

Иммunosuppressивная терапия при стероид-зависимом нефротическом синдроме у детей

Обзор литературы

**А.Г. Агаронян, Т.В. Вашурина, О.В. Комаров, О.А. Зробок, П.В. Ананьин,
А.Г. Тимофеева, А.П. Фисенко, А.Н. Цыгин**

**ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России,
119296, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр.1., Россия**

Immunosuppressive therapy in children with steroid dependent nephrotic syndrome

Review

**A.G. Agaronyan, T.V. Vashurina, O.V. Komarova, O.A. Zrobok, P.V. Anan'in,
A.G. Timofeeva, A.P. Fisenko, A.N. Tsygin**

**National Medical Research Center of Children's health,
2 Lomonosovsky av., building 1, Moscow, 119296, Russian Federation**

Ключевые слова: стероидзависимый нефротический синдром, глюкокортикостероиды, иммуносупрессивная терапия, микофенолата мофетил, циклоспорин А, левомизол, циклофосфамид, ритуксимаб

Резюме

Нефротический синдром является серьезным заболеванием почек, приводящим к жизнеугрожающим осложнениям и часто требующим повторных госпитализаций и длительного лечения. Терапия нефротического синдрома в дебюте направлена на индукцию ремиссии и включает прием преднизолона. Большинство пациентов чувствительны к начальной стероидной терапии, однако более половины имеют в последующем рецидивы, приобретая часто-рецидивирующий или стероид-зависимый характер болезни, что требует назначения кортикостероид-сберегающих агентов. Несмотря на многочисленные исследования эффективности иммуносупрессивных препаратов, до настоящего времени отсутствует консенсус по оптимальной стратегии выбора первой линии. Потенциальный риск канцерогенности и инфертильности привели к значительному сокращению показаний к применению алкилирующих агентов. Из-за недостаточной эффективности и малой доступности крайне редко используется неспецифический иммуностимулятор левамизол. Ингибиторы кальцинейрина показали хорошую эффективность в виде поддержания стойкой ремиссии болезни у большинства больных. Вместе с тем, актуальными проблемами стали формирование циклоспориновой зависимости, развитие нефротоксичности, присоединение артериальной гипертензии и формирование косметических побочных эффектов. В последние годы все чаще применяется микофенолата мофетил, эффективность которого продемонстрирована во многих многоцентровых исследованиях. Как правило, препарат назначается при доказанном недостаточном эффекте или токсичности циклоспорина А, тогда как его роль как иммуносупрессивного препарата первой линии недостаточно

*Адрес для переписки: А.Г. Агаронян
e-mail: bagaronyan@gmail.co*

*Corresponding author: A.G. Agaronyan
e-mail: bagaronyan@gmail.co*

*А.Г. Агаронян <https://orcid.org/0000-0002-6548-5737>
А.Н. Цыгин <https://orcid.org/0000-0001-6301-9313>
Т.В. Вашурина <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>*

изучена. Отсутствие стероид-сберегающего действия перечисленных препаратов и критическая степень хронической стероидной интоксикации диктует необходимость использования курса биологической терапии ритуксимабом после тщательного исключения противопоказаний.

Внедрение глюкокортикоидной терапии в свое время сыграло колоссальную роль в повышении выживаемости детей с нефротическим синдромом. После того, как достижение ремиссии 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 применяются и изучаются различные иммуносупрессивные препараты, которым посвящен данный обзор.

Abstract

Nephrotic syndrome is a serious kidney disease that leads to life-threatening complications and requires repetitive hospitalization and long-term therapy. Therapy for nephrotic syndrome in its onset is aimed at inducing remission and includes taking prednisone. While most children are steroid responsive, approximately half of patients have subsequent relapses and become frequently relapsing or steroid-dependent, which requires using of corticosteroid-sparing agents.

Despite a huge number of studies accessing the effectiveness of immunosuppressive therapy, there is still no consensus for first-line therapy. The potential risk of carcinogenicity and infertility led to reduced use of alkylating agents. Due to insufficient effectiveness and low availability, the non-specific immunostimulator levamisole is rarely used. Calcineurin inhibitors have been demonstrated good effectiveness in maintaining stable remission. However, the formations of cyclosporine dependence, nephrotoxicity, arterial hypertension, and cosmetic side effects have become an essential problem. In recent years, mycophenolate mofetil has been increasingly used. The results of multicenter studies demonstrate maintenance of remission in most of the patients, in the absence of significant serious complications. As a rule, mycophenolate mofetil is prescribed if there is a proven insufficient effect or toxicity of cyclosporine, while its role as a first-line immunosuppressive drug has not been sufficiently studied. The lack of steroid-sparing action of these drugs and the critical degree of chronic steroid intoxication dictates the need to use a course of biological therapy with rituximab after careful exclusion of contraindications.

The introduction of glucocorticoid therapy played a huge role in increasing the survival rate of children with nephrotic syndrome. After achieving remission in most patients ceased to be a problem, a new challenge was the formation of steroid dependence, the need for repeated courses and/or long-term maintenance therapy with prednisone. To overcome this dependence, various immunosuppressive drugs have been used and studied for half a century, which is the subject of this review.

Key words: *steroid-dependent nephrotic syndrome, glucocorticosteroids, immunosuppressive therapy, mycophenolate mofetil, cyclosporine A, levamisole, cyclophosphamide, rituximab*

Нефротический синдром (НС) – клинико-лабораторный симптомокомплекс, характеризующийся протеннурией более 3,5 г/1,73 м² (более 50 мг/кг/24 ч, 40 мг/м²/час или соотношение белка к креатинину более 200 мг/ммоль), гипоальбуминемией менее 25 г/л и отеками [1, 2, 3].

Эпидемиология

По данным эпидемиологических исследований, проведенных с 1946 по 2014 г., общий показатель ежегодной заболеваемости нефротическим синдромом в детской популяции в мире составляет 4,7 (1,15-16,9) на 100 000 детского населения [4-8]. Данных о заболеваемости и распространенности нефротического синдрома 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 с 1992-2006 гг.,

заболеваемость НС составила 2,5/100 000 детского населения [9].

Патофизиология

Внедрение методов молекулярной генетики позволило подтвердить наследственный характер болезни в большинстве случаев при развитии НС в возрасте до 1 года [10-12]. При дебюте болезни в возрасте старше 1 года общепринято выделение первичного (идиопатического) и вторичного НС.

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

Еще в работе Shalhoub в 1970-х гг. подчеркивалась роль дисфункции Т-клеточного иммунитета, вследствие которой Т-хелперы продуцируют циркулирующие факторы проницаемости [13]. Гипотеза

была основана на отсутствии иммунных комплексов в клубочках, случаях ассоциации нефротического синдрома 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 [14]. Аналогичный эффект вызывает супернатант культуры лимфоцитов, взятых у больных с активной стадией НС [16]. 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 [17, 18]. В многочисленных экспериментальных и клинических работах у пациентов с рецидивами НС установлено повышение уровня таких цитокинов как интерлейкин – 1 (ИЛ-1), ИЛ-2, интерферон- γ , ИЛ-4, ИЛ-7, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-13, ИЛ-18, фактор некроза опухоли (ФНО)- α , фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) [19-23].

Активно изучается роль В-лимфоцитов в патогенезе идиопатического нефротического синдрома. Долгое время отрицалось их участие в развитии болезни, но эффект ритуксимаба, представляющего собой моноклональные антитела к CD20 В-лимфоцитам, позволил пересмотреть данную концепцию [24, 25]. Предполагается, что аномальное взаимодействие между В и Т-лимфоцитами ведет к патологической активации последних за счет специфического белка, продуцируемого В-лимфоцитами [25, 26].

Морфологической основой идиопатического нефротического синдрома (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 [27-29].

Терапевтические подходы

1. Терапия в дебюте болезни

Основу лечения идиопатического нефротического синдрома в дебюте в соответствии с практическими рекомендациями KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) по улучшению глобальных исходов болезни почек составляют глюкокортикостероиды (ГКС) в дозе 60 мг/м²/сутки или 2 мг/кг/сутки в течение 6 недель. По достижении ремиссии, следом за этим проводят терапию в альтернирующем режиме, т.е. через день в дозе 40 мг/м² или 1,5 мг/кг/сут еще 6 недель [1].

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 [29, 30]. Вместе с тем ГКС обладают подоцитопротективным действием за счет стабилизации актиновых нитей.

Согласно классификации, предложенной ISKDC (International Study of Kidney Disease of Children), в зависимости от ответа на терапию преднизолоном НС следует подразделять на стероид-чувствительный (редко/часто рецидивирующий – РРНС, ЧРНС; стероид-зависимый – СЗНС) и стероид-резистентный (СРНС). В 80% случаев пациенты чувствительны к начальной стероидной терапии. Среди них 75% имеют в последующем рецидивы, при этом у 50% болезнь приобретает часто рецидивирующий или стероид-зависимый характер [29]. Диагноз СЗНС устанавливается при развитии рецидивов НС при снижении дозы преднизолона или не позднее, чем через 2 недели после отмены, СРНС – при отсутствии ремиссии в течение 8 недель терапии [32, 33].

Для поддержания ремиссии при ЧРНС и СЗНС при отсутствии признаков стероидной токсичности возможен приём минимальной дозы преднизолона, удерживающей ремиссию НС. В исследовании Yadav 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 1 года (у 60% и 31,6% детей) [34].

Тем не менее, длительное применение ГКС при СЗНС и ЧРНС сопряжено с риском развития серьезных побочных эффектов, связанных как с течением болезни, так и с длительным приемом ГКС. 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 [35-38]. Это в свою очередь диктует необходимость применения кортикостероид-сберегающих агентов для поддержания ремиссии после отмены ГКС. Вместе с тем, до настоящего времени отсутствует консенсус по стратегии выбора терапии первой линии у детей со СЗНС.

2. Алкилирующие агенты

С 60-х гг. прошлого века у пациентов с ЧРНС и СЗНС активно стали применять алкилирующие агенты, такие как хлорамбуцил и циклофосфамид (ЦФ).

Согласно KDIGO, рекомендуемая доза ЦФ 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) [1].

Их иммуносупрессивное действие проявляется в подавлении пролиферации преимущественно В-лимфоцитов, что нередко приводит к тяжелым бактериальным инфекциям [39].

Эффективность ЦФ была продемонстрирована в одном из первых рандомизированных исследований, выполненном Chiu [40]. Рецидивы НС сохранялись у 16,7% детей, принимавших ЦФ и у 90,9% пациентов, получавших монотерапию преднизолоном при длительности наблюдения 25 месяцев. Отличные данные были представлены международным исследованием заболеваний почек (ISKDC). Высокая частота рецидивов сохранялась как в группе детей, получавших циклофосфамид (48%), так и преднизолон (88%) при длительности наблюдения 22 месяца [41]. В то же время французскими учеными было показано отсутствие рецидивов у 52%, 48% и 38% пациентов через 1 год, 2 года и 3 года от начала терапии ЦФ [42]. Схожие данные описаны Azib у детей с диагнозом СЗНС, получавших ЦФ. Стойкая ремиссия НС наблюдалась у 57% в течение 1 года, у 42% – 2 лет и у 31% – 5 лет терапии [43]. A Sammas et al. при наблюдении пациентов с диагнозом СЗНС и ЧРНС, показали отсутствие рецидивов у 27% и 13% через 2 года и 5 лет от начала терапии [44]. Согласно мета-анализу, проведенному в 2013 г., ремиссия НС у детей с ЧРНС сохранялась у 72% через 2 года и у 36% через 5 лет от начала терапии ЦФ, в то время как у детей со СЗНС – у 40% и 24%, соответственно [45].

Результаты большинства проведенных исследований в настоящий момент демонстрируют меньшую эффективность данной группы препаратов у детей со стероид-зависимым течением болезни по сравнению с часто рецидивирующим. По данным кохрейновского мета-анализа, статистически достоверная разница между ЦФ и хлорамбуцилом в отношении ЧР отсутствует [46].

С началом использования этой группы препаратов были опубликованы данные о тяжелых вирусных и бактериальных осложнениях [47-49]. Они обладают цитотоксическим действием, оказывают общее токсическое действие на гемопоэз. Известно, что длительное применение сопряжено с риском развития лимфо- и миелопролиферативных заболеваний [46, 50]. Опубликованы данные о гонадотоксичности при превышении максимально допустимой кумулятивной дозы [46, 51]. Высокий риск развития тяжелых осложнений, а также меньшая эффективность у пациентов со СЗНС по сравнению с часто рецидивирующим течением НС, ограничивают в настоящее время применение этой группы препаратов [51].

3. Ингибиторы кальцинейрина

Следующим шагом в терапии СЗНС у пациентов стало применение ингибиторов кальцинейрина (ИК) – циклоспорина А (ЦсА) и такролимуса.

Доза препаратов корригируется с учетом концентрации в крови и составляет от 2,5 до 6 мг/кг/сут для ЦсА для поддержания целевого значения препарата в крови через 12 часов после ночного приема 80-120 нг/мл и через 2 часа после утреннего приема – 700-1200 нг/мл и 0,1 мг/кг/сутки для такролимуса с целевым значением в крови 6-10 нг/мл [52]. В исследовании Ishikura показано, что следует опираться на целевое значение концентрации препарата в крови, а не на фиксированную дозу [53]. Так, поддержание стойкой ремиссии НС возможно при значении C_0 в течение первых 6 месяцев терапии – 80-100 нг/мл и от 7-24 месяцев – 60-80 нг/мл при средней дозе 5,4 мг/кг/сут. Однако в работе Iijima показано, что высокая концентрация ЦсА в крови (целевое значение C_2 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 (C_2 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 [54].

Механизм действия препаратов данной группы основан на блокировании кальцинейрина. Кальцинейрин является кальций-зависимой 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 [55]. Механизм действия ингибиторов кальцинейрина основан на подавлении NFAT-сигнала в Т-лимфоцитах и ингибировании фосфатазной активности кальцинейрина.

К настоящему моменту проведен ряд рандомизированных исследований, сравнивающих эффективность ЦсА с другими иммуносупрессивными препаратами.

Полученные данные демонстрируют большую эффективность ЦсА по сравнению с алкилирующими агентами при СЗНС. В наблюдении Khemani ремиссия НС вне ГКС сохранялась у 78,5% детей, получавших ЦсА по сравнению с 34,2% – циклофосфамид за весь период наблюдения [56].

Результаты трех рандомизированных исследований, сравнивающих эффективность ММФ и ЦсА так же показали преобладание эффективности последнего в отношении максимальной длительности ремиссии и ЧР. Однако частота развития побочных эффектов преобладала в условиях приема ЦсА [57,

58, 59]. В наблюдении Dorresteijn у 7/12 пациентов (58,3%), получавших ММФ и у 11/12 (91,6%), принимавших ЦсА, ремиссия болезни после отмены ГКС сохранялась в течение 12 месяцев наблюдения. При этом суммарная ЧР составила $0,83 \pm 1,27$ и $0,08 \pm 0,29$ соответственно [57]. А в исследовании Gellermann ЦсА показал хороший клинический эффект на 1 г терапии, в то время как ММФ – на 2, после проведенного курса ЦсА [58]. ЧР в течение 1 г терапии было больше на фоне приема ММФ чем ЦсА (1,10 и 0,24 соответственно), в то время как на 2 г терапии показатель был значительно меньше в условиях приема ММФ (0,2 и 0,4 соответственно). Суммарно в обеих группах рецидивы отсутствовали у 50 пациентов (85%) на фоне приема ЦсА и у 38 пациентов (64%) на фоне терапии ММФ. Расчётная скорость клубочковой фильтрации по цистатину, уровень гемоглобина выше на фоне приема ММФ чем ЦсА. В наблюдении Rahman значимое снижение ЧР так же было достигнуто при приеме ЦсА (с $3,94 \pm 1,57$ до $0,72 \pm 1,30$, ММФ – с $4,21 \pm 0,67$ до $1,50 \pm 1,44$ эпизода/год) [59].

Противоположные этим данным результаты получены в других контролируемых наблюдениях [60-62].

В крупном рандомизированном исследовании со сравнением такролимуса с ММФ, проведенном Wang, отмечена схожая эффективность обоих препаратов [60]. К 12 месяцу приема ММФ рецидивы отсутствовали у 54,2% больных, в группе такролимуса – у 64,5%. Суммарная частота рецидивов в первой группе была снижена с 2,56 до 0,67 эпизодов/год к 12 месяцу, во 2 группе – с 2,39 до 0,42, соответственно. Потребность в ежедневном приеме ГКС для поддержания ремиссии в группе ММФ снизилась с $0,61 \pm 0,06$ до $0,16 \pm 0,02$ мг/кг/сут, такролимуса – с $0,66 \pm 0,05$ до $0,17 \pm 0,03$ мг/кг/сут. В 2015 г. Lim опубликовал результаты сравнительной оценки эффективности ЦсА, ММФ и лемамизола [61]. В течение первых 6 месяцев терапии рецидивы наблюдались у 13,3% детей, получавших ЦсА, у 50% – левамизол и у 9,1% – ММФ. 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. Однако статистической разницы между группами получено не было. Наблюдение в течение года выявило ремиссию вне ГКС у 63,6% (7 из 11) пациентов, принимающих ММФ, у 58,3% (7 из 12) на терапии ЦсА и у 41,7% (5 из 12) в условиях приема левамизола. В наблюдении Fujinaga, ЧР оказалась ниже в условиях приема ММФ чем ЦсА (0,7 и 1 эпизод/год соответственно), при этом у 85% детей после перехода с ЦсА на ММФ сохранялась стойкая ремиссия НС вне ГКС в течение 12 месяцев [62].

Интерес представляет сравнение такролимуса и ЦсА. В одном из первых рандомизированных контролируемых наблюдений, Wang продемонстри-

ровал схожую эффективность ЦсА и такролимуса в отношении поддержания длительной ремиссии и снижения ЧР [63]. В исследовании, проведенном Kim, показано, что в условиях терапии такролимусом стойкая ремиссия НС сохранялась у 78% детей, а на фоне приема ЦсА – у 57,14% [64]. А в наблюдении Sinha значимого отличия в отношении ЧР и изменения СКФ между ЦсА и такролимусом получено не было. Более того, переход с ЦсА на такролимус не улучшал результат терапии [65].

Вопрос относительно длительности терапии до сих пор остается спорным. В исследовании Ishikura показано, что после отмены терапии ЦсА, лишь у 15,3% пациентов отсутствуют рецидивы НС, что подчеркивает необходимость длительного приема препарата [66]. Аналогичные данные представлены в кохрейновском мета-анализе, стойкая ремиссия вне ГКС-терапии поддерживается в период проводимой терапии ЦсА, в то время как после отмены наблюдается возобновление рецидивов НС [45].

Вместе с этим, с увеличением продолжительности приема ЦсА, возрастает риск развития нефротоксичности. Так, Fujinaga после повторного проведения нефробиопсии выявил признаки ЦсА-индуцированной нефротоксичности у 42% детей, получавших терапию >24 месяцев. [62]. Близкие результаты были показаны итальянскими учеными. Признаки нефротоксичности были установлены у 31% детей с диагнозом СЗНС, получавших ЦсА в среднем $4,7 \pm 2$ года [67]. В наблюдении Hamasaki признаки нефротоксичности определялись у 36% пациентов [68]. Вместе с тем отличные данные представлены Jayaweera, лишь у 4% пациентов были выявлены тубулоинтерстициальные изменения [69]. Во избежание развития нефротоксичности, большинство авторов рекомендуют не превышать курс терапии более 3 лет [59, 65, 66, 68].

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 [46, 70-73].

4. Микофенолата мофетил

Учитывая риск развития серьезных осложнений на фоне приема ЦсА, с 2000 гг. активно ведутся исследования, направленные на оценку эффективности микофенолата мофетила (ММФ) в качестве стероид-сберегающего агента.

Рекомендуемая суточная доза препарата составляет 1200 мг/м² [1]. ММФ является эфиром мико-

феноловой 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 микрофенолата мофетил снижает *de novo* продукцию гуанозинового нуклеотида, препятствуя синтезу ДНК, РНК и белка, необходимых для образования иммунных клеток [74, 75].

В одном из первых пилотных исследований, проведенных в 2004 г. Gellerman и коллегами у детей с ЧРНС, с признаками нефротоксичности на нефроблюении, после смены терапии с ЦсА на ММФ, у 5 детей из 6 отсутствовали рецидивы НС за период наблюдения 25,4 [15,3; 39] месяцев [76]. 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 отмечалось улучшение скорости клубочковой фильтрации с $76,9 \pm 4,8$ до $119,9 \pm 5,9$ мл/мин и купирование нежелательных косметических проявлений (гипертрихоз, гиперплазия десен) [77]. В другой работе Novak показал хороший терапевтический эффект у 16 пациентов из 21 (76%), получавших ММФ [78]. Общая частота рецидивов снизилась с $0,80 \pm 0,41$ до $0,47 \pm 0,43$ эпизодов при длительности терапии 1,0 \pm 0,5 г. У 12 пациентов наблюдалось снижение ЧР более чем на 50 %, у 4 – менее чем на 50 %, у 1 – частота рецидивов осталась неизменной, еще у 4 отмечалось увеличение количества рецидивов.

В исследовании, проведенном Hogg et al. в 2006 году, 24 (75%) из 32 пациентов оставались в ремиссии на протяжении 6 месяцев терапии ММФ [79]. Ввиду стойкой ремиссии НС, указанным 24 пациентам проводилась отмена терапии ММФ. Среди них в течение первых 6 месяцев после отмены ММФ ремиссия НС сохранялась у 12 пациентов (1 группа), у остальных 12 (2 группа) отмечались рецидивы. При более длительном наблюдении в 1 группе у 8 пациентов стойкая ремиссия сохранялась в течение 18-30 месяцев после отмены ММФ, у 4 рецидивы возобновились. Вместе с тем частота рецидивов снизилась с 6 ± 3 до $0,47 \pm 0,76$ эпизодов в год. Суммарно у 16 детей отмечались рецидивы НС, ввиду этого у 11 терапия ММФ была вновь возобновлена.

В 2006 г. Fujinaga et al. описал результат терапии ММФ у 12 пациентов с циклоспориновой зависимостью [71]. На фоне приема ММФ дозу ЦсА удалось снизить с $3,5 \pm 1,3$ до $1,5 \pm 2,4$ мг/кг/сутки,

а в последующем у 9 пациентов (75%) из 12 полностью отменить, а ГКС по ежедневному приему снизить с $0,29 \pm 0,16$ до $0,21 \pm 0,11$ мг/кг/сут. Еще у 2 ГКС удалось полностью отменить при продолжающемся приеме ЦсА и у 1 одного ребенка терапия оказалась неэффективной, сохранялась зависимость как от ЦсА, так и от ГКС. При длительности приема ММФ 11 (6-42) месяцев частота рецидивов у пациентов была снижена с $2,7 \pm 1,6$ до $0,6 \pm 0,9$ эпизодов/год.

В исследовании Afzal и коллег подчеркивается эффективность терапии ММФ у 68,9% пациентов. У 11,9% ГКС были полностью отменены в течение первых 12 месяцев терапии, у 38% дозы ГКС были снижены на 50%, а у 19% детей – от 40 до 50%. ЧР снизилась с 3 до 0,9 эпизодов в течение первых 6 месяцев и до 0,7 в течение первого года терапии [80].

Иные данные представлены французскими учеными [81]. Стойкая ремиссия НС в течение первых 6 месяцев от начала терапии наблюдалась у 19 пациентов (82,4%), при этом поддерживающая доза преднизолона была снижена с 25 (20-44) до 9 (7,5-11,2) мг/м²/через день, а кумулятивная стероидная нагрузка – с 459 (382-689) до 264 (196-306) мг/м²/мес. У 4 пациентов (17,6%) рецидивы развились через 2,5; 5,5; 5,75 и 6 месяцев от начала терапии, однако минимальная поддерживающая ремиссию доза ГКС у этой группы больных снизилась в 3 раза – с 33 (28-41) до 13 (9-21) мг/м²/через день. К 12 месяцу терапии стойкая ремиссия сохранялась у 17 пациентов (74%) из 23. В работе индийских коллег у пациентов с диагнозом СЗНС, принимавших ММФ, положительный эффект наблюдался в 70% случаев [82]. В течение первого года терапии у 43% (20 пациентов) ГКС были отменены, а у 26% (12 пациентов) потребность в ежедневном приеме ГКС снизилась более чем в 3 раза – с $0,96 \pm 0,29$ до $0,26 \pm 0,05$ мг/кг/через день. У 30% больных (14 пациентов) стероид-сберегающего эффекта достигнуто не было ввиду сохранения потребности в высоких дозах гормонов (с $1,16 \pm 0,3$ до $1,05 \pm 0,35$ мг/кг/через день).

В ретроспективном исследовании Jellouli и соавторов, проанализирован результат лечения ММФ у 30 детей с диагнозом СЗНС [83]. Наблюдение в течение 24 месяцев показало отсутствие рецидивов у 50% больных, у 23 % наблюдалось значительное снижение частоты рецидивов. Суммарная ЧР снизилась с 1,75 до 0,45 эпизодов в год, а потребность в ГКС с 0,74 до 0,2 мг/кг/сут.

Hettiarachchi и коллеги за период наблюдения 12 месяцев в условиях приема ММФ выявили снижение частоты рецидивов с 3,54 до 1,83/год, минимальной поддерживающей дозы стероидов с 1,19 [0,42; 1,96] до 0,42 [0,12; 0,6] мг/кг/сут. Из побочных эффектов были отмечены такие как инфекции дыхательных путей, боли в животе, головокружение, диарея, артериальная гипертензия [84].

В работе группы нефрологов из Индии в условиях приема ММФ так же было продемонстрировано снижение количества рецидивов с $3,43 \pm 1,26$ до $1,62 \pm 1,14$ эпизодов в год ($p=0,001$) и кумулятивной стероидной нагрузки с $190,9 \pm 47,81$ до $119,09 \pm 60,09$ мг/кг/год [85].

В другом крупном исследовании французские ученые показали эффективность терапии у 74 детей из 96 (77%), получавших ММФ [86]. Стероидная нагрузка у них была снижена с 521 (317-863) до 313 (244-402) мг/м²/месяц в течение 1 года, а частота рецидивов в год уменьшена с 3 до 0,86. У 48 детей (50%) ГКС удалось отменить через 18,1 (7,8-30) месяцев от начала лечения, а у 26 детей (27%) потребность в гормонах была снижена на 60%.

В недавней работе японских ученых представлены результаты длительного наблюдения за больными с диагнозом СЗНС, дебютировавшим в детском возрасте [87]. Терапией первой линии у всех пациентов, включенных в исследование был ЦсА, второй линией – ММФ. До назначения ММФ 19 пациентам проводилась терапия ЦФ. После смены терапии с ЦсА на ММФ только у 4 пациентов не было рецидивов НС в течение медианы периода наблюдения 9,6 [4,6; 13,7] лет. А на последнем визите (средний возраст 22,3 года) у 15 пациентов отмечалась стойкая ремиссия в отсутствии терапии, в то время как 22 продолжили иммуносупрессивную терапию, еще у 7 отмечалась ремиссия в течение 2 лет в отсутствии терапии. А однофакторный анализ показал, что риск активности заболевания во взрослом периоде выше при раннем возрасте дебюта болезни и раннем начале иммуносупрессивной терапии ЦсА или ММФ.

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 [57, 78, 79, 82, 84], транзиторное повышение печеночных ферментов [82, 88], респираторные вирусные инфекции [80, 84], гематологические изменения в виде транзиторной лейкопении, лимфопении, анемии [82, 88], кожные проявления в виде сыпи, экземы [57], рецидивы герпес-вирусной инфекции [78, 79]. У небольшого количества пациентов сообщается о развитии артралгии, тремора, кашля, диспноэ, тахикардии, алопеции [84]. У одного пациента описано развитие гепатита А, еще у одного – контактного моллюска [80], кандидозного стоматита [78]. У одного ребенка было описано развитие острого почечного повреждения [60].

5. Левамизол

Рекомендации KDIGO включают в себя так же применение левамизола у детей со СЗНС – иммуномодулирующего препарата, относящегося к анти-

гельминтным средствам группы имидазолов [1]. Рекомендуемая доза составляет 2-2,5 мг/кг через день в течение 12-24 месяцев под контролем лейкоцитов периферической крови [89].

В исследовании Szeto показано повышение экспрессии генов ИЛ-18 левамизолом, что ведет к изменению баланса Т-лимфоцитов в сторону Т-хелперов 1 типа [90].

В терапии НС левамизол начал применяться с 80хх гг. [91]. В первом крупном контролируемом исследовании, выполненном британской ассоциацией детских нефрологов, было показано значительное снижение ЧР в условиях приема препарата [92]. В последующем ряд работ продемонстрировали эффективность левамизола по сравнению с плацебо в отношении поддержания ремиссии до 1 рецидива [93, 94]. При этом в исследовании Kemper установлено, что пациенты с ЧРНС по сравнению со СЗНС лучше отвечают на терапию левамизолом [95].

Данные наблюдений свидетельствуют, что ЧР 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% – левамизол, при этом ЧР снизилась 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 [88]. Близкие результаты продемонстрированы Madani в виде снижения ЧР и стероидной нагрузки в 2 раза [96]. Схожие данные представлены Elmas, стероидная нагрузка снизилась в 2 раза – с 5582 (2137,0-17340) до 2160 (840-9325) мг/м²/год, а ЧР – с 4 (3-8) до 0 (0-2) эпизодов/год [97].

В работе Ekambaram левамизол был эффективен у 77,3% детей, кумулятивная стероидная нагрузка снизилась с 4109 мг/м² до 661 мг/м² ($P<0,001$). При этом в период проводимой терапии рецидивы отсутствовали у 73,5%, а в течение 1 года после отмены – у 64,7% [98].

Однако у большинства пациентов отмечается возобновление рецидивов после отмены терапии [45, 99, 100]. В наблюдении Samuel у 95 детей с ЧРНС и СЗНС в условиях терапии левамизолом ЧР уменьшилась в 3 раза, с 4,22/год до 1,35/год, а кумулятивная стероидная нагрузка снизилась с 4200 (3200-4300) мг/м² до 1100 (500-2900) мг/м². Однако наблюдение в течение 24 месяцев после отмены терапии показало возобновление рецидивов у 48,8% пациентов [99]. 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 [100].

Возобновление рецидивов НС после прекращения терапии, отсутствие четких показаний к назначению, а так же ряд осложнений, развивающихся на фоне приема препарата, привели к ограничению

его применения. Так, в США применение левамизола запрещено ввиду описанных случаев развития АНЦА-ассоциированного васкулита [101]. Из побочных эффектов описаны различные диспепсические явления, боли в животе [44], транзиторное повышение печеночных ферментов, сыпь [102]. Из гематологических нарушений – тромбоцитопения [102, 103], лейкопения (нейтропения) [98, 103].

6. Ритуксимаб

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 циклоспорин-зависимого нефротического синдрома возник в 2004-2005 гг. В 2004 г. была описана стойкая ремиссия НС и тромбоцитопенической пурпуры у подростка после начала терапии ритуксимабом [104]. 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 [105].

Эти и ряд других исследований позволили пересмотреть патогенез НС и предположить участие В-лимфоцитов в реализации болезни. Вызывая деpleцию В-клеток, ритуксимаб блокирует Т-лимфоциты, тем самым приводит к восстановлению регуляторных функций Т-хелперов [106]. Подтверждением потенциальной роли В-клеток в развитии ИНС является также возобновление рецидивов вместе с восстановлением CD-20 В-клеток [107].

Gornoni и соавторы обнаружили у пациентов с ФСГС уменьшение количества подоцитов, экспрессирующих SMPDL-3b (сфингомиелиндиэстеразный кислотоподобный фактор 3 b), что приводит к нарушению актинового цитоскелета [108]. Установлено, что ритуксимаб, связываясь с SMPDL-3b на поверхности подоцитов, регулирует активность кислотсфингомиелиназы (ASMase). Это, в свою очередь, способствует стабилизации актинового цитоскелета.

Результаты проведенных исследований демонстрируют сохранение стойкой ремиссии НС после первого курса ритуксимаба у 30-90% детей в течение 12 месяцев [24, 25, 108-115]. При этом ГКС удается отменить в 60-94% случаев [24, 25, 63, 115, 125, 126, 135]. Анализ литературы показывает, что рецидивы развиваются в среднем через 8-18 месяцев от начала терапии ритуксимабом [24, 25, 109-116]. Ко 2 году терапии ремиссия сохраняется лишь

у 10-40%, а у 40-90% пациентов возникает необходимость в повторных курсах [25, 87, 113-121, 130].

В крупном многоцентровом исследовании, выполненном в 2014 г. в Японии выявлено, что средняя длительность ремиссии после первого курса ритуксимаба составила 9 месяцев (267 (223-374) дней), у 88% пациентов ГКС удалось отменить, а длительность ремиссии между отменой и развитием 1 рецидива составила приблизительно 7 месяцев (211 (166-317) дней). К 12 месяцу терапии у 70% детей отмечалось развитие рецидива НС [24]. 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 [25]. 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%) [109]. Средняя продолжительность ремиссии составила 9 месяцев, стероидная нагрузка снизилась с $0,456 \pm 0,39$ до $0,235 \pm 0,192$ мг/м²/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 значительно снизилась в условиях терапии ритуксимабом до 27,8 мг/кг/12 мес. [110]. Аналогичные результаты получены отечественными нефрологами. 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 значительно снижены – до 0,095 (0,04-0,25) мг/кг/сут и 0,04 (0,02-0,04) мг/кг/сут [111]. В наблюдении Horebeek у 4 пациентов сохранялась ремиссия после первого введения ритуксимаба, еще 4 для поддержания ремиссии потребовались повторные введения. ЧР снизилась с 1,7 до 0,26 эпизодов/год. У 5 детей из 9 иммуносупрессивная терапия такролимусом и ММФ была отменена, однако на этом фоне лишь 2 ребенка оставались в ремиссии [112].

Для поддержания ремиссии в литературе описано несколько терапевтических подходов. Наиболее распространенным является повторный курс ритуксимаба при возобновлении рецидивов и восстановлении В-лимфоцитов [113-115].

У 44-60% пациентов прослеживается связь между восстановлением В-лимфоцитов и рецидивами при средней продолжительности деpleции 6-15 месяцев [25, 64, 116-118]. При этом период между восстановлением В-лимфоцитов и развитием рецидива составляет в среднем 5 месяцев [119]. У части пациентов

такая корреляция отсутствует, рецидивы могут развиваться несмотря на наличие деплеции [120].

Учитывая, что после 1 года терапии большая часть пациентов начинает рецидивировать, одной из возможных терапевтической опций для пролонгирования ремиссии является продолжение приема стероид-сберегающих препаратов [115, 121, 122].

В крупном рандомизированном исследовании RITURNS было установлено, что при подкаючении 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 [123]. 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. Вместе с этим, в группе ЦсА у 23% пациентов определялись признаки нефротоксичности на биопсии [124]. В настоящее время проводятся два крупных многоцентровых проспективных рандомизированных исследования для изучения роли ММФ в качестве поддерживающей терапии [125, 126].

Наряду с перечисленными исследованиями, в литературе опубликованы многочисленные данные об успешной отмене сопутствующей иммуносупрессивной терапии без увеличения риска развития рецидивов у 23-50 % пациентов [25, 45, 87, 115, 127].

Наиболее дискуссионным 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 [128]. 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 [113].

Первоначальный курс ритуксимаба, применявшийся у больных с лимфомой, включал 4 введения с интервалом в 1 неделю. Большинство нефрологов переняли эту схему для пациентов с НС. Вместе с этим, с началом применения ритуксимаба при НС, были предложены различные протоколы, включая однократное, дву- и четырехкратное введение с интервалом в неделю. Проведенные исследования не продемонстрировали преимуществ введения 4 доз по сравнению с 1 или 2 дозами [24, 129-133]. Iijima в терапии использовал схему 375 мг/м² один раз в неделю в течение последующих 4 недель [24]. Однако у 42% пациентов развился один или несколько серьезных побочных

эффектов, в том числе с 1 летальным исходом. Niu исследовал эффективность однократной дозы ритуксимаба [133]. Среди 19 пациентов 10 оставались в полной ремиссии и не рецидивировали после отмены ГКС или сопутствующих иммунодепрессантов в течение 4-50 месяцев, несмотря на восстановление В-лимфоцитов. Fuginaga продемонстрировал схожий результат после однократного введения ритуксимаба [134]. В другом исследовании Kempner было установлено, что на длительность ремиссии не влияет количество введений ритуксимаба (одна или две против трех или четырех доз). Восемь из 37 пациентов оставались в длительной ремиссии только после одной инфузии [135].

В большинстве исследований описана доза 375 мг/м²/введение [109, 130, 131], в литературе цифры колеблются от 100 до 1500 мг/м²/введение [130, 136, 137]. В исследовании Maxted применялись низкие дозы препарата (100 мг/м²/введение), однако при этом было выявлено увеличение риска более раннего развития рецидива [130]. В работе Chaudhuri применение высоких доз (750 мг/м²) не ассоциировалось с улучшением ответа на терапию [132]. В другом крупном исследовании при сравнении различных доз ритуксимаба (375 мг/м², 750 мг/м², 1125-1500 мг/м²) более короткий безрецидивный период выявлен у пациентов, получавших меньшие дозы препарата без сопутствующей поддерживающей иммуносупрессии (8,5, 12,7 и 14,3 месяца соответственно). У 55% детей, продолживших прием стероид-сберегающих препаратов (ММФ, ЦсА), ремиссия соответственно составила 14, 10,9 и 12 месяцев [138]. В наблюдении Hogan в зависимости от вводимой дозы – 100 мг/м², 375 мг/м² или 375 мг/м² двукратно, отличалось время восстановления В-субпопуляции клеток: 2,5, 5 и 6 месяцев соответственно. При этом в течение 12 месяцев рецидивы развились у 72, 59 и 50% больных соответственно [139]. Противоположные данные описаны в другом наблюдении, количество вводимых инфузий не влияло на длительность деплеции В-лимфоцитов [115].

Согласно большинству наблюдений, терапия ритуксимабом безопасна для детей [24, 25, 63, 110, 135, 140-142]. Инфузионные реакции являются наиболее распространенными побочными явлениями, избежание которых становится возможным благодаря предварительной премедикации и низкой скорости введения [138, 142, 143]. Тем не менее, в литературе описано развитие тяжелых побочных эффектов, таких как лекарственный гепатит, лейкоэнцефалопатия, вирусный миокардит, пневмоцистная пневмония, меланома, легочный фиброз с летальным исходом [45, 115, 122, 127, 128, 144-148]. Известно о возможном образовании антител непосредственно к ритуксимабу [149]. Среди гематологических изменений определяются нейтропения и лимфопения. В наблюдении Chan 2,6% детей испытывали нейтропению, в то время как Iijima выявил лимфопению

и нейтропению у 17% и 8% детей, соответственно [24, 138]. Kamei сообщил о более высокой частоте агранулоцитоза – у 9,6% пациентов [150].

7. Другие иммуносупрессивные препараты

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 [151, 152]. Обладает как антителизависимой цитотоксичностью, так и связываясь со специфическим эпитопом на поверхности CD20, активирует систему комплемента, что ведет к комплемент-опосредованному лизису клетки [153].

С 2014 г. появились публикации, продемонстрировавшие его эффективность при лекарственно мультирезистентной форме (в т.ч. после терапии ритуксимабом) НС у детей [153-155]. Так, после начала терапии офатумумабом хронического лимфолейкоза у 19-летней пациентки с сопутствующим диагнозом идиопатического стероид-резистентного НС (СРНС), Basu описал развитие ремиссии НС. Данное наблюдение послужило основой дальнейшего исследования. Проведя пульсовые введения препарата у 5 детей в течение 6 недель (суммарная доза 10 300 мг/1,73 м²), у всех пациентов было получено достижение и сохранение длительной ремиссии [153]. Схожие результаты представлены в исследованиях Vivarelli в 2016 г. и Wang и 2017 г. 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 [152, 154]. В наблюдении Bonanni применение более низких доз препарата (1000 мг/1,73 м² в 2 приема) привело к положительному эффекту лишь у 1 ребенка, еще у одного наблюдалась частичная ремиссия, длившаяся 2 месяца [155]. 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, с 2016 г. проводится крупное рандомизированное контролируемое исследование со сравнением ритуксимаба и офатумумаба у детей со СЗНС [156].

Определенный интерес в последнее время возник к терапии абатацептом. Подобно нативному Т-лимфоцит ассоциированному антигену 4 (CTLA4), молекула этого белка связывается с более высокой avidностью 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 поддер-

жанию ремиссии, однако в последующем рецидивы НС возобновились [157]. Тем не менее, в два раза удалось снизить дозу такролимуса и преднизолона. Схожий результат представлен Isom у 23-летнего юноши с НС, у которого была достигнута длительная ремиссия болезни [158]. 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 В1-интегрина в подоцитах [159]. В исследовании Isom было показано, что CTLA-4 IgG1 предотвращает дефосфорилирование нефрина в культивированных подоцитах, обработанных сыворотками пациентов с рецидивом НС [158].

Количество наблюдений за пациентами, находящимися 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.

Выводы

Терапия стероид-зависимого нефротического синдрома остается предметом дискуссий. Клинические рекомендации KDIGO включают в себя применение ГКС в дебюте нефротического синдрома. В зависимости от ответа на стероидную терапию пациенты классифицируются как стероид-чувствительные или стероид-резистентные. Терапия часто рецидивирующего НС может длительно проводиться низкими дозами ГКС в случае отсутствия признаков стероидной токсичности. При наличии таковых рекомендуется применение алкилирующих агентов или левамизола. Алкилирующие препараты демонстрируют большую эффективность у пациентов с ЧРНС по сравнению со СЗНС. При этом частота ремиссий составляет 72% и 36% у пациентов с частыми рецидивами через 2 года и 5 лет соответственно, а у детей со СЗНС 40% и 24%. Вместе с тем применение ЦФ чревато развитием тяжелых инфекционных осложнений, лейкопении, алопеции, геморрагического цистита, гонадотоксичности. Терапию левамизолом, если есть эффект, рекомендуется проводить в течение как минимум 12 месяцев, так как у большинства детей при отмене левамизола возникают рецидивы. Альтернативными препаратами в случае наличия стероидной токсичности согласно KDIGO являются ингибиторы кальцинейрина. Стойкая ремиссия нефротического синдрома в условиях приема данной группы препаратов подтверждена в многочисленных исследованиях. Вместе с тем, у более 30-40% пациентов описано развитие тубулоинтерстициальных повреждений через 12 месяцев от начала терапии и у 80% после 4 лет применения. В случае

наличия косметических побочных эффектов в условиях приема ЦсА, возможно рассмотрение вопроса о замене ЦсА на такролимус. Однако применение такролимуса сопряжено с риском развития диабета и реализации нефротоксичности. ММФ рекомендуется в качестве стероидсберегающего агента у детей при недостаточном эффекте ингибиторов кальцинейрина или из-за развития нефротоксичности. Ретроспективные исследования продемонстрировали снижение частоты рецидивов более чем в 2 раза при длительности терапии не менее 6 месяцев. Препарат обладает хорошим профилем безопасности, однако его роль как иммуносупрессивного препарата первой линии недостаточно изучена. Отсутствие стероидсберегающего действия перечисленных препаратов и критическая степень хронической стероидной интоксикации диктует необходимость использования курса биологической терапии ритуксимабом после тщательного исключения противопоказаний. Данное лечение способствует сохранению ремиссии в течение 8-12 месяцев у большинства больных. Перспективным является возможное применение офатумумаба и абатацепта, однако доказательная база небольшая, требуются крупные сравнительные исследования.

Вопросы рациональной, эффективной и безопасной терапии являются важнейшими задачам при ведении детей со стероид-зависимым нефротическим синдромом. Вместе с тем противоречивость данных требует продолжения исследовательских работ для более доказательного обоснования тактики ведения пациентов.

Авторы не имеют конфликта интересов

Authors declare no conflict of interest

Список литературы

1. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. *Kidney Int Suppl.* 2012;(2):139-274.
2. *Sultana M., Majumder B., Rahman M. et al.* Dipstick Method versus Spot Urinary Protein Creatinine Ratio for Evaluation of Massive Proteinuria in Childhood Nephrotic Syndrome. *Mymensingh Med J.* 2018 Apr;27(2):369-374. PMID: 29769504
3. *Noone D., Iijima K., Parekh R et al.* Idiopathic nephrotic syndrome in children. *Lancet.* 2018 Jul 7; 392(10141):61-74. doi:10.1016/S0140-6736(18)30536-1.
4. *Chanchlani R., Parekh R.* Ethnic Differences in Childhood Nephrotic Syndrome. *Front Pediatr.* 2016. doi:10.3389/fped.2016.00039
5. *Hussain N., Zello J., Vasilevska-Ritovska J., Banb T. et al.* 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>.
6. *Franke I., Aydin M., Ganschow R. et al.* The incidence of the nephrotic syndrome in childhood in Germany. *Clin Exp Nephrol.* 2018;22(1):126-32. doi:10.1007/s10157-017-1433-6.
7. *Kikumaga K., Ishikura K, Terano C. et al.* Incidence of idiopathic nephrotic syndrome in East Asian children: a nationwide survey in Japan. *Clinical and Experimental Nephrology* 21(4), September 2016, doi: 10.1007/s10157-016-1319-z
8. *Dossier C., Lapidus N., Bayer F. et al.* Epidemiology of idiopathic nephrotic syndrome in children: endemic or epidemic? *Pediatr Nephrol* (2016) 31:2299-2308. doi:10.1007/s00467-016-3509-z
9. *Настаушева Т., Швырев А., Кулакова Е. и соавт.* Результаты эпидемиологического исследования нефротического синдрома у детей по данным регионального регистра больных. *Нефрология и диализ*, том 12 №2 (2010 г)
Nastausheva T.L., Shvirjov A.P., Kulakova E.N., Staburlova L.I., Zvjagina T.G., Lukankina L.N. Results of epidemiological investigation of nephrotic syndrome in children according to regional register. *Nephrology and dialysis*, 2010: 12, №2
10. *Reynolds B.C., Oswald R.J.A.* Diagnostic and Management Challenges in Congenital Nephrotic Syndrome. 2019 Dec 17;10:157-167. doi: 10.2147/PHMT.S193684. PMID: 31908565 PMCID: PMC6930517 DOI: 10.2147/PHMT.S193684
11. *Kari J, Montini G, Bockenbauer D, et al.* Clinico-pathological correlations of congenital and infantile nephrotic syndrome over twenty years. *Pediatr Nephrol.* 2014;29(11):2173-2180. doi:10.1007/s00467-014-2856-x
12. *Sharief S.N, Hefni N.A, Alzabrani W.A, Nazer I.I. et al.* Genetics of congenital and infantile nephrotic syndrome. 2019 Apr;15(2):198-203. doi: 10.1007/s12519-018-00224-0. Epub 2019 Feb 5. PMID: 30721404
13. *Shalhoub R.* Pathogenesis of lipoid nephrosis: a disorder of T-cell function. *Lancet.* 1974, Sep 7;2(7880):556-60, Doi:10.1016/s0140-6736(74)91880-7
14. *Cameron J.:* The nephrotic syndrome and its complications. *Am J Kidney Dis* 10: 157-171, 1987. doi.org/10.1016/S0272-6386(87)80170-1
15. *Maas R., Deegens J., Wetzels J.* Permeability factors in idiopathic nephrotic syndrome: Historical perspectives and lessons for the future. *Nephrol Dial Transplant.* 2014 Dec;29(12):2207-16. doi:10.1093/ndt/gfu355.
16. *Maryama K., Tomizawa S., Shimabukuro N. et al.* Effect of Supernatants Derived from T Lymphocyte Culture in Minimal Change Nephrotic Syndrome on Rat Kidney Capillaries. *Nephron* 1989; 51:73-76 Doi:10.1159/000185246
17. *Zhang S., Audard V., Fan Q. et al.* Immunopathogenesis of idiopathic nephrotic syndrome. *Contrib Nephrol.* 2011;169:94-106. doi:10.1159/000313947.
18. *Midan D, Elhelbany N, El-Din Habib M, Ahmedy I. et al.* Cytokine Gene Polymorphism in Children With Idiopathic Nephrotic Syndrome. *Iran J Kidney Dis.* 2017 Nov;11(6):414-421. PMID: 29190601
19. *Shalaby S., Al-Edressi H., El-Tarhouny S., El-Bab M et al.* Type 1/type 2 cytokine serum levels and role of interleukin-18 in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Arab J Nephrol Transplant.* 2013 May;6(2):83-8. PMID: 23656401
20. *Farid F, Bakry A, Fawzy M, Mostafa R.* Study of Circulating Vascular Endothelial Growth Factor in Nephrotic Children.

EC Paediatrics 8.1 (2019): 30-37.

21. Kanai T, Shiraishi H, Yamagata T, Ito T, Odaka J, Saito T, et al. Elevated serum interleukin-7 level in idiopathic steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Int*. 2011;53:906-9. doi: 10.1111/j.1442-200X.2011.03380.x.

22. Rong C, Wenyan L, Yuanyuan W., Jian G. Advances and researches in idiopathic nephrotic syndrome biomarkers. Received: December 01, 2016 | Published: April 25, 2017. 2017;5(1):184-187. DOI: 10.15406/mojwh.2017.05.00110

23. Al-Asadi A., Abdulmohimin N., Sbatba 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* 7(09):3464-3470 • September 2018. DOI: 10.20546/ijcmas.2018.709.429

24. Iijima K, Sako M, Nozu K. et al. Rituximab for childhood-onset, complicated, frequent relapsing nephrotic syndrome or steroid-dependent nephrotic syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014 Oct 4;384(9950):1273-81. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60541-9.

25. Ravani P, Rossi R, Bonanni A. et al. Rituximab in children with steroid-dependent nephrotic syndrome: a multicenter, open-label, noninferiority, randomized controlled trial. *J Am Soc Nephrol*. 2015 Sep;26(9):2259-66. doi: 10.1681/ASN.2014080799.

26. Zhao Z, Liao G, Li Y. et al. The efficacy and safety of rituximab in treating childhood refractory nephrotic syndrome: a meta-analysis. *Sci Rep*. 2015;5:8219.

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

28. Alshami A., Rosban A., Catapang M. et al. Indications for kidney biopsy in idiopathic childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2017 Oct;32(10):1897-1905. doi: 10.1007/s00467-017-3687-3.

29. 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

30. Ferrara G., Petrillo M-G., Giani T. et al. Clinical Use and Molecular Action of Corticosteroids in the Pediatric Age. *Int J Mol Sci*. 2019 Jan 21;20(2). pii: E444. doi: 10.3390/ijms20020444.

31. Cain D., Cidlowski J. *Immune regulation by glucocorticoids*. *Nat Rev Immunol*. 2017 Apr;17(4):233-247. Epub 2017 Feb 13. doi: 10.1038/nri.2017.1

32. Клинические рекомендации союза педиатров России «Нефротический синдром у детей», 2016

Clinical practice guideline for pediatric idiopathic nephrotic syndrome, 2016 (The Union of Pediatricians of Russia)

33. Liping T., Shaojun L., Haiping Y., Qing Z. et al. 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). Received 2 April 2019 / Accepted: 10 May 2019 <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000015927>

34. Yadav M, Sinha A, Khandehval 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*. 2018 Sep 7. 6 (1):63-9.

35. Hodson E., Hahn D., Craig J. Corticosteroids for the

initial episode of steroid sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2015;30:1043-46. Doi:10.1007/s00467-015-3106-6

36. Настаушева Т.А., Жданова О.А., Батищева Г.А., Звягина Т.Г. Безопасность длительной глюкокортикоидной терапии у детей с нефротическим синдромом. *Педиаτρическая фармакология*. 2017; 14 (3): 165-172. DOI: 10.15690/pf.v14i3.1740

Nastaushева T.L., Zhdanova O.A., Batishcheva G.A., Zvyagina T.G. Adverse effects of long-term corticosteroid therapy of nephrotic syndrome in children. *Pediatric pharmacology*. 2017;14(3):165-172. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/pf.v14i3.1740>

37. Aljebab F, Choonara I, Conroy S. Systematic review of the toxicity of long-course oral corticosteroids in children. *PLoS One*. 2017;12(1):e0170259. doi: 10.1371/journal.pone.0170259.

38. Yasir M., Sonthalia S. *Corticosteroid Adverse Effects*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL), 05 Oct 2018. PMID: 30285357

39. Cammas B., Harambat J., Bertholet-Thomas A., Bouissou F. et al. Long-term effects of cyclophosphamide therapy in steroid-dependent or frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* (2011) 26: 178-184 doi: 10.1093/ndt/gfq405

40. 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* Volume 82, Issue 4, April 1973, Pages 607-613. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(73\)80585-2](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(73)80585-2)

41. 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.

42. Berkane M, Adarmouch L, Amine M et al. Cyclophosphamide in idiopathic nephrotic syndrome: Outcome and outlook. *Nephrol Ther*. 2018 Apr;14(2):85-90. doi: 10.1016/j.nephro.2017.03.004. Epub 2018 Mar 1.

43. Aziz S., Macher M., Kwon T. et al. Cyclophosphamide in steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* (2011) 26:927-932. DOI 10.1007/s00467-011-1830-0

44. Cammas B., Harambat J., Bertholet-Thomas A. et al. Long-term effects of cyclophosphamide therapy in steroid-dependent or frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* (2011) 26: 178-184, doi: 10.1093/ndt/gfq405

45. Pravitsitthikul N, Willis N, Hodson E, Craig J. Non-corticosteroid immunosuppressive medications for steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Oct 29;(10):CD002290. doi: 10.1002/14651858.CD002290.pub4.

46. Larkins N, Liu I, Willis N, Craig J et al. Non-corticosteroid immunosuppressive medications for steroid-sensitive nephrotic syndrome in children (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue 4. Art. No.: CD002290. DOI: 10.1002/14651858.CD002290.pub5

47. Cavallasca J, Costa C, Maliandi Mdel R, Contini L et al. Severe infections in patients with autoimmune diseases treated with cyclophosphamide. *Reumatol Clin*. 2015 Jul-Aug;11(4):221-3.

48. Michelle N. Nephrotic Syndrome: Updates and Approaches to Treatment. *Curr Treat Options Peds* (2016) 2:94-103 DOI 10.1007/s40746-016-0044-x

49. *Jefferson A.J.* Complications of Immunosuppression in Glomerular Disease. *CJASN* August 2018, 13 (8) 1264-1275; DOI: <https://doi.org/10.2215/CJN.01920218>
50. *Latta, K., von Schnakenburg C., Ebrich J.* A meta-analysis of cytotoxic treatment for frequently relapsing nephrotic syndrome in children (2001). *Pediatric Nephrology*, 16(3), 271-282. doi:10.1007/s004670000523
51. *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*, Volume 13, 2017 – Issue 5. <https://doi.org/10.1080/17425255.2017.1277205>
52. *Trautmann A., Vivarelli A., Samuel S., Gipson D. et al.* IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology*. 2020;35, p.1529-1561. doi.org/10.1007/s00467-020-04519-1
53. *Ishikura K, Ikeda M, Hattori S, Yoshikawa N et al.* Effective and safe treatment with cyclosporine in nephrotic children: a prospective, randomized multicenter trial. *Kidney International* 2008;73(10):1167-73. DOI:<https://doi.org/10.1038/ki.2008.24>
54. *Iijima K, Sako M., Oba M., Ito S. et al.* 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 Feb 7; 9(2): 271-278. doi: 10.2215/CJN.13071212. PMID: PMC3913253. PMID: 24262503
55. *Aramburu J., Heitman J., Crabtree G.* Calcineurin: a central controller of signalling in eukaryotes. *EMBO Rep*. 2004; 5:343-8. Doi:10.1038/sj.embor.7400133
56. *Khemani S, Moorani K.* Cyclosporine versus Cyclophosphamide in Childhood Nephrotic Syndrome. *J Liaquat Uni Med Health Sci*. 2016;15(02)
57. *Dorresteijn E., Holthe K., Levtchenko E. et al.* Mycophenolate mofetil versus cyclosporine for remission maintenance in nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology*, 23(11), 2013-2020. doi:10.1007/s00467-008-0899-6
58. *Gellermann J., Weber L., Pape L. et al.* Mycophenolate Mofetil versus Cyclosporin A in Children with Frequently Relapsing Nephrotic Syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2013 Oct; 24(10): 1689-1697. DOI: 10.1681/ASN.2012121200
59. *Rahman A, Muinuddin G, Rahman H, Roy R. et al.* Mycophenolate Mofetil versus Cyclosporine in Children with Frequent Relapse Nephrotic Syndrome. *J Ped. Nephrology* 2018;6(1) <http://journals.sbmu.ac.ir/jpn>
60. *Wang J., Mao J., Chen J. et al.* Evaluation of mycophenolate mofetil or tacrolimus in children with steroid sensitive but frequently relapsing or steroid-dependent nephrotic syndrome. *Nephrology*, 21(1), 21-27. doi:10.1111/nep.12537
61. *Lim T., Kim S.* Efficacy and Safety of Mycophenolate Mofetil in Children with Steroid Dependent Nephrotic Syndrome. *M.D.* 2015 DOI: <https://doi.org/10.3339/chikd.2015.19.2.105>
62. *Fujinaga S., Sakuraya K., Yamada A., Urushibara Y et al.* Positive role of rituximab in switching from cyclosporine to mycophenolate mofetil for children with high-dose steroid-dependent nephrotic syndrome. 2014, *Pediatr Nephrol* DOI 10.1007/s00467-014-3034-x
63. *Wang W., Xia Y., Mao J., Chen Y.* Treatment of tacrolimus or cyclosporine A in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* (2012) 27:2073-2079 DOI 10.1007/s00467-012-2228-3
64. *Kim J., Patnaik N, Chorny N, Frank R et al.* Second-Line Immunosuppressive Treatment of Childhood Nephrotic Syndrome: A Single-Center Experience. *Nephron Extra* 2014; 4:8-17. <https://doi.org/10.1159/000357355>
65. *Sinba M, MacLeod R, Rigby E, Clark AG.* Treatment of severe steroid-dependent nephrotic syndrome (SDNS) in children with tacrolimus. *Nephrol Dial Transplant* 21:1848-1854 (2006)
66. *Ishikura K, Yoshikawa N, Nakazato H, Sasaki S et al.* Japanese Study Group of Renal Disease in Children (2012) Two years follow-up of a prospective clinical trial of cyclosporine for frequently relapsing nephrotic syndrome in children. *Clin J Am Soc Nephrol* 7:1576-1583
67. *Kengne-Wafo S., Massella L., Diomedè-Camassei F et al.* Risk Factors for Cyclosporin A Nephrotoxicity in Children with Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 4: 1409-1416, 2009. doi: 10.2215/CJN.01520209
68. *Hamasaki Y., Komaki F., Ishikura K., Hamada R.* Nephrotoxicity in children with frequently relapsing nephrotic syndrome receiving long-term cyclosporine treatment. Accepted: 3 March 2017. *Pediatr Nephrol*. DOI 10.1007/s00467-017-3641-4
69. *Jayaweera A., Abeyagunawardena A.* Effectiveness and safety of cyclosporin A therapy in steroid dependent nephrotic syndrome in childhood. *Sri Lanka Journal of Child Health*, 41(4), pp.171-175. (2012) DOI: <http://doi.org/10.4038/sljch.v41i4.4978>
70. *Ishikura K, Yoshikawa N, Nakazato H.* Morbidity in children with frequently relapsing nephrosis: 10-year follow-up of a randomized controlled trial. *Pediatr Nephrol* (2015) 30:459-468 DOI 10.1007/s00467-014-2955-8
71. *Fujinaga, S., Ohtomo, Y., Umino, Takemoto M. et al.* A prospective study on the use of mycophenolate mofetil in children with cyclosporine-dependent nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology*, 22(1), 71-76. doi:10.1007/s00467-006-0294-0
72. *Ricardo L., Pradob R., Carvalhob Y., Peraltaa F et al.* Cyclosporine A – Induced gingival overgrowth and proliferating cell nuclear antigen expression in experimental periodontitis. 2019, DOI:org/10.1016/j.jobcr.2018.10.004
73. *Souza K, Andrade P, Cassia F, Castro M.* Cyclosporine-induced childhood generalized hypertrichosis. *An Bras Dermatol*. 2020 May-Jun;95(3):402-403. doi: 10.1016/j.abd.2019.08.027. Epub 2020 Mar 19.
74. *Zhang J, Sun Z, Zhu Z, Yang J.* Pharmacokinetics of Mycophenolate Mofetil and Development of Limited Sampling Strategy in Early Kidney Transplant Recipients. *Front. Pharmacol.*, 13 August 2018 | <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00908>
75. *Sagcal-Gironella A., Fukuda T., Wiers K., Cox S. et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of mycophenolic acid and their relation to response to therapy of childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 2011 Feb;40(4):307-13. doi: 10.1016/j.semarthrit.2010.05.007
76. *Gellermann J., Querfeld U.* Frequently relapsing nephrotic syndrome: treatment with mycophenolate mofetil. *Pediatric Nephrology*. 2004; 19(1):101-4. doi.org/10.1007/s00467-003-1300-4
77. *Ulinski T., Dubourg L., Saïd M.* Switch from cyclosporine A to mycophenolate mofetil in nephrotic children. *Pediatric*

Nephrology. April 2005, Volume 20, Issue 4, pp 482-485. DOI 10.1007/s00467-004-1778-4

78. Novak I., Frank R., Vento S., Vergara M. et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in pediatric patients with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2005 Sep;20(9):1265-8. Epub 2005 Jun 8. Doi: 10.1007/s00467-005-1957-y

79. Hogg R., Fitzgibbons L., Bruick J., Bunke M. 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

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

81. Baudouin V., Alberti C., Lapeyraqe A-L., Bensman A. et al. Mycophenolate mofetil for steroid-dependent nephrotic syndrome: a phase II Bayesian trial. *Pediatric Nephrology*, March 2012. doi: 10.1007/s00467-011-2006-7.

82. 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.

83. Jellouli M., Fitouhi S., Abidi K., Hammi Y. Le mycophenolate mofetil dans le traitement du syndrome néphrotique corticodépendant de l'enfant. *La tunisie Medicale* – 2016; Vol 94 (n 03): 221-225. PMID: 27575507

84. Hettiarachchi H., Raja M., Karunadasa U., Thal-gabagoda 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

85. 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.

86. Deboux L., Hogan J., Dossier C., Fila M. 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.

87. 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.* November 2019, Volume 34, Issue 11, pp 2417-2421. https://doi.org/10.1007/s00467-019-04339-y

88. Sinha A., Puraswani M., Kalavani M. 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

89. Mühlig A., Lee J., Kemper M., Kronbichler A. Levamisole in Children with Idiopathic Nephrotic Syndrome: Clinical Efficacy and Pathophysiological Aspects. *J. Clin. Med.* 2019, 8, 860; doi:10.3390/jcm8060860

90. Szeto C, Gillespie K, Mathieson P (2000) LEV induces interleukin18 and shifts type 1/type 2 cytokine balance. *Immunology* 100:217-224

91. Tanphaichitr P., Tanphaichitr D., Sureeratanan J., Chatasingh S. Treatment of nephrotic syndrome with levamisole. *J.*

Pediatr. 1980, 96, 490-493

92. British Association for Paediatric Nephrology. Levamisole for corticosteroid-dependent nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* 1991, 337, 1555-1557

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

94. Gruppen M., Bouts A., Jansen-van der Weide M., Merkus M. et al. A randomized clinical trial indicates that levamisole increases the time to relapse in children with steroid-sensitive idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 2018, 93, 510-518

95. Kemper M., Amon O., Timmermann K., Altrogge H et al. The treatment with levamisole of frequently recurring steroid-sensitive idiopathic nephrotic syndrome in children. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 1998, 123, 239-243

96. Madani A, Isfabani S, Rabimzadeh N, Fereshtehnejad S et al. (2010) Effect of Levamisole in steroid-dependent nephrotic syndrome. *Iran J Kidney Dis* 4:292-296

97. Elmas A., Tabel Y., Elmas N. Short- and long-term efficacy of levamisole in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Int Urol Nephrol* (2013) 45:1047-1055. DOI 10.1007/s11255-012-0241-x

98. Ekambaram S, Mahalingam V, Nageswaran P, Udani A et al. (2014) Efficacy of levamisole in children with frequently relapsing and steroid-dependent nephrotic syndrome. *Indian Pediatr* 51(5):371-373

99. Samuel E., Krishnamurthy S., Bhanudeep S. et al. Levamisole in Frequently-relapsing and Steroid-dependent Nephrotic Syndrome. Accepted: June 14, 2017. Published online: July 11, 2017. PII:S097475591600077

100. Basu, B.; Babu, B.; Mahapatra, T. Long-term efficacy and safety of common steroid-sparing agents in idiopathic nephrotic children. *Clin. Exp. Nephrol.* 2017, 21, 143-151

101. Cascio M, Jen K. Cocaine/levamisole-associated autoimmune syndrome: a disease of neutrophil-mediated autoimmunity. *Curr Opin Hematol.* 2018 Jan;25(1):29-36. doi: 10.1097/MOH.0000000000000393.

102. Kuźma-Mroczkowska E, Skrzyżarczyk 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. DOI: 10.5114/cej.2016.63122

103. Mühlig A., Lee J., Kemper M., Kronbichler A et al. Levamisole in Children with Idiopathic Nephrotic Syndrome: Clinical Efficacy and Pathophysiological Aspects. *J Clin Med.* 2019 Jun; 8(6): 860. doi: 10.3390/jcm8060860

104. Benz K., Dötsch J., Rascher W., Stachel D. Change of the course of steroid-dependent nephrotic syndrome after rituximab therapy. *Pediatr Nephrol.* 2004 Jul;19(7):794-7. Epub 2004 Apr 8.

105. Nozu K., Iijima K., Fujisawa M., Nakagawa A. et al. Rituximab treatment for posttransplant lymphoproliferative disorder (PTLD) induces complete remission of recurrent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2005 Nov;20(11):1660-3. Epub 2005 Aug 16.

106. Roccatello D, Sciascia S, Di Simone D, Solfietti L. et al. 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) 15:529-38. doi: 10.1016/j.autrev.2016.02.014
107. *Colucci M., Carsetti R., Cascioli S., Casiraghi F. et al.* B cell reconstitution after rituximab treatment in idiopathic nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* (2016) 27:1811-22. doi: 10.1681/ASN.2015050523
108. *Fornoni A., Sageshima J., Wei C., Merscher-Gomez S. et al.* Rituximab targets podocytes in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *Sci Transl Med.* 2011;3:85ra46. doi: 10.1126/scitranslmed.3002231.
109. *Abn Y, Kim S, Han K, Choi H et al.* Efficacy and safety of rituximab in childhood-onset, difficult-to-treat nephrotic syndrome: a multicenter open-label trial in Korea. *Medicine.* (2018) 97:e13157. doi: 10.1097/MD.00000000000013157
110. *Basu B., Sander A., Roy B., Preussler S. et al.* Efficacy of rituximab vs tacrolimus in pediatric corticosteroid-dependent nephrotic syndrome: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatrics.* (2018) 172:757-64. doi: 10.1001/jamapediatrics.2018.1323
111. *Вашурина Т.В., Зробок О.И., Комарова О.В. и соавт.* Применение ритуксимаба при стероид-зависимом нефротическом синдроме у детей. *Нефрология и диализ* • Т. 18, No 1 2016
- Vashurina T.V., Zrobok O.I., Komarova O.V. i soavt.* Primenenie rituksimaba pri steroid-zavisimom nefroticheskom sindrome u detej. *Nefrologija i dializ* • Т. 18, No 1 2016
112. *Horebeek I., Knops N., Dyck M., Levtchenko E. et al.* (2017) Rituximab in children with steroid-dependent nephrotic syndrome: experience of a tertiary center and review of the literature, *Acta Clinica Belgica*, 72:3, 147-155, DOI: 10.1080/17843286.2016.1208955
113. *Takahashi T., Okamoto T., Sato Y., Yamazaki T et al.* (2019), Periodically repeated rituximab administrations in children with refractory nephrotic syndrome: 2-year multicenter observational study, *Pediatric nephrology*, 34, 1, 87-96, DOI: 10.1007/s00467-018-7724063-7.
114. *Sellier-Leclerc A.L., Baudouin V., Kwon T., Macher M.A. et al.* (2012) Rituximab in steroid-dependent idiopathic nephrotic syndrome in childhood-follow-up after CD19 recovery, *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association – European Renal Association*, DOI: 1083-9, 10.1093/ndt/gfr405
115. *Sellier-Leclerc A-L., Macher A-L., Loirat C., Guérin V. et al.* Rituximab efficiency in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2010 Jun;25(6):1109-15. doi: 10.1007/s00467-010-1465-6. Epub 2010 Mar 18.
116. *Hogan J, Dossier C, Kwon T, Macher MA et al.* Effect of different rituximab regimens on B cell depletion and time to relapse in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* (2019) 34:253-9. doi: 10.1007/s00467-018-4052-x
117. *Fujinaga S., Nishino T., Umeda C., Tomii Y. et al.* (2019) Long-term outcomes after early treatment with rituximab for Japanese children with cyclosporine- and steroid-resistant nephrotic syndrome, *Pediatric nephrology*, 34, 2, 353-357, DOI: 77610.1007/s00467-018-4145-6.
118. *Kamei K, Ogura M, Sato M, et al.* Risk factors for relapse and long-term outcome in steroid-dependent nephrotic syndrome treated with rituximab. *Pediatric Nephrology.* 2016;31(1):89-95.
119. *Kallash M., Smoyer W., Mahan J.* (2019) Rituximab in the Management of Pediatric Nephrotic Syndrome. *Front. Pediatr.* 7:178. doi:10.3389/fped.2019.00178
120. *Kim S., Lim T., Song J. 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. Published online: April 27, 2018. doi: org/10.3339/jkspn.2018.22.1.1
121. *Sinha A, Bhatia D, Gulati A, et al.* Efficacy and safety of rituximab in children with difficult-to-treat nephrotic syndrome. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2014;30(1):96-106.
122. *Delbet J, Leclerc G, Ulinski T.* Idiopathic nephrotic syndrome and rituximab: may we predict circulating B lymphocytes recovery? *Pediatr Nephrol.* (2018) 34:529-32. doi: 10.1007/s00467-018-4139-4
123. *Basu B., Sander A., Preussler S., Sinha M. et al.* (2019) IPN11036-82 Long-term efficacy of rituximab & MMF maintenance – therapy in childhood SDNS. Abstracts of the 18th Congress of the International Pediatric Nephrology Association, Venice (Italy), October 2019. *Pediatr Nephrol* 34:1821-2260. <https://doi.org/10.1007/s00467-019-04325-4>
124. *Fujinaga S., Someya T., Watanabe T., Ito A.* Cyclosporine versus mycophenolate mofetil for maintenance of remission of steroid-dependent nephrotic syndrome after a single infusion of rituximab. *Eur J Pediatr* (2013) 172:513-518 DOI 10.1007/s00431-012-1913-3
125. *Horinouchi T, Sako M, Nakanishi K, Ishikura K et al.* (2018) 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* 19(1):302
126. *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).
127. *Ito S., Kamei K., Ogura M., Udagawa T. et al.* Survey of rituximab treatment for childhood-onset refractory nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 2013. 28: 257-264. DOI: 10.1007/s00467-012-2319-1
128. *Kimata T, Hasui M, Kino J, Kitao T et al.* 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>
129. *Kim J., Park E., Hyun H., Cho M et al.* (2017) Long-term repeated rituximab treatment for childhood steroid-dependent nephrotic syndrome, *Kidney research and clinical practice*, 36, 3, 257-263. doi: 10.23876/j.krcp.2017.36.3.257
130. *Maxted A, Dalrymple R, Chisholm D, McColl J et al.* Low-dose rituximab is no less effective for nephrotic syndrome measured by 12-month outcome. *Pediatric Nephrol.* (2018) 34:855-63. doi: 10.1007/s00467-018-4172-3
131. *Hahn D, Kob Y, Farquhar J.* Efficacy of two versus four doses of rituximab for childhood nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transpl.* (2018) 33 (suppl_1):i306. doi: 10.1093/ndt/gfy104. FP773
132. *Chaudhuri A, Kambham N, Sutherland S, Grimm P*

et al. 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:E183-7. doi: 10.1111/j.1399-3046.2011.01519.x

133. *Niu X-L, Hao S, Wang P, Zhang W et al.* Single dose of RTX in children with steroid-dependent minimal change nephrotic syndrome. *Biomed Rep.* 2016;5: 237-42. doi: 10.3892/br.2016.711

134. *Fujinaga S, Hirano D, Nishizaki N, Kamei K et al.* Single infusion of RTX for persistent steroid-dependent minimal-change nephrotic syndrome after long-term cyclosporine. *Pediatr Nephrol.* 2010;25: 539-44.

135. *Kemper M, Gellermann J, Habbig S, Krmar R et al.* Long-term follow-up after RTX for steroid-dependent idiopathic nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27: 1910-5.

136. *Prytula A, Iijima K, Kamei K, Geary D et al.* (2010) Rituximab in refractory nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 25(3):461-468

137. *Deschênes G, Vivarelli M, Peruzzi L* (2017) Variability of diagnostic criteria and treatment of idiopathic nephrotic syndrome across European countries. *Eur J Pediatr* 176(5): 647-654

138. *Chan E, Webb H, Yu E, Ghiggeri G et al.* Both the rituximab dose and maintenance immunosuppression in steroid-dependent/ frequently relapsing nephrotic syndrome have important effects on outcomes, *Kidney International* (2020), doi:<https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.09.033>

139. *Hogan J, Dossier C, Kwon T, Macher MA et al.* Effect of different rituximab regimens on B cell depletion and time to relapse in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrol.* (2019) 34:253-9. doi: 10.1007/s00467-018-4052-x

140. *Ruggenti P, Ruggiero B, Cravedi P, et al.* Rituximab in steroid-dependent or frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25:850-63.

141. *Bonanni A, Calatroni M, D'alexandro M, Signa S. et al.* (2018) Adverse events linked with the use of chimeric and humanized anti-CD20 antibodies in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Br J Clin Pharmacol* 84(6):1238-1249

142. *Kamei K, Ogura M., Sato M., Ito S. et al.* (2018) Infusion reactions associated with rituximab treatment for childhood-onset complicated nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 33(6):1013-1018

143. *Nakamura M., Kanda S., Yoshioka Y., Takabashi C. et al.* Rituximab-induced serum sickness in a 6-year-old boy with steroid-dependent nephrotic syndrome. *CEN Case Rep.* 2020 May; 9(2): 173-176. Published online 2020 Jan 22. doi: 10.1007/s13730-020-00449-x. PMID: PMC7148389. PMID: 31970629

144. *Tsutsumi Y, Kanamori H, Mori A, et al.* Reactivation of hepatitis B virus with rituximab. *Expert opinion on drug safety.* 2005;4(3):599-608.

145. *Chaumais M-C, Garnier A, Chabard F, et al.* Fatal pulmonary fibrosis after rituximab administration. *Pediatric nephrology.* 2009;24(9):1753-1755.

146. *Boren EJ, Cheema GS, Naguwa SM, et al.* The emergence of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) in rheumatic diseases. *Journal of autoimmunity.* 2008;30(1-2):90-98.

147. *Velter C, Pagès C, Schneider P, et al.* Four cases of rituximab-associated melanoma. *Melanoma research.* 2014;24(4):401-403.

148. *Levin A., Otani I., Lax T., Hochberg E. et al.* (2017) Reactions to rituximab in an outpatient infusion center: a 5-year review. *J Allergy Clin Immunol Pract* 5:107-113

149. *Fujinaga S., Nishino T., Endo S., Umeda C. et al.* Unfavorable impact of anti-rituximab antibodies on clinical outcomes in children with complicated steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology,* /Accepted: 27 May 2020. <https://doi.org/10.1007/s00467-020-04629-w>

150. *Kamei K, Takabashi M, Fuyama M, et al.* Rituximab-associated agranulocytosis in children with refractory idiopathic nephrotic syndrome: case series and review of literature. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2014;30(1):91-96.

151. *Fujinaga S, Sakuraya K.* Single infusion of low-dose ofatumumab in a child with complicated nephrotic syndrome with anti-rituximab antibodies. *Pediatr Nephrol.* 2018;33:527-528. doi: 10.1007/s00467-017-3866-2.

152. *Vivarelli M, Colucci M, Bonanni A, Verzani M et al.* (2017) Ofatumumab in two pediatric nephrotic syndrome patients allergic to rituximab. *Pediatr Nephrol* 32:181-184

153. *Basu B.* Ofatumumab for rituximab-resistant nephrotic syndrome. *N Engl J Med.* 2014 Mar 27; 370(13):1268-70. doi: 10.1056/NEJMc1308488.

154. *Wang C, Liverman R, Garro R, George R et al.* (2017) Ofatumumab for the treatment of childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 32:835-841

155. *Bonanni A, Rossi R, Murtas C, Ghiggeri GM* (2015) Low-dose ofatumumab for rituximab-resistant nephrotic syndrome. *BMJ Case Rep* 2015

156. *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 Mar 17;7(3):e013319. doi: 10.1136/bmjopen-2016-013319

157. *Garin E.H., Reiser J., Cara-Fuentes G.* Case series: CTLA4-IgG1 therapy in minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol.* 2015;30:469-477.

158. *Isom R., Shoor S., Higgins J., Cara-Fuentes G. et al.* Abatacept in Steroid-Dependent Minimal Change Disease and CD80-uria (2019); *Kidney Int Rep* (2019) 4, 1349-1353; <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2019.05.1155>

159. *Yu CC, Fornoni A, Weins A, et al.* Abatacept in B7-1-positive proteinuric kidney disease. *N Engl J Med.* 2013;369:2416-2423.

Дата получения статьи: 05.05.2020

Дата принятия к печати: 06.09.2020

Submitted: 05.05.2020

Accepted: 06.09.2020