$). Установлено, что к 24 месяцу терапии ЦсА среди пациентов, преодолевших стероидную зависимость, частота развития рецидивов составила 59,7%, на фоне приема ММФ – 4,2%. Вероятность развития рецидивов на фоне приема ЦсА ко 2 году терапии в 34 раза выше чем при приеме ММФ (95% ДИ: 4,3-268,5). Между сопоставляемыми признаками отмечалась относительно сильная связь (V Крамера=0,501). Между подгруппой С2 и группой М также были установлены статистически достоверные отличия ($p<0,001$). В группе С2 среди пациентов, преодолевших стероидную зависимость, частота развития рецидивов составила 36,5%, в группе М – 4,2%. В условиях терапии ММФ вероятность развития рецидивов в 13 раз выше в подгруппе С2, чем в группе М (95% ДИ: 1,67-104,46), а между признаками выявлена связь средней силы (V Крамера = 0,323).

У пациентов, продолживших прием глюкокортикостероидов, несмотря на относительное уменьшение количества рецидивов, статистически достоверный разницы на фоне терапии не получено ($p=0,286$ в подгруппе С1, $p=0,285$ в группе М).

Сравнительная оценка ЦсА и ММФ как препаратов первой линии представлена в единичных наблюдениях. Результаты многоцентровых исследований также демонстрируют снижение количества рецидивов как в условиях приема ММФ, так и ЦсА в 2 - 4,5 раза [5, 66, 72, 78, 94, 115, 126, 130, 164].

При более детальном анализе установлено, что у пациентов, получавших циклоспорин А и преодолевших стероидную зависимость, к первому году терапии частота рецидивов в год снизилась до 0,1 [0,08; 1] эпизодов, на втором году составила 1 [0,1; 2], на третьем - 1 [0,3; 2]. Выявлена статистически значимая разница между ЧРГ на 1 и 2 году терапии (p=0,01), на 1 и 3 году приема ЦсА (p=0,002). Полученные данные демонстрируют тенденцию к некому снижению эффективности ЦсА уже ко 2 году терапии. Результаты согласуются с международными данными, демонстрирующими эффективность ЦсА, как правило, в течение первых 2 лет терапии с последующим возобновлением рецидивов болезни [24, 66, 160].

В настоящее время в литературе активно обсуждается проблема потенциальной нефротоксичности циклоспорина А [124, 136, 153, 160]. С увеличением продолжительности приема препарата возрастает риск тубулоинтерстициальных повреждений. Согласно данным нашего исследования, признаки нефротоксичности на повторной биопсии были выявлены у 6 (8%) детей, при этом у 5 из 6 отмечалось стойкое повышение концентрации креатинина в крови в ходе терапии. Еще у 5 детей также описано стойкое повышение концентрации креатинина, потребовавшее смены терапии с ЦсА на ММФ без повторной нефробиопсии. Таким образом, терапия была прервана у 8% пациентов ввиду нефротоксичности, у 6,6% вследствие стойкого характера азотемии, у 2,7% детей через 3 и 4 месяца от начала из-за развития острого почечного повреждения (стадия I по pRIFLE).

В зарубежной литературе развитие нефротоксичности описано в 30-50% случаев уже ко 2 году терапии [63, 66, 77, 104]. После повторного проведения

нефробиопсии через 24 месяца от начала приема циклоспорина А Fujinaga описал признаки ЦсА-индуцированной нефротоксичности у 42% детей [63]. Близкие результаты представлены Hamasaki и Kengne-Wafo: признаки нефротоксичности определялись у 31-36% пациентов [77, 104]. Выявленная нами высокая частота развития нефротоксичности подтверждает необходимость обязательного проведения повторной нефробиопсии через 3 года от начала терапии ЦсА

Вопрос длительности безопасной терапии ЦсА по сей день остается предметом дискуссий. Во избежание развития нефротоксичности большинство нефрологов рекомендуют не превышать курс терапии более 3 лет [63, 77, 89, 124, 136, 153, 160]. Это в свою очередь требует пересмотра тактики ведения пациентов через 3 года от начала терапии с переводом на прием ММФ. В случае отсутствия стероидсберегающего эффекта последнего, как вытекает из результатов нашего исследования, необходимо выполнение повторной нефробиопсии для решения вопроса об обратном переводе на прием циклоспорина А.

Преодоление стероидной зависимости в условиях приема ЦсА позволило полностью купировать все признаки стероидной токсичности у 35% детей. Получено статистически достоверное улучшение показателей роста, уменьшение количества пациентов с избыточной массой тела и ожирением. У 21,6% пациентов сохранялась задержка роста, у 40,5% – артериальная гипертензия, у 51,3% – заднекапсулярная катаракта. Схожие результаты получены на этапе терапии микофенолата мофетилом. Признаки стероидной токсичности отсутствовали у 58,3% пациентов, в то время как у 32% пациентов сохранялась задержка роста, у 48% артериальная гипертензия, еще у 20% пациентов определялись признаки заднекапсулярной катаракты. В группе М суммарно у 50% детей отсутствовали анализируемые нами осложнения, получено статистическое улучшение роста, тенденция к нормализации массы тела. Среди остальных пациентов, у 16,6% сохранялась задержка роста, у 41,6% – артериальная гипертензия, еще у 25% пациентов визуализировалась заднекапсулярная катаракта.

При анализе данных в ходе нашего исследования серьезных осложнений в условиях приема микофенолата мофетила выявлено не было. У 4% детей в подгруппе С2 определялась лейкопения, потребовавшая снижения дозы препарата. В группе М ни у одного ребенка изменений в гемограмме зафиксировано не было. Еще у одного пациента в подгруппе С2 была диагностирована алопеция, в связи с чем терапия была прервана. Диспепсические явления в виде тошноты, рвоты, диареи в анализированных историях болезни не описаны, однако по данным эзофагогастродуоденоскопии статистичесик достоверно увеличилось количество пациентов с гастродуоденитами различной степени выраженности (p=0,034 в группе М и p=0,046 в подгруппе С2). Таким образом, нами установлен высокий профиль безопасности микофенолата мофетила, в то время как терапия циклоспорином А осложнилась развитием острого почечного повреждения у 2 детей (2,7%) и стойкой азотемией у 10 детей (13%), потребовавшей смены терапии на микофенолата мофетил.

Проанализированные данные проведенных ранее исследований не выявили серьезных осложнений в условиях приема ММФ. В основном нежелательные побочные эффекты имели транзиторный характер. Регистрировались желудочно-кишечные нарушения в виде анорексии, боли в животе, тошноты, диареи, запоров [5, 16, 50, 61, 78, 130], транзиторное повышение печеночных ферментов [16, 152], респираторные вирусные инфекции [5, 78], гематологические изменения в виде транзиторной лейкопении, лимфопении, анемии [16, 71, 80, 112, 152], кожные проявления в виде сыпи, экземы [50], рецидивы герпес-вирусной инфекции [5, 130]. У небольшого количества пациентов сообщается о развитии артралгии, тремора, кашля, диспноэ, тахикардии, алопеции [78]. У одного пациента описано развитие гепатита А, еще у одного – контагиозного моллюска [5], кандидозного стоматита [130]. У одного ребенка было описано развитие острого почечного повреждения [164].

Исходя из полученных данных следует, что эффективность циклоспорина А и микофенолата мофетила в качестве терапии первой линии среди пациентов,

преодолевших стероидную зависимость, одинакова вне зависимости от изначальных пороговых доз ГКС, на которых развивались рецидивы. Так, в подгруппе С1 у пациентов, демонстрировавших зависимость от высоких доз ГКС, стероидная зависимость была преодолена у 81,5% детей. Пациентам, рецидивировавшим при снижении дозы преднизолона до средних значений, гормональная терапия была отменена у 85,7%, а у зависимых от низких доз – у 83,3%. Среди пациентов, рецидивировавших в течение первых двух недель после отмены преднизолона, стероидную зависимость преодолели 90%. В группе М среди пациентов, демонстрировавших зависимость от высоких доз ГКС, стероидная терапия была отменена у всех детей. У 75%пациентов, зависимых изначально от средних доз ГКС и также у 75%, зависимых от низких доз ГКС, стероидная терапия была прервана. Все дети, рецидивировавшие в течение первых 2 недель после отмены ГКС, преодолели стероидную зависимость.

Таким образом, суммируя результаты нашего исследования, можно сделать вывод о равнозначной эффективности циклоспорина А и микофенолата мофетила в качестве терапии первой линии у детей со стероидзависимым нефротическим синдромом на основании схожей средней длительности ремиссии болезни, длительности ремиссии до первого рецидива, изменения годовой глюкокортикостероидной терапии, снижения частоты рецидивов в год и купированию признаков стероидной токсичности. Микофенолата мофетил продемонстрировал высокий профиль безопасности, в то время как терапия циклоспорином А осложнилась развитием острого почечного повреждения или стойкой азотемией у 15,7 % детей, что потребовало смены терапии на микофенолата мофетил. Установленная нами высокая частота развития нефротоксичности требует пересмотра тактики ведения пациентов через 3 года от начала терапии с переводом на прием микофенолата мофетила. В случае отсутствия стероидсберегающего эффекта последнего целесообразно выполнение повторной нефробиопсии с целью исключения нефротоксичности и возобновления терапии циклоспорином А.

ВЫВОДЫ

1. Циклоспорин А и микофенолата мофетил являются эффективными препаратами первой линии в лечении детей со стероидзависимым нефротическим синдромом, при этом стойкая ремиссия болезни с отменой глюкокортикостероидов наблюдается у более чем 80% пациентов.

2. Циклоспорин А и микофенолата мофетил продемонстрировали схожий стероидсберегающий эффект в виде снижения годовой стероидной нагрузки более чем в три раза, частоты рецидивов в год в два раза. Длительность ремиссии болезни до первого рецидива и средняя длительность ремиссии нефротического синдрома после отмены глюкокортикостероидов за весь период проводимой терапии статистически значимо одинаковы в обеих группах.

3. Эффективность циклоспорина А и микофенолата мофетила у пациентов, сохранивших ремиссию после отмены преднизолона, одинакова вне зависимости от изначальных пороговых доз ГКС.

4. Микофенолата мофетил продемонстрировал высокую эффективность в качестве иммуносупрессивной терапии второй линии при переходе с терапии циклоспорином А. Отмена глюкокортикостероидной терапии с последующей стойкой ремиссией болезни наблюдалась у 84% детей.

5. Микофенолата мофетил продемонстрировал высокий профиль безопасности, в то время как терапия циклоспорином А осложнилась развитием острого почечного повреждения или стойкой азотемией у 15,7% детей, что потребовало смены терапии на микофенолата мофетил.

6. Схожий с циклоспорином А стероидсберегающий эффект микофенолата мофетила позволяет рекомендовать его в качестве иммуносупрессивной терапии первой линии у детей с стероидзависимым нефротическим синдромом.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Сопоставимая с циклоспорином А эффективность микофенолата мофетила позволяет рекомендовать его в качестве иммуносупрессивной терапии первой линии у детей со стероидзависимым нефротическим синдромом вне зависимости от возраста дебюта болезни, длительности болезни до начала альтернативной иммуносупрессивной терапии первой линии, изначальных пороговых доз глюкокортикостероидов, на которых развивались рецидивы, выраженности признаков стероидной токсичности.
2. Необходим пересмотр тактики ведения пациентов через 2-3 года от начала терапии циклоспорином А с переводом на прием микофенолата мофетила ввиду тенденции к снижению его эффективности и высокого риска реализации нефротоксичности. В случае недостаточного стероидсберегающего эффекта микофенолата мофетила, целесообразно проведение повторной нефробиопсии с целью исключения нефротоксичности и возобновления терапии циклоспорином А.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Вашурина Т.В., Зробок О.И., Комарова О.В., Леонова Л.В., Семикина Е.Л., Маргиева Т.В., Мазо А.М., Дмитриенко С.В., Вознесенская Т.В., Ананьин П.В., Сергеева Т.В., Цыгин А.Н. Применение ритуксимаба при стероидзависимом нефротическом синдроме у детей. Нефрология и диализ. 2016; 18 (1):50-61
2. Клинические рекомендации союза педиатров России «Нефротический синдром у детей», 2016
3. Настаушева Т.Л., Жданова О.А., Батищева Г.А., Звягина Т.Г. Безопасность длительной глюкокортикостероидной терапии у детей с нефротическим синдромом. Педиатрическая фармакология. 2017; 14(3): 165–172. https://doi.org/10.15690/pf.v14i3.1740
4. Настаушева Т.Л, Швырев А.П, Кулакова Е.Н. Стахурлова Л.И., Звягина Т.Г., Луканкина Л.Н. Результаты эпидемиологического исследования нефротического синдрома у детей по данным регионального регистра больных. Нефрология и диализ. 2010; 12(2): 90-95
5. Afzal K., Bagga A., Menon S., Hari P., Jordan S. Treatment with mycophenolate mofetil and prednisolone for steroid-dependent nephrotic syndrome. Pediatric Nephrology. 2007; 22 (12):2059–2065. https://doi.org/10.1007/s00467-007-0617-9
6. Ahn Y., Kim S., Han K., Choi H., Cho H., Lee J., Shin J., Cho M., Lee J., Park Y., Ha S., Cheong H., Kim S., Lee S., Kang H. Efficacy and safety of rituximab in childhood-onset, difficult-to-treat nephrotic syndrome: a multicenter open-label trial in Korea. Medicine. 2018; 97(46): e13157. https://doi.org/ 10.1097/MD.0000000000013157
7. Al-Asadi A., Abdulmohimin N., Shatha H. Serum Tumor Necrosis Factor-Alpha (TNF-α) Levels in Children with Nephrotic Syndrome and Its Correlation with Biochemical Parameters. International Journal of Current Microbiology and

Applied Sciences. 2018; 7(09):3464-3470. https://doi.org/10.20546/ijcmas.2018.709.429

8. Alhassan A., Mohamed W., Alhaymed M., Saudi J. Patterns of childhood nephrotic syndrome in Aljouf region, Saudi Arabia. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2013; 24 (5):1050-4. https://doi.org/10.4103/1319-2442.118096
9. Aljebab F., Choonara I., Conroy S. Systematic review of the toxicity of long-course oral corticosteroids in children. PLoS One. 2017; 12 (1):e0170259. https://doi.org/10.1371/journal. pone.0170259
10. lshami A., Roshan A., Catapang M., Jöbsis J., Kwok T., Polderman N., Sibley J., Sibley M., Mammen C., Matsell D. Indications for kidney biopsy in idiopathic childhood nephrotic syndrome. Pediatric Nephrology. 2017; 32 (10):1897-1905. https://doi.org/10.1007/s00467-017-3687-3
11. Aramburu J., Heitman J., Crabtree G. Calcineurin: a central controller of signalling in eukaryotes. EMBO Rep. 2004; 5 (4):343–8. https://doi.org/10.1038/sj.embor.7400133
12. Avner E., Harmon W., Niaudet P., Yoshikawa N. et al. Idiopathic Nephrotic Syndrome in Children: Clinical Aspects. Pediatric Nephrology, 7th Ed., Berlin, Springer, 2016, p. 839-882
13. Azib S., Macher M., Kwon T., Dechartres A., Alberti C., Loirat C., Deschenes G., Baudouin V. Cyclophosphamide in steroid-dependent nephrotic syndrome. Pediatric Nephrology. 2011; 26 (6):927–932. https://doi.org/10.1007/s00467-011-1830-0
14. Bagga A., Hari P., Moudgil A., Jordan S. Mycophenolate mofetil and prednisolone therapy in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. American Journal of Kidney Diseases. 2003; 42 (6):1114-20. https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2003.08.011
15. Bakkali L., Pereira R., Kuik D., Ket J. Nephrotic syndrome in The Netherlands: a population-based cohort study and a review of the literature. Pediatric Nephrology. 2011; 26 (8):1241-6. https://doi.org/10.1007/s00467-011-1851-8

16. Banerjee S., Pahari A., Sengupta J., Patnaik S. Outcome of severe steroid-dependent nephrotic syndrome treated with mycophenolate mofetil. Pediatric Nephrology. 2013; 28 (1):93-7. https://doi.org/10.1007/s00467-012-2278-6
17. Banh T., Hussain-Shamsy N., Patel V., Vasilevska-Ristovska J., Borges K., Sibbald C., Lipszyc D., Brooke J., Geary D., Langlois V., Reddon M., Pearl R., Levin L., Piekut M., Licht C., Radhakrishnan S., Aitken-Menezes K., Harvey E., Hebert D., Piscione T., Parekh R. Ethnic Differences in Incidence and Outcomes of Childhood Nephrotic Syndrome. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2016; 11(10): 1760–1768. https://doi.org/10.2215/CJN.00380116
18. Basu B. Compare Efficacy and Safety of Repeated Courses of Rituximab to That of Maintenance Mycophenolate Mofetil Following Single Course of Rituximab Among Children With Steroid Dependent Nephrotic Syndrome. RITURNS II. Clinical Trials Registry Identifier: NCT03899103
19. Basu B. Ofatumumab for rituximab-resistant nephrotic syndrome. The New England Journal of Medicine. 2014; 370 (13):1268-70. https://doi.org/10.1056/NEJMc1308488
20. Basu, B., Babu, B., Mahapatra T. Long-term efficacy and safety of common steroid-sparing agents in idiopathic nephrotic children. Clinical and Experimental Nephrology. 2017; 21(1):143-151. https://doi.org/10.1007/s10157-016-1266-8.
21. Basu B., Sander A., Preussler S., Sinha M. et al. Long-term efficacy of rituximab & MMF maintenance - therapy in childhood SDNS. Pediatric Nephrology. 2019; 34:1821–2260. https://doi.org/10.1007/s00467-019-04325-4
22. Basu B., Sander A., Roy B., Preussler S., Barua S., Mahapatra S., Schaefer F. Efficacy of rituximab vs tacrolimus in pediatric corticosteroid-dependent nephrotic syndrome: a randomized clinical trial. JAMA Pediatrics. 2018; 172 (8):757–64. https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2018.1323
23. Baudouin V., Alberti C., Lapeyraque A-L., Bensman A., Andre J-L., Broux F., Caillies M., Decramer S., Niaudet P., Deschenes G., Jacqz-Aigrain E., Loirtan C.

Mycophenolate mofetil for steroid-dependent nephrotic syndrome: a phase II Bayesian trial. Pediatric Nephrology. 2012; 27(3):389-96. https://doi.org/10.1007/s00467-011-2006-7

24. Benz K., Dötsch J., Rascher W., Stachel D. Change of the course of steroid-dependent nephrotic syndrome after rituximab therapy. Pediatric Nephrology. 2004;19 (7):794-7. https://doi.org/10.1007/s00467-004-1434-z
25. Berkane M, Adarmouch L, Amine M., Bourrahouat A., Sab I., Sbini M. Cyclophosphamide in idiopathic nephrotic syndrome: Outcome and outlook. Journal of Nephrology & Therapeutics. 2018;14(2):85-90. https://doi.org/10.1016/j.nephro.2017.03.004
26. Bertelli R., Trivelli A., Magnasco A., Cioni M., Bodria M., Carrea A., Montobbio G., Barbano G., Ghiggeri G. Failure of regulation results in an amplified oxidation burst by neutrophils in children with primary nephrotic syndrome. Clinical and Experimental Immunology. 2010; 161 (1):151–8. https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2010.04160.x
27. Bonanni A., Calatroni M., D'alessandro M., Signa S., Bertelli E., Cioni M., Biassoni R., Caridi G., Ingrasciotta G., Bertelli R., Donato A., Bruschi M., Canepa A., Piaggio G., Ravani P., Ghiggeri G. Adverse events linked with the use of chimeric and humanized anti-CD20 antibodies in children with idiopathic nephrotic syndrome. British Journal of Clinical Pharmacology. 2018; 84(6):1238–1249. https://doi.org/10.1111/bcp.13548
28. Bonanni A., Rossi R., Murtas C., Ghiggeri G. Low-dose ofatumumab for rituximab-resistant nephrotic syndrome. BMJ Case Reports. 2015: bcr2015210208. https://doi.org/10.1136/bcr-2015-210208
29. Boren E., Cheema G., Naguwa S., Ansari A., Gershwin E. The emergence of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) in rheumatic diseases. Journal of autoimmunity. 2008; 30(1-2):90-98. https://doi.org/10.1016/j.jaut.2007.11.013

30. British Association for Paediatric Nephrology. Levamisole for corticosteroid-dependent nephrotic syndrome in childhood. Lancet. 1991; 337 (8757): 1555–1557. https://doi.org/10.1016/0140-6736(91)93257-A
31. Cain D., Cidlowski J. Immune regulation by glucocorticoids. Nature Reviews Immunology. 2017;17 (4):233-247. https://doi.org/10.1038/nri.2017.1
32. Cameron J. The nephrotic syndrome and its complications. American Journal of Kidney Diseases. 1987; 10 (3): 157–171. https://doi.org/10.1016/S0272-6386(87)80170-1
33. Cammas B., Harambat J., Bertholet-Thomas A., Bouissou F., Morin D., Guigonis V., Bendeddouche S., Afroukh-Hacini N., Cochat P., Llanas B., Decramer S., Ranchin B. Long-term effects of cyclophosphamide therapy in steroid-dependent or frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome. Nephrology Dialysis Transplantation. 2011; 26 (1):178–184. https://doi.org/10.1093/ndt/gfq405
34. Cara-Fuentes G., Wasserfall C., Wang H., Johnson R., Garin E. Minimal change disease: a dysregulation of the podocyte CD80-CTLA-4 axis? Pediatric Nephrology. 2014; 29 (12):2333–40. https://doi.org/10.1007/s00467-014-2874-8
35. Cara-Fuentes G , Wei C, Segarra A, Ishimoto T., Rivard C., Johnson R., Reise J., Garin E. CD80 and suPAR in patients with minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis: diagnostic and pathogenic significance. Pediatric Nephrology. 2014; 29 (8):1363–1371. https://doi.org/0.1007/s00467-013-2679-1
36. Cascio M, Jen K. Cocaine/levamisole-associated autoimmune syndrome: a disease of neutrophil-mediated autoimmunity. Current Opinion in Hematology. 2018; 25(1):29-36. https://doi.org/10.1097/MOH.0000000000000393
37. Cattran D., Feehally J., Cook H., Liu Z., Fervenza F., Mezzano S., Floege J., Nachman P., Gipson D., Praga M., Glassock, R., Radhakrishnan J., Hodson E., Rovin B., Jha V., Troyanov S., Li P., Wetzels J. Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. Kidney Int Suppl. 2012; 2 (2):139–274. https://doi.org/10.1038/kisup. 2012.9

38. Cavallasca J., Costa C., Maliandi M., Contini L., Fernandez de Carrera E., Musuruana J. Severe infections in patients with autoimmune diseases treated with cyclophosphamide. Reumatología Clínica. 2015; 11(4):221-3. https://doi.org/10.1016/j.reuma.2014.09.003
39. Chan E., Webb H., Yu E., Ghiggeri G., Kemper M., Lap-Tak Ma A., Yamamura T., Sinha A., Bagga A., Hogan J., Dossier C., Vivarelli M., Liu I., Kamei K., Ishikura K., Saini P., Tullus K. Both the rituximab dose and maintenance immunosuppression in steroid-dependent/frequently relapsing nephrotic syndrome have important effects on outcomes. Kidney International. 2020; 97(2):393-401. https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.09.033
40. Chanchlani R., Parekh R. Ethnic Differences in Childhood Nephrotic Syndrome. Front Pediatr. 2016; 4: 39. https://doi.org/10.3389/fped.2016.00039
41. Chang J., Tsai H., Yang L. Epidemiology and predictors of end-stage renal disease in Taiwanese children with idiopathic nephrotic syndrome. Epidemiology. 2012; 22 (6):517-22. https://doi.org/10.2188/jea.JE20120033
42. Chaudhuri A., Kambham N., Sutherland S., Grimm P., Alexander S., Concepcion W., Sarwal M., Wong C. Rituximab treatment for recurrence of nephrotic syndrome in a pediatric patient after renal transplantation for congenital nephrotic syndrome of Finnish type. Pediatr Transpl. 2012; 16 (5): E183–7. https://doi.org/10.1111/j.1399-3046.2011.01519.x
43. Chaumais M-C., Garnier A., Chalard F., Dauger S., Jacqz-Agrain E., Deschênes G. Fatal pulmonary fibrosis after rituximab administration. Pediatric nephrology. 2009; 24 (9):1753-1755. https://doi.org/ 10.1007/s00467-009-1195-9
44. Chiu J., McLaine N., Drummond N. A controlled prospective study of cyclophosphamide in relapsing, corticosteroid-responsive, minimal-lesion nephrotic syndrome in childhood. The Journal of Pediatrics. 1973, 82 (4): 607-613. https://doi.org/10.1016/S0022-3476(73)80585-2
45. Clement L., Avila-Casado C., Mace C., Soria E., bakker W., Kersten S., Chugh S. Podocyte-secreted angiopoietin-like-4 mediates proteinuria in glucocorticoid-

sensitive nephrotic syndrome. Nat Med. 2011; 17 (1):117–22. https://doi.org/10.1038/nm.2261

46. Colucci M., Carsetti R., Cascioli S., Casiraghi F., Perna A., Rava L., Ruggiero B., Emma F., Vivarelli M. B cell reconstitution after rituximab treatment in idiopathic nephrotic syndrome. J Am Soc Nephrol. 2016; 27 (6):1811–22. https://doi.org/10.1681/ASN.2015050523
47. Dehoux L., Hogan J., Dossier C., Fila M., Niel O., Maisin A., Macher M-A., Kwon T., Baudouin V., Deschênes G. Mycophenolate mofetil in steroid-dependent idiopathic nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol. 2016; 31 (11):2095-101. https://doi.org/10.1007/s00467-016-3400-y
48. Delbet J., Leclerc G., Ulinski T. Idiopathic nephrotic syndrome and rituximab: may we predict circulating B lymphocytes recovery? Pediatr Nephrol. 2018; 34 (3):529–32. https://doi.org/10.1007/s00467-018-4139-4
49. Deschênes G., Vivarelli M., Peruzzi L. Variability of diagnostic criteria and treatment of idiopathic nephrotic syndrome across European countries. Eur J Pediatr. 2017; 176 (5):647–654. https://doi.org/10.1007/s00431-017-2891-2
50. Dorresteijn E., Holthe K., Levtchenko E., Nauta J., Hop W., van der Heijden A. Mycophenolate mofetil versus cyclosporine for remission maintenance in nephrotic syndrome. Pediatric Nephrology. 2008; 23 (11): 2013–2020. https://doi.org/10.1007/s00467-008-0899-6
51. Dossier C., Lapidus N., Bayer F., Sellier-Leclerc A-L., Boyer O., de Pontual L., May A., Nathanson S., Orzechowski C., Simon T., Carrat F., Deschênes G. Epidemiology of idiopathic nephrotic syndrome in children: endemic or epidemic? Pediatr Nephrol. 2016; 31 (12):2299–2308. https://doi.org/10.1007/s00467-016-3509-z
52. Ehrich J., Brodehl J. Long versus standard prednisone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. Eur J Pediatr. 1993;152 (4): 357–61. https://doi.org/10.1007/BF01956754

53. Ekambaram S., Mahalingam V., Nageswaran P., Udani A., Geminiganesan S., Priyadarshini S. Efficacy of levamisole in children with frequently relapsing and steroid-dependent nephrotic syndrome. Indian Pediatr. 2014; 51 (5):371–373. https://doi.org/10.1007/s13312-014-0419-7
54. Elmas A., Tabel Y., Elmas N. Short- and long-term efficacy of levamisole in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. Int Urol Nephrol. 2013; 45 (4):1047–1055. https://doi.org/10.1007/s11255-012-0241-x
55. Farid F., Baky A., Fawzy M., Mostafa R. Study of Circulating Vascular Endothelial Growth Factor in Nephrotic Children. EC Paediatrics. 2019; 8 (1):30-37.
56. Faul C., Donnelly M., Merscher-Gomez S., Chang Y., Franz S., Delfgaauw J., Chang J-M., Choi H., Campbell K., Kim K., Reiser J., Mundel P. The actin cytoskeleton of kidney podocytes is a direct target of the antiproteinuric effect of cyclosporine A. Nat Med. 2008;14 (9):931-8. https://doi.org/10.1038/nm.1857
57. Feber J., Matrafi J., Farhadi E., Vaillancourt R., Wolfish N. Prednisone dosing per body weight or body surface area in children with nephrotic syndrome: is it equivalent? Pediatr Nephrol. 2009; 24 (5):1027–31. https://doi.org/10.1007/s00467-008-1089-2
58. Ferrara G., Petrillo M-G., Giani T., Marrani E., Filippeschi C., Oranges T., Simonini G., Cimaz R. Clinical Use and Molecular Action of Corticosteroids in the Pediatric Age. Int J Mol Sci. 2019; 20 (2):444. https://doi.org/10.3390/ijms20020444
59. Fornoni A., Sageshima J., Wei C., Merscher-Gomez S., Aguillon-Prada R., Jauregui A., Li J., Mattiazzi A., Ciancio G., Chen L., Zilleruelo G., Abitbol C., Chandar J., Seeherunvong W., Ricordi C., Ikehata M., Rastaldi M., Reiser J., Burke G. Rituximab targets podocytes in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. Sci Transl Med. 2011; 3 (85):85ra46. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3002231

60. Franke I., Aydin M., Lopez C.E.L., Kurylowicz L., Ganschow R., Lentze M., Born M. The incidence of the nephrotic syndrome in childhood in Germany. Clin Exp Nephrol. 2018; 22 (1):126–32. https://doi.org/10.1007/s10157-017-1433-6
61. Fujinaga S., Hirano D., Nishino T. Long-term outcome of Japanese children with complicated minimal change nephrotic syndrome treated with mycophenolate mofetil after cyclosporine. Pediatric Nephrology. 2019; 34 (11):2417–2421. https://doi.org/10.1007/s00467-019-04339-y
62. Fujinaga S., Hirano D., Nishizaki N., Kamei K., Ito S., Ohtomo Y., Shimizu T., Kaneko K. Single infusion of RTX for persistent steroid-dependent minimal-change nephrotic syndrome after long-term cyclosporine. Pediatr Nephrol. 2010; 25 (3): 539-44. https://doi.org/10.1007/s00467-009-1377-5
63. Fujinaga S., Kaneko K., Muto T., Ohtomo Y., Murakami H., Yamashiro Y. Independent risk factors for chronic cyclosporine induced nephropathy in children with nephrotic syndrome. Arch Dis Child. 2006; 91 (8):666–670. https://doi.org/10.1136/adc.2005.080960
64. Fujinaga S., Nishino T., Endo S., Umeda C., Watanabe Y., Nakagawa M. Unfavorable impact of anti-rituximab antibodies on clinical outcomes in children with complicated steroid-dependent nephrotic syndrome. Pediatric Nephrology. 2020; 35 (10):2003-2008. https://doi.org/10.1007/s00467-020-04629-w
65. Fujinaga S., Nishino T., Umeda C., Tomii Y., Watanabe Y., Sakuraya K. Long-term outcomes after early treatment with rituximab for Japanese children with cyclosporine- and steroid-resistant nephrotic syndrome. Pediatric nephrology. 2019; 34 (2):353-357. https://doi.org/776 10.1007/s00467-018-4145-6
66. Fujinaga, S., Ohtomo, Y., Umino, Takemoto M., Shimizu T., Yamashiro Y., Kaneko K. A prospective study on the use of mycophenolate mofetil in children with cyclosporine-dependent nephrotic syndrome. Pediatric Nephrology. 2007; 22 (1): 71–76. https://doi.org/10.1007/s00467-006-0294-0

67. Fujinaga S, Sakuraya K. Single infusion of low-dose ofatumumab in a child with complicated nephrotic syndrome with anti-rituximab antibodies. Pediatr Nephrol. 2018; 33 (3):527–528. https://doi.org/10.1007/s00467-017-3866-2
68. Fujinaga S., Sakuraya K., Yamada A., Urushihara Y., Ohtomo Y., Shimizu T. Positive role of rituximab in switching from cyclosporine to mycophenolate mofetil for children with high-dose steroid-dependent nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol. 2015; 30 (4):687-91. https://doi.org/10.1007/s00467-014-3034-x
69. Fujinaga S., Someya T., Watanabe T., Ito A., Ohtomo Y., Shimizu T., Kaneko K. Cyclosporine versus mycophenolate mofetil for maintenance of remission of steroid-dependent nephrotic syndrome after a single infusion of rituximab. Eur J Pediatr. 2013; 172 (4):513–518. https://doi.org/10.1007/s00431-012-1913-3
70. Garin E., Reiser J., Cara-Fuentes G., Wei c., Matar d., Wang h., alachkar N., Johnson R. Case series: CTLA4-IgG1 therapy in minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis. Pediatr Nephrol. 2015; 30 (3):469–477. https://doi.org/10.1007/s00467-014-2957-6
71. Gellermann J., Querfeld U. Frequently relapsing nephrotic syndrome: treatment with mycophenolate mofetil. Pediatric Nephrology. 2004; 19 (1):101-4. https://doi.org/10.1007/s00467-003-1300-4
72. Gellermann J., Weber L., Pape L., Tönshoff B., Hoyer P., Querfeld U. Mycophenolate Mofetil versus Cyclosporin A in Children with Frequently Relapsing Nephrotic Syndrome. J Am Soc Nephrol. 2013; 24 (10):1689–1697. https://doi.org/10.1681/ASN.2012121200
73. Ghobadi E., Moloudizagari M., Asghari M., Abdollahi M. The mechanisms of cyclophosphamide-induced testicular toxicity and the protective agents. Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology. 2017; 13 (5): 525-536. https://doi.org/10.1080/17425255.2017.1277205
74. Gruppen M.; Bouts A.; Jansen-van der Weide M., Merkus M., Zurowska A., Maternik M., Massella L., Emma F., Niaudet P., Cornelisse E., Schurmans T., Raes A., van de Walle J., van Dyck M., Gulati A., Bagga A., Davin J-C.A

randomized clinical trial indicates that levamisole increases the time to relapse in children with steroid-sensitive idiopathic nephrotic syndrome. Kidney Int. 2018; 93(2):510-518. https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.08.011. Epub 2017 Oct 18

75. Groupes d'experts du PNDS. Syndrome Néphrotique Idiopathique de l'Enfant. Protocole national de disgnostic et de soins pour une maladie rare. France: Haute Autorité de Santé. 2016.

76. Hahn D., Koh Y., Farquhar J. Efficacy of two versus four doses of rituximab for childhood nephrotic syndrome. Nephrol Dial Transpl. 2018; 33(1):i306. https://doi.org/10.1093/ndt/gfy104.FP773

77. Hamasaki Y., Komaki F., Ishikura K., Hamada R., Sakai T., Hataya H., Ogata K., Ando T., Honda M. Nephrotoxicity in children with frequently relapsing nephrotic syndrome receiving long-term cyclosporine treatment. Pediatr Nephrol. 2017; 32 (8): 1383-1390. https://doi.org/10.1007/s00467-017-3641-4

78. Hettiarachchi H., Raja M., Karunadasa U., Thalgahagoda R. Efficacy and side effects of mycophenolate mofetil therapy in children with steroid dependent nephrotic syndrome in a tertiary paediatric nephrology centre in Sri Lanka. Sri Lanka Journal of Child Health. 2018; 48 (1): 53-58. http://doi.org/10.4038/sljch.v48i1.8652

79. Hodson E., Hahn D., Craig J. Corticosteroids for the initial episode of steroid sensitive nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol. 2015; 30 (7):1043-46. http://doi.org/10.1007/s00467-015-3106-6

80. Hogg R., Fitzgibbons L., Bruick J., Bunke M., Ault B., Baqi N., Trachtman H., Swinford R. Mycophenolate Mofetil in Children with Frequently Relapsing Nephrotic Syndrome: A Report from the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. CJASN. 2006; 1 (6):1173-1178. https://doi.org/10.2215/CJN.00550206

81. Hogan J., Dossier C., Kwon T., Macher M., Maisin A., Couderc A., Niel O., Baudouin V., Deschênes G. Effect of different rituximab regimens on B cell depletion and time to relapse in children with steroid-dependent nephrotic

syndrome. Pediatric Nephrol. 2019; 34 (2):253–9. https://doi.org/10.1007/s00467-018-4052-x

82. Horebeek I., Knops N., Dyck M., Levtchenko E., Mekahli D. Rituximab in children with steroid-dependent nephrotic syndrome: experience of a tertiary center and review of the literature. Acta Clinica Belgica. 2017; 72 (3): 147-155. https://doi.org/10.1080/17843286.2016.1208955
83. Horinouchi T., Sako M., Nakanishi K., Ishikura K., Ito S., Nakamura H., Oba M.S., Nozu K., Iijima K. Study protocol: mycophenolate mofetil as maintenance therapy after rituximab treatment for childhood-onset, complicated, frequently-relapsing nephrotic syndrome or steroid-dependent nephrotic syndrome: a multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled trial (JSKDC07). BMC nephrol. 2018; 19 (1):302. https://doi.org/10.1186/s12882-018-1099-7
84. Hussain N., Zello J., Vasilevska-Ritovska J., Banh T., Patel V., Patel P., Battiston C., Hebert D., Licht C., Piscione T., Parekh R. The rationale and design of Insight into Nephrotic Syndrome: Investigating Genes, Health and Therapeutics (INSIGHT): a prospective cohort study of childhood nephrotic syndrome. BMC Nephrology. 2013; 14:25. https://doi.org/10.1186/1471-2369-14-25
85. Iijima K., Sako M., Nozu K. Mori R., Tuchida N., Kamei K., Miura K., Aya K., Nakanishi K., Ohtomo Y., Takahashi S., Tanaka R., Kaito H., Nakamura H., Ishikura K., Ito S., Ohashi Y. Rituximab for childhood-onset, complicated, frequent relapsing nephrotic syndrome or steroid-dependent nephrotic syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Lancet. 2014; 384(9950):1273-81. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60541-9
86. Iijima K., Sako M., Oba M., Ito S., Hataya H., Tanaka R., Ohwada Y., Kamei K., Ishikura K., Yata N., Nozu K., Honda M., Nakamura H., Nagata M., Ohashi Y., Nakanishi K., Yoshikawa N. Cyclosporine C2 Monitoring for the Treatment of Frequently Relapsing Nephrotic Syndrome in Children: A Multicenter Randomized Phase II Trial. Clin J Am Soc Nephrol. 2014; 9(2): 271–278. https://doi.org/10.2215/CJN.13071212

87. 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 International. 2008; 73(10):1167-73. https://doi.org/10.1038/ki.2008.2
88. Ishikura K., Yoshikawa N., Nakazato H., Sasaki S., Nakanishi K., Matsuyama T., Ito S., Hamasaki Y., Yata N., Ando T., Iijima K., Honda M. Morbidity in children with frequently relapsing nephrosis: 10-year follow-up of a randomized controlled trial. Pediatr Nephrol. 2015; 30 (3):459–468. https://doi.org/10.1007/s00467-014-2955-8
89. 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. https://doi.org/10.2215/CJN.00110112
90. Isom R., Shoor S., Higgins J., Cara-Fuentes G., Johnson R. Abatacept in Steroid-Dependent Minimal Change Disease and CD80-uria. Kidney Int Rep. 2019; 4 (9): 1349–1353. https://doi.org/10.1016/j.ekir.2019.05.1155
91. Ito S., Kamei K., Ogura M., Udagawa T., Fujinaga S., Saito M., Sako M., Iijima K. Survey of rituximab treatment for childhood-onset refractory nephrotic syndrome. Pediatr. Nephrol. 2013; 28 (2): 257-264. https://doi.org/1007/s00467-012-2319-1
92. Jayaweera A., Abeyagunawardena A. Effectiveness and safety of cyclosporin A therapy in steroid dependent nephrotic syndrome in childhood. Sri Lanka Journal of Child Health. 2012; 41(4):171–175. http://doi.org/10.4038/sljch.v41i4.4978
93. Jefferson A. Complications of Immunosuppression in Glomerular Disease. CJASN. 2018; 13 (8):1264-1275. https://doi.org/10.2215/CJN.01920218
94. Jellouli M., Fitouhi S., Abidi K., Hammi Y., Naija O., Zarrouk C., Gargah T. Le mycophenolate mofétil dans le traitement du syndrome néphrotique corticodépendant de l'enfant. La tunisie Medicale. 2016; 94 (03): 221-225.

95. Kallash M., Smoyer W., Mahan J. Rituximab in the Management of Pediatric Nephrotic Syndrome. Front. Pediatr. 2019; 10 (7):178. https://doi.org/10.3389/fped.2019.00178
96. Kamei K., Ogura M., Sato M., Sako M, Iijima K., Ito S. Risk factors for relapse and long-term outcome in steroid-dependent nephrotic syndrome treated with rituximab. Pediatric Nephrology. 2016; 31 (1):89-95. https://doi.org/10.1007/s00467-015-3197-0
97. Kamei K., Ogura M., Sato M., Ito S., Ishikura K. Infusion reactions associated with rituximab treatment for childhood-onset complicated nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol. 2018; 33 (6):1013–1018. https://doi.org/10.1007/s00467-018-3900-z
98. Kamei K., Takahashi M., Fuyama M., Saida K., Machida H., Sato M., Ogura M., Ito S. Rituximab-associated agranulocytosis in children with refractory idiopathic nephrotic syndrome: case series and review of literature. Nephrology Dialysis Transplantation. 2014; 30 (1):91-96. https://doi.org/10.1093/ndt/gfu258
99. Kanai T., Shiraishi H., Yamagata T., Ito T., Odaka J., Saito T. Aoyagi J., Momoi M. Elevated serum interleukin-7 level in idiopathic steroid-sensitive nephrotic syndrome. Pediatr Int. 2011; 53 (6):906–9. https://doi.org/10.1111/j.1442-200X.2011.03380.x
100. Kari J., Montini G., Bockenhauer D., Brennan E., Rees L., Trompeter R., Tullus K., Hoff W., Waters A., Ashton E., Lench N., Sebire N., Marks S. Clinico-pathological correlations of congenital and infantile nephrotic syndrome over twenty years. Pediatric Nephrology. 2014; 29 (11):2173–2180. https://doi.org/10.1007/s00467-014-2856-x
101. Kemper M., Amon O., Timmermann K., Altrogge H., Müller-Wiefel D. The treatment with levamisole of frequently recurring steroid-sensitive idiopathic nephrotic syndrome in children. Dtsch Med Wochenschr. 1998; 123 (9):239–243. https://doi.org/10.1055/s-2007-1023943

102. Kemper M., Gellermann J., Habbig S., Krmar R., Krmar R., Dittrich K., Jungraithmayr T., Pape L., Patzer L., Billing H., Weber L., Pohl M., Rosenthal K., Rosahl A., Mueller-Wiefel D., Dötsch J. Long-term follow-up after RTX for steroid-dependent idiopathic nephrotic syndrome. Nephrol Dial Transplant. 2012; 27 (5): 1910-5. https://doi.org/10.1093/ndt/gfr548

103. Kemper M., Neuhaus T. Levamisole in relapsing steroid-sensitive nephrotic syndrome: where do we stand? Kidney International. 2018; 93 (2):310–313. http://doi.org/10.1016/j.kint.2017.09.024

104. Kengne-Wafo S., Massella l., Diomedi-Camassei F., Gianviti A., Vivarelli M., Greco M., Stringini G., Emma F. Risk Factors for Cyclosporin A Nephrotoxicity in Children with Steroid-Dependant Nephrotic Syndrome. Clin J Am Soc Nephrol. 2009; 4 (9):1409–1416. http://doi.org/10.2215/CJN.01520209

105. Khemani S, Moorani K. Cyclosporine versus Cyclophosphamide in Childhood Nephrotic Syndrome. J Liaquat Uni Med Health Sci. 2016; 15 (2): 57-62.

106. Kikunaga K., Ishikura K, Terano C., Sato M., Komaki F., Hamasaki Y., Sasaki S., Iijima K., Yoshikawa N., Nakanishi K., Nakazato H., Matsuyama T., Ando t., Ito S., Honda M. High incidence of idiopathic nephrotic syndrome in East Asian children: a nationwide survey in Japan. Clinical and Experimental Nephrology. 2017; 21 (4):651-657. http://doi.org/10.1007/s10157-016-1319-z

107. Kim J., Park E., Hyun H., Cho M., Ahn Y., Choi H., Kang H., Ha I., Cheong H. Long-term repeated rituximab treatment for childhood steroid-dependent nephrotic syndrome. Kidney research and clinical practice. 2017; 36 (3): 257-263. http://doi.org/10.23876/j.krcp.2017.36.3.257

108. Kim J., Patnaik N, Chorny N, Frank R., Infante L., Sethna C. Second-Line Immunosuppressive Treatment of Childhood Nephrotic Syndrome: A Single-Center Experience. Nephron Extra. 2014; 4 (1):8–17. https://doi.org/10.1159/000357355

109. Kim S., Lim T., Song J., Kim S.et al. Effects of Rituximab Including Long-term Maintenance Therapy in Children with Nephrotic Syndrome in a Single Center of Korea. Child Kidney Dis. 2018; 22 (1): 1-6. http://doi.org/10.3339/jkspn.2018.22.1.1

110. Kimata T, Hasui M, Kino J, Kitao T., Yamanouchi S., Tsuji S., Kaneko K. Novel use of rituximab for steroid-dependent nephrotic syndrome in children. Am J Nephrol. 2013; 38 (6):483–8. https://doi.org/10.1159/000356439

111. Kuźma-Mroczkowska E., Skrzypczyk P., Pańczyk-Tomaszewska M. Levamisole therapy in children with frequently relapsing and steroid-dependent nephrotic syndrome: a single-center experience. Cent Eur J Immunol. 2016; 41(3):243-247. http://doi.org/10.5114/ceji.2016.63122

112. Larkins N., Liu I., Willis N., Craig J., Hodson E. Non-corticosteroid immunosuppressive medications for steroidsensitive nephrotic syndrome in children. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2020; 4 (4): CD002290. http://doi.org/10.1002/14651858.CD002290.pub5

113. Latta, K., von Schnakenburg C., Ehrich J. A meta-analysis of cytotoxic treatment for frequently relapsing nephrotic syndrome in children. Pediatric Nephrology. 2001; 16 (3): 271–282. http://doi.org/10:10.1007/s004670000523

114. Levin A., Otani I., Lax T., Hochberg E., Banerji A. Reactions to rituximab in an outpatient infusion center: a 5-year review. J Allergy Clin Immunol Pract. 2017; 5:107–113. http://doi.org/10.1016/j.jaip.2016.06.022

115. Lim T., Kim S., Kim S. Efficacy and Safety of Mycophenolate Mofetil in Children with Steroid Dependent Nephrotic Syndrome. Child Kidney Dis. 2015; 19 (2): 105-111. https://doi.org/10.3339/chikd.2015.19.2.105

116. Liping T., Li S., Yang H., Zou Q., Wan J., Li Q., Li Q. Efficacy and acceptability of immunosuppressive agents for pediatric frequently-relapsing and steroid-dependent nephrotic syndrome A network meta-analysis of randomized controlled trials. Medicine. 2019; 98 (22):e15927. http://doi.org/10.1097/MD.0000000000015927

117. Maas R., Deegens J., Wetzels J. Permeability factors in idiopathic nephrotic syndrome: Historical perspectives and lessons for the future. Nephrol Dial Transplant. 2014; 29 (12):2207-16. http://doi.org/10.1093/ndt/gfu355

118. Madani A, Isfahani S, Rahimzadeh N, Fereshtehnejad S., Hoseine R., Moghtaderi M., Mohseni P., Ataiee N. Effect of Levamisole in steroid-dependent nephrotic syndrome. Iran J Kidney Dis. 2010; 4 (4):292–296.

119. Maruyama K., Tomizawa S., Shimabukuro N., Fukuda T., Johshita T., Kuroume T. Effect of Supernatants Derived from T Lymphocyte Culture in Minimal Change Nephrotic Syndrome on Rat Kidney Capillaries. Nephron. 1989; 51 (1):73–76. http://doi.org/10.1159/000185246

120. Marzuillo P., Guarino S., Esposito T., Sessa A., Orsisi S., Capalbo D., del Giudice E-M., la Manna A. Rituximab-induced IgG hypogammaglobulinemia in children with nephrotic syndrome and normal pre-treatment IgG values. World J Clin Cases. 2019; 7(9):1021-1027. http://doi.org/10.12998/wjcc.v7.i9.1021

121. Maxted A., Dalrymple R., Chisholm D., McColl J., Tse Y., Christian M., Reynolds B. Low-dose rituximab is no less effective for nephrotic syndrome measured by 12-month outcome. Pediatric Nephrol. 2019; 34 (5):855–63. http://doi.org/10.1007/s00467-018-4172-3

122. Michelle N. Nephrotic Syndrome: Updates and Approaches to Treatment. Curr Treat Options Peds. 2016; 2:94–103. http://doi.org/10.1007/s40746-016-0044-x

123. Midan D., Elhelbawy N, El-Din Habib M, Ahmedy I., Noreldin R. Cytokine Gene Polymorphism in Children with Idiopathic Nephrotic Syndrome. Iran J Kidney Dis. 2017; 11 (6):414-421. PMID: 29190601

124. Mühlig A., Lee J., Kemper M., Kronbichler A., Yang J., Lee J., Shin J., Oh J. Levamisole in Children with Idiopathic Nephrotic Syndrome: Clinical Efficacy and Pathophysiological Aspects. J Clin Med. 2019; 8 (6): 860. http://doi.org/10.3390/jcm8060860

125. Nakamura M., Kanda S., Yoshioka Y., Takahashi C., Owada K., Kajiho Y., Harita Y., Oka A. Rituximab-induced serum sickness in a 6-year-old boy with steroid-dependent nephrotic syndrome. CEN Case Rep. 2020; 9(2): 173–176. http://doi.org/10.1007/s13730-020-00449-x

126. Nandi M., Mandal S., Samanta M., Majhi A., Das M. Efficacy of Mycophenolate Mofetil as a Remission Maintaining Agent in Idiopathic Childhood Nephrotic Syndrome. Indian J Nephrol. 2019; 29 (1):34-41. http://doi.org/10.4103/ijn.IJN_330_17

127. Niaudet P. Long-term outcome of children with steroid-sensitive idiopathic nephrotic syndrome. Clin J Am Soc Nephrol. 2009; 4 (10):1547–8. https://doi.org/10.2215/CJN.05950809

128. Niu X-L, Hao S., Wang P., Zhang W., Guo G-M., Wu Y., Kuang X-K., Zhu-G-H., Huang W-Y. Single dose of RTX in children with steroid-dependent minimal change nephrotic syndrome. Biomed Rep. 2016; 5 (2): 237-42. https://doi.org/10.3892/br.2016.711

129. Noone D., Iijima K., Parekh R. Idiopathic nephrotic syndrome in children. Lancet. 2018; 392 (10141):61-74. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30536-1

130. Novak I., Frank R., Vento S., Vergara M., Gauthier B., Trachtman H. Efficacy of mycophenolate mofetil in pediatric patients with steroid-dependent nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol. 2005; 20 (9):1265-8. https://doi.org/10.1007/s00467-005-1957-y

131. Nozu K., Iijima K., Fujisawa M., Nakagawa A., Yoshikawa N., Matsuo M. Rituximab treatment for posttransplant lymphoproliferative disorder (PTLD) induces complete remission of recurrent nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol. 2005; 20 (11):1660-3. https://doi.org/10.1007/s00467-005-2013-7

132. Ory V., Fan Q., Hamdaoui N., Zhang S., Desvaux D., Audard V., Candelier M., Noel L-H., Lang P., Guellaën G., Pawlak A., Sahali D. C-mip down-regulates

NF-kB activity and promotes apoptosis in podocytes. Am J Pathol. 2012; 180 (6):2284–92. https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2012.02.008

133. Pravitsitthikul N., Willis N., Hodson E., Craig J. Non-corticosteroid immunosuppressive medications for steroid-sensitive nephrotic syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2013; (10):CD002290. https://doi.org/ 10.1002/14651858.CD002290.pub4

134. Prospective, controlled trial of cyclophosphamide therapy in children with nephrotic syndrome. Report of the International study of Kidney Disease in Children. Lancet. 1974; 2 (7878):423–427

135. Prytuła A., Iijima K., Kamei K., Geary D., Gottlich E., Majeed A., Taylor M., Marks S., Tuchman S., Camilla R., Ognjanovic M., Filler G., Smith G., Tullus K. Rituximab in refractory nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol. 2010; 25 (3):461–468. https://doi.org/10.1007/s00467-009-1376-6

136. Rahman A, Muinuddin G, Rahman H, Roy R. Mycophenolate Mofetil versus Cyclosporine in Children with Frequent Relapse Nephrotic Syndrome. J Ped. Nephrology. 2018; 6 (1). https://doi.org/10.22037/j%20ped%20nephrology.v6i1.20904

137. Ravani P, Bonanni A, Ghiggeri G. Randomised controlled trial comparing ofatumumab to rituximab in children with steroid-dependent and calcineurin inhibitor-dependent idiopathic nephrotic syndrome: study protocol. BMJ Open. 2017; 7 (3):e013319. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-013319

138. Ravani P., Rossi R., Bonanni A., Quinn R., Sica F., Bodria M., Pasini A., Montini G., Edefonti A., Belingheri M., Giovanni D., Barbano G., Degl'lnnicenti L., Scolari F., Murer L., Reiser J., Fornoni A., Ghiggeri G. Rituximab in children with steroid-dependent nephrotic syndrome: a multicenter, open-label, noninferiority, randomized controlled trial. J Am Soc Nephrol. 2015; 26 (9):2259-66. https://doi.org/10.1681/ASN.2014080799

139. Reynolds B., Oswald R. Diagnostic and Management Challenges in Congenital Nephrotic Syndrome. Pediatric Health Med Ther. 2019; 10:157-167. https://doi.org/10.2147/PHMT.S193684

140. Ricardo L., Prado R., Carvalho Y., Peralta F., Pallos D. Cyclosporine A – Induced gingival overgrowth and proliferating cell nuclear antigen expression in experimental periodontitis. Oral Biol Craniofac Res. 2019; 9 (1):86-90. https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2018.10.004

141. Roccatello D., Sciascia S., Di Simone D., Solfietti L., Naretto C., Fenoglio R., Baldovino S., Menegatti E. New insights into immune mechanisms underlying response to Rituximab in patients with membranous nephropathy: a prospective study and a review of the literature. Autoimmunity Rev. 2016; 15(6):529–38. https://doi.org/10.1016/j.autrev.2016.02.014

142. Rong C., Wenyan L., Yuanyuan W., Jian G. Advances and researches in idiopathic nephrotic syndrome biomarkers. MOJ Womens Health. 2017; 5 (1):184-187. https://doi.org/10.15406/mojwh.2017.05.00110

143. Ruggenenti P., Ruggiero B., Cravedi P., Vivarelli M., Massella L., Marasa M., Chianca A., Rubis N., Ene-Iordache B., Rudnicki M., Pollastro R-M., Capasso G., Pisani A., Pennesi M., Emma F., Remuzzi G. Rituximab in steroid-dependent or frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome. J Am Soc Nephrol. 2014; 25 (4):850-63. https://doi.org/10.1681/ASN.2013030251

144. Sagcal-Gironella A., Fukuda T., Wiers K., Cox S., Nelson S., Dina B., Sherwin C., Klein-Gitelman M., Vinks A., Brunner H. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of mycophenolic acid and their relation to response to therapy of childhood-onset systemic lupus erythematosus. Semin Arthritis Rheum. 2011; 40(4):307-13. https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2010.05.007

145. Samuel E., Krishnamurthy S., Bhanudeep S., Muske S. Levamisole in Frequently-relapsing and Steroid-dependent Nephrotic Syndrome. Indian Pediatr. 2017; 54 (10):831-834. https://doi.org/10.1007/s13312-017-1144-9

146. Sellier-Leclerc A.L., Baudouin V., Kwon T., Macher M., Guérin V., Lapillonne H., Deschênes G., Ulinske T. Rituximab in steroid-dependent idiopathic nephrotic syndrome in childhood-follow-up after CD19 recovery. Nephrology, dialysis, transplantation. Nephrol Dial Transplant. 2012; 27 (3):1083-9. https://doi.org/10.1093/ndt/gfr405

147. Sellier-Leclerc A-L., Macher A-L., Loirat C., Guérin V., Vatier H., Peuchmaur M., Baudouin V., Deschênes G. Rituximab efficiency in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol. 2010; 25 (6):1109-15. https://doi.org/10.1007/s00467-010-1465-6

148. Shalaby S., Al-Edressi H., El-Tarhouny S., El-Bab M., Zolaly M. Type 1/type 2 cytokine serum levels and role of interleukin-18 in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. Arab J Nephrol Transplant. 2013; 6 (2):83-8. https://doi.org/10.19044/esj.2013.v9n21p%25p

149. Shalhoub R. Pathogenesis of lipoid nephrosis: a disorder of T-cell function. Lancet. 1974; 2 (7880):556-60. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(74)91880-7

150. Sharief S., Hefni N., Alzahrani W, Nazer I., Bayazeed M., Alhasan K., Safdar O., El-Desoky S., Kari J. Genetics of congenital and infantile nephrotic syndrome. 2019; 15 (2):198-203. https://doi.org/10.1007/s12519-018-00224-0

151. Sinha A., Bhatia D., Gulati A., Rawat M., Dinda A., Hari P., Bagga A. Efficacy and safety of rituximab in children with difficult-to-treat nephrotic syndrome. Nephrology Dialysis Transplantation. 2014; 30 (1):96-106. https://doi.org/10.1093/ndt/gfu267

152. Sinha A., Puraswani M., Kalaivani M., Goyal P., Hari P., Bagga A. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil versus levamisole in frequently relapsing nephrotic syndrome: an open-label randomized controlled trial. Kidney International. 2019; 95 (1):210-218. https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.08.039

153. Sinha M., MacLeod R., Rigby E., Clark A. Treatment of severe steroid-dependent nephrotic syndrome in children with tacrolimus. Nephrol Dial Transplant. 2006; 21 (7):1848–1854. https://doi.org/10.1093/ndt/gfi274

154. Souza K., Andrade P., Cassia F., Castro M. Cyclosporine-induced childhood generalized hypertrichosis. An Bras Dermatol. 2020; 95 (3):402-403. https://doi.org/10.1016/j.abd.2019.08.027

155. Sultana M., Majumder B., Rahman M., Moniruzzman A., Suja A., Sarker Z., Nabi S., Mostakim M. Dipstick Method versus Spot Urinary Protein Creatinine Ratio for Evaluation of Massive Proteinuria in Childhood Nephrotic Syndrome. Mymensingh Med J. 2018; 27(2):369-374. PMID: 29769504

156. Szeto C., Gillespie K., Mathieson P. Levamisole induces interleukin-18 and shifts type 1/type 2 cytokine balance. Immunology. 2000; 100(2):217–224. https://doi.org/10.1046/j.1365-2567.2000.00042.x

157. Takahashi T., Okamoto T., Sato Y., Yamazaki T., Hayashi A., Aoyagi H., Ueno M., Kobayashi N., Uetake K., Nakanishi M., Ariga T. Periodically repeated rituximab administrations in children with refractory nephrotic syndrome: 2-year multicenter observational study. Pediatric nephrology. 2019; 34(1): 87-96. https://doi.org/10.1007/s00467-018- 772 4063-7

158. Tanphaichitr P., Tanphaichitr D., Sureeratanan J., Chatasingh S. Treatment of nephrotic syndrome with levamisole. J. Pediatr. 1980; 96(3Pt1):490-3. https://doi.org/10.1016/s0022-3476(80)80707-4

159. Tsutsumi Y., Kanamori H., Mori A., Tanaka J., Asaka M., Imamura M., Masauzi N. Reactivation of hepatitis B virus with rituximab. Expert opinion on drug safety. 2005; 4(3):599-608. https://doi.org/10.1517/14740338.4.3.599

160. Ulinski T., Dubourg L, Saïd M. Switch from cyclosporine A to mycophenolate mofetil in nephrotic children. Pediatric Nephrology. 2005; 20(4): 482–485. https://doi.org/10.1007/s00467-004-1778-4

161. Velter C., Pagès C., Schneider P., Osio A., Brice P., Lebbé C. Four cases of rituximab-associated melanoma. Melanoma research. 2014; 24(4):401-403. https://doi.org/10.1097/CMR.0000000000000074

162. Vivarelli M., Colucci M., Bonanni A., Verzani M., Serafinelli J., Emma F., Ghiggeri G. Ofatumumab in two pediatric nephrotic syndrome patients allergic to

rituximab. Pediatr Nephrol. 2017; 32(1):181–184. https://doi.org/10.1007/s00467-016-3498-y

163. Wang C., Liverman R., Garro R., George R., Glumova A., Karp A., Jernigan S., Warshaw B. Ofatumumab for the treatment of childhood nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol. 2017; 32(5):835–841. https://doi.org/10.1007/s00467-017-3621-8

164. Wang J., Mao J., Chen J., Fu H., Shen H., Zhu X., Liu A., Shu Q., Du L. Evaluation of mycophenolate mofetil or tacrolimus in children with steroid sensitive but frequently relapsing or steroid-dependent nephrotic syndrome. Nephrology. 2016; 21(1):21–27. https://doi.org/10.1111/nep.12537

165. Wang W., Xia Y., Mao J., Chen Y., Wang D., Shen H., Fu H., Du L., Liu A. Treatment of tacrolimus or cyclosporine A in children with idiopathic nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol. 2012; 27(11):2073–2079. https://doi.org/10.1007/s00467-012-2228-3

166. Yadav M, Sinha A, Khandelwal P, Hari P, Bagga A. Efficacy of low-dose daily versus alternate-day prednisolone in frequently relapsing nephrotic syndrome: an open-label randomized controlled trial. Pediatr Nephrol. 2019; 34 (5):829-835. https://doi.org/10.1007/s00467-018-4071-7

167. Yasir M., Sonthalia S. Corticosteroid Adverse Effects. StatPearls Publishing, Treasure Island. 2020. PMID: 30285357

168. Yu C., Fornoni A., Weins A., Hakroush S., Maiguel D., Sageshima J., Chen L., Ciancio G., Faridi H., Behr D., Campbell K., Chang J-M. Abatacept in B7-1-positive proteinuric kidney disease. N Engl J Med. 2013; 369:2416–2423. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1304572

169. Zhang J., Sun Z., Zhu Z., Yang J., Kang J., Feng G., Zhou L., Zuo L., Luo Y., Zhang X. Pharmacokinetics of Mycophenolate Mofetil and Development of Limited Sampling Strategy in Early Kidney Transplant Recipients. Front Pharmacol. 2018; 9:908. https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00908

170. Zhang S., Audard V., Fan Q., Pawlak A., Lang P., Sahali D. Immunopathogenesis of idiopathic nephrotic syndrome. Contrib Nephrol. 2011; 169:94–106. https://doi.org/0.1159/000313947

171. Zhao Z., Liao G., Li Y., Zhou S., Zou H. The efficacy and safety of rituximab in treating childhood refractory nephrotic syndrome: a meta-analysis. Sci Rep. 2015; 5:8219. https://doi.org/10.1038/srep08219