

Сравнительная оценка эффективности микофенолата мофетила и циклоспорина А в качестве иммуносупрессивной терапии первой линии у детей со стероид-зависимым нефротическим синдромом

А.Г. Агаронян, Т.В. Вашурина, О.В. Комарова, Т.С. Вознесенская, О.А. Зробок, С.В. Дмитриенко, А.Б. Ряпосова, П.В. Ананьин, А.Н. Цыгин, А.П. Фисенко
ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (Москва, Российская Федерация)

Comparative assessment of the efficacy and safety of mycophenolate mofetil versus cyclosporine A in children with steroid dependent nephrotic syndrome

A.G. Agaronyan, T.V. Vashurina, O.V. Komarova, T.S. Voznesenskaya, O.A. Zrobok, S.V. Dmitrienko, A.B. Ryaposova, P.V. Ananin, A.N. Tsygin, A.P. Fisenko
National Medical Research Center of Children's health (Moscow, Russian Federation)

Ключевые слова: дети, стероид-зависимый нефротический синдром, циклоспорин А, микофенолата мофетил, преднизолон

Резюме

Обоснование: длительное применение глюкокортикостероидов при стероид-зависимом нефротическом синдроме (СЗНС) приводит к развитию серьезных побочных эффектов, в связи с чем пациентам с признаками стероидной токсичности должны быть назначены альтернативные препараты. Вместе с тем, в настоящее время отсутствует единый консенсус по выбору оптимальной терапии первой линии.

Цель исследования: провести сравнительную оценку эффективности и безопасности микофенолата мофетила (ММФ) и циклоспорина А (ЦСА) в качестве терапии первой линии у детей со СЗНС.

Методы: выполнен ретроспективный анализ результатов терапии пациентов циклоспорином А ($n=50$) и микофенолата мофетилем ($n=18$) пациентов с диагнозом СЗНС, наблюдавшихся в нефрологическом отделении за период с 2003 по 2018 гг. Проведена сравнительная оценка эффективности препаратов в отношении снижения кумулятивной стероидной нагрузки, поддержания максимальной длительности ремиссии, а также безопасности по наличию или отсутствию побочных явлений.

Результаты: на фоне терапии ЦСА максимальная длительность ремиссии вне стероидов составила 14 [6; 24] месяцев, стероидная нагрузка была снижена с 183,4 [122,9; 216,2] до 63,6 [35,5; 85] мг/кг/год, стойкая ремиссия в течение года наблюдалась у 60% детей, частота рецидивов/год была снижена с 2,2 [1,3; 3,6] до 0,7 [0,4; 1,6]. На фоне приема ММФ у 88,8% детей за весь период наблюдения отсутствовали рецидивы, максимальная длительность ремиссии вне стероидов составила $19,69 \pm 10$ месяцев, стероидная нагрузка снизилась со 191,3 [122,4; 241,5] до 46,7 [25,8; 63,6] мг/кг/год.

ММФ продемонстрировал схожую эффективность, при этом нежелательных явлений зафиксировано не было, в то время как у 12% детей на фоне приема ЦСА были выявлены тубуло-интерстициальные изменения на повторной нефробиопсии, еще у 12% терапия была прекращена вследствие гиперазотемии.

Адрес для переписки: Агаронян Асмик Гамлетовна
e-mail: hagaronyan@gmail.com

Corresponding author: Asmik G. Agaronyan
e-mail: hagaronyan@gmail.com

Заключение: эффективность ММФ в качестве стероид-сберегающего агента сопоставима с ЦсА, однако потенциальная нефротоксичность последнего позволяет рекомендовать ММФ в качестве альтернативы ЦсА в терапии первой линии у больных со стероид-зависимым нефротическим синдромом.

Abstract

Long-term therapy with corticosteroids of patients with steroid-dependent nephrotic syndrome (SDNS) causes significant side effects. For this reason, patients with signs of steroid toxicity need to alternative immunosuppressive therapy. Currently, there is no consensus about the most appropriate first-line steroid-sparing agent in children with steroid-dependent nephrotic syndrome.

This study aimed to investigate the efficacy and safety of mycophenolate mofetil (MMF) compared with cyclosporine A (CsA) in children with SDNS.

Methods. We conducted a retrospective analysis of treatment outcomes of patients with steroid-dependent nephrotic syndrome who were treated with CsA and MMF at the nephrology department between 2003 and 2018. The efficacy of reducing the cumulative steroid dosages and time without steroids have been accessed.

Results. During the CsA therapy, the maximal duration of remission without steroids was 14 [6; 24] months, the cumulative steroid dosage was reduced from 183.4 [122.9; 216.2] to 63.6 [35.5; 85] mg/kg/year, persistent remission during the year was in 60% of children, mean relapse rates decreased from 2.2 [1.3; 3.6] to 0.7 [0.4; 1.6]. 88.8% of children treated with MMF had no relapses during the time of observation, the maximal duration of remission after corticosteroids withdrawal was 19.69 ± 10 month, steroid dosage decreased from 191.3 [122.4; 241.5] to 46.7 [25.8; 63.6] mg/kg/year.

MMF demonstrated similar efficacy, with no adverse effects, while 12% of children receiving CSA were revealed tubulointerstitial changes on repeated nephrobiopsy, in another 12% therapy was discontinued due to hyperazotemia.

Conclusion. The effectiveness of MMF as a steroid-sparing agent is comparable to CSA, but a potential nephrotoxicity of CsA allows to recommend mycophenolate mofetil as an alternative to cyclosporine A for the first-line therapy of patients with steroid-dependent nephrotic syndrome.

Key words: children, steroid-dependent nephrotic syndrome, cyclosporin A, mycophenolate mofetil, prednisone

Введение

Идиопатический нефротический синдром (ИНС) является одной из наиболее распространенных гломерулопатий у детей, при этом чаще всего морфологические изменения соответствуют болезни минимальных изменений (БМИ) [1, 2]. По данным эпидемиологических исследований, ежегодная заболеваемость ИНС в детской популяции в мире составляет 4,7 (1,15-16,9) на 100 000 детского населения [3]. Более 90% детей с БМИ чувствительны к начальной стероидной терапии [4]. Однако 80% имеют в последующем рецидивы. При этом в 50% случаев нефротический синдром приобретает часторецидивирующий характер, а в 30% случаев развивается стероидная зависимость [4]. Длительный прием глюкокортикостероидов (ГКС) сопряжен с риском развития серьезных побочных эффектов, таких как задержка роста, артериальная гипертензия, эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта, катаракта, инфекционные осложнения и т.д. [5, 6]. Это в свою очередь является основанием для назначения альтернативной стероид-сберегающей иммуносупрессивной терапии [7].

В настоящее время отсутствует единый консенсус по выбору оптимальной терапии первой линии у детей со СЗНС. Алкилирующие агенты обладают

цитокотоксическим действием на гемопоэз. Их иммуносупрессивное действие проявляется в подавлении пролиферации преимущественно В-лимфоцитов, что нередко приводит к тяжелым бактериальным инфекциям [8]. Долгие годы ЦсА является препаратом выбора в лечении стероид-зависимого нефротического синдрома у детей, однако потенциальная нефротоксичность, риск развития тубулоинтерстициального фиброза, гиалиноза артериол, косметические побочные эффекты ограничивают продолжительность его применение на период более 2 лет [9]. В случае необходимости пролонгации терапии, требуется проведение повторной нефробиопсии [10].

Актуальным остается поиск иных иммуносупрессивных агентов для длительной безопасной терапии детей со стероид-зависимым нефротическим синдромом. С 2000 г. проводятся исследования, направленные на оценку эффективности и безопасности ММФ в качестве терапии первой линии.

Материалы и методы

Ретроспективно проанализированы истории болезни 115 пациентов с диагнозом идиопатического стероид-зависимого нефротического синдрома в возрасте от 1 г до 17 лет 11 месяцев, наблюдав-

Таблица 1 | Table 1

Клиническая характеристика пациентов в обеих группах до начала терапии 1 линии
Patient characteristics at the beginning of first-line therapy

Параметры	ЦсА (N=50)	ММФ (N=18)
Мальчики	40	12
Девочки	10	6
Возраст дебюта ИНС	2,59 [1,9; 4,4] г	3,37 [2,5; 4,3] г
АГ в дебюте (N)	4	0
Гематурия в дебюте (N)	3	0
Поддерживающая ремиссию доза ГКС	0,2 [0,07; 0,6] мг/кг/сут	0,3 [0,09; 0,5] мг/кг/сут
Кумулятивная стероидная нагрузка за 1 год до начала терапии 1 линии (мг/год)	3487,5 [2759,3; 4388,7]	4432,5 [3225; 6697,5]
Кумулятивная стероидная нагрузка за 1 год до начала терапии 1 линии (мг/кг/год)	183,4 [122,9; 216,2]	191,3 [122,4; 241,5]
Частота рецидивов/год до терапии 1 линии	2,1 [1,28; 3,7]	1,9 [1,4; 2,5]

пшихся в нефрологическом отделении ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с 2003-2018 гг.

В исследование были включены пациенты, получавшие ЦсА в дозе 2,3-4,5 мг/кг/сут и ММФ в дозе 980-1250 мг/м²/сут в качестве альтернативной терапии первой линии. Показанием к назначению ЦсА или ММФ у детей со стероид-зависимым течением ИНС являлось наличие признаков стероидной токсичности.

Пациенты с предшествующей иммуносупрессивной терапией (циклофосфамид, хлорамбуцил) за один год до назначения ЦсА и ММФ были исключены из исследования ($n=47$). Таким образом, из 115 пациентов лишь 68 соответствовали всем критериям включения. Основную группу составили 50 пациентов, получавшие ЦсА, группу сравнения – 18 больных, принимавшие ММФ. Длительность терапии ЦсА составила 3 [2; 3,8] года, ММФ – 1,95 [1; 2,5] года. Диагностическая нефробиопсия была проведена 48 пациентам в основной группе, 17 – в группе сравнения. Морфологическое исследование почечной ткани выполнялось на базе городской клинической больницы № 52 (д.м.н. Столяревич Е.С.).

Длительность наблюдения в условиях приема ЦсА составила 3,2 [2,4; 4,5] года, ММФ – 1,95 [1; 2,5] года.

Подробная клиническая характеристика пациентов до начала альтернативной терапии 1 линии представлена в таблице 1.

Данные были обработаны при помощи статистической программы SPSS 22. При статистической обработке переменные, имеющие нормальное распределение по Колмогорову-Смирнову, описывались как среднее \pm среднее квадратичное отклонение. Для переменных с распределением, отличным от нормального, вычислялись медиана и интерквартильный размах (25 и 75 перцентили), результаты считались статистически достоверными при $p < 0,05$. При оценке различий средних для признаков, распределение которых отличалось от нормальных, использовались непараметрические критерии Уилкоксона.

Результаты

Медиана возраста дебюта нефротического синдрома у пациентов в основной группе составила 2,59 [1,9; 4,4] года, в контрольной группе 3,37 [2,5; 4,3] года; продолжительность приема ГКС до начала альтернативной терапии первой линии в основной группе – 1,59 [0,9; 2,8] лет и 2,1 [1; 3,7] в группе сравнения.

Альтернативная терапия была начата после установления морфологической основы болезни. В первой группе ($n=50$) у 43 пациентов (86%) морфологический диагноз соответствовал болезни минимальных изменений (БМИ), у 3 (6%) – фокально сегментарному гломерулосклерозу (ФСГС), у 2 (4%) – мезангиопролиферативному гломерулонефриту (МЗПН), 2 пациентам биопсия (4%) не проводилась по техническим причинам. В группе сравнения ($n=18$) у 14 детей (78%) определялась БМИ, у 2 (11%) – ФСГС, у 1 (5,5%) – МЗПН, у одного ребенка биоптат оказался неинформативен.

У 4 детей ($n=68$; 5,9%) в дебюте нефротического синдрома была отмечена артериальная гипертензия, еще у 3 (4,4%) – микрогематурия. До начала альтернативной иммуносупрессивной терапии рецидивы нефротического синдрома в основной группе, получавшей ЦсА, развивались в условиях приема ГКС 5 [2,37; 10] мг/сут или 0,2 [0,07; 0,6] мг/кг/сут при частоте рецидивов – 2,1 [1,28; 3,7] эпизода/год. В группе ММФ рецидивы возникали на фоне приема 6 [2; 10,6] мг/сут преднизолона или 0,3 [0,09; 0,5] мг/кг/сут при частоте рецидивов – 1,9 [1,4; 2,5] эпизода/год. Терапия ЦсА проводилась в дозе 2,3-4,5 мг/кг/сут под контролем концентрации сывороточного креатинина и концентрации препарата в крови, ММФ – 980-1250 мг/м²/сут – показателей гемограммы.

Терапия ЦсА у 2 детей через 3 и 4 месяца от начала была прекращена ввиду стойкой гиперазотемии. Среди остальных 48 детей ГКС были отменены у 40 пациентов, 8 продолжили прием гормонов. При этом у 3 стероидную нагрузку удалось снизить в 2 раза и более (с 5460 мг/год, 175,3 мг/кг/год

Таблица 2 | Table 2

Глюкокортикостероидная нагрузка до начала и на фоне приема ЦсА и ММФ
Cumulative dose of steroids before and after initiation of cyclosporine and mycophenolate mofetil therapy

Параметры	До начала терапии ЦсА	В течение приема первого года ЦсА	<i>p</i>	До начала терапии ММФ	В течение приема первого года ММФ	<i>p</i>
Глюкокортикостероидная нагрузка (мг/год)	3487,5 [2759,3;4388,7]	1190 [843,7;2313,7]	0,001	4432,5 [3225; 6697,5]	1105,5 [346,3; 1416,2]	0,001
Глюкокортикостероидная нагрузка (мг/кг/год)	183,4 [122,9; 216,2]	63,6 [35,5; 85]	0,001	191,3 [122,4; 241,5]	46,7 [25,8; 63,6]	0,001

до 2720 мг/год, 89,6 мг/кг/год; с 2850 мг/год, 178 мг/кг/год до 900 мг/год, 60 мг/кг/год; с 5760 мг/год, 289 мг/кг/год до 822 мг/год, 41,5 мг/кг/год), у 5 значимого эффекта достигнуто не было (у 3 детей значимого снижения стероидной нагрузки не наблюдалось, у 2 потребность в приеме преднизолона возросла).

На фоне приема ММФ отменить преднизолон удалось 16 пациентам (88,8%) в среднем через $3,75 \pm 1,6$ месяцев от начала терапии. У 1 отмечался положительный эффект в виде снижения стероидной зависимости с 0,4 до 0,2 мг/кг/сутки и частоты рецидивов/год с 4,4 до 2 эпизодов в год, еще у 1 наблюдалась неэффективность терапии в виде повышения потребности в преднизолоне с 0,1 до 0,6 мг/кг/сутки и возрастании частоты рецидивов в год с 1,6 до 2,9 эпизодов в год.

Среди пациентов в основной группе, преодолевших стероидную зависимость, у 3 первый рецидив возник через 2, 7 и 9 месяцев от начала терапии ЦсА и продолжающегося приема преднизолона в низкой дозе. У остальных 37 пациентов преднизолон был отменен в среднем от 3 до 6,5 месяцев с медианой 4 месяца, при этом максимальная длительность ремиссии до первого рецидива составила 19 [11; 27,5] месяцев, вне ГКС – 14 [6; 24] месяцев.

Суммарную частоту рецидивов у пациентов, отменивших ГКС ($n=40$), удалось снизить с 2,2 [1,3; 3,6] до 0,7 [0,4; 1,6] эпизода в год ($p < 0,001$) при длительности терапии 3 [2; 3,8] года. К первому году показатель снизился до 0 [0; 1], с постепенным нарастанием ко второму году до 0,5 [0; 1] и к третьему до 0,8 [0,3; 1] эпизода в год. В условиях приема ММФ суммарная частота рецидивов снизилась с $1,9 \pm 1$ до 0 при длительности терапии $1,9 \pm 0,86$ лет.

Максимальная длительность ремиссии в условиях альтернативной терапии ЦсА составила в среднем $24,5 \pm 13,6$ месяцев, ММФ – $23,75 \pm 10,3$ месяцев; вне глюкокортикостероидной терапии – $19,68 \pm 13,5$ месяцев в группе ЦсА и $19,69 \pm 10$ месяцев в группе ММФ.

В течение первого года терапии ЦсА у детей, отменивших преднизолон ($n=40$), суммарную кумулятивную нагрузку удалось снизить с 3487,5 [2759,3;4388,7] мг/год, 183,4 [122,9; 216,2] мг/кг/год до 1190 [843,7; 2313,7] мг/год, 63,6 [35,5; 85] мг/кг/год, а у пациентов, принимавших ММФ – с 4432,5 [3225; 6697,5] мг/год, 191,3 [122,4; 241,5] мг/кг/год до 1105,5 [346,3; 1416,2] мг/год, 46,7 [25,8; 69] мг/кг/год (таблица 2).

В основной группе у 15 пациентов с наиболее полными клиническими данными, проводилась оценка возможных причин развития рецидивов нефротического синдрома. Анализ данных показал, что у 8 пациентов рецидивы отмечались при снижении дозы ЦсА до субтерапевтической через 2,9-4,5 лет от начала приема препарата, у 6 – на фоне приема терапевтической дозы ЦсА, но низких концентраций препарата в крови. У одного ребенка рецидивы не были ассоциированы ни с низкой концентрацией препарата в крови, ни со снижением дозы.

На фоне приема ЦсА транзиторная гиперазотемия была зафиксирована у 11 детей из 50 (22%), вместе с тем у 5 (10%) отмечалась нормализация концентрации креатинина после снижения дозы ЦсА, у 6 терапия (12%) была прекращена. При этом у 2 пациентов развилось острое почечное повреждение (у 1 через 4 месяца от начала терапии, у 2 – через 3 месяца), потребовавшее прекращения приема ингибиторов кальцинейрина. У 4 пациентов стойкая гиперазотемия была зафиксирована в среднем к третьему году терапии, что привело к отмене ЦсА. Отмечено было 4 новых случая развития артериальной гипертензии. Для исключения нефротоксичности повторная нефробиопсия была проведена 7 детям, при этом у 6 определялись тубуло-интерстициальные изменения.

В условиях приема ММФ за период наблюдения нежелательных явлений не зафиксировано.

Обсуждение

В нашем исследовании ММФ как препарат первой линии в лечении детей со СЗНС продемонстрировал схожую с ЦсА эффективность. В условиях приема ЦсА, ГКС были отменены у 40 пациентов, у 3 отмечалось снижение стероидной нагрузки и лишь у 5 значимого эффекта достигнуто не было. В то же время, среди 18 пациентов, принимавших ММФ, ГКС были отменены у 16. Результаты согласуются с опубликованными ранее данными. Так, в работе Vanerjee и соавт. показано, что в течение первого года терапии ММФ стероиды были отменены у 20 пациентов (43,5%), у 12 (26%) – более чем в три раза была уменьшена стероидная нагрузка. Вместе с тем, у 14 (30,4%) поддерживающая ремиссию доза преднизолона не изменилась [11].

Нами установлено значимое снижение частоты рецидивов/год в обеих группах пациентов. Аналогичные данные были продемонстрированы зарубежными авторами. Индийскими коллегами было показано снижение частоты рецидивов в условиях терапии ММФ более чем в 2 раза (с $3,43 \pm 1,26$ до $1,62 \pm 1,14$ эпизодов в год) [12]. А согласно данным, опубликованным в 2015 г коллективом корейских ученых во главе с Taek Jin Lim, количество рецидивов/год на фоне терапии ЦсА удалось уменьшить с 2,8 до 0,5, а ММФ – с 3 до 0,24 эпизода. А наблюдение в течение года выявило отсутствие рецидивов у 63,6% пациентов, принимающих ММФ и у 58,3% детей на терапии ЦсА [13]. В другом исследовании, проведенном Hettiarachchi и соавт., установлено снижение частоты рецидивов/год с 3,54 до 1,8 через 12 месяцев после начала терапии ММФ [14].

Наши данные об изменении кумулятивной стероидной нагрузки сопоставимы с результатами проанализированных зарубежных работ. Так, кумулятивная стероидная нагрузка у пациентов в условиях приема ЦсА в течение первого года терапии были снижена в 3 раза, ММФ – в 4 раза. Французские коллеги установили снижение стероидной нагрузки в условиях приема ММФ у 60% пациентов практически в два раза ($521 \text{ мг/м}^2/\text{месяц}$ до терапии ММФ, $313 \text{ мг/м}^2/\text{месяц}$) [15]. Схожие результаты получены нефрологами под руководством Кароор, показавших уменьшение стероидной нагрузки вдвое, с $100,4 (49,7)$ до $54,2 (25,28) \text{ мг/мг/6}$ месяцев [16].

Нежелательных явлений за весь период наблюдения за нашими пациентами, принимавшими ММФ, зарегистрировано не было. Согласно данным литературы, осложнения на фоне приема ММФ развиваются редко, описаны желудочно-кишечные расстройства, респираторные вирусные инфекции и инфекции, вызванные *varicella zoster*, *herpes simplex*, гематологические изменения (анемия, лейкопения), кожные проявления в виде экземы [14, 17].

Анализ побочных эффектов в группе пациентов, принимавших ЦсА, выявил развитие стойкой гиперазотемии у 12% пациентов, что потребовало отмены терапии. У 6 детей определялись признаки нефротоксичности при повторной нефробиопсии. Отмечено было 4 новых случая развития артериальной гипертензии. Одновременно с началом использования ЦсА еще в 1984 году были опубликованы данные о необратимом повреждении почек на фоне терапии, впоследствии названное «Хронической ЦсА-нефротоксичностью» [19]. Впоследствии было проведено ряд исследований, подчеркивающих высокий риск реализации нефротоксического действия препарата [9, 20].

У 8 пациентов, получавших ЦсА, нам удалось проследить связь между возобновлением рецидивов нефротического синдрома и снижением дозы ЦсА. При этом рецидивирование болезни прекращалось после повышения дозы ЦсА до терапевтической,

что можно трактовать как циклоспориновую зависимость. Высокий процент развития ЦсА-зависимости указан в работе Iuengar и соавторов, у 22 пациентов (73,3%) отмечались рецидивы при попытке снижения дозы ЦсА [21].

Заключение

Таким образом, эффективность ММФ в качестве альтернативной иммуносупрессии в лечении СЗНС сопоставима с ЦсА. Однако потенциальная нефротоксичность последнего и развитие циклоспориновой зависимости ограничивают его применение продолжительностью более 2-3 лет и позволяют рекомендовать ММФ в качестве альтернативы ЦсА для успешного лечения детей со СЗНС.

Авторы не имеют конфликта интересов

The authors declare no conflict of interest

ORCID

А.Г. Агаронян <https://orcid.org/0000-0002-6548-5737>
 А.Н. Цыгин <https://orcid.org/0000-0001-6301-9313>
 Т.В. Вапуринна <https://orcid.org/0000-0002-3308-3039>
 О.А. Зробок <https://orcid.org/0000-0001-5-1-0956>
 П.В. Ананьин <https://orcid.org/0000-0003-3131-331X>
 О.В. Комарова <https://orcid.org/0000-0001-7609-0936>
 С.В. Дмитриенко <https://orcid.org/0000-0001-6298-4752>
 А.Б. Ряпосова <https://orcid.org/0000-0002-8849-5022>

Список литературы

1. International Study of Kidney Disease in Children. Nephrotic syndrome in children: prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children, *Kidney Int*, 1978, vol. 13 (p. 159-165)
2. McGrogan A., Franssen C., Vries C. The incidence of primary glomerulonephritis worldwide: a systematic review of the literature. *Nephrol Dial Transplant*. 2011 Feb;26(2):414-30. doi: 10.1093/ndt/gfq665.
3. Chanchlani R., Parekh R. Ethnic Differences in Childhood Nephrotic Syndrome. *Front Pediatr*. 2016. DOI: 10.3389/fped.2016.00039
4. Pravitsitbikul N., Willis N., Hodson E. et al. Non-corticosteroid immunosuppressive medications for steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Oct 29;(10):CD002290. DOI: 10.1002/14651858.CD002290.pub4.
5. Vijay A., Kusum D., Laxmikant M. et al. Study on Steroid Induced Ocular Findings in Children with Nephrotic Syndrome. *J Clin Diagn Res*. 2017 Mar; 11(3): SC05–SC06. Published online 2017 Mar 1. doi: 10.7860/JCDR/2017/24694.9334
6. Park S., Shin J. Complications of nephrotic syndrome. *Korean J Pediatr*. 2011 Aug; 54(8): 322-328. doi: 10.3345/kjp.2011.54.8.322

7. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis, 2012
8. *Latta K, von Schnakenburg C, Ebrich J.* A meta-analysis of cytotoxic treatment for frequently relapsing nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* (2001) 16: 271. doi.org/10.1007/s004670000523
9. *Iijima K, Hamahira K, Tanaka R et al.* Risk factors for cyclosporine-induced tubulointerstitial lesions in children with minimal change nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 2002 May; 61(5):1801-5. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2002.00303.x
10. *Yoshiyuki K, Yoshimitsu G, Katsuki K et al.* Effectiveness and nephrotoxicity of a 2-year medium dose of cyclosporine in pediatric patients with steroid-dependent nephrotic syndrome: determination of the need for follow-up kidney biopsy. *Clinical and Experimental Nephrology.* April 2018, Volume 22, Issue 2, pp 413-419. DOI: 10.1007/s10157-017-1444-3
11. *Banerjee S., Pahari A., Sengupta J., Patnaik S.* Outcome of severe steroid-dependent nephrotic syndrome treated with mycophenolate mofetil. *Pediatr Nephrol* 2013;28:93-7. DOI: 10.1007/s00467-012-2278-6.
12. *Nandi M., Mandal S., Samanta M., Majhi A. et al.* Efficacy of Mycophenolate Mofetil as a Remission Maintaining Agent in Idiopathic Childhood Nephrotic Syndrome. *Indian J Nephrol.* 2019 Jan-Feb;29(1):34-41. doi:10.4103/ijn.IJN_330_17.
13. *Lim T., Kim S.H, Kim S.Y.* Efficacy and Safety of Mycophenolate Mofetil in Children with Steroid Dependent Nephrotic Syndrome. *M.D.* 2015 DOI: DOI: 10.3339/chikd.2015.19.2.105
14. *Hettiarachchi, Raja M., Karunadasa U. et al.* 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. DOI:10.4038/slch.v48i1.8652
15. *Debonx L, Hogan J, Dossier C et al.* Mycophenolate mofetil in steroid-dependent idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2016 Nov;31(11):2095-101. DOI: 10.1007/s00467-016-3400-y.
16. *Kapoor, K., Saha, A., Kaur, M., Dubey, N. K., & Upadhyay, A. D.* (2017). Mycophenolate sodium for children with frequently relapsing or steroid dependent nephrotic syndrome. *Indian Pediatrics,* 54(10), 885-886. doi:10.1007/s13312-017-1156-5
17. *Ronald J., Fitzgibbons L., Bruick J. Et al.* Mycophenolate Mofetil in Children with Frequently Relapsing Nephrotic Syndrome: A Report from the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *CJASN* November 2006, 1 (6) 1173-1178; DOI:https://doi.org/10.2215/CJN.00550206
18. *Sinba, A., Puraswani, M., Kalainani, M et al.* Efficacy and safety of mycophenolate mofetil versus levamisole in frequently relapsing nephrotic syndrome: an open-label randomized controlled trial. *Kidney International.* doi:10.1016/j.kint.2018.08.039
19. *Myers B, Ross J, Newton L et al.* Cyclosporine-associated chronic nephropathy. *N Engl J Med*311:699-705,1984
20. *Fujinaga S., Kaneko K., Muto T. et al.* Independent risk factors for chronic cyclosporine-induced nephropathy in children with nephrotic syndrome. *Arch Dis Child.* 2006 Aug;91(8):666-70. Epub 2006 May 2. DOI: 10.1136/adc.2005.080960
21. *Iyengar A, Karthik S, Kumar A et al.* Cyclosporine in steroid dependent and resistant childhood nephrotic syndrome. *Indian Pediatr.* 2006 Jan;43(1):14-9. PMID:16465001

Дата получения статьи: 05.11.2019

Дата принятия к печати: 20.01.2020

Submitted: 05.11.2019

Accepted: 20.01.2020