

*На правах рукописи*

Агаронян Асмик Гамлетовна

**Оптимизация иммуносупрессивной терапии первой линии  
у детей со стероидзависимым нефротическим синдромом**

14.01.08 – Педиатрия

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва – 2021

Работа выполнена в федеральном государственном автономном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

Доктор медицинских наук, профессор

**Цыгин Алексей Николаевич**

**Официальные оппоненты:**

Доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отдела наследственных и приобретенных болезней почек имени проф. М.С. Игнатовой обособленного структурного подразделения «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России

**Приходина Лариса Серафимовна**

Доктор медицинских наук, заведующий нефрологическим отделением ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детей и подростков ФМБА России», заведующий кафедрой педиатрии академии постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России»

**Зокиров Нурали Зоирович**

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «\_\_» «\_\_\_\_\_» 2021 года в «\_\_» часов на заседании диссертационного совета Д 001.023.01 при федеральном государственном автономном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2 стр.1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке федерального государственного автономного учреждения «Научный центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2 стр.1 и на сайте <http://www.nczd.ru>

Автореферат разослан «\_\_» «\_\_\_\_\_» 2021 года

Ученый секретарь диссертационного совета, доктор медицинских наук, профессор РАН

**Винярская Ирина Валериевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность исследования

Нефротический синдром является серьезным заболеванием почек, приводящим к жизнеугрожающим осложнениям и часто требующим повторных госпитализаций и длительного лечения. Терапия нефротического синдрома в дебюте болезни направлена на индукцию ремиссии и включает прием преднизолона (Cattran D. 2012). Внедрение глюкокортикоидной терапии в свое время сыграло колоссальную роль в повышении выживаемости детей с нефротическим синдромом. Однако после того как достижение ремиссии у большинства больных перестало быть проблемой, новым вызовом явилось формирование стероидной зависимости, требующая повторных курсов и/или длительной поддерживающей терапии преднизолоном.

Несмотря на многочисленные исследования по изучению эффективности альтернативных иммуносупрессивных агентов, до настоящего времени отсутствует консенсус или оптимальная стратегия выбора препарата первой линии у детей со стероидзависимым нефротическим синдромом. Потенциальный риск канцерогенности и инфертильности привел к значительному сокращению показаний к применению алкилирующих агентов (Chiu J. 1973; Cavallasca J. 2015; Ghobadi E. 2017). Из-за недостаточной эффективности и малой доступности крайне редко используется неспецифический иммуностимулятор левамизол (Kemper M. 1998). Ингибиторы кальцинейрина показали эффективность в виде поддержания стойкой ремиссии болезни в течение по меньшей мере первых двух лет применения у большинства больных (Khemani S. 2016; Larkins N. 2020). Вместе с тем актуальными проблемами стали формирование циклоспориновой зависимости, развитие нефротоксичности, присоединение артериальной гипертензии и формирование косметических побочных эффектов (Fujinaga S. 2006; Fujinaga, S. 2007; Hamasaki Y. 2017).

В последние годы у детей с идиопатическим стероидзависимым нефротическим синдромом все чаще применяется микофенолата мофетил. В литературе микофенолата мофетил чаще всего упоминается как препарат второй линии (Baudouin V. 2012; Banerjee S. 2013; Jellouli M. 2016; Hettiarachchi H. 2018). Ряд исследований демонстрируют большую эффективность циклоспорина А по сравнению с микофенолата мофетилом (Dorresteijn E. 2008; Gellermann J. 2013; Rahman A. 2018), в то время как другие подчеркивают их схожий стероидсберегающий эффект (Fujinaga S. 2015; Lim T. 2015; Wang J. 2016). Как правило, препарат назначается при доказанном недостаточном эффекте или токсичности циклоспорина А, тогда как его роль как иммуносупрессивного препарата первой линии недостаточно изучена.

При этом вопросы рациональной, эффективной и безопасной терапии являются важнейшими задачам при ведении детей со стероидзависимым нефротическим синдромом. Существующая на сегодняшний момент противоречивость сравнительных анализов эффективности микофенолата мофетилом у детей со стероидзависимым

нефротическим синдромом требует продолжения исследовательских работ для выбора оптимального ведения данной группы пациентов.

### **Степень разработанности проблемы**

Вопросы рациональной, эффективной и безопасной терапии являются важнейшими задачами при ведении детей со стероидзависимым нефротическим синдромом. Согласно практическим рекомендациям KDIGO по лечению детей с гломерулонефритами, возможными терапевтическими опциями являются применение алкилирующих агентов, левамизола, ингибиторов кальцинейрина, микофенолата мофетила. При сравнительной оценке различных режимов иммуносупрессивной терапии ингибиторы кальцинейрина показали хорошую эффективность, однако определенные риски нефротоксичности ограничивают их использование. Существующие в настоящее время исследования демонстрируют большую эффективность алкилирующих агентов и левамизола у пациентов с часто рецидивирующим нефротическим синдромом чем у стероидзависимых, в связи с чем препараты не нашли широкого применения в терапии стероидзависимого нефротического синдрома (Kemper M. 1998; Larkins N. 2020; Pravitsitthikul N. 2013). В последние годы все чаще применяется микофенолата мофетил. В отечественной и иностранной литературе представлены научные исследования, касающиеся в основном изучения его стероидсберегающего эффекта как препарата второй линии (Banerjee S. 2013; Baudouin V. 2012; Dehoux L. 2016; Hettiarachchi H. 2018). Однако эффективность микофенолата мофетила в качестве препарата первой линии и сравнительный анализ с циклоспорином А изучены недостаточно.

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

### **Цель исследования**

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

### **Задачи исследования**

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

5. На основании полученных данных выработать предложения по оптимизации иммуносупрессивной терапии первой линии у детей со стероидзависимым нефротическим синдромом.

#### **Научная новизна:**

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

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

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

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

#### **Теоретическая и практическая значимость исследования**

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

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

#### **Методология и методы диссертационного исследования**

При выполнении исследования были изучены и проанализированы данные отечественной и иностранной научной литературы, посвященные иммуносупрессивной терапии первой и второй линии у детей с диагнозом стероидзависимого нефротического синдрома. Работа выполнена в дизайне респективного исследования данных медицинской документации (выкопировка из истории болезни) с использованием клинических и статистических методов с соблюдением принципов доказательной медицины.

Методология исследования включала оценку изменения годовой глюкокортикостероидной нагрузки в течение первого года от назначения

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

#### **Положения, выносимые на защиту**

1. Микофенолата мофетил наряду с циклоспорином А является эффективным иммуносупрессивным препаратом первой линии для лечения детей со стероидзависимым нефротическим синдромом.
2. Терапия микофенолата мофетилем и циклоспорином А эффективна вне зависимости от изначальных минимальных доз глюкокортикостероидов, на которых развиваются рецидивы нефротического синдрома до начала альтернативной стероидсберегающей терапии.
3. При длительном применении циклоспорина А (более 3 лет) возрастает риск развития нефротоксичности, что требует пересмотра тактики ведения пациентов с переводом на прием микофенолата мофетила.

#### **Степень достоверности результатов исследования**

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

#### **Внедрение результатов исследования в практику**

Основные научные положения и рекомендации настоящего исследования используются в клинической работе нефрологического отделения ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России и нефрологического отделения ГБУЗ г. Москвы

«Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы».

### **Апробация материалов исследования**

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

### **Публикации результатов исследования**

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

### **Степень личного участия в работе**

Личное участие автора основано на изучении международной литературы, посвященной состоянию исследуемого вопроса, разработке дизайна исследования, изучении медицинских данных пациентов, включенных в исследование, интерпретации полученных статистических данных, оформлении научных статей, участии в научно-практических конференциях, внедрении в клиническую практику разработанных рекомендаций.

### **Структура и объем диссертации**

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

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Объем и методы исследования**

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

### **Критерии включения в исследование**

- диагноз стероидзависимого нефротического синдрома к началу стероидсберегающей терапии;
- возраст от 1 года до 17 лет к моменту назначения стероидсберегающей терапии;
- назначение иммуносупрессивной терапии первой линии циклоспорином А;

-назначение иммуносупрессивной терапии первой линии микофенолата мофетилом;

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

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

### **Критерии не включения в исследование**

-диагноз редко или часто рецидивирующего нефротического синдрома;

-диагноз стероидрезистентного нефротического синдрома;

-вторичный нефротический синдром;

-неполный нефротический синдром

### **Участники исследования**

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

### **Определения и протоколы терапии**

Диагноз стероидзависимого нефротического синдрома был установлен в соответствии с критериями ISKDC (International Study of Kidney Disease in Children). Зависимость от глюкокортикостероидов определялась по развитию рецидивов в течение первых 2 недель после отмены препарата или при попытке снижения дозы. Рецидив нефротического синдрома диагностировался при нарастании протеинурии более 1 г/л в трех последующих клинических анализах мочи. Терапия рецидива проводилась преднизолоном в дозе 2 мг/кг/сут до достижения ремиссии (белок <0,2 г/сут). Стероидсберегающая иммуносупрессивная терапия назначалась согласно рекомендациям KDIGO по лечению гломерулонефритов после установления морфологического диагноза болезни согласно рекомендациям KDIGO по лечению гломерулонефритов (биопсия почки под контролем УЗИ, игла биопсийная TER1820 для автоматических систем GT GUN 22 MBD-23, ProMag 2,2 18 g x 20 см, 16 g x 20 см). Диагностическая нефробиопсия была выполнена 100 пациентам (73 пациента в группе С, 27 пациентов в группе М), 3 детям биопсия не выполнялась по техническим причинам). Морфологическое исследование почечной ткани выполнялось на базе городской клинической больницы №52 (д.м.н Столяревич Е.С). Повторные биопсии почек (n=7) были выполнены для исключения нефротоксичности на фоне длительного приема циклоспорина А.

### **Анализируемые показатели**

- частота рецидивов в год до начала и на фоне терапии;



- годовая глюкокортикостероидная нагрузка в течение первого года терапии, т.е. дозы преднизолона, которую получил пациент до начала и в течение первого года после назначения стероидсберегающей терапии;
- средняя длительность ремиссии на фоне приема иммуносупрессивных препаратов;
- средняя длительность ремиссии после отмены ГКС на фоне стероидсберегающей терапии;
- средняя длительность ремиссии до первого рецидива;
- средняя длительность ремиссии до первого рецидива после отмены глюкокортикостероидов;
- среди пациентов, не отменивших глюкокортикостероиды, изменение пороговой дозы преднизолона;
- признаки стероидной токсичности (физическое развитие, индекс массы тела, минерализация костей на основе BMD z-score денситометрии поясничного отдела позвоночника, наличие или отсутствие катаракты, артериальной гипертензии, эрозивных изменений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта по данным эзофагогастродуоденоскопии).

### **Критерии эффективности терапии**

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

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

Среди проанализированных историй болезни всем критериям включения соответствовали 103 пациента (79 мальчиков, 24 девочки), критериям исключения 44 ребенка. Соответственно для анализа были отобраны истории болезни 103 детей, которые были разделены на 2 группы: группа С - 75 детей с длительным наблюдением на этапе приема препарата первой линии циклоспорино А (подгруппа С1) и на этапе

терапии второй линии микофенолата мофетила (подгруппа С2); группа М – 28 детей, принимавших микофенолата мофетил в качестве терапии первой линии. Терапия циклоспорином А проводилась в дозе от 2,3 до 5,5 мг/кг/сут; микофенолата мофетил назначался в дозе 980-1250 мг/м<sup>2</sup>/сут.

В подгруппе С1 у 69 пациентов (92%) морфологический диагноз соответствовал болезни минимальных изменений, у 3 (4%) – фокально-сегментарному гломерулосклерозу, еще у 1 (1,3%) ребенка биоптат оказался неинформативен, у 2 (2,7%) биопсия не выполнялась по техническим причинам (рис. 1). В группе М (n=28) у 24 детей (85,7%) морфологическая картина соответствовала БМИ, у 3 (10,7%) – ФСГС, у 1 (3,6%) данные отсутствовали.

Для оценки эффективности альтернативной иммуносупрессивной терапии в зависимости от изначальных минимальных доз глюкокортикостероидов, на которых развивались рецидивы болезни, все пациенты были разделены на зависимые от высоких (>0,5 мг/кг/сут), средних (0,3-0,4 мг/кг/сут), низких доз преднизолона (0,1-0,2 мг/кг/сут), рецидивировавшие в течение 14 дней после отмены ГКС.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.



**Рисунок 1. Дизайн исследования**

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

До начала стероидсберегающей терапии первой линии больные в подгруппе С1 (получавшая циклоспорин А как препарат первой линии) и группе М (принимавшие микофенолата мофетил как препарат первой линии) имели схожие клинические

характеристики (табл.1.), демонстрировали аналогичную зависимость от средних доз преднизолона (подгруппа С1 - 0,3 [0,1; 0,6] мг/кг/сут, группа М - 0,3 [0,1; 0,47] мг/кг/сут;  $p=0,603$ ), одинаковую частоту рецидивов в год (подгруппа С1- 2,2 [1,38; 3] эпизода/год, группа М – 2 [1,56; 2,58] эпизода/год  $p=0,346$ ).

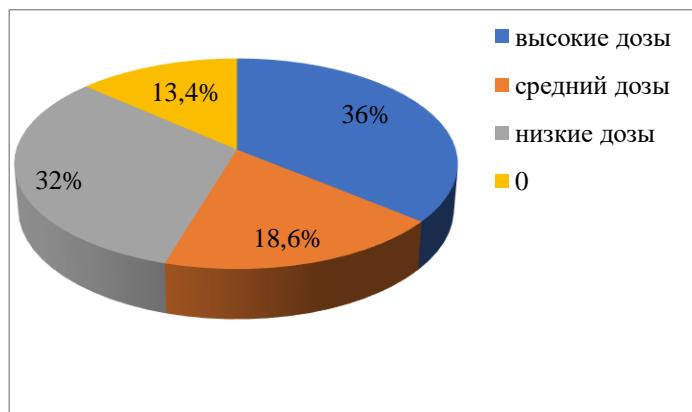
Зависимость от высоких доз преднизолона отмечалась у 27 (36%) в подгруппе С1 и у 9 (32%) в группе М. У 14 (18,6%) и 8 (28,6%) детей соответственно рецидивы возникали на фоне приема ГКС в средней дозе.

**Таблица 1. Характеристика пациентов в группе С (получавшей циклоспорин А первой линией) и группе М (получавшей микофенолата мофетил первой линией) до начала иммуносупрессивной терапии первой линией**

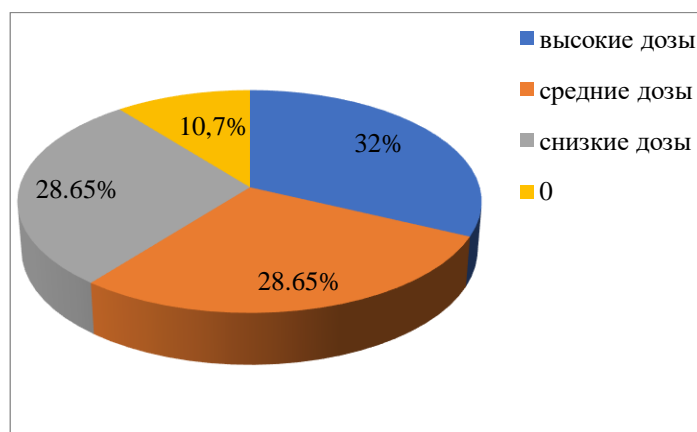
Показатели	С1 (n=75)	М (n=28)	$p^*$
Возраст дебюта (г)	2,58 [2; 4,4]	3,25 [2,5; 4,1]	0,164
Длительность болезни до начала терапии 1 линии (г)	1,4 [0,75; 2,3]	2 [1,16; 3,29]	0,018
Частота рецидивов/год	2,2 [1,38; 3]	2 [1,56; 2,58]	0,346
Минимальная поддерживающая ремиссию доза ГКС (мг/кг/сут)	0,3 [0,1;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

\*U-критерий Манна-Уитни

При снижении дозы ГКС до низких значений активность нарастала у 24 (32%) детей в подгруппе С1 и у 8 (28,6%) детей в группе М. У остальных детей (13,4% и 10,7% соответственно) рецидивы возникали в течение первых 2 недель после отмены ГКС (рис.2,3). В подгруппе С1 на этапе терапии первой линии циклоспорином А в подгруппе С1 (n=75) глюкокортикостероиды были отменены у 82,6%, в то время как 14,7% больных стероидную зависимость не преодолели, а у 2,7% терапия была прервана через 3 и 4 месяца из-за развития острого почечного повреждения. В этой же группе больных при переходе с ЦсА на ММФ (подгруппа С2) стероидсберегающий эффект реализовался у 84% детей (72% пациентов преодолели стероидную зависимость, а 12% пациентов с предшествующей стойкой ремиссией в условиях терапии ЦсА не рецидивировали в условиях продолжающегося приема микофенолата мофетила), стероидная зависимость сохранялась у 16% пациентов.

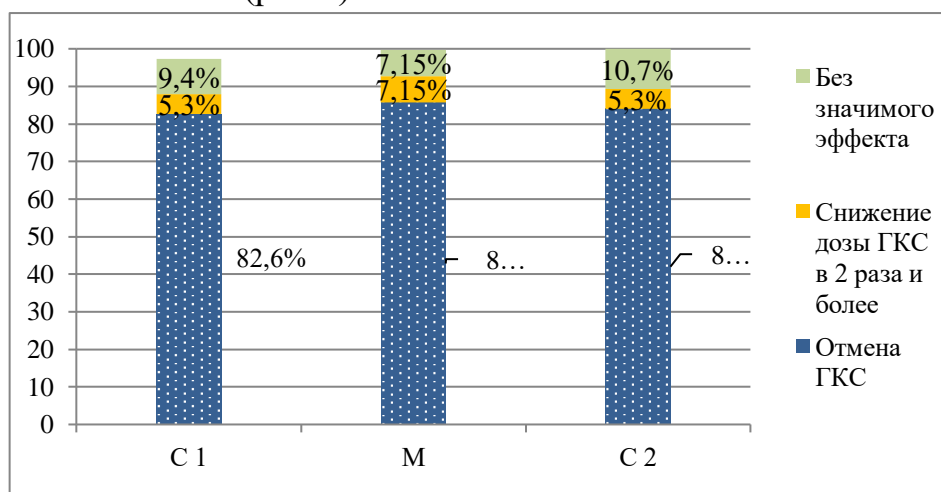


**Рисунок 2. Пороговая доза ГКС до начала иммуносупрессивной терапии циклоспорином А в подгруппе С1**



**Рисунок 3. Пороговая доза ГКС до начала иммуносупрессивной терапии микофенолата мофетиллом в группе М**

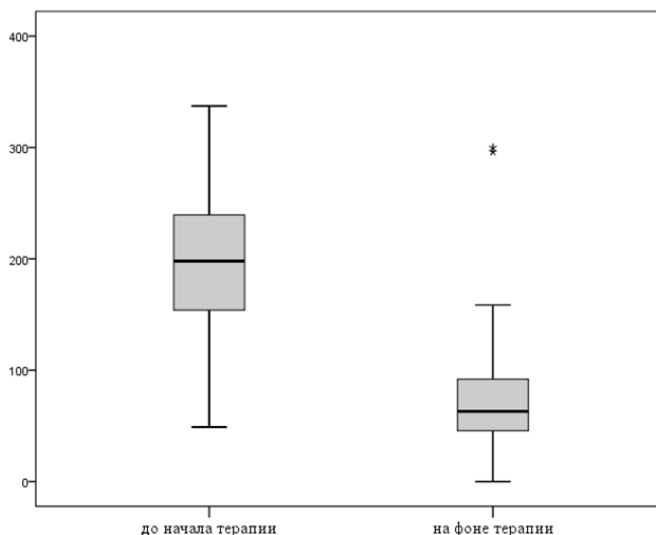
Схожие данные получены у пациентов в группе М (n=28): глюкокортикостероиды были отменены у 85,7% пациентов, в то время как 14,3% сохраняли зависимость от ГКС (рис.4)



**Рисунок 4. Стероидсберегающий эффект у детей со стероидзависимым нефротическим синдромом в условиях приема альтернативной иммуносупрессивной терапии**

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

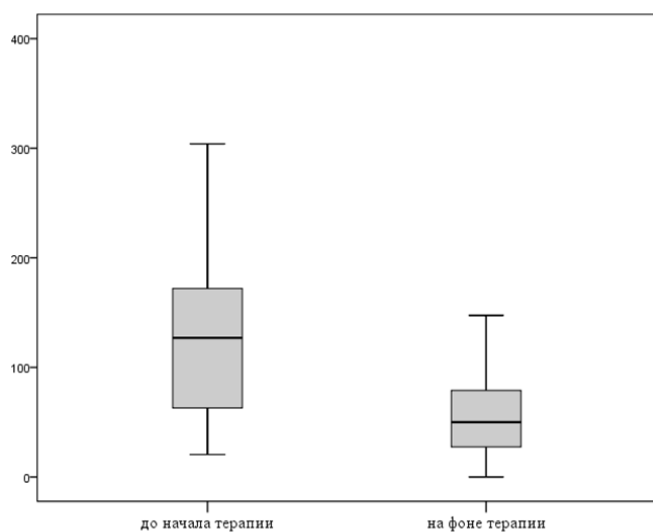
Отмена глюкокортикостероидов у исследуемых пациентов позволила достоверно снизить годовую стероидную нагрузку и купировать признаки стероидной токсичности. Проведенный анализ показал снижение суммарной глюкокортикостероидной нагрузки в течение первого года терапии в условиях терапии циклоспорина А в 3 раза, с 199,5 [153,6; 239,6] до 63,6 [44,9; 109] мг/кг/год при  $p < 0,001$  (рис.5).



**Рисунок 5. Годовая доза глюкокортикостероидов (мг/кг/год) до начала приема циклоспорина А (подгруппа С1) и в течение первого года терапии**

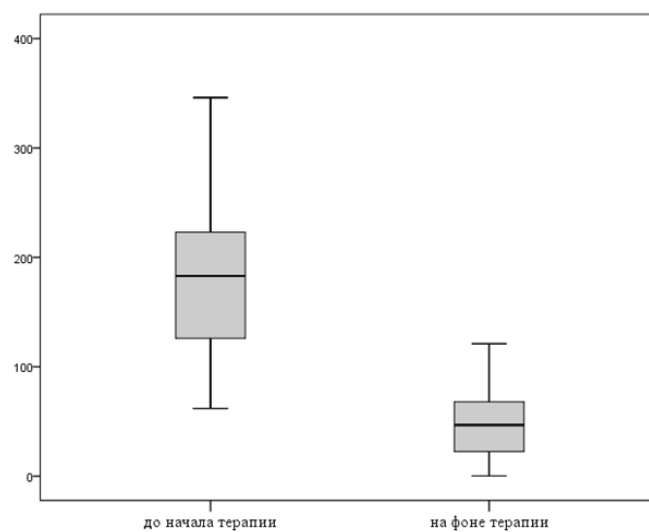
При смене иммуносупрессивной терапии с ЦсА на ММФ у 54 детей, отменивших преднизолон - в 2,5 раза (рис.6), с 123,9 [57; 172] мг/кг/год до 50 [26,2; 75,9] мг/кг/год ( $p=0,001$ ). Аналогичные результаты получены в группе М в виде снижения годовой стероидной нагрузки в 4 раза (рис.7), с 189 [125,9; 240] до 45,5 [19,5; 68,2] мг/кг/год ( $p < 0,001$ ). При анализе стероидной нагрузки у пациентов, не преодолевших стероидную зависимость, значимого снижения показателей в группах не установлено. В подгруппе С1 стероидная нагрузка незначимо снизилась с 219 [178; 289] до 185 [159; 271] мг/кг/год ( $p=0,594$ ), на этапе приема ММФ в этой же группе больных – с 142,8 [77; 165,3] до 102 [67; 174,9] мг/кг/год ( $p=0,695$ ). Близкие значения

получены в группе М, при этом стероидная нагрузка так же осталась неизменной (со 183 [126,4; 215] до 152 [96,7; 230] мг/кг/год при  $p=0,715$ ).



**Рисунок 6.**

**Годовая доза люкокортикостероидов (мг/кг/год) до начала приема микофенолата мофетила (подгруппа С2) и в течение первого года терапии**



**Рисунок 7.**

**Годовая доза глюкокортикостероидов (мг/кг/год) до начала приема микофенолата мофетила (группа М) и в течение первого года терапии**

Согласно данным нашего исследования к двенадцатому месяцу терапии циклоспорином А в связи со стойкой ремиссией болезни ГКС не получали 62,6% детей, а в условиях приема микофенолата мофетила как препарата первой линии – 85,7% пациентов. Установленная в нашей работе статистически одинаковая длительность ремиссии до первого рецидива в обеих группах демонстрирует равнозначную эффективность исследуемых препаратов ( $p=0,619$  между С1 и С2,  $p=0,234$  между С1 и М,  $p=0,159$  между С2 и М). Так, у 62 пациентов, преодолевших стероидную зависимость в подгруппе С1, ГКС были постепенно отменены через 4 [2,75; 5] месяца, при этом ремиссия до 1 рецидива длилась 18,5 [10; 28,5] месяцев, а после отмены ГКС - 14 [4; 24,25] месяцев. К моменту смены терапии с ЦсА на ММФ 9 (12%) пациентов находились в стойкой ремиссии болезни вне ГКС. В последующем данные пациенты не рецидивировали в течение 2 [1,25; 3] лет наблюдения в условиях терапии ММФ. Суммарно стероидную зависимость преодолели 54 ребенка (72%) из 66. ГКС были отменены у них через 4,5 [3; 9] месяцев, после чего ремиссия сохранялась в течение 14 [6; 23] месяцев. В группе М ГКС были отменены через 3 [2; 4,5] месяца от начала терапии, при этом ремиссия до 1 рецидива длилась 23 [12; 30] месяца, после отмены ГКС – 19 [10; 24,5] месяцев. Несмотря на то, что после отмены глюкокортикостероидов ремиссия была максимальной в условиях приема ММФ в

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

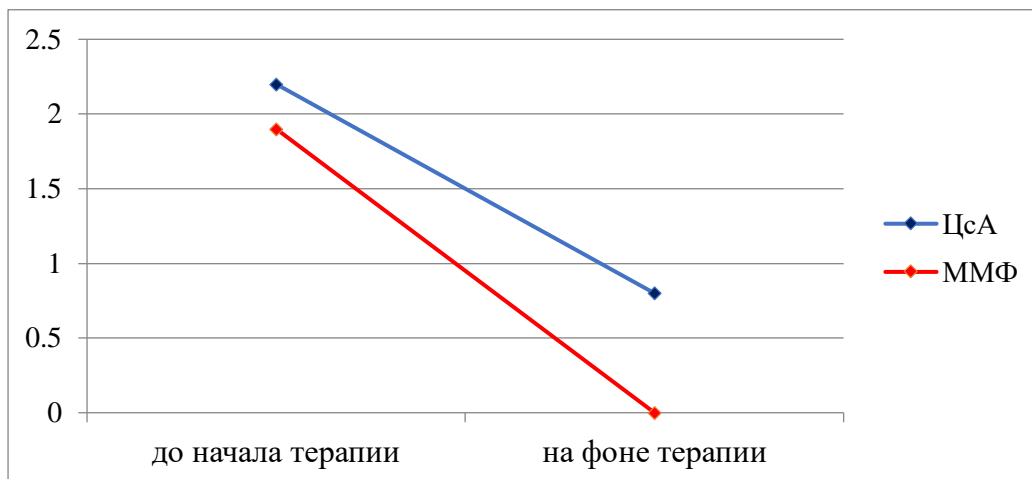
Следует отметить, что среди детей, продолживших прием глюкокортикостероидов, ремиссия до первого рецидива была наименьшей на фоне терапии микофенолата мофетилом в качестве первой линии ( $p=0,01$  между С1 и М).

Следует обратить внимание на то, что в нашем исследовании выявлена отрицательная корреляционная связь между длительностью ремиссии до первого рецидива и общей частотой рецидивов/год как в группе С на этапе терапии ЦсА ( $r^2=-0,760$ ;  $p<0,001$ ) и ММФ ( $r^2=-0,629$ ;  $p<0,001$ ), так и в группе М ( $r^2=-0,718$ ;  $p<0,001$ ). Соответственно, данный результат имеет большое прогностическое значение и демонстрирует, что при изначальной эффективности иммуносупрессивных препаратов, вероятность стойкой длительной ремиссии без рецидивов болезни в последующем высока.

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

Среди пациентов, не преодолевших стероидную зависимость, ремиссия оказалась наименьшей в группе М - 6 [2,75; 18] месяцев, в то время как у подгруппе С1 составила 12 [5; 15] месяцев, в подгруппе С2 - 9 [3,2; 12,7] месяцев ( $p=0,008$  между М и С1). Однако достоверной разницы между подгруппой С1 и С2 ( $p=0,160$ ) и подгруппами С2 и М ( $p=0,295$ ) не установлено.

В нашем исследовании проведен анализ изменения частоты рецидивов в условиях иммуносупрессивной терапии. Установлено, что в подгруппе С1 на этапе приема циклоспорина А у пациентов, преодолевших стероидную зависимость ( $n=72$ , за исключением 2 пациентов с ОПП), ЧРГ снизилась в 2 раза - с 2,2 [1,38; 3] до 0,8 [0,4; 1,7] эпизодов в год ( $p<0,001$ ) и до 0,06 [0,03; 0,87] на этапе терапии микофенолата мофетилом ( $p=0,001$ ). В группе М за весь период наблюдения за детьми, отменившими ГКС, рецидивов болезни не зафиксировано, частота рецидивов в год таким образом снизилась в 2 раза - с 1,9 [1,35; 2,35] до 0 (рис.8).



**Рисунок 8. Изменение частоты рецидивов/год у детей в условиях иммуносупрессивной терапии первой линии**

При сравнении частоты рецидивов в год на фоне терапии между подгруппой С1 и группой М были установлены статистически достоверные отличия ( $p < 0,001$ ). Выявлено, что к 24 месяцу терапии ЦсА среди пациентов, преодолевших стероидную зависимость, частота развития рецидивов составила 59,7%, на фоне приема ММФ – 4,2%. Вероятность развития рецидивов на фоне приема ЦсА ко 2 году терапии в 34 раза выше чем при приеме ММФ (95% ДИ: 4,3-268,5). Между сопоставляемыми признаками отмечалась относительно сильная связь ( $V$  Крамера = 0,501). Между подгруппой С2 и группой М также были установлены статистически достоверные отличия ( $p < 0,001$ ). В группе С2 среди пациентов, преодолевших стероидную зависимость, частота развития рецидивов составила 36,5%, в группе М – 4,2%. В условиях терапии ММФ вероятность развития рецидивов в 13 раз выше в подгруппе С2, чем в группе М (95% ДИ: 1,67-104,46), а между признаками выявлена связь средней силы ( $V$  Крамера = 0,323).

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

При более детальном анализе установлено, что у пациентов, получавших циклоспорин А и преодолевших стероидную зависимость, к первому году терапии частота рецидивов в год снизилась до 0,1 [0,08; 1] эпизодов, на втором году составила 1 [0,1; 2], на третьем - 1 [0,3; 2]. Выявлена статистически значимая разница между ЧРГ на 1 и 2 году терапии ( $p = 0,01$ ), на 1 и 3 году приема ЦсА ( $p = 0,002$ ). Полученные данные демонстрируют тенденцию к некому снижению эффективности ЦсА уже ко 2 году терапии.

Преодоление стероидной зависимости в условиях приема ЦсА позволило полностью купировать все признаки стероидной токсичности у 35% детей. Получено статистически достоверное улучшение показателей роста, уменьшение количества пациентов с избыточной массой тела и ожирением. У 21,6% пациентов сохранялась



задержка роста, у 40,5% – артериальная гипертензия, у 51,3% – заднекапсулярная катаракта. Схожие результаты получены на этапе терапии микофенолата мофетилем. Признаки стероидной токсичности отсутствовали у 58,3% пациентов, в то время как у 32% пациентов сохранялась задержка роста, у 48% артериальная гипертензия, еще у 20% пациентов определялись признаки заднекапсулярной катаракты.

В группе М суммарно у 50% детей отсутствовали анализируемые нами осложнения, получено статистическое улучшение роста, тенденция к нормализации массы тела. Среди остальных пациентов, у 16,6% сохранялась задержка роста, у 41,6% – артериальная гипертензия, еще у 25% пациентов визуализировалась заднекапсулярная катаракта (табл. 2.)

**Таблица 2. Признаки стероидной токсичности до/после иммуносупрессивной терапии первой линии**

Показатели	До начала терапии ЦсА	На фоне терапии ЦсА	$p^*$	До начала терапии ММФ	На фоне терапии ММФ	$p^*$
Задержка роста	42,7 %	27,9 %	0,05	28,6%	17,8%	0,015
Избыточная масса тела	31,2 %	14,5%	0,001	36 %	26 %	0,001
Ожирение	29 %	10,4 %	0,001	12%	11 %	0,001
Артериальная гипертензия	24 %	32,8 %	0,607	21,4%	28,5%	0,157
ЭГДС: гастродуоденит	44,7 %	39,5%	0,359	35%	46,4%	0,034
Заднекапсулярная катаракта	32%	35,6 %	0,607	14,3 %	7,8%	0,317

$p^*$  критерий Мак-Немара

При анализе данных в ходе нашего исследования серьезных осложнений в условиях приема микофенолата мофетила выявлено не было. У 4% детей в подгруппе С2 определялась лейкопения, потребовавшая снижения дозы препарата. В группе М ни у одного ребенка изменений в гемограмме зафиксировано не было. Еще у одного пациента в подгруппе С2 была диагностирована алоpecia, в связи с чем терапия была прервана. Диспепсические явления в виде тошноты, рвоты, диареи в анализированных историях болезни не описаны, однако по данным эзофагогастродуоденоскопии статистически достоверно увеличилось количество пациентов с гастродуоденитами различной степени выраженности ( $p=0,034$  в группе М и  $p=0,046$  в подгруппе С2).

Таким образом, нами установлен высокий профиль безопасности микофенолата мофетила, в то время как терапия циклоспорином А осложнилась развитием острого почечного повреждения у 2 детей (2,7%) и стойкой азотемией у 10 детей (13%), потребовавшей смены терапии на микофенолата мофетил.

Исходя из полученных данных следует, что эффективность циклоспорино А и микофенолата мофетила в качестве терапии первой линии среди пациентов, преодолевших стероидную зависимость, одинакова вне зависимости от изначальных пороговых доз ГКС, на которых развивались рецидивы. Так, в подгруппе С1 у пациентов, демонстрировавших зависимость от высоких доз ГКС, стероидная зависимость была преодолена у 81,5% детей.

Пациентам, рецидивировавшим при снижении дозы преднизолона до средних значений, гормональная терапия была отменена у 85,7%, а у зависимых от низких доз – у 83,3%. Среди пациентов, рецидивировавших в течение первых двух недель после отмены преднизолона, стероидную зависимость преодолели 90%. В группе М среди пациентов, демонстрировавших зависимость от высоких доз ГКС, стероидная терапия была отменена у всех детей. У 75% пациентов, зависимых изначально от средних доз ГКС и также у 75%, зависимых от низких доз ГКС, стероидная терапия была прервана. Все дети, рецидивировавшие в течение первых 2 недель после отмены ГКС, преодолели стероидную зависимость.

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

## **ВЫВОДЫ**

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

2. Циклоспорин А и микофенолата мофетил продемонстрировали схожий стероидсберегающий эффект в виде снижения годовой стероидной нагрузки более чем в три раза, частоты рецидивов в год в два раза. Длительность ремиссии болезни до первого рецидива и средняя длительность ремиссии нефротического синдрома после отмены глюкокортикостероидов за весь период проводимой терапии статистически значимо одинаковы в обеих группах.
3. Эффективность циклоспорина А и микофенолата мофетила у пациентов, сохранивших ремиссию после отмены преднизолона, одинакова вне зависимости от изначальных пороговых доз ГКС.
4. Микофенолата мофетил продемонстрировал высокую эффективность в качестве иммуносупрессивной терапии второй линии при переходе с терапии циклоспорином А. Отмена глюкокортикостероидной терапии с последующей стойкой ремиссией болезни наблюдалась у 84% детей.
5. Микофенолата мофетил продемонстрировал высокий профиль безопасности, в то время как терапия циклоспорином А осложнилась развитием острого почечного повреждения или стойкой азотемией у 15,7% детей, что потребовало смены терапии на микофенолата мофетил.
6. Схожий с циклоспорином А стероидсберегающий эффект микофенолата мофетила позволяет рекомендовать его в качестве иммуносупрессивной терапии первой линии у детей с стероидзависимым нефротическим синдромом.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

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

**СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:**

1. Агаронян А.Г., Вашурина Т.В., Дмитриенко С.В., Вознесенская Т.С., Комарова О.В., Зробок О.А., Ряпосова А.Б., Ананьин П.В., Фисенко А.П., Цыгин А.Н. Безопасность и эффективность микофенолата мофетила в качестве иммуносупрессивной терапии первой линии у детей со стероидзависимым нефротическим синдромом. *Российский педиатрический журнал*. 2020; 23(6): 360-364. <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9561-2020-23-6-360-364>
2. Агаронян А.Г., Вашурина Т.В. Комарова О.В. Зробок О.А. Ананьин П.В. Тимофеева А.Г. Фисенко А.П. Цыгин А.Н. Иммуносупрессивная терапия при стероидзависимом нефротическом синдроме у детей. Обзор литературы. *Нефрология и диализ*. 2020; 22 (4): 474-489. <http://doi.org/10.28996/2618-9801-2020-4-474-489>
3. Агаронян А.Г., Вашурина Т.В. Комарова О.В. Вознесенская Т.С. Зробок О.А. Дмитриенко С.В. Ряпосова А.Б. Ананьин П.В. Цыгин А.Н. Фисенко А.П. Сравнительная оценка эффективности микофенолата мофетила и циклоспорина А в качестве иммуносупрессивной терапии первой линии у детей со стероид-зависимым нефротическим синдромом. *Нефрология и диализ*. 2020; 22 (1): 93-98. <http://doi.org/10.28996/2618-9801-2020-1-93-98>
4. Агаронян А.Г., Цыгин А.Н. Сравнительная оценка эффективности циклоспорина А и микофенолата мофетила у детей со стероидзависимым нефротическим синдромом. *Российский педиатрический журнал*. 2019; 22 (5): 276. <http://doi.org/10.18821/1560-9561-2019-22-5>

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

БМИ – болезнь минимальных изменений

ГКС - глюкокортикостероиды

ИНС – идиопатический нефротический синдром

ММФ – микофенолата мофетил

НС - нефротический синдром

ОПП – острое почечное повреждение

СЗНС - стероидзависимый нефротический синдром

ФСГС – фокально-сегментарный гломерулосклероз

ЦсА – циклоспорин А

ЧРГ – частота рецидивов в год