

Факторы риска часто рецидивирующего течения стероид-чувствительного нефротического синдрома у детей

В.А. Обухова, В.В. Длин

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии, Москва

Risk factors of frequent relapses of steroid-sensitive nephrotic syndrome in children

V.A. Obukhova, V.V. Dlin

Research Clinical Institute of Pediatrics, Moscow

Цель: выявить факторы развития часто рецидивирующего нефротического синдрома у детей для выбора оптимальной тактики терапии. Проведен ретроспективный анализ 66 историй болезней детей со стероид-чувствительным нефротическим синдромом. Оценивали взаимосвязь между развитием частых рецидивов нефротического синдрома и клиническими особенностями манифестации заболевания: пол, возраст, длительность стероидной терапии, время развития ремиссии на фоне стероидной терапии, время до развития первого рецидива нефротического синдрома. Установлено, что возраст манифестации нефротического синдрома до 2 лет, длительность приема преднизолона в дозе 2 мг/кг в сутки менее 4 нед, общая длительность стероидной терапии менее 3 мес с момента манифестации заболевания, а также развитие ремиссии от начала стероидной терапии более чем через 10 дней и появление первого рецидива через 5 и менее мес от манифестации нефротического синдрома являются факторами риска часторецидивирующего течения болезни. Выводы: выявленные факторы риска часто рецидивирующего нефротического синдрома обосновывают необходимость адекватной стероидной терапии при манифестации заболевания, а также раннее назначение иммуносупрессивной терапии.

Ключевые слова: дети, нефротический синдром, рецидивы заболевания.

Objective: to identify risk factors of frequent relapses nephrotic syndrome in children to choose an optimal treatment policy. **Materials and methods.** Sixty-six case histories of children with steroid-sensitive nephrotic syndrome were retrospectively analyzed. We investigated relationship between frequency of relapses and clinical manifestations of the disease, namely: gender; age; duration of steroid therapy; time to achieve remission during steroid therapy; time to develop the first relapse of nephrotic syndrome. **Results.** The age at the onset of nephrotic syndrome younger than 2 years; therapy with daily oral prednisolone (2 mg/kg/day) less than 4 weeks; the total duration of steroid therapy at the onset of disease less than 3 months; the time to achieve remission after initiation of steroid therapy more than 10 days and the time to develop the first relapse less than 5 months after manifestation of nephrotic syndrome are the risk factors of the frequently relapsing disease. **Conclusion.** The found risk factors of frequent relapses of nephrotic syndrome in children proves the need for adequate steroid therapy in the onset of disease and indication for appointment steroid-sparing agents at the early date to prevent side effects of prednisolone therapy.

Key words: children, nephrotic syndrome, relapses.

Несмотря на то что идиопатический нефротический синдром с минимальными изменениями относится к редким заболеваниям, он занимает основное место в структуре нефротического синдрома у детей. Нефротический синдром у детей характеризуется протеинурией более 3,0 г/сут (>50 мг/кг в сутки или >40 мг/м²/ч), снижением уровня альбумина крови менее 25 г/л, гиперлипидемией и развитием отеков [1]. Всем детям с нефротическим синдромом показано назначение кортикостероидов, согласно рекомендациям ISKDC/APN¹, в дозе 60 мг/м² в сутки или 2 мг/кг в сутки (не более

60 мг/сут) в течение 4–6 нед, а затем через день в дозе 40 мг/м² или 1,5 мг/кг однократно или дробно в первой половине дня (максимум 40 мг/48 ч) в течение 4 нед с постепенным снижением дозы по 5 мг 1 раз в неделю до полной отмены [2, 3].

Эффективность терапии кортикостероидами оценивается по уровню протеинурии. Около 80–90% детей чувствительны к стероидной терапии и развивают полную ремиссию нефротического синдрома, имея сохранную функцию почек и благоприятный прогноз. Однако у 60% из этих детей формируется рецидивирующее течение и/или стероидзависимость (табл. 1), что является основной проблемой в лечении таких пациентов. Повторные курсы стероидной терапии приводят к развитию таких серьезных осложнений, как задержка роста, остеопороз, катаракта, гипогонадизм, поражение желудочно-кишечного тракта, диабет и др. Часто рецидивирующее течение и/или стероидзависимость, а также стероидтоксичность являются показанием для назначения иммуносупрессивной терапии (циклоsporин, микофенолат мофетил, алкилирующие агенты, ритуксимаб). Несмо-

¹ International Study of Kidney Disease in Children/Arbeitsgemeinschaft für Paediatric Nephrology.

© В.А. Обухова, В.В. Длин, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 6:79–83

Адрес для корреспонденции: Обухова Варвара Александровна — н.с. отделения наследственных и приобретенных болезней почек Научно-исследовательского клинического института педиатрии
Длин Владимир Викторович — д.м.н. проф., руководитель того же отделения, зам.директора по науке указанного института
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

тря на существование отечественных и зарубежных рекомендаций по лечению манифестации и обострений нефротического синдрома у детей, до настоящего времени используются различные режимы кортикостероидной терапии, что увеличивает риск развития часто рецидивирующего течения заболевания.

Цель работы: выявить факторы риска, приводящие к формированию часторецидивирующего течения нефротического синдрома у детей для выбора оптимальной тактики терапии.

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для выявления факторов риска частого рецидивирования нефротического синдрома проведен ретроспективный анализ 66 историй болезней детей со стероидчувствительным нефротическим синдромом, наблюдавшихся в отделении наследственных и приобретенных болезней почек Научно-исследовательского клинического института педиатрии. Как представлено в табл. 2, основную группу составили 43 ребенка (28 мальчиков, 15 девочек, медиана возраста 7,7 года) с часторецидивирующим нефротическим синдромом. В группу сравнения включены 23 ребенка с редко рецидивирующим нефротическим синдромом (15 мальчиков, 8 девочек, медиана возраста 7,8 года). Критерием включения в основную группу было наличие 4 и более рецидивов нефротического синдрома в год в любой период заболевания (см. табл. 1) до назначения левамизола или иммуносупрессивной терапии и/или 2 рецидива за 6 мес заболевания. В группу сравнения были включены дети с одним обострением в течение 6 мес от начала заболевания или 1—3 рецидивами в течение 12 мес в любой период заболевания.

Длительность заболевания на момент исследования пациентов составила 36,0 [17,0—75,0] и 20,5 [0,5—78,0]

мес соответственно ($p>0,05$); длительность катамнестического наблюдения — не менее 12 (15,0 [6,0—30,0] и 14,4 [1,2—36,0] мес соответственно; $p>0,05$). У всех детей оценивались клинические особенности манифестации нефротического синдрома: пол, возраст, длительность стероидной терапии, время развития ремиссии при манифестации на фоне стероидной терапии, а также период до развития первого рецидива нефротического синдрома.

Статистическая обработка результатов проводилась на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США) и GraphPad Prism 6.0 (GraphPad Software, San Diego, CA, США) с использованием непараметрических методов. Описательная статистика групп включала медиану и интерквартильный размах ($Me [Q1; Q3]$). Для сравнения двух независимых выборок по одному количественному признаку применялся критерий Манна—Уитни (U-тест). Для выявления и оценки характера связи между исследуемыми показателями использовали непараметрический метод ранговой корреляции по Спирмену. При анализе двух независимых групп по одному признаку применялся критерий Вилкоксона. Для оценки силы установленных ассоциаций изучаемых параметров проводился расчет величины отношения шансов (*odd ratio*) (ОШ). ОШ — показатель, используемый в ретроспективном анализе и определяющий влияние неблагоприятного фактора в двух изучаемых группах. Расчет ОШ проводится с построением таблиц сопряженности и использованием точного критерия Фишера. Различия считали достоверными при $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе гендерного влияния на риск развития часторецидивирующего нефротического синдрома ста-

Таблица 1. Термины и определения нефротического синдрома (с сокращением) [2]

Классификация	Определение
Ремиссия НС	Отсутствие протеинурии в разовом или суточном анализе мочи, протеин-креатининовый индекс <200 мг/г (<20 мг/ммоль) или $<1+$ по тест полоскам 3 дня подряд
Частичная ремиссия	Уменьшение протеинурии на 50% или более от исходного уровня, протеин-креатининовый индекс 200–2000 мг/г (20–200 мг/ммоль)
Стероид-резистентность	Отсутствии ремиссии после 8 недель терапии кортикостероидами в дозе 2 мг/кг (не более 60 мг/24ч)
Обострение НС	протеин-креатининовый индекс ≥ 2000 мг/г (≥ 200 мг/ммоль), или ≥ 300 мг/дл или 3+ по тест полоскам
Редкие рецидивы	1 обострение в течение 6 месяцев от начала заболевания или 1—3 рецидива в течение 12 месяцев
Частые рецидивы	2 и более рецидива в течение 6 месяцев от начала заболевания или 4 и более рецидива в течение 12 месяцев
Стероид-зависимость	2 последовательных рецидива на фоне кортикостероидной терапии или через 14 дней после прекращения терапии
Поздняя стероид-резистентность	Стойкая протеинурия в течение 4-х и более недель терапии кортикостероидами после 1 или нескольких ремиссий

Таблица 2. Клиническая характеристика детей с часто рецидивирующим и редко рецидивирующим нефротическим синдромом

Показатель (абс./%)/Ме/[Q1; Q3]	Часто рецидивирующий нефротический синдром (n=43)	Редко рецидивирующий нефротический синдром (n=23)	p	ОШ (95% ДИ)
Мальчики/девочки	28/15 (65,1%/38,9%)	15/8 (65,2%/34,8%)	0,8	—
Возраст манифестации, годы	3,3 (2,0—2,5)	3,9 (2,5—7,0)	0,1	—
Возраст манифестации:				
<2 лет	10 (23,3%)	0 23	0,02	14,7
≥2 лет	33 (76,7%)	(100%)		(0,8—264,1)

статистически значимых различий не выявлено. Частота развития часто рецидивирующего нефротического синдрома у мальчиков по сравнению с группой детей с редко рецидивирующим течением нефротического синдрома составила 65,1% и 65,2% соответственно ($p>0,05$), у девочек — 38,9 и 34,8% соответственно ($p>0,05$).

Медиана возраста манифестации заболевания у детей с часто рецидивирующим течением была меньше, по сравнению с детьми с редко рецидивирующим течением (3,3 [2,0—2,5] и 3,9 [2,5—7,0] года соответственно; $p>0,05$). Выявлено также, что риск развития часто рецидивирующего течения заболевания был статистически значимо выше при манифестации нефротического синдрома в возрасте до 2 лет (ОШ=14,7; 95% ДИ 0,8—264,1; $p=0,02$). Как представлено в табл. 3, гендерного различия в частоте развития часто рецидивирующего течения у детей при манифестации нефротического синдрома в возрасте до 2 лет не выявлено (ОШ=1,3; 95% ДИ 0,3—6,1; $p>0,05$).

У детей, получавших преднизолон при манифестации заболевания в дозе 2 мг/кг в сутки длительностью 4 и более нед, риск развития часто рецидивирующего течения был меньше по сравнению с детьми, получавшими стероидную терапию менее 4 нед (ОШ=6,4; 95% ДИ 1,6—24,6; $p=0,007$) (рис. 1).

Медиана времени развития ремиссии при манифестации нефротического синдрома у детей основной группы была статистически значимо больше, чем у детей группы сравнения (11 [10—14] и 7 [7—10] дней соответственно; $p<0,0001$). Выявлено, что риск часто рецидивирующего течения заболевания был выше у детей, развивших ремиссию нефротического синдрома через 10 дней



Рис. 1. Риск развития часто рецидивирующего нефротического синдрома в зависимости от длительности ежедневного приема преднизолона в дозе 2 мг/кг в сутки (не более 60 мг/сут) при манифестации заболевания.

и более после начала стероидной терапии (ОШ=17,5; 95% ДИ 4,9—62,2; $p<0,0001$). Выявлена прямая корреляционная связь средней силы между временем развития ремиссии после начала стероидной терапии при манифестации заболевания и частотой рецидивов нефротического синдрома: $r=0,5$; $p<0,0001$ (рис. 2, 3).

Медиана времени общего курса терапии преднизолоном при манифестации заболевания в исследуемых

Таблица 3. Распределение пациентов двух групп в зависимости от возраста и пола при манифестации нефротического синдрома

Группа	Возраст манифестации нефротического синдрома			
	≥1 и <2 лет	≥2 и <6 лет	≥6 и <10 лет	≥10 и <14 лет
Основная				
Всего (n=43)	10 (23,2%)	24 (55,8%)	6 (14,0%)	3 (7,0%)
Мальчики (n=28)	7 (25,0%)	13 (46,4%)	5 (17,9%)	3 (10,7%)
Девочки (n=15)	3 (20%)	11 (73,3%)	1 (6,7%)	0
P	1,0	0,1	0,4	0,5
Сравнения				
Всего (n=23)	0	15 (65,2%)	7 (30,4%)	1 (4,3%)
Мальчики (n=15)	0	11 (73,3%)	4 (26,7%)	0
Девочки (n=8)	0	4 (50,0%)	3 (37,5%)	1 (12,5%)

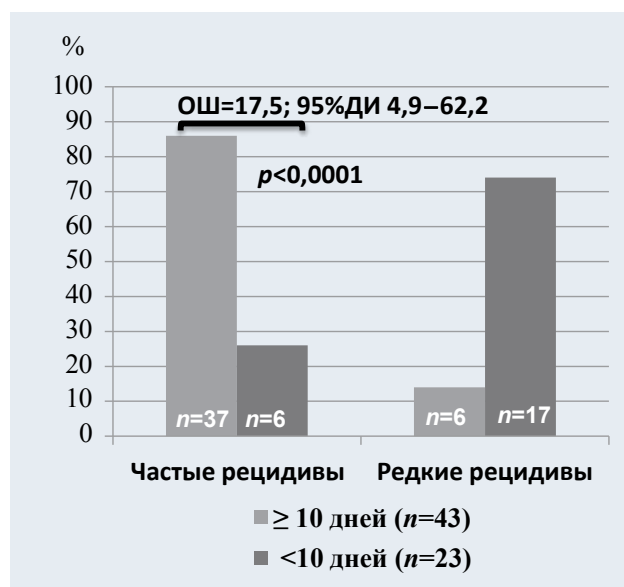


Рис 2. Риск развития часто рецидивирующего нефротического синдрома в зависимости от времени развития лабораторной ремиссии (дни) от начала стероидной терапии при манифестации заболевания.

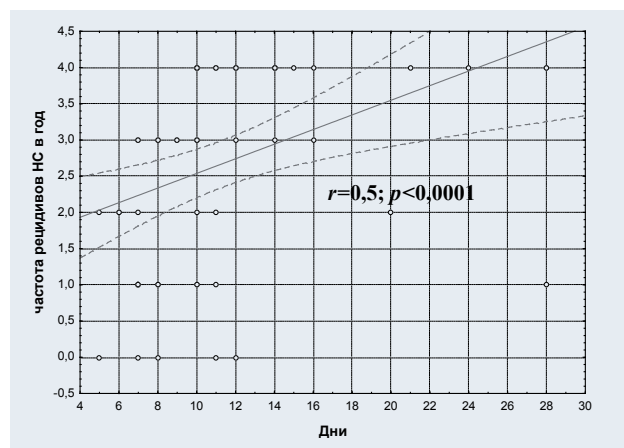


Рис 3. Зависимость частоты рецидивов нефротического синдрома (НС) от времени развития ремиссии при манифестации заболевания.

группах составила 4 [3–5] и 4 [4–6] мес соответственно ($p=0,004$; рис. 4). Выявлено, что риск развития часто рецидивирующего нефротического синдрома статистически значимо выше у детей, которые при манифестации заболевания получали преднизолон менее 3 мес ($\text{ОШ}=12,9$; 95% ДИ 0,7–233,4; $p=0,02$; рис. 5). Установлена прямая средней силы корреляционная связь между общей длительностью приема преднизолона при манифестации нефротического синдрома и частотой его рецидивов ($r=0,4$; $p=0,003$).

Медиана времени развития первого рецидива нефротического синдрома от начала терапии преднизолоном при манифестации заболевания в группе детей с часто рецидивирующим течением была статистически значимо меньше по сравнению с детьми с редко рецидивирующим течением (4 [3;6] и 8 [3;12] мес соответ-

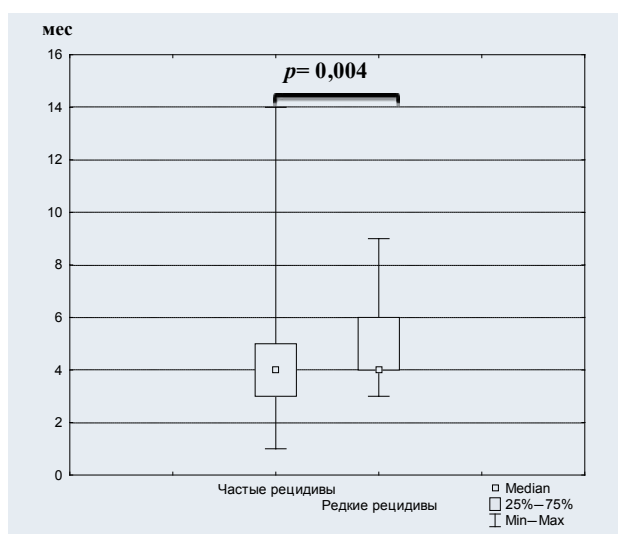


Рис 4. Медиана времени общей длительности приема преднизолона при манифестации заболевания у детей с часто рецидивирующим и редко рецидивирующим нефротическим синдромом.

венно; $p=0,01$). Риск часто рецидивирующего течения нефротического синдрома был статистически значимо выше при развитии первого рецидива через 5 мес и менее от начала манифестации заболевания ($\text{ОШ}=24,2$; ДИ 4,9–118,8; $p<0,0001$; рис. 6).

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на то что в популяции частота развития нефротического синдрома у мальчиков больше в 2 раза, наше исследование не выявило гендерного влияния на формирование часто рецидивирующего нефротического синдрома. Установлено, что ранний возраст мани-

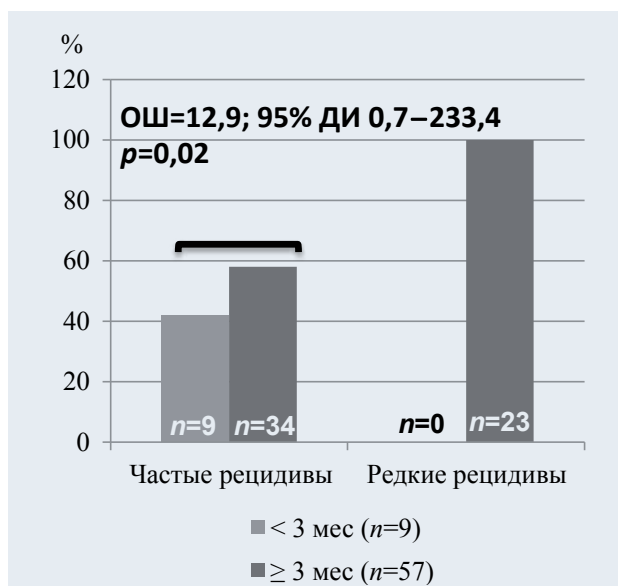


Рис 5. Риск развития часто рецидивирующего нефротического синдрома в зависимости от общей длительности приема преднизолона при манифестации заболевания.

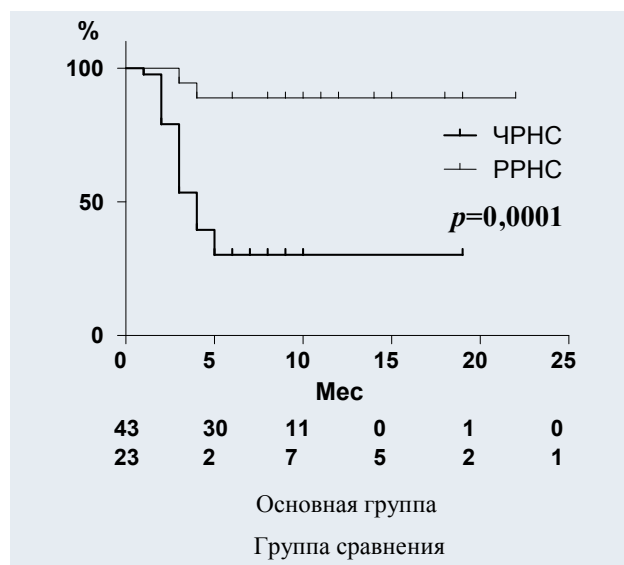


Рис 6. Анализ по Каплану—Майеру развития времени первого рецидива нефротического синдрома у детей с часто- (основная группа) и редко рецидивирующим нефротическим синдромом (группа сравнения).

фестации заболевания является фактором риска часто рецидивирующего нефротического синдрома, что соответствует данным литературы [4].

Метаанализ 6 рандомизированных исследований показал, что риск развития частых рецидивов нефротического синдрома уменьшается в случае лечения при манифестации заболевания преднизолоном в течение более 4 нед в дозе 2 мг/кг в сутки (не более 60 мг/сут) и более 5 мес общего курса терапии [5, 6]. В нашем исследовании показано, что риск развития часто рецидивирующего течения увеличивается в 6 раз, если при манифестации заболевания увеличивается терапия преднизолоном в дозе 2 мг/кг в сутки (не более 60 мг/сут) менее 4 нед. Установлено, что риск часто рецидивирующего течения нефротического синдрома увеличен в 13 раз у детей, по-

лучавших стероидную терапию при манифестации заболевания общим курсом менее 3 мес.

В литературе показано, что время развития ремиссии на фоне ежедневной терапии преднизолоном при манифестации нефротического синдрома, а также время развития первого рецидива заболевания могут являться факторами риска часто рецидивирующего течения [7, 8]. Наше исследование выявило, что риск частых рецидивов нефротического синдрома увеличивается при развитии ремиссии на фоне терапии преднизолоном при манифестации заболевания через 10 дней и более, а также при развитии первого рецидива нефротического синдрома через 5 мес и менее.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дети с манифестацией нефротического синдрома в возрасте моложе 2 лет входят в группу риска по развитию часторецидивирующего течения заболевания при чувствительном варианте. Длительность стероидной терапии при манифестации заболевания в дозе 2 мг/кг в сутки ч или 60 мг/м² в сутки (не более 60 мг/сут) должна быть не менее 4 нед, и общий курс терапии — не менее 3 мес. Время развития ремиссии при терапии преднизолоном в дозе 2 мг/кг в сутки или 60 мг/м² в сутки (не более 60 мг/сут) через 10 дней и более, а также время развития первого рецидива через 5 мес и менее от манифестации нефротического синдрома являются факторами риска часто рецидивирующего течения заболевания и могут быть дополнительным обоснованием для раннего назначения иммуносупрессивной терапии. Соблюдение отечественных и международных рекомендаций по лечению манифестации нефротического синдрома у детей может уменьшить частоту развития часто рецидивирующего течения заболевания, а раннее назначение иммуносупрессивной терапии — продлить ремиссию и избежать серьезных стероидных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Niaudet P., Boyer O. Idiopathic Nephrotic Syndrome in Children: Clinical aspects. In: E.D. Avner, W.E. Harmon, P.Niaudet, N. Yoshikawa (eds). Pediatric Nephrology, 6th ed. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag 2009; 667—702.
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group (2012) KDIGO Clinical Practice Guidelines for Glomerulonephritis. Kidney Int Suppl 2012; 2: 163—171.
3. Lombel R.M., Gipson D.S., Hodson E.M. Treatment of steroid-sensitive nephrotic syndrome: new guidelines from KDIGO. Pediatr Nephrol 2013; 28: 415—426.
4. Andersen R.F., Thrane N., Noergaard K. et al. Early age at debut is a predictor of steroid-dependent and frequent relapsing nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 2010; 25: 1299—1304.
5. Hodson E.M., Knight J.F., Willis N. et al. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. Cochrane Database Syst Rev 2005; CD001533.
6. The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. J Pediatr 1981; 98: 561—564.
7. Nakanishi K., Iijima K., Ishikura K. et al. Two-year outcome of the ISKDC regimen and frequent-relapsing risk in children with idiopathic nephrotic syndrome. Clin J Am Soc Nephrol 2013; 8:787—796.
8. Sureshkumar P., Hodson E., Willis N. et al. Predictors of remission and relapse in idiopathic nephrotic syndrome: a prospective cohort study. Pediatr Nephrol 2010; 25: 1299—1304.
9. Noer M.S. Predictors of relapse in steroid-sensitive nephrotic syndrome. Southeast Asian J Trop Med Public Health 2005; 36: 1313—1320.

Поступила 24.09.14