



Байко С.В.¹✉, Климович А.Э.², Тур Н.И.³, Летковская Т.А.¹, Савош В.В.¹, Бакланова М.С.⁴,
Конюх Е.А.⁵, Тузова Л.М.⁶, Тарасевич Е.Н.⁷, Ковалевская Т.А.⁸, Еленская О.М.⁹

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² 16-я городская детская поликлиника, Минск, Беларусь

³ 2-я городская детская клиническая больница, Минск, Беларусь

⁴ Витебский областной детский клинический центр, Областная детская клиническая больница, Витебск, Беларусь

⁵ Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

⁶ Гомельская областная детская клиническая больница, Гомель, Беларусь

⁷ Брестская детская областная больница, Брест, Беларусь

⁸ Минская областная детская клиническая больница, Минск, Беларусь

⁹ Могилевская областная детская больница, Могилев, Беларусь

Нефротический синдром у детей в Республике Беларусь: эпидемиология, морфология, течение и исходы

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Байко С.В., Климович А.Э. – сбор материала, обработка литературных источников, написание и окончательное редактирование; Тур Н.И., Летковская Т.А., Савош В.В., Бакланова М.С., Конюх Е.А., Тузова Л.М., Тарасевич Е.Н., Ковалевская Т.А., Еленская О.М. – сбор материала, окончательное редактирование.

Для цитирования: Байко С.В., Климович А.Э., Тур Н.И., Летковская Т.А., Савош В.В., Бакланова М.С., Конюх Е.А., Тузова Л.М., Тарасевич Е.Н., Ковалевская Т.А., Еленская О.М. Нефротический синдром у детей в Республике Беларусь: эпидемиология, морфология, течение и исходы. *Педиатрия Восточная Европа*. 2024;12(2):201–215. <https://doi.org/10.34883/PI.2024.12.2.002>

Подана: 15.04.2024

Принята: 22.05.2024

Контакты: baiko@yandex.ru

Резюме

Введение. Идиопатический нефротический синдром (НС) определяется при наличии тяжелой протеинурии, гипоальбуминемии и/или отеков и встречается с частотой 1,15–16,9 случая на 100 000 детей в год. Приблизительно в 85% случаев наблюдается полная ремиссия протеинурии после ежедневного перорального приема глюкокортикоидов (ГК) в стандартных дозах.

Цель. Определить общую и региональную заболеваемость НС у детей в Беларуси, оценить морфологические изменения, клинические варианты течения, эффективность проводимой терапии и исходы НС.

Материалы и методы. Первая часть исследования включала всех 65 детей с впервые установленным диагнозом НС в 2022–2023 гг. в Беларуси: медиана возраста 4,5 (3,1; 7,5) года, 72% мальчиков. Во второй части работы проведен ретроспективный анализ историй болезней 123 детей с диагнозом НС, госпитализированных в Республиканский центр детской нефрологии и заместительной почечной терапии г. Минска за период с 2018 г. по 2022 г. Медиана возраста дебюта НС 3,3 (2,2; 5,8) года,

катамнеза заболевания – 9,9 (6,4; 14,9) года, доля мальчиков – 61%. Случаи вторичного (на фоне СКВ, IgA-васкулита и др.) и врожденного НС были исключены из исследования.

Результаты. Ежегодная заболеваемость НС у детей в Беларуси за период 2022–2023 гг. составила в среднем 32,5 случая, что соответствует 1,75 случая (наименьшая в Гродненской области – 1,42 и наибольшая в Гомельской области – 2,02) на 100 000 человек в возрасте до 18 лет. Стероид-резистентный НС (СРНС) встречался в 9,2% случаев, а у 42% пациентов со стероид-чувствительным НС (СЧНС) имели место рецидивы после достижения ремиссии первичного эпизода НС. По результатам морфологического исследования нефробиопсий при СРНС чаще обнаруживался фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) – 60%, а при СЧНС (рецидивирующий НС (РНС) / стероид-зависимый НС (СЗНС)) – болезнь минимальных изменений (БМИ) – 75%. Наиболее частым клинико-лабораторным вариантом НС в группе ретроспективного анализа был «чистый» НС – 85 (69%), реже НС с гематурией и артериальной гипертензией (АГ) – 24 (20%), с гематурией – 9 (7%) или с АГ – 5 (4%). СРНС диагностирован у 37 детей (30%), РНС/СЗНС – у 86 (70%). По результатам нефробиопсии (проведена у 96% пациентов) ФСГС выявлен у 39% пациентов, БМИ – у 32%, IgM-нефропатия – у 11% и другие. Доля ФСГС у пациентов с «чистым» НС была наименьшей в сравнении с другими клинико-лабораторными вариантами НС (28% против 62%, $p=0,002$). Чаще всего в лечении РНС/СЗНС/СРНС использовалась комбинация преднизолона с циклоспорином А. Полной ремиссии удалось достичь у 94 (77%) детей, частичной – у 15 (12%), эффекта не получено у 14 (11%). ФСГС чаще (в 66% случаев) ассоциировался с недостижением ремиссии НС.

Заключение. Заболеваемость НС у детей в Республике Беларусь не отличается от общеевропейских данных. В структуре заболеваемости НС преобладают стероид-чувствительные варианты. Отсутствие или недостаточный эффект от иммуносупрессивной терапии ассоциирован с ФСГС. Требуется переход на 8- и 12-недельный курс терапии преднизолоном дебюта НС и пересмотр показаний к нефробиопсии согласно рекомендациям IPNA.

Ключевые слова: нефротический синдром, дети, эпидемиология, морфология, клинические варианты течения, глюкокортикоиды, исходы

Baiko S.¹✉, Klimovich A.², Tur N.³, Letkovskaya T.¹, Savosh V.¹, Baklanava M.⁴, Koniukh A.⁵, Tuzava L.⁶, Tarasevich K.⁷, Kavaleuskaya T.⁸, Yalenskaya V.⁹

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² 16th City Children's Polyclinic, Minsk, Belarus

³ 2nd City Children's Clinical Hospital, Minsk, Belarus

⁴ Vitebsk Regional Children's Clinical Center, Regional Clinical Children's Hospital, Vitebsk, Belarus

⁵ Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

⁶ Gomel Regional Clinical Children's Hospital, Gomel, Belarus

⁷ Brest Children's Regional Hospital, Brest, Belarus

⁸ Minsk Regional Children's Clinical Hospital, Minsk, Belarus

⁹ Mogilev Regional Children's Hospital, Mogilev, Belarus

Nephrotic Syndrome in Children in Belarus: Epidemiology, Morphology, Course and Outcomes

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Baiko S., Klimovich A. – collection of material, processing of literary sources, writing and final editing; Tur N., Letkovskaya T., Savosh V., Baklanava M., Koniukh A., Tuzava L., Tarasevich K., Kovaleyskaya T., Yalenskaya V. – collection of material, final editing.

For citation: Baiko S., Klimovich A., Tur N., Letkovskaya T., Savosh V., Baklanava M., Koniukh A., Tuzava L., Tarasevich K., Kavaleuskaya T., Yalenskaya V. Nephrotic Syndrome in Children in Belarus: Epidemiology, Morphology, Course and Outcomes. *Pediatrics Eastern Europe*. 2024;12(2):201–215. <https://doi.org/10.34883/PI.2024.12.2.002>

Submitted: 15.04.2024

Accepted: 22.05.2024

Contacts: baiko@yandex.ru

Abstract

Introduction. Idiopathic nephrotic syndrome (NS) is defined in the presence of severe proteinuria, hypoalbuminemia and/or edema, and occurs in 1.15 to 16.9 per 100,000.00 children per year. A complete remission of proteinuria occurs in approximately 85% of cases following daily oral glucocorticoid (GC) administration in standard doses.

Purpose. To determine both general and regional incidence of NS in children in Belarus, to evaluate biopsy patterns, clinical variants of the course, therapy effectiveness and NS outcomes.

Materials and methods. In the first part of the study all 65 children with newly diagnosed NS in 2022–2023 in Belarus were involved: median age 4.5 (3.1; 7.5) years, 72% boys. The second part of the work presented a retrospective analysis of medical records of 123 children with NS, hospitalized at the Republican Center for Pediatric Nephrology and Renal Replacement Therapy in Minsk from 2018 to 2022. The median age of NS onset was 3.3 (2.2; 5.8) years, median follow-up was 9.9 (6.4; 14.9) years, 61% were boys. Cases of secondary (SLE, IgA-vasculitis, etc.) and congenital NS were excluded from the study.

Results. Annual incidence of idiopathic nephrotic syndrome in children in Belarus for 2022–2023 averaged 32.5 cases, corresponding to 1.75 cases (min in Grodno region with 1.42 and max in Gomel region with 2.02) per 100,000.00 people under the age of 18 years. Steroid-resistant NS (SRNS) occurred in 9.2% of cases, and 42% of patients with steroid-sensitive NS (SSNS) had relapses after achieving remission of the primary episode of NS.

Morphological results of nephrobiopsies in SRNS more often revealed focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) (60%), when in SSNS recurrent NS (RNS) / steroid-dependent NS (SDNS) more frequent was minimal change disease (MCD) (75%). The most common clinical and laboratory variant of NS in the retrospective analysis group was "pure" NS (85; 69%), less frequent was NS with hematuria and arterial hypertension (AH) (24; 20%), with hematuria (9; 7%) or with AH (5; 4%). SRNS was diagnosed in 37 (30%) children, RNS/SDNS in 86 (70%). According to the results of kidney biopsy (performed in 96% of patients), FSGS was detected in 39% of patients, MCD in 32%, IgM nephropathy in 11%, and others. The proportion of FSGS in patients with "pure" NS was the smallest compared to other clinical and laboratory variants of NS (28% vs 62%, $p=0.002$). The combination of prednisolone with cyclosporine A was most often used in the treatment of RNS/SDNS/SRNS. A complete remission was achieved in 94 (77%) children and partial in 15 (12%); there was no treatment effect in 14 (11%) cases. FSGS was more frequently (in 66% of cases) associated with NS remission failure.

Conclusion. The incidence of NS in children in Belarus does not differ from the overall European data. Steroid-sensitive variants predominate in the structure of NS morbidity. Lack or insufficient effect of immunosuppressive therapy is associated with FSGS. Switching to 8- and 12-week courses of prednisolone therapy for NS onset and revising the indications for nephrobiopsy according to IPNA guidelines is required.

Keywords: nephrotic syndrome, children, epidemiology, morphology, clinical variants of the course, glucocorticoids, outcomes

■ ВВЕДЕНИЕ

Идиопатический нефротический синдром (НС) относится к наиболее частым гломерулярным заболеваниям у детей и определяется при наличии протеинурии нефротического уровня (соотношение белок/креатинин (СБК) в первой утренней порции мочи ≥ 200 мг/ммоль (2 мг/мг) или потеря белка с мочой ≥ 1000 мг/м²/сут, соответствующая результатам тест-полоски – 3+ (0,3–1,0 г/л) или 4+ ($\geq 1,0$ г/л)), гипоальбуминемии (< 30 г/л) или отеков, если определение уровня альбумина в крови недоступно [1]. Заболеваемость НС в среднем составляет 4,7 (1,15–16,9) случая на 100 000 детей с существенными колебаниями в зависимости от страны происхождения и этнической принадлежности [2, 3]: наибольшая у лиц южноазиатского происхождения – 15,8/100 000 детей/год [4] и наименьшая у европейцев, например, в Нидерландах – 1,52/100 000 детей/год [4, 5].

До появления антибиотиков (АБ) и глюкокортикоидов (ГК) около 40% детей с НС умирали от инфекционных и тромбоэмболических осложнений, острого почечного повреждения (ОПП), хронической болезни почек (ХБП) [1, 6]. У выживших детей стойкая спонтанная ремиссия наблюдалась только после многих лет активности заболевания. В то время как АБ снижали смертность, именно введение ГК изменило естественное течение этого заболевания [6]. С 70-х гг. 20-го столетия лечение НС у детей проводится с назначением стандартных режимов и доз ГК. НС у детей классифицируют в зависимости от чувствительности к ГК и ответа на терапию, наличия и частоты рецидивов (табл. 1) [1, 7]. Эта классификация имеет большую прогностическую ценность, чем биопсия почки, которая не проводится рутинно в дебюте НС.

У детей со стероид-чувствительным НС (СЧНС) при биопсии чаще обнаруживается болезнь минимальных изменений (БМИ), реже умеренная мезангиальная пролиферация с депозитами иммуноглобулина М (IgM) и еще реже фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) [1, 8].

Таблица 1
Определение, термины и классификация НС у детей [1]
Table 1
Definitions, terms and classification of nephrotic syndrome in children [1]

Термин	Определение
Протеинурия нефротического уровня	СБК в первой утренней порции мочи ≥ 200 мг/ммоль (2 мг/мг) или потеря белка с мочой ≥ 1000 мг/м ² /сут, соответствующая результатам тест-полоски – 3+ (0,3–1,0 г/л) или 4+ ($\geq 1,0$ г/л)
НС	Протеинурия нефротического уровня и гипоальбуминемия (альбумин крови < 30 г/л) или отеки, если определение уровня альбумина в крови недоступно
Полная ремиссия	СБК ≤ 20 мг/ммоль ($\leq 0,2$ мг/мг) или < 100 мг/м ² /сут соответственно, или отрицательный, или следы белка по тест-полоске в течение 3 и более последующих дней
Частичная ремиссия	СБК > 20 , но < 200 мг/ммоль ($> 0,2$, но < 2 мг/мг), или > 100 , но < 1000 мг/м ² /сут и альбумин крови ≥ 30 г/л, если доступно
СЧНС	Полная ремиссия в течение 4 недель перорального приема преднизолона (Пр) в стандартной дозе (60 мг/м ² /сут или 2 мг/кг/сут, максимум 60 мг/сут)
Стероид-резистентный нефротический синдром (СРНС)	Отсутствие полной ремиссии в течение 4 недель терапии Пр внутрь в стандартной дозе
Период подтверждения	Период времени с начала 5-й и до окончания 6-й недели от начала терапии Пр у пациентов, достигших только частичной ремиссии НС к концу 4-й недели, в течение которого оценивается наличие или отсутствие ответа на продолжающийся пероральный прием Пр и/или внутривенные пульсы метилпреднизолона и прием ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Пациент, достигший полной ремиссии НС к концу 6-й недели стероидной терапии, определяется как пациент с СЧНС с поздним ответом, а не достигший полной ремиссии НС, хотя достигший частичной ремиссии к концу 4-й недели, как имеющий СРНС
СЧНС с поздним ответом	Пациент, достигший полной ремиссии НС в течение периода подтверждения в дебюте НС
Рецидив	Появление протеинурии уровня $\geq 3+$ (0,3–1,0 г/л) по тест-полоске или СБК ≥ 200 мг/ммоль (≥ 2 мг/мг) в 3 последовательных утренних анализах мочи с или без появления отеков у детей, кто ранее достиг полной ремиссии
Редко рецидивирующий НС (РРНС)	< 2 рецидивов в течение 6 месяцев после достижения ремиссии первоначального эпизода НС или < 3 рецидивов в течение любого последующего 12-месячного периода
Часто рецидивирующий НС (ЧРНС)	≥ 2 рецидивов в течение 6 месяцев после достижения ремиссии первоначального эпизода НС или ≥ 3 рецидивов в течение любого последующего 12-месячного периода
Стероид-зависимый НС (СЗНС)	Развитие 2 последовательных рецидивов на фоне рекомендованной ГК-терапии дебюта НС или рецидив в течение 14 дней после отмены ГК
Стероидная токсичность	Возникновение или ухудшение ожирения / избыточной массы тела, артериальной гипертензии, гипергликемии; возникновение поведенческих/ психических расстройств, нарушения сна; замедление роста (скорость роста < 25 перцентилиа или длина тела < 3 перцентилиа) у детей с нормальным ростом до стероидной терапии; появление синдрома Кушинга, красных стрий, глаукомы, катаракты, болей в костях, аваскулярного некроза кости

Окончание таблицы 1

Стойкая ремиссия	Отсутствие рецидивов в течение 12 месяцев на фоне или без терапии
СЧНС медикаментозно контролируемый	Редкие рецидивы НС или полная ремиссия на фоне иммуносупрессивной терапии при отсутствии значительной лекарственной токсичности
СЧНС медикаментозно не контролируемый	Либо частые рецидивы НС, несмотря на иммуносупрессию, либо развитие тяжелой лекарственной токсичности этой терапии
Вторичная стероид-резистентность	Пациенты с исходно СЧНС, у которых при последующих рецидивах не достигается полная ремиссия в течение 4-х недель приема Пр в стандартной дозе
Осложненный рецидив	Рецидив, требующий госпитализации по одной или нескольким причинам: выраженные отеки, симптоматическая гиповолемия или ОПП, требующие внутривенного введения альбумина, тромбоз или тяжелые инфекции (например, сепсис, перитонит, пневмония, целлюлит)
СРНС, резистентный к ингибиторам кальциневрина	Отсутствие по крайней мере частичной ремиссии после 6 месяцев лечения ингибиторами кальциневрина в адекватных дозах и/или с терапевтическими уровнями препарата в крови
СРНС с множественной лекарственной устойчивостью	Отсутствие полной ремиссии через 12 месяцев терапии двумя различными иммуносупрессивными препаратами в стандартных дозах
Возврат НС в почечный трансплантат	Возврат протеинурии нефротического уровня у ребенка с СРНС после трансплантации почки (ТП) при отсутствии других очевидных причин и/или сглаживании малых ножек подоцитов при нефробиопсии. Этот диагноз необходимо рассматривать в случае наличия стойкой протеинурии (СБК ≥ 100 мг/ммоль (≥ 1 мг/мг)) у пациента с анурией до ТП, или при увеличении СБК мочи на ≥ 100 мг/ммоль (≥ 1 мг/мг)) у пациентов с протеинурией до ТП при отсутствии других очевидных причин

В популяционном когортном исследовании NEPHROVIR, включавшем 188 детей (121 (64%) мальчик, медиана возраста – 4,1 года) с дебютом НС в 2007–2010 гг., получавших стандартный французский протокол лечения (преднизолон 3990 мг/м², 18 недель), оценивались варианты течения (рис. 1) и пятилетний исход заболевания [9]. У 174 (93%) пациентов диагностирован СЧНС с отсутствием рецидивов в 21% случаев на момент последнего осмотра (в среднем 72 месяца), а у 79% имел место как минимум один рецидив (медиана 8,3 месяца от дебюта), из которых у 25% отмечался СРНС, а у 55% – СРНС или СЗНС. Выявлен единственный предиктор рецидивирования – дебют НС в возрасте младше 4 лет. Через 96 месяцев наблюдения 83% пациентов с частыми рецидивами все еще принимали стероиды и/или иммунодепрессанты [9].

У детей с СЧНС, получающих своевременное и адекватное лечение, функция почек практически всегда сохраняется, а прогноз коррелирует с длительностью приема ГК и стероид-замещающих иммуносупрессоров второго ряда, которые назначаются при СРНС и СЗНС [1, 9, 10]. СЧНС имеет хроническое ремиттирующее течение с тенденцией к спонтанному разрешению после полового созревания [1, 9, 10]. Однако в 10–31% случаев СЧНС продолжает рецидивировать после достижения 18-летнего возраста, сохраняя особенности детского НС с быстрым ответом на ГК [11, 12]. Кроме того, у небольшого процента детей с СЧНС (<5%) при последующих рецидивах может развиваться вторичная стероид-резистентность. У этой категории пациентов высока вероятность как прогрессирования почечной недостаточности, так и рецидива после ТП [13].

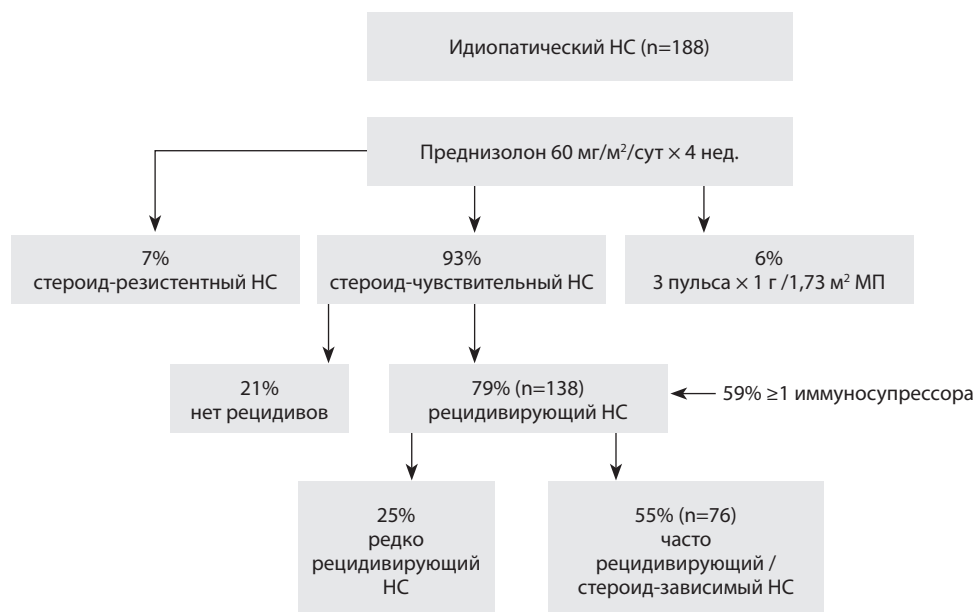


Рис. 1. Варианты течения идиопатического НС у детей [9]

Fig. 1. Variants of idiopathic nephrotic syndrome course in children [9]

У детей с СРНС рекомендуется проведение генетического тестирования, поскольку у 10–30% пациентов с неотягощенным семейным анамнезом могут быть обнаружены мутации в подоцит-ассоциированных генах, что очень важно для выбора оптимальной тактики лечения [7]. Вероятность ремиссии и благоприятного исхода намного выше у пациентов с негенетическим СРНС [14, 15]. По данным международного консорциума PODONET, полная или частичная ремиссия СРНС достигается в течение 12 месяцев лечения у 24,5% и 16,5% пациентов соответственно, чаще при использовании ингибиторов кальциневрина [15]. 10-летняя почечная выживаемость без достижения терминальной ХБП составляет 43%, 94% и 72% у детей с множественной лекарственной резистентностью, полной и частичной ремиссией СРНС соответственно; 27% у пациентов с генетическим НС; 79% и 52% при БМИ и ФСГС соответственно [15].

В доступной литературе отсутствуют данные по заболеваемости и исходам НС, доле СЧНС/СРНС, морфологических вариантах СЧНС у детей в странах Восточной Европы.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить общую и региональную заболеваемость идиопатическим нефротическим синдромом у детей в Беларуси, оценить морфологические изменения, клинические варианты течения, эффективность проводимой терапии и исходы.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В продольное наблюдательное исследование включены все 65 детей с впервые установленным диагнозом НС в Республике Беларусь за период 2022–2023 гг., а также проведен ретроспективный анализ историй болезней 123 детей с диагнозом НС, наблюдавшихся в Республиканском центре детской нефрологии и заместительной почечной терапии (РЦДНиЗПТ) г. Минска с 2018 г. по 2022 г. Случаи вторичного (на фоне СКВ, IgA-васкулита и др.) и врожденного НС, а также дебюта НС при ретроспективном анализе были исключены из исследования. Данные по первичным случаям НС получены от главных внештатных детских нефрологов областей страны и г. Минска.

Всем пациентам в дебюте НС назначался стандартный 18-недельный протокол ГК: преднизолон 2 мг/кг/24 ч (max. 80 мг/кг/24 ч) – 4 нед., 2 мг/кг/48 ч – 8 нед., 1,5 мг/кг/48 ч – 2 нед., 1 мг/кг/48 ч – 2 нед., 0,5 мг/кг/48 ч – 2 нед.

Проведен анализ демографических данных пациентов с НС (возраст, пол), региональной заболеваемости НС в 2022–2023 гг., клинического варианта течения (СЧНС, СРНС, РРНС, ЧРНС, СЗНС) и проявления НС («чистый» НС, НС с артериальной гипертензией (АГ) и гематурией, НС с АГ или с гематурией), морфологического варианта НС (БМИ, ФСГС, мезангиопролиферативный гломерулонефрит (МзПРГН)) и другие), схем иммуносупрессивной терапии (преднизолон (Пр) ± циклоспирин А (ЦсА), левамизол (Лв), циклофосфамид в/в (Цф), ритуксимаб (Ртб)) и исхода (полная, частичная ремиссия, отсутствие эффекта от терапии). Под «чистым» НС подразумевалось наличие в общем анализе мочи только протеинурии (без гематурии и глюкозурии), при отсутствии АГ и каких-либо экстраренальных проявлений, нехарактерных для НС. IgM-нефропатия (IgM-Н) диагностировалась в случае выявления доминантной экспрессии IgM при иммуногистохимическом исследовании нефробиоптатов.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Statistica 13.3. Рассчитывали медиану и квартили (Me (P25; P75)). Качественные показатели представлены частотами и процентами. При исследовании таблиц сопряженности независимых групп использовался двухсторонний точный критерий Фишера. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Заболеваемость НС у детей в Республике Беларусь в среднем составила 32,5 случая (в 2022 г. – 41 случай, в 2023 г. – 24 случая), что соответствует 1,75 случая (2022 г. – 2,20, 2023 г. – 1,29) на 100 000 детей в возрасте до 18 лет. Медиана возраста пациентов 4,5 (3,1; 7,5) года, 72% мальчиков. Наименьшая средняя ежегодная заболеваемость НС в Гродненской области – 1,42, а наибольшая в Гомельской области – 2,02 на 100 000 детей в возрасте 0–17 лет (рис. 2).

Заболеваемость НС у детей в Беларуси сопоставима с таковой у представителей европеоидной расы в США – 1,8 случая [2, 4, 16] и в Европе: Великобритании – 2,6 [2, 4, 17] и Нидерландах – 1,52 [5] на 100 000 детей в год.

У 9,2% (6) пациентов диагностирован СРНС и у 90,8% (59) – СЧНС, при котором за период наблюдения 1,6 (1,1; 1,9) года имелся хотя бы 1 рецидив (РРНС/ЧРНС/СЗНС) у 42% (25) пациентов. У 11 детей проведена биопсия почки, показаниями для которой выступали: СРНС – у 5 пациентов; СЧНС (РРНС/ЧРНС/СЗНС) – у 4; НС с гематурией и АГ – у 2. По результатам морфологического исследования при СРНС выявлены ФСГС у 3 (60%) детей, БМИ и МзПРГН с начальными признаками ФСГС – по 1 пациенту;

при СЧНС – БМИ у 2 (50%), БМИ с начальными признаками ФСГС и МзПРГН по 1 случаю; при НС с гематурией и АГ – ФСГС и МзПРГН (СЗ-нефропатия) по 1 случаю.

Доля СРНС среди всех случаев идиопатического НС в среднем составляет 15%, а у детей европеоидной расы США – 3,6–6,2%, Канады – 6,8%, Европы: Франции – 7,0%, Польши – 24,7% и, по данным настоящего исследования, Беларуси – 9,2% [2, 4, 7, 9].

Результаты морфологического исследования нефробиоптатов у детей в Беларуси с преобладанием ФСГС (60%) при СРНС и БМИ (75%) при СЧНС (РРНС/ЧРНС/СЗНС) схожи с данными, полученными в других странах [1, 7].

С учетом современных подходов к определению показаний для выполнения нефробиопсии у детей с идиопатическим НС в РЦДНиЗПТ следует уйти от практики проведения данной инвазивной процедуры при наличии 3 и более рецидивов СЧНС, поскольку доказано, что полученные данные не определяют дальнейшее течение и исход заболевания при наличии чувствительности НС к стероидам [1, 7]. Экспертами



Рис. 2. Средняя (2022–2023 гг.) региональная заболеваемость идиопатическим нефротическим синдромом на 100 000 детей в возрасте 0–17 лет

Fig. 2. Average (2022–2023) regional incidence of idiopathic nephrotic syndrome per 100,000 children aged 0–17 years

международной ассоциации детских нефрологов (International Pediatric Nephrology Association – IPNA) рекомендуется проведение нефробиопсии у детей с:

- СРНС;
- НС с нетипичными проявлениями, включая макроскопическую гематурию, низкие уровни С3-комплемента, ОПП, не связанную с гиповолемией, стойкую артериальную гипертензию, артрит и/или сыпь (рекомендации с сильной доказательной базой – А);
- НС при манифестации в возрасте 3–12 мес., если генетический скрининг не доступен или не проводился (слабая сила доказательств – В);
- НС с манифестацией в возрасте >12 лет – индивидуальный подход;
- НС у пациентов с микрогематурией в регионах с высокой частотой IgA-нефропатии (слабая сила доказательств – С) [1, 7].

Ретроспективная часть исследования включала 123 ребенка из г. Минска и других регионов Беларуси, которые были госпитализированы в РЦДНиЗПТ в 2018–2022 гг. и, как правило, нуждались в уточнении морфологического диагноза НС. Медиана возраста пациентов в дебюте НС составила 3,3 (2,2; 5,8) года, катамнеза – 9,9 (6,4; 14,9) года, доля мальчиков – 61%. У 96% пациентов (118 из 123) выполнена биопсия почки.

Среди пациентов группы ретроспективного анализа СРНС имел место у 30% (37), РРНС/ЧРНС/СЗНС – у 70% (86). Наиболее частым вариантом НС был «чистый» НС – 69%, реже НС с гематурией и АГ – 20%, с гематурией – 7% или с АГ – 4%. СРНС являлся реже при «чистом» НС, чем в остальных случаях (15% (13) против 63% (24), $p<0,001$) (табл. 2).

Таблица 2
Клинико-лабораторные варианты и чувствительность к стероидам НС
Table 2
Clinical and laboratory variants, and sensitivity to steroids NS

«Чистый» НС	НС с гематурией и АГ	НС с гематурией	НС с АГ
69% (85)	20% (24)	7% (9)	4% (5)
СЧНС – 85% (72)	СЧНС – 33% (8)	СЧНС – 44% (4)	СЧНС – 40% (2)
СРНС – 15% (13)	СРНС – 67% (16)	СРНС – 56% (5)	СРНС – 60% (3)

Таблица 3
Морфологические характеристики различных клинико-лабораторных вариантов НС
Table 3
Morphological characteristics of various clinical and laboratory variants of NS

«Чистый» НС	НС с гематурией и АГ	НС с гематурией	НС с АГ
69% (81)	19% (23)	8% (9)	4% (5)
БМИ – 42% (34) ФСГС – 28% (23) IgM-Н – 15% (12) МзПГН – 14% (11) МПГН – 1% (1)	ФСГС – 61% (14) МзПГН – 13% (3) БМИ+ТИН – 4% (1) IgM-Н – 4% (1) Насл.-Н – 4% (1) IgA-Н – 4% (1) C1q-Н – 4% (1) СЗ-ГП – 4% (1)	ФСГС – 56% (5) БМИ – 22% (2) МНП – 11% (1) МПГН – 11% (1)	ФСГС – 80% (4) БМИ – 20% (1)

Примечания: МзПГН – мезангиопролиферативный гломерулонефрит, МПГН – мембранопролиферативный гломерулонефрит, ТИН – тубулоинтерстициальный нефрит, Насл.-Н – наследственный нефрит, IgA-Н – IgA-нефропатия, C1q-Н – C1q-нефропатия, СЗ-ГП – СЗ-гломерулопатия, МНП – мембранозная нефропатия.

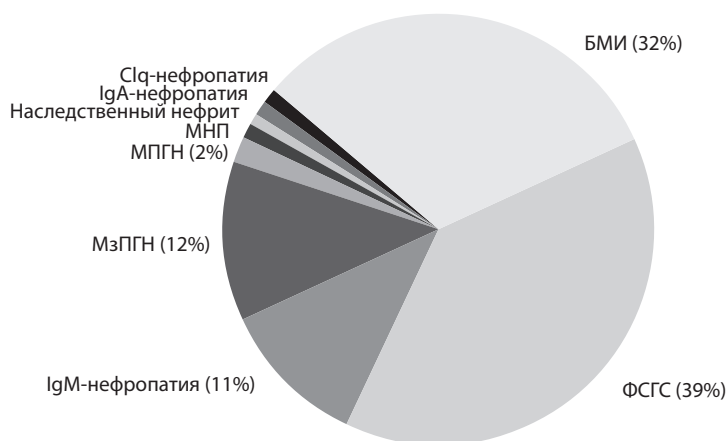


Рис. 3. Результаты морфологического исследования нефробиоптатов у детей со стероид-резистентным, рецидивирующим и стероид-зависимым НС за период 2018–2022 гг.
Fig. 3. Morphological findings of nephrobiopsy specimens in children with steroid-resistant, recurrent and steroid-dependent NS for 2018–2022

Примечания: БМИ – болезнь минимальных изменений, ФСГС – фокально-сегментарный гломерулосклероз, МзПГН – мезангиопролиферативный гломерулонефрит, МПГН – мембранопролиферативный гломерулонефрит, МНП – мембранозная нефропатия.

По результатам анализа результатов нефробиопсий были определены морфологические варианты СРНС/РРНС/ЧРНС/СЗНС: ФСГС у 39% пациентов, БМИ – у 32%, IgM-Н у 11% и другие (рис. 2). Доля ФСГС у пациентов с «чистым» НС была наименьшей (табл. 3) в сравнении с другими клинико-лабораторными вариантами НС (28% (23) против 62% (23), $p=0,002$).

В дальнейшем проведен анализ эффективности патогенетической терапии в зависимости от клинико-лабораторного и морфологического варианта НС. Стойкой ремиссии СЧНС с «чистым» НС и БМИ чаще удавалось достичь после лечения первого рецидива только преднизолоном у 23% (7) пациентов, реже при использовании преднизолона с циклоспорином при последующем рецидиве – у 19% (6) и возврате к монотерапии преднизолоном после 3-го рецидива – у 13% (4) (табл. 4). У 23% (7) пациентов имел место 1 рецидив заболевания, у 28% (9) – 2, у 25% (8) – 3, у 23% (7) – 4 и у 3% (1) – 8 с момента дебюта заболевания. Стойкая ремиссия СРНС с «чистым» НС и БМИ успешно была достигнута у 2 пациентов при добавлении к преднизолону циклоспорина А (табл. 4). В 10 (91%) из 11 случаев после окончания терапии СЧНС левамизолом развивался рецидив НС. Только 2 ребенка получали микофенолата мофетил и ни один – ритуксимаб, несмотря на большое количество рецидивов у ряда детей с СЧНС (табл. 4).

Левамизол считается наименее токсичным и недорогим стероид-замещающим препаратом для предотвращения рецидивов СЧНС у детей. В многоцентровом плацебо-контролируемом двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании (2018) в группе детей с ЧРНС значимо удлинялось время до первого рецидива (отношение рисков (ОР) 0,22 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,11–0,43, $p=0,001$) в сравнении с группой пациентов, получавших плацебо, также к концу 12-го месяца

исследования 26% в группе левамизола в сравнении с 6% в группе плацебо оставались в ремиссии (отношение шансов (ОШ) 0,30 (95% ДИ 0,11–0,82, $p=0,02$). Доза левамизола была фиксированной 2,5 мг/кг/48 ч (max. 150 мг/24 ч) и длительность лечения составила 12 месяцев [18]. По результатам метаанализа, включавшего 8 контролируемых исследований и 474 пациента, также была подтверждена эффективность левамизола по снижению числа рецидивов в сравнении с приемом преднизолона, плацебо или без лечения (ОР 0,52 ДИ 0,33–0,82, $p<0,001$) [1, 19]. По данным М.Р. Gruppen с соавт. (2018) и А. Sinha с соавт. (2019), назначение левамизола предпочтительнее при ЧРНС, чем при СЗНС [1, 18, 20]. Во всех случаях использования левамизола в нашей ретроспективной группе исследования был достигнут эффект по поддержанию ремиссии и снижению дозы стероидов, однако он был кратковременным и в большинстве случаев не удалось предотвратить последующие рецидивы.

При анализе результатов лечения пациентов с ФСГС (табл. 5) обращает внимание достаточно высокая доля стероид-чувствительных вариантов НС – 46% (21/46), особенно при «чистом» НС – 74% (17/23). Наиболее часто после 2-го рецидива СЧНС к лечению преднизолоном добавлялся циклоспорин А – у 38% (8/21) пациентов и предпочтение этой комбинации отдавалось после подтверждения морфологического диагноза при СРНС – у 56% (14/25) пациентов (табл. 5). Чаше СРНС диагностировался на фоне ФСГС при НС с гематурией и АГ – в 86% (12/14) случаев, НС с АГ – в 100% (4/4) (табл. 5). Также необходимо отметить очень редкое использование при ФСГС микофенолата мофетила и ритуксимаба – только у 1 пациента.

В подавляющем количестве случаев IgM-нефропатия диагностировалась при «чистом» НС – в 92% (12/13) с чувствительностью к стероидам в 85% (11/13) случаев

Таблица 4
Варианты лечения болезни минимальных изменений в зависимости от клинко-лабораторного варианта НС и чувствительности к стероидам
Table 4
Treatment options for minimal change disease depending on the clinical and laboratory variant of NS and sensitivity to steroids

Болезнь минимальных изменений		
СЧНС (РРНС/ЧРНС/СЗНС)	СРНС	
1 рецидив: ГК (n=7) 2 рецидива: ГК, ГК+ЦсА (6); ГК, ГК+Лм (1); ГК, ГК+Цф (1); ГК, ГК+Лк (1); 3 рецидива: ГК, ГК+ЦсА, ГК (4); ГК, ГК+Лм, ГК (2); ГК, ГК+ЦсА, ГК+Цф (1); ГК, ГК+Лм, ГК+ЦсА (1); 4 рецидива: ГК, ГК+Лм, ГК+ЦсА, ГК (3); ГК, ГК+ЦсА, ГК+Лм, ГК (1); ГК, ГК+Лм, ГК, ГК+Лк (1); ГК, ГК+Лм, ГК+ЦсА, ГК+Цф (1); ГК+ЦсА, ГК+ММФ (1); 8 рецидивов: ГК, ГК+Лм, ГК, ГК+Лк, ГК+ЦсА, ГК+ММФ, ГК+ЦсА, ГК+Аза, ГК+Цф (1)	«Чистый» НС: 89% (34)	ГК, ГК+ЦсА (2)
1 рецидив: ГК (1)	НС с гематурией и АГ: 3% (1)	
3 рецидива: ГК, ГК+Лм, ГК (1)	НС с гематурией: 5% (2)	ГК, ГК+ЦсА, ГК+Аза, ГК+ЦсА, ГК+Аза (1)
2 рецидива: ГК, ГК+ЦсА (1)	НС с АГ: 3% (1)	

Примечания: ЦсА – циклоспорин А, Лм – левамизол, Лк – лейкеран, Цф – циклофосфан в/в, ММФ – микофенолата мофетил, Аза – азатиоприн.

Таблица 5
Варианты лечения фокально-сегментарного склероза в зависимости от клинико-лабораторного варианта НС и чувствительности к стероидам
Table 5
Treatment options for focal segmental sclerosis on the clinical and laboratory variant of NS and sensitivity to steroids

ФСГС		
СЧНС (РРНС/ЧРНС/СЗНС)	СРНС	
1 рецидив: ГК (n=1) 2 рецидива: ГК, ГК+ЦсА (7); ГК, ГК+Лм (2); ГК, ГК+Цф (1); 3 рецидива: ГК, ГК+Лм, ГК (2); ГК, ГК+Лм, ГК+Цф (1); 4 рецидива: ГК, ГК+ЦсА, ГК+Аза, ГК+Цф (1); ГК, ГК+Лм, ГК+Лк, ГК+ЦсА (1); ГК, ГК+Цф, ГК, ГК+Цф (1)	«Чистый» НС: 50% (23)	ГК, ГК+ЦсА (4); ГК, ГК+Цф (2)
1 рецидив: ГК (1) 2 рецидива: ГК, ГК+ЦсА (1)	НС с гематурией и АГ: 30% (14)	ГК, ГК+ЦсА (8); ГК, ГК+Цф (1); ГК, ГК+Лк (1); ГК, ГК+Цф, ГК+ЦсА (1); ГК, ГК+Цф, ГК+Аза, ГК+Лк, ГК+ЦсА (1)
1 рецидив: ГК, ГК+Лк (1) 2 рецидива: ГК, ГК+ЦсА, ГК (1)	НС с гематурией: 11% (5)	ГК, ГК+ЦсА (2); ГК, ГК+Лм (1)
—	НС с АГ: 9% (4)	ГК (1); ГК, ГК+Лк (1); ГК, ГК+ЦсА, ГК+Лк, ГК+Цф (1); ГК, ГК+ЦсА, ГК+Цф, ГК+Ртб, ГК+Так, ГК+Ртб, ГК+ММФ (1)

Примечания: ЦсА – циклоспорин А, Лм – левамизол, Лк – лейкокеран, Цф – циклофосфан в/в, ММФ – микофенолата мофетил, Аза – азатиоприн, Ртб – ритуксимаб, Так – такролимус.

(табл. 6). Морфологическую основу заболевания (табл. 6) составляли МзПГН, БМИ – по 31% (4/13), ФСГС – 23% (3/13), МзПГН+ФСГС – 15% (2/13). Наиболее часто в лечении использовалась комбинация преднизолона с циклоспорином А при 2-м рецидиве или установлении стероид-резистентности – у 46% (6/13) пациентов (табл. 6).

Таблица 6
Варианты лечения IgM-нефропатии в зависимости от клинико-лабораторного варианта НС и чувствительности к стероидам
Table 6
Treatment options for IgM nephropathy on the clinical and laboratory variant of NS and sensitivity to steroids

IgM-нефропатия		
СЧНС (РРНС/ЧРНС/СЗНС)		СРНС
«Чистый» НС: 92% (12)		
2 рецидива: ГК, ГК+ЦсА (n=1); 3 рецидива: ГК, ГК+ЦсА, ГК+Цф (1); 4 рецидива: ГК, ГК+Лм, ГК+ЦсА ГК+Лк (1)	БМИ	ГК, ГК+ЦсА (1)
2 рецидива: ГК, ГК+ЦсА (2); 3 рецидива: ГК, ГК+ЦсА, ГК (1)	ФСГС	
1 рецидив: ГК (1); 2 рецидива: ГК, ГК+ЦсА (2)	МзПГН	
2 рецидива: ГК, ГК+Лк (1) 6 рецидивов: ГК, ГК+Лм, ГК, ГК+ЦсА, ГК, ГК+ЦсА (1)	МзПГН+ФСГС	
НС с гематурией и АГ: 8% (1)		
–	МзПГН	ГК, ГК+Лк (1)

Примечания: ЦсА – циклоспорин А, Лм – левамизол, Лк – лейкокеран, Цф – циклофосфан в/в.

В этой части исследования также обращает на себя внимание высокая доля пациентов с СЧНС, которым выполнялась нефробиопсия, – 62% (74/118) случаев, что требует пересмотра показаний к этому вмешательству с учетом международных рекомендаций IPNA2023 [1].

Из 123 пациентов, включенных в исследование, на 31 декабря 2022 г. полная ремиссия НС отмечалась у 77% (94) человек: СЧНС/СРНС – 76%/24%; частичная ремиссия – у 12% (15) пациентов: СЧНС/СРНС – 40%/60%; без эффекта – у 11% (14): СЧНС/СРНС – 14%/86%, преимущественно у пациентов с ФСГС (66%).

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам продольного обсервационного исследования (n=65, 2022–2023 гг.) и ретроспективного анализа (2018–2022 гг. (n=123)) можно сделать следующие выводы:

1. Ежегодная заболеваемость идиопатическим нефротическим синдромом у детей в Беларуси за период 2022–2023 гг. составила в среднем 32,5 случая, что соответствует 1,75 случая (наименьшая в Гродненской области – 1,42, наибольшая в Гомельской области – 2,02) на 100 000 человек в возрасте до 18 лет. СРНС встречался в 9,2% случаев, а у 42% пациентов с СЧНС имели место рецидивы после достижения ремиссии первичного эпизода НС. При морфологическом исследовании нефробиоптатов преобладал ФСГС (60%) при СРНС и БМИ (75%) при СЧНС (СРНС/СЧНС/СЗНС).
2. С целью минимизации стероидной токсичности у пациентов в дебюте НС рекомендуется использовать 8- или 12-недельный курс ГК [1], при котором риск рецидивирования НС и клинические исходы сопоставимы с 18-недельным курсом, продолжающим пока использоваться у всех детей в Беларуси. Четко не определены показания, когда продолжительность приема ГК должна быть короче или дольше. Например, предпочтение необходимо отдавать 8-недельной ГК-терапии при быстром наступлении ремиссии (в течение 7 дней приема преднизолона) или при наличии сопутствующих заболеваний (ожирение, артериальная гипертензия, сахарный диабет 1-го типа и др.), а 12-недельному приему ГК – при отсроченном развитии ремиссии (через 10–15 дней лечения), кроме того, в возрастной группе 1–4 лет с высоким риском рецидивирования и стероид-зависимости, а также при СЧНС с поздним ответом может понадобиться удлинение приема ГК до 18 недель и дольше.
3. Отмечается высокая частота выполнения нефробиопсий у детей с СЧНС: 36% в продольном обсервационном исследовании и 62% при ретроспективном анализе, что требует пересмотра показаний к этому инвазивному вмешательству с учетом международных рекомендаций IPNA2023 [1].
4. Необходимо более широкое применение современных стероид-замещающих иммуносупрессивных препаратов – микофенолата мофетила, ритуксимаба и др. в лечении НС с обновлением национальных протоколов с учетом международных рекомендаций [1, 7].

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Trautmann A, Boyer O, Hodson E, et. al.; International Pediatric Nephrology Association. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2023;38(3):877–919. doi: 10.1007/s00467-022-05739-3.
2. Noone DG, Iijima K, Parekh R. Idiopathic nephrotic syndrome in children. *Lancet.* 2018;392(10141):61–74. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30536-1. Erratum in: *Lancet.* 2018;392(10144):282.
3. Chanchlani R, Parekh RS. Ethnic Differences in Childhood Nephrotic Syndrome. *Front Pediatr.* 2016;4:39. doi: 10.3389/fped.2016.00039.
4. Banh THM, Hussain-Shamsy N, Patel V, et. al. Ethnic Differences in Incidence and Outcomes of Childhood Nephrotic Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11(10):1760–1768. doi: 10.2215/CJN.00380116.
5. El Bakkali L, Rodrigues Pereira R, Kuik DJ, et. al. Nephrotic syndrome in The Netherlands: a population-based cohort study and a review of the literature. *Pediatr Nephrol.* 2011;26(8):1241–6. doi: 10.1007/s00467-011-1851-8.
6. Tune BM, Mendoza SA. Treatment of the idiopathic nephrotic syndrome: regimens and outcomes in children and adults. *J Am Soc Nephrol.* 1997;8(5):824–32. doi: 10.1681/ASN.V85824.
7. Trautmann A, Vivarelli M, Samuel S, et. al.; International Pediatric Nephrology Association. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2020;35(8):1529–1561. doi: 10.1007/s00467-020-04519-1.
8. Vivarelli M, Massella L, Ruggiero B, Emma F. Minimal Change Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(2):332–345. doi: 10.2215/CJN.05000516.
9. Dossier C, Delbet JD, Boyer O, et. al. Five-year outcome of children with idiopathic nephrotic syndrome: the NEPHROVIR population-based cohort study. *Pediatr Nephrol.* 2019;34(4):671–678. doi: 10.1007/s00467-018-4149-2.
10. Ying DJ, Jiang MJ, Chen LZ, et. al. Long-term outcomes of childhood steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2023;61(7):620–625. (Chinese). doi: 10.3760/cma.j.cn112140-20221105-00938.
11. Aydin M, Franke I, Kurylowicz L, et. al. The long-term outcome of childhood nephrotic syndrome in Germany: a cross-sectional study. *Clin Exp Nephrol.* 2019;23(5):676–688. doi: 10.1007/s10157-019-01696-8.
12. Korsgaard T, Andersen RF, Joshi S, et. al. Childhood onset steroid-sensitive nephrotic syndrome continues into adulthood. *Pediatr Nephrol.* 2019;34(4):641–648. doi: 10.1007/s00467-018-4119-8.
13. Francis A, Prestidge C, Kausman J, et. al.; Australian, New Zealand Paediatric Nephrology Association. Impact of initial steroid response on transplant outcomes in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2022;37(5):1149–1156. doi: 10.1007/s00467-021-05270-x.
14. Trautmann A, Seide S, Lipska-Ziętkiewicz BS et. al.; PodoNet Consortium. Outcomes of steroid-resistant nephrotic syndrome in children not treated with intensified immunosuppression. *Pediatr Nephrol.* 2023;38(5):1499–1511. doi: 10.1007/s00467-022-05762-4.
15. Trautmann A, Schnaidt S, Lipska-Ziętkiewicz BS, et. al.; PodoNet Consortium. Long-Term Outcome of Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome in Children. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(10):3055–3065. doi: 10.1681/ASN.2016101121.
16. Srivastava T, Simon SD, Alon US. High incidence of focal segmental glomerulosclerosis in nephrotic syndrome of childhood. *Pediatr Nephrol.* 1999;13(1):13–8. doi: 10.1007/s004670050555.
17. Sharples PM, Poulton J, White RH. Steroid responsive nephrotic syndrome is more common in Asians. *Arch Dis Child.* 1985;60(11):1014–7. doi: 10.1136/adc.60.11.1014.
18. Gruppen MP, Bouts AH, Jansen-van der Weide MC, et. al.; all members of the Levamisole Study Group. A randomized clinical trial indicates that levamisole increases the time to relapse in children with steroid-sensitive idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 2018;93(2):510–518. doi: 10.1016/j.kint.2017.08.011.
19. Larkins NG, Liu ID, Willis NS, et. al. Non-corticosteroid immunosuppressive medications for steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;4(4):CD002290. doi: 10.1002/14651858.CD002290.pub5.
20. Sinha A, Puraswani M, Kalaivani M, et. al. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil versus levamisole in frequently relapsing nephrotic syndrome: an open-label randomized controlled trial. *Kidney Int.* 2019;95(1):210–218. doi: 10.1016/j.kint.2018.08.039.