

# Роль циклоспорина в лечении идиопатического гломерулонефрита и волчаночного нефрита

Е.В. Захарова<sup>1,3</sup>, Л.С. Бiryukova<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> ГУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина»,

<sup>2</sup> ГУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 52»,

<sup>3</sup> кафедра нефрологии МГМСУ

## Role of cyclosporine in treatment of idiopathic glomerulonephritis and lupus nephritis

E.V. Zakharova, L.S. Biryukova

*Ключевые слова:* идиопатический нефротический синдром, болезнь минимальных изменений, фокальный сегментарный гломерулосклероз, мембранозная нефропатия, волчаночный нефрит, иммуносупрессивная терапия, циклоспорин.

В статье изложены материалы, опубликованные международной рабочей группой, изучавшей место циклоспорина в «терапевтическом арсенале» при лечении идиопатического нефротического синдрома, разработавшей унифицированный и интегрированный подход к использованию циклоспорина при основных гистологических вариантах идиопатического гломерулонефрита с нефротическим синдромом и принципы мониторинга побочных эффектов препарата. Приводятся также данные о клинических исследованиях по лечению волчаночного нефрита и обзора, посвященного опыту применения и месту циклоспорина в лечении волчаночного нефрита, и рекомендациям по его использованию при пролиферативном и мембранозном волчаночном нефрите.

We present the materials published by an international workshop, which examined how cyclosporine fits into the «therapeutic armamentarium» in idiopathic nephrotic syndrome. A unified and integrated approach for the use of cyclosporine in the most common histologic variants of idiopathic nephrotic syndrome and provided recommendations for monitoring of potential side effects is also described. We also present the data from reviews, devoted to the immunosuppressive regimens and the use of cyclosporine in SLE, treatment of lupus nephritis with cyclosporine and recommendations concerning the use of cyclosporine in proliferative and membranous lupus nephritis.

**Key words:** idiopathic nephrotic syndrome, minimal change disease, focal segmental glomerulosclerosis, lupus nephritis, cyclosporine.

### Введение

Несмотря на полувековой опыт применения иммуносупрессивных препаратов, лечение идиопатического гломерулонефрита (ГН) с нефротическим синдромом (НС), так же как и лечение волчаночного нефрита (ВН), остается сложной и до конца не разрешенной проблемой. Длительное использование высоких доз кортикостероидов (КС) не всегда обеспечивает развитие ремиссии и ее устойчивость, а переносимость КС ограничена значительным количеством побочных эффектов. Присоединение цитостатиков (антиметаболитов и ингибиторов синтеза пуриновых оснований) увеличивает, хотя и не всегда, эффективность терапии, но сопровождается выраженными токсическими эффектами, в особенности при применении циклофосфида (ЦФ). Циклоспорин (Цс), используемый в лечении системной красной волчанки (СКВ) с 1981 г., а в лечении идиопатического НС

с 1985 г., позволяет увеличить эффективность терапии, в том числе у пациентов, рефрактерных к «традиционной» иммуносупрессии, и минимизировать дозы КС. Цс отличается хорошей переносимостью и достаточно безопасен при тщательном мониторинге почечной функции и концентрации препарата в крови.

### Идиопатический гломерулонефрит с нефротическим синдромом

Идиопатический НС ассоциирован с тремя основными гистологическими типами ГН: болезнью минимальных изменений (БМИ), фокальным сегментарным гломерулосклерозом (ФСГС) и мембранозной нефропатией (МН). Относительная частота встречаемости этих вариантов различна и зависит от возраста, начала заболевания и расовой принадлежности.

По определению причина идиопатического НС неиз-

вестна. Вместе с тем имеются данные, что развитие БМИ и ФСГС является следствием Т-клеточной патологии. Впервые предположение о том, что повышенная проницаемость базальной мембраны клубочков вызвана лимфокинами, было высказано более 30 лет назад. Несмотря на целый ряд исследований, природа «фактора проницаемости клубочков» остается до настоящего времени не выясненной, но множество экспериментальных наблюдений дают основания считать, что циркулирующий фактор, продуцируемый Т-клетками, нарушает селективную проницаемость клубочков для альбумина. Причины идиопатической МН остаются неясными.

НС диагностируется при наличии массивной протеинурии ( $\geq 3,5$  г/сут у взрослых;  $>40$  мг/м<sup>2</sup>/ч или  $>1,0$  г/м<sup>2</sup>/сут у детей), гипоальбуминемии ( $<3,0$  г/дл у взрослых;  $<2,5$  г/дл у детей) и отеков, как правило, наблюдается также гиперхолестеринемия (табл. 1).

НС ведет к развитию как почечных, так и внепочечных осложнений. Клиническая практика свидетельствует, что длительная протеинурия (ПУ) нефротического уровня приводит к нефросклерозу и развитию хронического почечной недостаточности (ХПН), хотя точный механизм этого процесса до конца не установлен. При анализе течения заболевания у взрослых пациентов было показано, что независимо от гистологического варианта гломерулопатии, ПУ  $>3,8$  г/сут ассоциирована с риском развития терминальной ХПН в течение 2 лет в 35% случаев, а ПУ  $<2,0$  г/сут – лишь в 4% случаев. Помимо риска развития ХПН, неблагоприятный прогноз связан с наличием гипоальбуминемии, также независимо от характера основного заболевания. Метаанализ выраженности гипоальбуминемии и исходов заболевания показал, что снижение сывороточного альбумина на  $1,0$  г/дл повышает риск развития осложнений на 89%, а риск смерти на 137%. У пациентов с НС повышен риск развития тромбозов. Данные исследований при МН показывают, что распространенность тромбоза почечных вен составляет 29%, тромбозов легочных артерий – 17–28%, тромбоза глубоких вен – 11%. НС вносит дополнительные факторы риска в прогрессирование ишемической болезни сердца, к этим факторам относятся гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия (АГ), гиперкоагуляция и применение атерогенных лекарственных препаратов, главным образом КС. Риск развития ишемической болезни сердца у больных с НС в четыре раза выше, чем у пациентов без НС того же пола и возраста. У детей с НС, кроме того, повышен риск развития инфекций. Таким образом, очевидно, что терапия,

направленная на устойчивое максимальное снижение ПУ и проводимая с учетом риска побочных эффектов, позволит достичь оптимальных результатов как в отношении почечной выживаемости, так и выживаемости больных.

Продолжительность и выраженность ПУ, как известно, являются суррогатными маркерами прогрессирования гломерулярной патологии. Основным фактором, определяющим прогноз при всех гистологических вариантах идиопатического НС, является ответ на терапию. Следовательно, лечение НС должно быть направлено на достижение трех целей: 1) снижение ПУ, 2) уменьшение частоты рецидивов НС, 3) нефропротекция и предотвращение прогрессирования ХПН.

**Болезнь минимальных изменений** является наиболее частой причиной НС у детей и составляет более 75% всех педиатрических случаев и 90% случаев НС у детей в возрасте до 5 лет. У взрослых пациентов БМИ составляет примерно 20% всех случаев идиопатического НС. При естественном течении БМИ проявляется в основном в виде персистирующего НС или НС со спонтанными ремиссиями и рецидивами. Риск развития ХПН при БМИ очень низкий, за исключением ассоциированных с БМИ случаев острого канальцевого некроза у пациентов пожилого возраста и пациентов с предшествующей тяжелой АГ.

**Фокальный сегментарный гломерулосклероз** встречается во всех возрастных группах, на его долю приходится 7–20% случаев НС у детей, а доля ФСГС у взрослых с НС еще выше. ФСГС особенно часто наблюдается у пациентов, принадлежащих к афро-карибской этнической группе, где его распространенность среди пациентов с НС достигает 80%. Без лечения более чем у 50% пациентов со стойким НС в течение 5–10 лет развивается терминальная ХПН. Ремиссия ПУ снижает вероятность развития ХПН и является единственным значимым прогностическим фактором почечной выживаемости при ФСГС. Необходимость попыток достижения медикаментозной ремиссии обусловлена тем, что спонтанные ремиссии протеинурии при ФСГС наблюдаются крайне редко, менее чем в 6% случаев.

Последние достижения в области генетики изменили представления о ФСГС, в действительности представляющем собой целую группу патологических состояний, объединенных не конкретным этиологическим фактором, а характером гистологических изменений. Были выявлены гены (WT1, NPHS2, CD2AP, ACTN4 и TRPC6), специфичные для подоцитарных структур или сигнальных молекул и ответственные за развитие ФСГС и протеинурии. Частота

Таблица 1

Определения идиопатического нефротического синдрома [1]

| Термин  | Взрослые   | Дети  |
|---|--|---|
| Рецидив   | ПУ $\geq 3,5$ г/сут, возникающая в сроки $>1$ мес. после развития полной ремиссии                      | Экспресс-тест 3+ или ПУ $>40$ мг/м <sup>2</sup> /ч, выявляемая трижды в течение недели  |
| Часто рецидивирующий  | $\geq 2$ рецидивов в течение 6 мес.  | $\geq 2$ рецидивов в течение 6 мес.   |
| Полная ремиссия   | Снижение ПУ до $\leq 0,2$ г/сут, сывороточный альбумин $>35$ г/л                                       | ПУ $<4$ мг/м <sup>2</sup> /ч, определяемая трижды в течение недели, сывороточный альбумин $>35$ г/л   |
| Частичная ремиссия  | Снижение протеинурии до $0,21$ – $3,4$ г/сут $\pm$ снижение ПУ на $\geq 50\%$ по сравнению с исходной  | Исчезновение отеков. Повышение сывороточного альбумина $>35$ г/л и сохраняющаяся ПУ $>4$ мг/м <sup>2</sup> /ч или $>100$ мг/м <sup>2</sup> /сут |
| Стероид-резистентность  | Персистирование ПУ, несмотря на терапию ПЗ в дозе $1$ мг/кг/сут в течение 4 месяцев                    | Персистирование ПУ, несмотря на терапию ПЗ в дозе $60$ мг/м <sup>2</sup> /сут в течение 4 недель*   |
| Стероид-зависимость – НС рецидивирует при прекращении лечения или снижении дозы | Два рецидива подряд, наблюдающиеся во время лечения или в течение 14 дней после прекращения КС-терапии | Два рецидива ПУ в течение 14 дней после прекращения терапии или на фоне лечения КС в альтернирующем режиме                                      |

\* Или персистирование ПУ, несмотря на терапию ПЗ  $60$  мг/м<sup>2</sup>/сут в течение 4 недель и три «пульса» МП.

генетических мутаций, приводящих к развитию ФГС, неизвестна, но очевидно, что у детей она значительно выше, чем у взрослых. Вариабельность этих мутаций в отношении их клинического фенотипа и противопоказаний к иммуносупрессивной терапии остается пока не выясненной.

**Мембранозная нефропатия** является наиболее частой причиной идиопатического НС у взрослых – на ее долю приходится примерно 20–30% всех случаев. У детей МН встречается относительно редко. Заболевание чаще развивается у мужчин (соотношение мужчин и женщин 2–3:1) и проявляется в основном в возрасте 40–60 лет. Естественное течение МН весьма вариабельно. Спонтанные полные ремиссии развиваются в 20–30% случаев и более вероятны у женщин с субнефротической ПУ. Примерно в 20–40% случаев наблюдается стойкая протеинурия 3–5 г/сут, у остальных 40–50% пациентов развивается прогрессирующая почечная недостаточность. Прогноз также зависит от расовой принадлежности – отдаленный прогноз у пациентов азиатской популяции значительно лучше, чем у европеоидов.

Были определены категории риска развития терминальной ХПН у пациентов с МН с использованием стратификации в зависимости от тяжести ПУ за период в 6 месяцев. Низкий риск – пациенты с нормальным уровнем сывороточного креатинина и ПУ <4 г/сут; средний риск – пациенты с нормальным или почти нормальным уровнем сывороточного креатинина и ПУ 4–8 г/сут; высокий риск – пациенты с повышенным и/или нарастающим уровнем креатинина или ПУ ≥8 г/сут. Данная стратификация позволяет избежать назначения терапии у пациентов, склонных к спонтанным ремиссиям и/или у пациентов со стабильно умеренной, субнефротической ПУ. Благоприятный почечный прогноз при МН ассоциирован с полной или частичной ремиссией ПУ. Помимо риска развития ХПН, при МН особенно высока вероятность экстраренальных осложнений, таких, как тромбозы, и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний.

### Волчаночный нефрит

СКВ представляет собой аутоиммунное воспалительное заболевание, характеризующееся вовлечением многих органов и серьезным прогнозом, поражение почек является одним из наиболее частых и тяжелых ее проявлений. Патогенез СКВ связан с продукцией ряда аутоантител (к компонентам клетки, клеточного ядра и циркулирующим протеинам), образованием и депозицией патогенных иммунных комплексов (ИК), активацией системы комплемента и последующим воспалительным ответом. Наличие аутоантител свидетельствует о повышенной активности аутореактивных клонов В-лимфоцитов. Вместе с тем активность В-клеток зависит от Т-лимфоцитов, играющих важную роль в инициации и регуляции иммунного ответа, у пациентов с СКВ описаны различные нарушения функции Т-лимфоцитов и синтеза провоспалительных цитокинов.

Преобладающим вариантом поражения почек является ВН. Показано, что гистологические изменения почечной ткани присутствуют практически у всех пациентов с СКВ, а клинические проявления наблюдаются у 30–90% больных. Максимальная частота ВН и наиболее тяжелое его течение отмечается у детей, а также у пациентов, принадлежащих к афроамериканской, латиноамериканской и азиатской этническим группам. Пик заболеваемости СКВ приходится на 20–40 лет, соотношение мужчин и женщин составляет 9:1,

ВН также чаще встречается у женщин, но у мужчин характеризуется более тяжелым течением и худшим прогнозом. В ряде случаев ВН может протекать субклинически или с минимальными клинико-лабораторными проявлениями, клинически активный ВН проявляется в виде НС в сочетании с эритроцитурией и АГ и ассоциирован с развитием ХПН и высокой летальностью.

До внедрения в практику иммуносупрессивной терапии 5-летняя выживаемость пациентов с ВН приближалась к нулю. В последующие 40 лет при использовании иммуносупрессантов, в том числе ЦФ, 5-летняя выживаемость достигла 85%, а 10-летняя выживаемость составила 73%. Летальность при ВН обусловлена активностью самого заболевания (НС, АГ, анемия, электролитные расстройства, поражение других органов, в первую очередь центральной нервной системы и легких), высокой частотой тромботических осложнений, осложнениями иммуносупрессии, преимущественно инфекционными, и прогрессированием атеросклероза.

Морфологическая классификация ВН, пересмотренная в 2003 г. ISN/RPS, базируется на данных световой, иммунофлюоресцентной и электронной микроскопии и включает в себя шесть классов гистологических изменений (табл. 2). Наихудшим прогнозом отличаются очаговый и диффузный пролиферативный ВН, течение мембранозного ВН несколько более благоприятно.

Основная задача лечения ВН – нормализация функции почек или, по меньшей мере, предотвращение прогрессирования ХПН. Выполнение биопсии почки необходимо у всех пациентов с клиническими проявлениями ВН, поскольку клинико-лабораторные данные позволяют предсказать тот или иной гистологический вариант лишь у 70–80% больных, а принципы лечения различаются в зависимости от гистологических изменений. Определение гистологического типа может позволить в ряде случаев избежать назначения потенциально токсичной терапии.

### Варианты лечения основных гистологических типов идиопатического гломерулонефрита с нефротическим синдромом

**Болезнь минимальных изменений:** КС являются препаратами первой линии при БМИ. Приблизительно у 95% детей с БМИ уменьшение ПУ развивается в течение 4 недель, а полная ремиссия достигается после 8-недельного курса преднизолона (ПЗ) – 60 мг/м<sup>2</sup>/сут 4 недели, затем 40 мг/м<sup>2</sup>/сут в альтернирующем режиме еще 4 недели. Увеличение продолжительности КС-терапии до 12 недель повышает частоту устойчивых ремиссий. У взрослых пациентов с БМИ доза ПЗ обычно ниже (1 мг/кг/сут), чем, возможно, объясняется меньшей частотой ремиссий – всего 50–60%. Тем не менее увеличение продолжительности лечения с 8 до >16 недель увеличивает частоту ремиссий до 80%. Столь длительное применение КС влечет за собой повышенный риск осложнений, в том числе нарушения толерантности к глюкозе, синдрома Кушинга, инфекций и некроза головки бедренной кости. Риск остеонекроза особенно высок у пожилых пациентов и у женщин в постменопаузальном периоде.

Более чем у половины всех пациентов, первоначально ответивших на КС-терапию, в последующем развиваются рецидивы НС. При частых рецидивах (≥2 эпизодов в течение 6 мес.) высок риск развития стероид-зависимости. Последующая длительная терапия КС нежелательна из-за риска

Таблица 2

## Гистологические варианты волчаночного нефрита и клинические проявления

| Класс ВН                      | Световая микроскопия   | Иммунофлюоресценция/электронная микроскопия                                | Клинические проявления  |
|-------------------------------|--|--|---|
| I: минимальный                | Нормальные клубочки  | Мезангиальные ИК-депозиты  | Незначительная ПУ   |
| II: мезангиальный             | Гиперклеточность мезангия или расширение мезангиального матрикса   | Мезангиальные ИК-депозиты, возможны субэпителиальные или субэндотелиальные | Бессимптомная гематурия или ПУ  |
| III: очаговый пролиферативный | Очаговый, сегментарный или глобальный ГН с вовлечением <50% клубочков                                      | Субэндотелиальные и мезангиальные ИК-депозиты                              | Активная генерализованная СКВ, легкое или среднетяжелое поражение почек (гематурия, ПУ) у большинства пациентов, в редких случаях нарушение функции почек                                     |
| IV: диффузный пролиферативный | Диффузный, сегментарный или глобальный ГН с вовлечением >50% клубочков                                     | Субэндотелиальные ИК-депозиты  | Тяжелые клинические проявления (АГ, отеки, активный мочево осадок, нарушение функции почек, нефротическая ПУ) у большинства больных в сочетании с активными экстраренальными проявлениями СКВ |
| V: мембранозный               | Диффузное утолщение гломерулярной базальной мембраны, возможно сочетание с II и IV классом                 | Субэпителиальные и интрамембранозные ИК-депозиты                           | НС, обычно без признаков активной СКВ   |
| VI: склерозирующий            | Далеко зашедший гломерулосклероз с вовлечением ≥90% клубочков, интерстициальный фиброз и атрофия канальцев |  | Тяжелая почечная недостаточность или тХПН в большинстве случаев   |

вышеуказанных побочных явлений, и у таких пациентов, так же как и у стероид-резистентных больных, необходимо применение альтернативных методов лечения.

Дети, как правило, хорошо переносят ЦФ (2,0–2,5 мг/кг/сут), применяемый в течение 8–12 недель, или хлорамбуцил (0,2 мг/кг/сут), применяемый в течение 8 недель. При этом у детей с часто рецидивирующим НС цитостатики обеспечивают достижение более длительной ремиссии, чем при стероид-зависимом НС. Цитостатики эффективны и у стероид-чувствительных взрослых пациентов – частота полных ремиссий достигает 81% случаев, еще в 8,5% развивается частичная ремиссия. Применение цитостатиков ограничено риском тяжелых нежелательных явлений, в особенности гонадотоксичности и онкогенности. Кроме того, поскольку токсичность цитостатиков является кумулятивной, повторные курсы лечения представляют повышенный риск развития побочных явлений.

Препараты микофеноловой кислоты (МФК) – относительно новый класс иммуносупрессантов. Они менее токсичны по сравнению с ЦФ и, по некоторым данным, обеспечивают стабильную ремиссию у детей и взрослых с частыми рецидивами. Однако количество пациентов, леченных МФК, невелико, и для более полного анализа ее эффективности необходимы данные рандомизированных контролируемых исследований.

**Фокальный сегментарный гломерулосклероз:** вопрос о специфическом лечении больных ФГС с НС остается неразрешенным. Количество рандомизированных контролируемых исследований незначительно, метаанализ у взрослых в целом свидетельствует о хороших результатах монотерапии КС – частота полных ремиссий составляет 30–60%, еще в 30% случаев развиваются частичные ремиссии. Однако до 40–50% пациентов не отвечают на терапию. Длительное (до 6 месяцев) лечение КС приводит к увеличению количества полных ремиссий, но сопровождается и повышением частоты осложнений. Для многих пациентов, особенно старшей возрастной группы, страдающих ожирением и другими сопутствующими заболеваниями, длительные

или повторные курсы КС непереносимы. Наилучший прогноз обеспечивает полная ремиссия в ответ на КС-терапию, хотя по последним данным достижение частичной ремиссии также улучшает отдаленный прогноз.

Цитостатики позволяют достичь хороших результатов при стероид-чувствительном ФГС с частотой полных ремиссий в 51% и частичных ремиссий в 23% случаев. Показание к началу цитостатической терапии при ФГС такие же, как при стероид-чувствительной БМИ. Вероятность достижения ремиссии при стероид-резистентном ФГС при применении цитостатиков низка. По наиболее оптимистичным ретроспективным данным у взрослых частота полных ремиссий составляет лишь 17%, а частичных – 7%, у детей – 52 и 17% соответственно. Более пессимистичный ретроспективный обзор не показал никаких преимуществ от применения ЦФ в дозе 2,5 мг/кг/сут.

Метаанализ рандомизированных контролируемых исследований у детей с НС не выявил существенных различий частоты полных ремиссий при ФГС при лечении ЦФ внутрь в сочетании с ПЗ по сравнению с монотерапией ПЗ. Представляется, что цитостатики не увеличивают вероятность развития ремиссии при стероид-резистентном ФГС, но могут увеличивать длительность уже достигнутой ремиссии.

**Мембранозная нефропатия:** метаанализ рандомизированных контролируемых исследований не выявил положительного воздействия монотерапии КС ни на почечную выживаемость, ни на вероятность ремиссии ПУ. Вместе с тем ретроспективный обзор, выполненный в Японии, показал улучшение почечной выживаемости после 4-недельного курса КС, что может отражать влияние расовой принадлежности либо на естественное течение МН, либо на чувствительность к терапии.

Циклическая терапия цитостатиками и КС в течение 6 месяцев приводит как к снижению ПУ, так и к замедлению прогрессирования заболевания. Так, при сроке наблюдения 10 лет почечная выживаемость у леченых пациентов составила 92%, тогда как в контрольной группе – лишь 60%, а вероятность ремиссии (полной или частичной) достигала

83% у пациентов, получавших лечение, по сравнению 38% у нелеченых пациентов. Результаты применения хлорамбуцила и ЦФ при циклическом лечении были одинаковыми. Применение этого режима лечения отчасти лимитируется побочными эффектами. Частота рецидивов, независимо от выбора цитостатического препарата, достигает 30–40% в течение 2–3 лет после отмены терапии.

Препараты МФК более безопасны, но эффективность их доказана недостаточно, а частота рецидивов выше.

### Варианты лечения волчаночного нефрита

По истечении 40 лет с того времени, когда было продемонстрировано, что применение высоких доз КС оказывает значительное влияние на исход ВН, оптимальное лечение все еще не разработано. Большинство авторов сходятся на том, что индукционная терапия должна быть агрессивной, по крайней мере, при пролиферативных формах, протекающих с НС и нарушением функции почек, а поддерживающее лечение, направленное на предотвращение обострений, должно проводиться в режиме, позволяющем минимизировать побочные эффекты. Вместе с тем имеются разногласия по поводу применения доступных иммуномодулирующих препаратов в различные фазы заболевания, наиболее противоречивыми являются представления о поддерживающей терапии. Так или иначе, в лечении ВН используется три основных класса препаратов: КС, алкилирующие препараты и ингибиторы синтеза пуринов. Длительное применение всех этих классов препаратов ассоциировано с тяжелыми, иногда жизнеугрожающими ятрогенными эффектами. Целью сбалансированного лечения является подавление активности заболевания с использованием минимально возможных доз КС и цитостатиков.

До последнего времени КС и «пульсы» ЦФ были рутинным методом лечения пролиферативного ВН и считались «золотым стандартом» терапии. Такая терапия, как показали рандомизированные контролируемые исследования, обеспечивает большую частоту ремиссий по сравнению с монотерапией КС, в том числе и их высокими дозами в виде «пульсов», и с комбинацией КС и азатиоприна (Аза). Однако поскольку данный вид лечения ассоциирован с тяжелыми побочными эффектами (инфекции, гонадотоксичность, злокачественные новообразования), использование малых доз ЦФ в виде «пульсов» с последующим переходом на Аза вошло в практику как альтернативный режим лечения. Многоцентровое рандомизированное исследование показало, что эффективность Аза не отличается от таковой при применении высоких доз ЦФ, а вероятность побочных эффектов меньше. Вместе с тем указанные режимы лечения не всегда обеспечивают устойчивую ремиссию заболевания.

Эффективность препарата МФК – микофенолата мофетила (ММФ), в сочетании с КС как для проведения индукционной, так и поддерживающей терапии пролиферативного ВН, была оценена в шести рандомизированных контролируемых исследованиях. Трижды проводился метаанализ результатов применения ММФ в индукционной терапии, были показаны преимущества ММФ по сравнению с ЦФ, однако отмечено, что доказательная сила метаанализа ограничена особенностями самих исследований. В последнем крупном рандомизированном контролируемом исследовании, проводившемся с учетом расовой принадлежности пациентов и тяжести течения заболевания, результаты применения ММФ и ЦФ оказались одинаковыми. В настоящее время

ММФ рекомендуется для индукционной терапии при легком и среднетяжелом ВН. Рандомизированные контролируемые исследования для сравнения ММФ и Аза при индукционной терапии до настоящего времени не проводились. Метаанализ исследований по применению ММФ для поддерживающей терапии не выявил значимых различий в частоте обострений, развитии тХПН и смертности по сравнению с Аза. В настоящее время проводятся еще два рандомизированных контролируемых исследования по сравнению ММФ и Аза для поддерживающей терапии пролиферативного ВН, до получения их результатов ММФ рассматривается как препарат, совпадающий по эффективности с Аза.

### Циклоспорин – общие положения

Цс представляет собой пептид, полученный из почвенных грибов рода *Tolypocladium inflatum gams*. Его иммуносупрессивные свойства были впервые описаны в начале 1970-х годов, после чего Цс был быстро внедрен в практику для профилактики отторжения после трансплантации органов.

Цс представляет собой пролекарство, приобретающее фармакологическую активность после связывания со специфическим цитоплазматическим рецептором циклофилином. Комплекс Цс–циклофилин взаимодействует с комплексом фосфатаз – кальцинейрином, играющим ключевую роль в иммунном ответе. Взаимодействие с антиген-презентирующими клетками вызывает приток ионов кальция в лимфоциты, что ведет к активации кальцинейрина и дефосфорилированию семейства белков, называемых ядерным фактором активации Т-клеток. После дефосфорилирования кальцинейрином эти белки проникают в ядро Т-клеток и принимают участие в синтезе интерлейкина-2, который, в свою очередь, является триггером пролиферации лимфоцитов. Взаимодействуя с кальцинейрином, Цс разрывает каскад активации, приостанавливая продукцию провоспалительных цитокинов и тормозя клеточный цикл. Провоспалительные цитокины не только играют ведущую роль в возникновении и прогрессировании аутоиммунных заболеваний, но также облегчают миграцию лимфоцитов в органы-мишени, что ведет к аккумуляции Т-клеток в различных органах, в том числе и в почках. В свою очередь, аутореактивные клоны Т-клеток после презентации антигена поддерживают воспаление и создают предрасположенность к органному повреждению. Цс не только ингибирует выработку цитокинов Т-хелперами, но также оказывает подавляющее воздействие на антиген-презентирующие клетки (клетки Лангерганса и дендритные клетки), которые играют основную роль в стимуляции Т-клеток. Кроме того, ингибирование интерлейкина-2 приводит к снижению активации В-клеток и, вследствие этого, к уменьшению продукции антител. Эти механизмы служат основанием для применения Цс при аутоиммунных заболеваниях.

Антипротеинурическое действие Цс связано также с его воздействием на проницаемость клубочков за счет влияния на селективную проницаемость, электрический заряд и скорость клубочковой фильтрации (СКФ). Этот механизм подтверждается данными экспериментальных исследований на животных и исследований на людях с ПУ, не связанной с иммунной патологией. В дальнейшем возникло предположение, что, несмотря на снижение ПУ при применении Цс, течение некоторых первичных гломерулопатий может ухудшаться, что обуславливает необходимость повторных нефробиопсий при длительной

терапии Цс.

Одной из основных проблем безопасности терапии Цс является его потенциальная нефротоксичность. Этот эффект является общим для всего класса ингибиторов кальцинейрина, и регулярный контроль концентрации Цс в крови, а также функции почек является обязательным. Применяются два метода измерения концентрации Цс: определение минимальной концентрации препарата в крови  $C_0$  (концентрация перед очередным приемом препарата) и определение уровня  $C_2$  (концентрация через 2 часа после приема препарата). Наиболее распространено определение минимальной концентрации, хотя этот метод не всегда отражает взаимосвязь между приемом препарата и его воздействием. Более точная оценка возможна при измерении концентрации  $C_2$ . Клинические преимущества и целевые диапазоны мониторинга  $C_2$  у пациентов с идиопатическим НС в настоящее время активно изучаются.

Цс может вызывать повышение сосудистого сопротивления, ведущее к снижению почечного кровотока и клиренса эндогенного креатинина и к повышению уровня креатинина в сыворотке крови. В какой мере хронические тубулоинтерстициальные и сосудистые изменения, ассоциированные с хронической токсичностью ингибиторов кальцинейрина, являются следствием именно этого механизма их действия, пока остается неясным. В настоящее время рекомендации предусматривают снижение дозы Цс при повышении уровня креатинина более чем на 30% по сравнению с исходным уровнем у данного пациента (даже если это увеличение находится в пределах нормального диапазона). Исследования, касающиеся применения Цс при кожных заболеваниях и после трансплантации органов (за исключением почек), показали, что, по крайней мере, в острой ситуации эти изменения носят функциональный характер и быстро регрессируют после снижения дозы или отмены препарата. Данные последних долгосрочных исследований подтверждают, что при соблюдении мер предосторожности препарат можно безопасно применять в течение многих лет у детей с НС и у пациентов после трансплантации почек. При ежегодном определении концентрации креатинина крови и клиренса креатинина было показано, что функция почек оставалась стабильной в сроки до 20 лет.

Недавние исследования мочевых биомаркеров, являющихся более совершенными средствами мониторинга, могут вскоре дать возможность использовать высокочувствительные, доступные и безопасные показатели Цс-нефротоксичности. Клиническая эффективность и безопасность приема Цс один раз в день и приема препарата до еды у больных с идиопатическим НС в настоящее время изучается. Имеются данные, свидетельствующие о том, что назначение суточной дозы Цс в один прием утром у пациентов с идиопатическим НС и у реципиентов почечного трансплантата так же эффективно, как и разделение дозы на два приема, но сопровождается меньшим количеством побочных эффектов.

#### **Биодоступность циклоспорина**

Цс является «препаратом критической дозы»: это означает, что небольшие изменения дозы или концентрации в плазме крови могут привести к клинически значимым изменениям эффективности и/или токсичности. Необходим индивидуальный подбор дозы препарата в период лечения, так как биодоступность Цс зависит от лекарственной фор-

мы, а всасывание Цс значительно варьирует от пациента к пациенту.

Лекарственная форма циклоспорина «Неорал» обеспечивает лучшую доступность лекарственного средства по сравнению с первоначальной лекарственной формой «Сандиммун». В последнее время производители генериков представили несколько новых лекарственных форм Цс. Многие из этих генериков характеризуются значительной вариабельностью фармакокинетических параметров и реакции пациентов на каждый конкретный препарат. Так, например, у пациента одна конкретная лекарственная форма может всасываться хорошо, но это не значит, что и другая будет всасываться в той же степени, а это может приводить либо к снижению эффективности, либо к увеличению токсичности. Важные последствия может иметь переход с назначенного препарата на какой-либо другой препарат Цс или прием одновременно препаратов двух различных марок. Если такая необходимость возникает (из-за стоимости препарата или по другим причинам), должна осуществляться тщательная оценка конкретной выбранной марки препарата для достижения аналогичной концентрации Цс в крови. Во избежание проблем при назначении препарата следует точно указывать его торговое название. И, наконец, пациенты должны быть подробно проинформированы об особенностях замены оригинального препарата на генерический, чтобы они знали о возможных последствиях и могли предупредить врача в случае непреднамеренной покупки иной лекарственной формы.

#### **Применение циклоспорина при идиопатических гломерулонефритах**

Цс применяется для лечения идиопатических ГН с НС у детей и взрослых с 1985 г. Тем не менее использование Цс в лечении идиопатического НС остается одной из наиболее сложных проблем, несмотря на то, что эффективность Цс была подтверждена в ходе рандомизированных контролируемых исследований при нескольких гистологических типах идиопатического НС. Цс эффективен для уменьшения ПУ примерно в 80% случаев стероид-чувствительного НС при БМИ. Цс также эффективен для достижения ремиссии и для предотвращения нарушения функции почек при стероид-зависимых/резистентных формах БМИ и при стероид-резистентном ФСГС. Частота положительного ответа на терапию при ФСГС ниже, чем при БМИ, причем и для достижения ремиссии, и для ее поддержания может потребоваться длительная терапия (>12 месяцев). Терапия Цс также эффективна для снижения ПУ у 70–80% пациентов при стероид-резистентных формах МН. При МН максимальный эффект часто наблюдается в более поздние сроки по сравнению с БМИ (>12 недель). Цс, как правило, хорошо переносится и является безопасным. Основной проблемой остается нефротоксичность препарата, но при тщательном мониторинге функции почек, снижении поддерживающей дозы и выполнении повторных биопсий у пациентов, получающих длительную терапию, риск нефротоксичности может быть сведен к минимуму.

Несмотря на доказанную эффективность препарата (табл. 3), согласованные рекомендации по его применению длительное время отсутствовали. Поэтому для проведения междисциплинарной экспертизы всей совокупности клинических данных по применению Цс при идиопатическом НС была создана международная рабочая группа. Целью рабо-

чей группы было: 1) выяснить место Цс в «терапевтическом арсенале» средств для лечения идиопатического НС; 2) представить единый и комплексный подход к применению Цс при наиболее распространенных гистологических вариантах идиопатического НС как у детей, так и у взрослых; и 3) дать рекомендации по мониторингу возможных побочных эффектов.

Чтобы обеспечить практикующих нефрологов руководством по включению Цс в схемы ведения больных с идиопатическим НС, были разработаны алгоритмы для каждого гистологического типа заболевания. Рекомендации предложены в качестве ориентира и предназначены для использования в зависимости от конкретной клинической ситуации.

**Эффективность циклоспорина при болезни минимальных изменений.** Эффективность применения Цс для уменьшения частоты рецидивов у стероид-зависимых пациентов детского возраста была описана почти 20 лет назад и была подтверждена множеством последующих сообщений.

В исследовании у взрослых пациентов с БМИ и НС, резистентным к стандартной терапии, стероид-зависимым или часто рецидивирующим, 86 человек получали Цс (Сандиммун) в дозе  $5,18 \pm 0,94$  мг/кг/сут. Эффективность терапии была выше у стероид-зависимых больных (полная ремиссия в 73% случаев и частичная ремиссия в 14%) по сравнению со стероид-резистентными (30 и 26% соответственно). Уровень сывороточного креатинина оставался у всех больных стабильным на протяжении периода лечения Цс.

В группе из 117 детей с идиопатическим НС лечение проводилось в течение не менее чем 2 лет, частота полных ремиссий составила 82,1%, еще у 5,1% достигнута частичная ремиссия. Терапия КС была прекращена у 102 пациентов, из них у 31 возникли рецидивы НС. Из 29 пациентов, у которых Цс был отменен в период ремиссии, рецидивы развились у 22 человек, 6 из них не ответили на второй курс Цс.

В другой группе детей со стероид-зависимой БМИ частота устойчивых ремиссий после непрерывной терапии Цс в течение года составила 60% (24/40). Это исследование показало, что непрерывная терапия Цс была более эффективна для предотвращения рецидивов ПУ, чем прерывистая терапия (частота рецидивов 56 и 100% соответственно). Кроме того, прерывистое лечение приводило к снижению эффективности Цс при повторном применении.

Монотерапия низкими дозами Цс (Сандиммун, средняя начальная доза 2,4 мг/кг/сут) исследована в небольшой

группе взрослых пациентов со стероид-чувствительной БМИ. 8 из 11 больных (73%) быстро достигли полной ремиссии (средняя продолжительность лечения 44 дня), а у остальных 3 пациентов полная ремиссия развилась после присоединения «пульсов» КС. В течение периода исследования не наблюдалось существенных изменений клиренса креатинина или артериального давления (АД). Ремиссия достигнута также у 5 из 6 (83%) детей с БМИ и рефрактерным НС, получавших Цс (начальная доза 6 мг/кг/сут максимально до 6 месяцев).

По данным рандомизированного исследования у 28 детей с НС, получавших либо Цс в комбинации с низкими дозами ПЗ, либо монотерапию высокими дозами ПЗ, ремиссии развились у 13 из 14 и у 8 из 14 пациентов соответственно.

В ходе рандомизированного исследования у 40 детей со стероид-зависимой БМИ сравнивалась эффективность Цс и хлорамбуцила. Цс назначали в дозе 6 мг/кг/сут в течение 12 недель с постепенным снижением дозы еще в течение 12 недель, хлорамбуцил применялся в дозе 0,2 мг/кг/сут в течение 40 дней (суммарная доза 8 мг/кг). Высокая частота ремиссий была достигнута в обеих группах лечения, но частота рецидивов была выше у детей, получавших Цс, рецидивы возникали как на фоне снижения дозы, так и в течение 6 месяцев после отмены препарата. Доля устойчивых ремиссий в течение 2 лет составила 5% в группе Цс и 45% в группе хлорамбуцила.

В рандомизированном исследовании 73 детей и взрослых с частыми рецидивами или стероид-зависимым НС (31 с БМИ, остальные с ФСГС), получавших либо Цс (2,5 мг/кг/сут) в течение 8 недель, либо Цс (5,0 мг/кг/сут) в течение 9 месяцев с последующей постепенной отменой в течение 3 месяцев. К 9 месяцам у 64% (18/28) больных на Цс и у 74% (26/35) больных на Цс развилась ремиссия. Однако после отмены терапии у многих пациентов, получавших Цс, возникли рецидивы. К 2 годам 25% пациентов из группы Цс и 63% пациентов из группы Цс оставались в ремиссии.

И наконец, рандомизированное контролируемое исследование было проведено для сравнения монотерапии КС с комбинированной терапией КС/Цс у 104 детей с первым эпизодом НС. Одна группа больных получала ПЗ в дозе 60 мг/м<sup>2</sup>/сут в течение 6 недель со снижением дозы до 40 мг/м<sup>2</sup>/сут через день в течение дальнейших 6 недель, другая группа получала ПЗ в том же режиме в комбинации с Цс в дозе 150 мг/сут. Цс назначался с момента достижения ремиссии на 8 недель. У детей, получавших монотерапию ПЗ, частота рецидивов в течение первых 12 месяцев наблюдения была выше, чем у получавших комбинированную терапию с Цс. Однако к 24 месяцам наблюдения частота рецидивов в обеих группах оказалась практически одинаковой (50 и 51,5% соответственно). Преимущества комбинированной терапии с Цс отмечены в основном у детей в возрасте до 7 лет и с уровнем общего белка в сыворотке <44 г/л в дебюте заболевания.

Отмечено, что ремиссия ПУ при БМИ обычно развивалась в течение первых 3 месяцев лечения и сохранялась при поддерживающей терапии Цс, но при снижении дозы препарата или отмене терапии развивались рецидивы. Быстрое развитие рецидивов НС после отмены Цс дало основания для возникновения концепции «циклоспориновой зависимости» и необходимости определения длительности применения этого потенциально нефротоксичного препарата. Анализ данных одного из исследований показал, что пациенты, у которых не отмечено «циклоспориновой зависимости», получали более длительное непрерывное

Таблица 3  
Уровень доказательности рекомендаций [1]

|           |  |
|-----------|--|
| Уровень А | Рекомендации, основанные на рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ), продемонстрировавших статистически значимые различия, по крайней мере по одной из конечных точек, или, если различия не были статистически значимыми, но РКИ проводилось с адекватным количеством больных, позволяющих исключить 25% различия в относительном риске с 80% статистической силой |
| Уровень В | Рекомендации, основанные на других РКИ   |
| Уровень С | Рекомендации, основанные на нерандомизированных исследованиях с контрольной группой или на анализе подгрупп при РКИ  |
| Уровень D | Рекомендации, основанные на наблюдении за сериями пациентов с историческим контролем или без него, на описании случаев и на мнении экспертов   |

лечение ( $27,2 \pm 22$  месяца), чем циклоспорин-зависимые пациенты ( $6,75 \pm 4,2$  месяца). Постепенное снижение дозы препарата также представляется дополнительным фактором достижения устойчивой ремиссии, тогда как резкое прекращение лечения вызывает рецидив в форме «синдрома отмены». Кроме того, показано, что у взрослых пациентов с Цс-зависимой ремиссией ПУ может контролироваться на фоне малых доз Цс ( $1-3$  мг/кг/сут), что существенно ниже нефротоксичного диапазона.

**Переносимость циклоспорина при болезни минимальных изменений.** Данные проведенных рандомизированных исследований позволяют сделать вывод, что Цс-ассоциированные побочные эффекты у детей были слабовыраженными и обратимыми. Показана также хорошая переносимость препарата у взрослых, только у 10% больных наблюдались побочные эффекты, которые требовали прекращения лечения. Кроме того, не отмечено повышения риска развития бактериальных/вирусных инфекций, а риск развития злокачественных новообразований был практически нулевым. По данным неконтролируемой серии наблюдений АГ развилась у 10% пациентов, у 6% больных наблюдалось повышение уровня сывороточного креатинина  $>30\%$ . При этом у 45 больных после завершения терапии выполнялась биопсия почки, слабовыраженный «полосатый» интерстициальный фиброз и атрофия канальцев обнаружены лишь у 2 пациентов (4,4%). При последующем наблюдении у 3 детей развилась ХПН (у одного из них терминальная). Продолжительная терапия Цс (Сандимун в дозе  $\sim 3$  мг/кг/сут более 24 мес.) и продолжительная массивная ПУ ( $>30$  дней), нетипичная для стероид-зависимой БМИ у детей, были идентифицированы как факторы риска развития циклоспорин-индуцированных тубулоинтерстициальных изменений у детей с БМИ.

Эти данные в сочетании с отсутствием корреляции между СКФ и тяжестью гистологических изменений подтверждают, что у детей, получающих долгосрочную (то есть  $>2$  лет) терапию Цс, необходимо выполнять повторные нефробиопсии.

#### **Рекомендации и алгоритмы применения циклоспорина при болезни минимальных изменений (у детей).**

**Кого лечить?** Цс рекомендуется у детей со стероид-зависимостью и множественными рецидивами или при наличии тяжелых проявлений КС-токсичности (рис. 1).

**Когда лечить?** Цс следует применять у детей, которые остаются стероид-зависимыми, несмотря на курс цитостатической терапии [уровень В] или когда цитостатическая терапия противопоказана, и у детей с явлениями КС-токсичности. Лечение Цс следует начинать после достижения полной ремиссии ПУ на фоне терапии ПЗ. В редких случаях стероид-резистентной БМИ у детей, определяемой при персистенции ПУ после 28 дней терапии ПЗ, также может рассматриваться вопрос применения Цс [уровень D].

**Как лечить?** Цс следует применять в наименьшей эффективной дозе, разделенной на 2 приема (2 раза в день) [уровень В]. Начальная доза 100 мг/м<sup>2</sup>/сут (в два приема) может быть увеличена до 150 мг/м<sup>2</sup>/сут.

**Цель лечения?** Целями лечения являются достижение полной или частичной ремиссии ПУ, поддержание стабильной СКФ ( $\pm 20\%$  от уровня до начала лечения) и концентрация Цс С0 80–120 нг/мл.

**Когда прекращать лечение?** В литературе мало данных, касающихся длительности лечения, тем не менее

ориентиром может служить функция почек – с оценкой клиренса креатинина по формуле Кокрофта–Голта или по другим соответствующим формулам (формула Шварца для детей, модифицированная формула MDRD у взрослых и т. д.) и предыдущее течение заболевания. При стероид-резистентности или зависимости лечение Цс следует продолжать в течение 1–2 лет после достижения полной ремиссии, а затем постепенно снижать дозу до минимально эффективной. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что непрерывная терапия является более эффективной, чем прерывистая, в отношении предотвращения рецидивов ПУ, кроме того, складывается впечатление, что перерывы в лечении ведут к снижению эффективности Цс при повторном его применении.

Дети, длительно получающие Цс, подлежат регулярному наблюдению, в том числе с выполнением повторной биопсии почки каждые 2–3 года для выявления гистологических признаков нефротоксичности. Вопрос о применении альтернативных методов лечения (например, цитостатиками или МФК) следует рассматривать у детей, которые остаются стероид- и/или циклоспорин-зависимыми, несмотря на длительную терапию Цс. Сравнительные исследования с использованием этих лекарственных препаратов продолжаются. У детей, не отвечающих на терапию КС, Цс следует применять не менее 6 месяцев, прежде чем констатировать безуспешность лечения.

**Рекомендации и алгоритмы применения циклоспорина при болезни минимальных изменений (у взрослых).** Лечение взрослых пациентов с БМИ в основном аналогично лечению у детей (рис. 2).

**Кого лечить?** Взрослые пациенты с БМИ первоначально подлежат лечению КС в течение как минимум 12–16 недель. Цс рекомендуется при стероид-резистентности или стероид-зависимости, а также пациентам с явлениями стероид-токсичности или при наличии противопоказаний к КС. Примером таких противопоказаний является беременность у женщин с БМИ или с ФСГС – высокие дозы КС опасны для матери и плода; Цс, напротив, менее вреден для плода и может купировать проявления НС.

**Когда лечить?** У взрослых пациентов с множественными рецидивами терапию Цс следует начинать при неэффективности 12-недельного курса ЦФ (отсутствие ремиссии или неустойчивая ремиссия). Перед началом применения Цс после курса цитостатиков целесообразно дождаться нормализации уровня лейкоцитов периферической крови во избежание дополнительных рисков комбинированной/перекрестной иммуносупрессии.

**Как лечить?** У взрослых начальная доза Цс должна составлять 2 мг/кг/сут с постепенным еженедельным увеличением дозы до тех пор, пока либо будет достигнута ремиссия, либо доза составит 5 мг/кг/сут, либо появятся признаки токсичности. Через 3 месяца стабильной ремиссии дозу следует очень медленно и постепенно снижать до минимальной, позволяющей поддерживать ремиссию. При появлении субнефротической ПУ дозу Цс следует увеличить на 1–2 месяца до достижения ремиссии [уровень D] и затем вновь постепенно уменьшать [уровень D]. По мнению одного из экспертов, в большинстве случаев ремиссия может поддерживаться при монотерапии Цс, но в некоторых случаях для лечения рецидивов помимо Цс может потребоваться применение низких доз ПЗ.

**Цель лечения?** Цели лечения у взрослых такие же, как





Рис. 1. Алгоритмы использования циклоспорина в лечении болезни минимальных изменений у детей [1]

у пациентов детской возрастной группы.

**Когда прекращать лечение?** После достижения полной ремиссии ПУ терапию Цс следует продолжать в течение 1–2 лет, в течение которых дозу рекомендуется постепенно уменьшать и поддерживать на минимальном целевом уровне  $\leq 2$  мг/кг/сут. Приобретенный опыт показывает, что в большинстве случаев БМИ нефротоксичность Цс низкая и характеризуется отдельными полосами интерстициального фиброза. Взрослые пациенты, получающие длительную терапию Цс, подлежат регулярному наблюдению, в том числе с решением вопроса о выполнении повторных биопсий через 12–24 месяца выявления гистологических признаков нефротоксичности, особенно если уровень креатинина крови превышает начальный на 30% и/или если требуется применение поддерживающей дозы Цс, превышающей 3,5 мг/кг/сут [уровень D].

Если у взрослого пациента ответ на терапию Цс отсутствует в течение 6 месяцев, лечение следует прекратить, в таких случаях необходимо выполнить повторную биопсию почки с тем, чтобы подтвердить или опровергнуть первоначальный диагноз. В зависимости от результатов повторной биопсии следует рассмотреть вопрос о симптоматическом лечении или об альтернативных видах лечения [уровень C].

**Эффективность циклоспорина при ФСГС.** Применение Цс (начальная доза 6 мг/кг/сут, максимальная длительность лечения 6 мес.) у детей с рефрактерным ФСГС приводило к развитию ремиссии у 25 из 42 пациентов (60%). Обзор ретроспективных исследований у взрослых и детей с ФСГС показал, что в 40–50% случаев лечение Цс позволяет поддерживать ремиссию ПУ. Большинство этих больных были стероид-резистентны, у стероид-чувствительных пациентов ответ на лечение Цс был лучше.

Применение Кс и Цс позволило достичь полной ремиссии у 23% и частичной ремиссии еще у 38% взрослых пациентов с ФСГС, дополнительная терапия хлорамбуцилом была неэффективна. Ретроспективный анализ, проведенный у

взрослых пациентов с ФСГС, показал, что у некоторых пациентов для достижения полной ремиссии потребовалось длительное (>48 мес.) лечение Цс.

Эффективность Цс изучена в ходе рандомизированного контролируемого исследования у 49 взрослых пациентов с стероид-резистентным ФСГС при сравнении Цс и плацебо. В группе Цс препарат назначался в дозе 3,5 мг/кг/сут, в два приема, в течение 26 недель, доза препарата постепенно уменьшалась в течение последующих 4 недель, затем препарат отменяли. Пациенты обеих групп получали ПЗ в дозе 0,15 мг/кг/сут, в течение 26 недель с постепенным снижением дозы в течение последующих 8 недель. Средняя длительность наблюдения составила 200 недель. К 26-й неделе частичная или полная ремиссия ПУ наблюдалась у 70% больных в группе лечения и лишь у 4% в группе плацебо. К 52-й неделе после отмены Цс у 40% пациентов, достигших ремиссии, развились рецидивы, еще у 20% рецидивы возникли к 78-й неделе, у остальных больных ремиссия сохранялась до конца периода наблюдения. Кроме того, в отдаленном периоде функция почек была существенно лучше в группе Цс – удвоение уровня сывороточного креатинина отмечено примерно у 50% больных в группе плацебо и лишь у 25% в группе Цс. Этот факт является весьма существенным для группы пациентов с высоким риском развития терминальной ХПН.

В другом рандомизированном контролируемом исследовании Цс сравнивали с симптоматической терапией у 44 больных (взрослых и детей) со стероид-резистентным НС. У 28 из 44 больных диагноз ФСГС был подтвержден морфологически. 10 взрослых и 4 детей получали Цс, и 9 взрослых и 5 детей получали стандартную терапию. Цс (Сандиммун) назначали взрослым в дозе 5 мг/кг/сут, детям – в дозе 6 мг/кг/сут, в два приема, в течение 6 месяцев, затем доза препарата постепенно снижалась до полной отмены в течение еще 6 месяцев. У 8 (57%) пациентов, получавших Цс, была достигнута ремиссия (полная или частичная), у 3 (16%) паци-

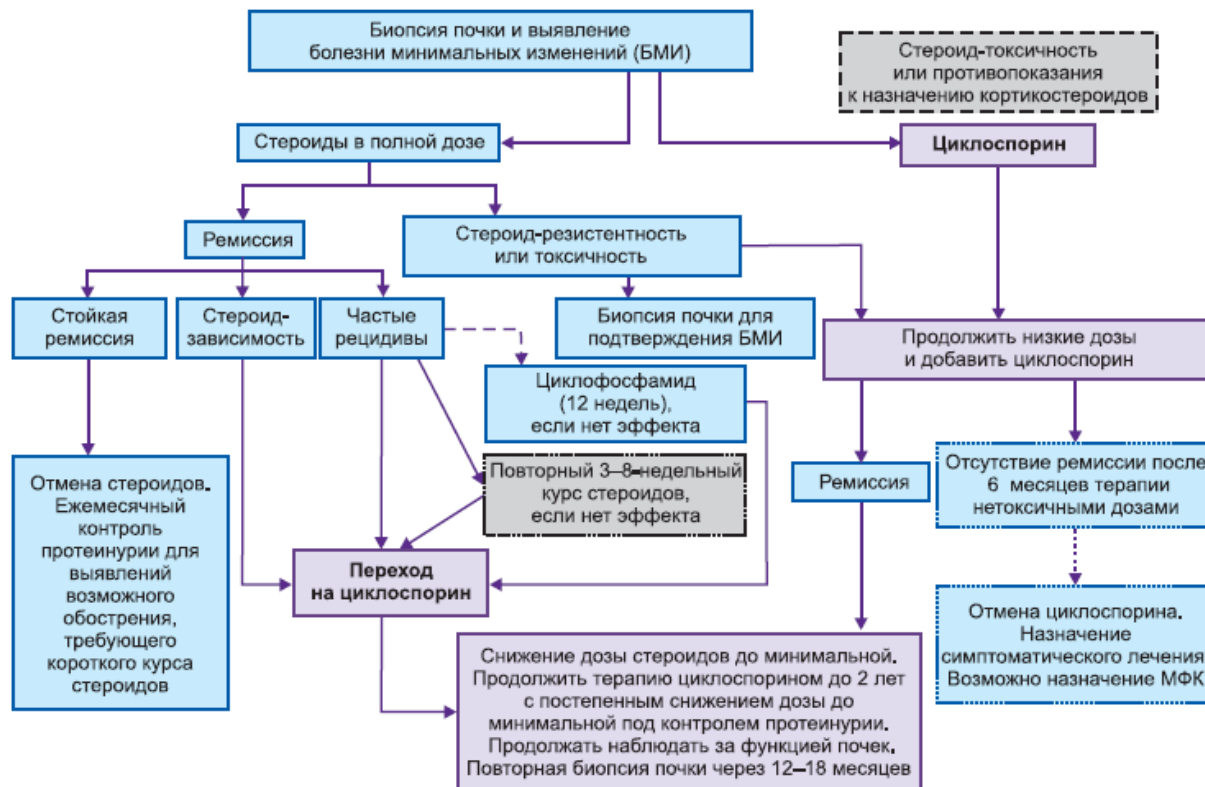


Рис. 2. Алгоритмы использования циклоспорина в лечении болезни минимальных изменений у взрослых [1]

ентов из контрольной группы развилась частичная ремиссия. Следует отметить, что в этом исследовании случаи ФСГС и БМИ были объединены. Ремиссии в основном развивались в течение первых 4 недель терапии, однако у большинства пациентов после отмены Цс возникали рецидивы.

Терапия Цс (3,0 мг/кг/сут в два приема) значительно снижала уровень ПУ по данным 6-месячного рандомизированного контролируемого исследования у 25 детей со стероид-резистентным ФСГС. Кроме того, было показано, что гиперхолестеринемия была ассоциирована с уменьшением терапевтического эффекта Цс.

**Переносимость циклоспорина при ФСГС.** Риск развития нежелательных явлений при применении Цс у больных с БМИ и ФСГС вполне сопоставим. Тем не менее потенциальная нефротоксичность Цс и возможность прогрессирования именно этого гистологического типа ГН вызывает определенное беспокойство. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что риск развития нефропатии, вызванной Цс, снижается при соблюдении рекомендаций и регулярном наблюдении за пациентами.

**Рекомендации и алгоритмы применения циклоспорина при фокальном сегментарном гломерулосклерозе с нефротическим синдромом у детей (рис. 3).**

**Кого лечить?** В соответствии с педиатрическими рекомендациями при отсутствии ремиссии после 4-недельного курса ПЗ в дозе 60 мг/м<sup>2</sup>/сут (стероид-резистентность) выполняется биопсия почки. В случае установки диагноза ФСГС следует рассмотреть вопрос о лечении Цс.

**Когда лечить?** При сохраняющейся, несмотря на 4-недельную терапию КС, нефротической ПУ (>1,0 г/м<sup>2</sup>/сут). Французские педиатры рекомендуют проведение трех «пуль-

сов» метилпреднизолона (МП), прежде чем констатировать «стероид-резистентность». При хорошей переносимости КС следует рассмотреть вопрос о дополнительном 4-недельном курсе лечения до перехода к другим видам терапии, поскольку частота ответа на лечение при этом увеличивается на 10–20%. Расширение представлений о различных генетических мутациях, ассоциированных с ФСГС, может помочь скорректировать подходы к терапии.

**Как лечить?** Лечение Цс следует начинать со средних доз (100 мг/м<sup>2</sup>/сут в два приема) и постепенно увеличивать дозу максимально до 150 мг/м<sup>2</sup>/сут в зависимости от воздействия на ПУ (верхняя граница дозы до сих пор не определена, но при превышении указанной дозы можно ожидать увеличения риска развития нефротоксичности). Для достижения ремиссии обычно требуется длительное лечение [уровень А]. Данные всех опубликованных исследований демонстрируют эффективность применения Цс только в комбинации с ПЗ в альтернирующем режиме в течение первых 6 месяцев терапии (30 мг/м<sup>2</sup>/48 ч в течение 6 месяцев либо 40 мг/м<sup>2</sup>/48 ч в течение 2 месяцев, затем 30 мг/м<sup>2</sup>/48 ч в течение 2 месяцев, затем 20 мг/м<sup>2</sup>/48 ч в течение 2 месяцев).

**Цель лечения?** Цели лечения включают полную или частичную ремиссию ПУ, сохранение стабильного уровня клубочковой фильтрации ( $\pm 20\%$ ) и концентрацию Цс в крови  $C_0 < 150$  нг/мл. По мнению экспертов [уровень D], кратковременное повышение концентрации Цс может оказывать положительный эффект, но доказательств этого в литературе недостаточно. Данные исследования в небольшой группе больных позволяют предположить, что у детей с идиопатическим НС определение  $C_2$  является лучшим, по сравнению с  $C_0$ , прогностическим фактором «площади под

кривой» при фармакокинетическом исследовании, однако целевые уровни  $C_2$  до настоящего времени не определены.

**Когда проводить биопсию почки?** Повторные биопсии следует проводить у пациентов с быстрым снижением функции почек, при значительном несоответствии между повышением уровня сывороточного креатинина и снижением ПУ, и у пациентов, получающих терапию Цс в течение 2–3 лет. Наличие распространенного фиброза и тубулоинтерстициальных изменений в почках требует тщательной оценки каждого конкретного случая. Часто бывает трудно отличить, что является следствием лекарственной токсичности, а что – результатом естественного течения ФСГС, и поэтому решение о снижении дозы или отмене Цс и/или о назначении дополнительной терапии должно быть основано на сопоставлении клинического течения/ответа на лечение и выявленных гистологических изменений.

**Когда прекращать лечение?** Функция почек (оцененная по СКФ) должна служить ориентиром в большей степени, чем гистологические данные. После достижения полной ремиссии ПУ дозу Цс следует медленно снижать (по 0,5 мг/кг/сут в месяц) до минимальной эффективной дозы и продолжать лечение в течение 1–2 лет. Быстрое ухудшение функции почек может развиваться при отмене Цс даже после многих лет непрерывного лечения.

При отсутствии эффекта при лечении Цс в течение 6 месяцев (минимальным эффектом считается снижение ПУ на 50% по сравнению с исходным уровнем) следует рассмотреть вопрос о других видах терапии.

**Рекомендации и алгоритмы применения циклоsporина при фокальном сегментарном гломерулосклерозе с нефротическим синдромом у взрослых.**

**Кого лечить?** Пациенты должны получать консервативную терапию для нормализации АД и уровня холестерина с применением иАПФ ± БРА, диуретиков, статинов и т. д. под тщательным контролем функции почек. Терапию КС (ПЗ 1 мг/

кг/сут длительностью 8–16 недель) следует начинать, когда на фоне максимально интенсивной консервативной терапии не удается снизить ПУ до  $<3$  г/сут. Цс следует применять у стероид-зависимых или стероид-резистентных больных [уровень А]. Терапия Цс также показана пациентам с проявлениями стероид-токсичности и при наличии противопоказаний к КС (рис. 4).

**Когда лечить?** При персистенции ПУ  $>3$  г/сут, несмотря на терапию КС. В случаях, когда взрослые пациенты не достигли хотя бы частичной ремиссии после 8 недель ежедневного применения ПЗ и/или при выраженных побочных эффектах КС.

**Как применять?** Терапию Цс следует начинать с применения низких доз (2 мг/кг/сут в два приема) и постепенно увеличивать дозу до 4 мг/кг/сут в зависимости от влияния на протеинурию; доза не должна превышать 5 мг/кг/сут. Дозировка должна подбираться под тщательным фармакокинетическим контролем (см. «цель лечения»). Для достижения максимального эффекта, как правило, требуется длительное лечение ( $>6$ –12 мес.) [уровень В].

**Цель лечения?** Целью лечения является достижение полной или частичной ремиссии ПУ, сохранение скорости клубочковой фильтрации ( $\pm 20\%$ ) и концентрация Цс  $C_0 = 125$ –175 нг/мл и  $C_2 < 500$  нг/мл.

**Когда прекращать лечение?** Ориентиром служит функция почек (СКФ). После достижения полной ремиссии ПУ дозу Цс следует медленно снижать (по 0,5 мг/кг в мес.) до минимальной эффективной дозы, а затем проводить поддерживающую терапию в течение 1–2 лет. У стероид-зависимых больных дозу КС также следует медленно снижать до минимальной эффективной дозы или вплоть до полной отмены, желательно еще до модификации дозы Цс. Пациентам с частичной ремиссией следует проводить поддерживающую терапию наивозможно низкими дозами Цс под тщательным контролем концентрации ( $C_0$ ) и функции почек. Если при применении Цс в течение 6 месяцев ответа на терапию не

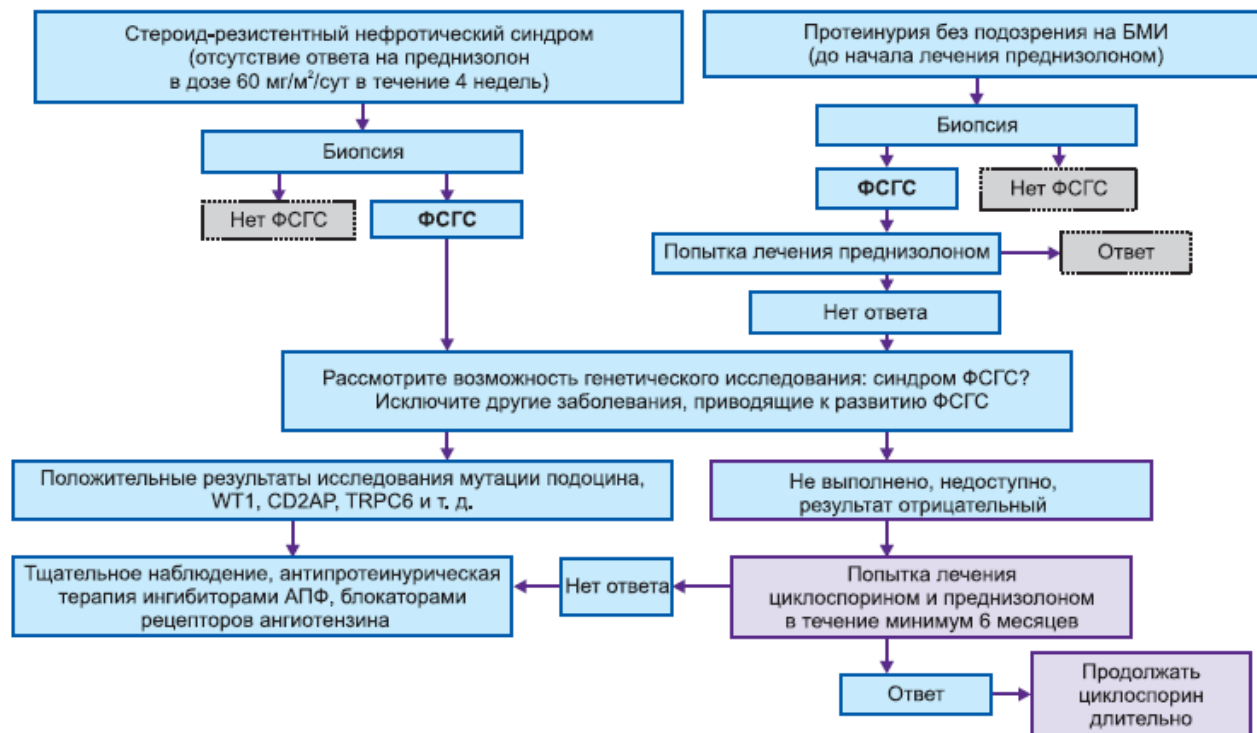


Рис. 3. Алгоритмы использования циклоsporина в лечении фокального сегментарного гломерулосклероза у детей [1]

наблюдается (минимальным ответом следует считать снижение ПУ на 50% по сравнению с исходным уровнем), должен рассматриваться вопрос о замене Цс на другие препараты (цитостатики или МФК) или присоединении их к Цс.

**Эффективность циклоспорина при МН:** у детей МН встречается редко, поэтому объем проведенных исследований очень мал, считается, что эффективность Цс не отличается от эффективности у взрослых пациентов. Ретроспективный обзор данных нескольких центров, осуществлявших лечение взрослых из группы высокого риска (с тяжелой ПУ >10 г/сут), резистентных к другим иммуносупрессантам, показал, что 34 из 41 пациента достигли полной ремиссии после лечения Цс в средней дозе 3,3 мг/кг/сут в течение года. Проведены исследования терапии Цс в дозе 4–5 мг/кг/сут в течение 3–6 месяцев, снижение ПУ >50% достигнуто у 41 больного с МН. У большинства достигших ремиссии пациентов после прекращения терапии развились рецидивы, уступавшие повторному назначению Цс. В ходе другого небольшого исследования 8 больных с МН с рефрактерным НС получали Цс в дозировках, требовавшихся для достижения концентрации  $C_0 = 100$  нг/мл, в течение 3 месяцев, а затем в поддерживающем режиме с целевой  $C_0 = 50$  нг/мл. К 12-му месяцу у 5 из 8 (63%), а к 18-му месяцу у 7 из 8 больных (88%) отмечалась полная или частичная ремиссия, изменений функции почек и уровня АД не отмечено. Преимущества терапии Цс показаны в ходе неконтролируемого исследования у 15 человек со стероид-резистентным прогрессирующим заболеванием, однако отмечена высокая частота рецидивов.

Было также показано, что длительное (>12 мес.) при-

менение низких доз Цс увеличивает частоту ремиссий, а длительное поддерживающее лечение низкими дозами (1,4–1,5 мг/кг/сут) позволяет избегать обострений. Рецидивы обычно развивались при еще более низких поддерживающих дозах (1,0–1,1 мг/кг/сут) или при снижении концентрации  $C_0 < 100$  нг/мл – у пациентов, у которых развивался рецидив, средняя концентрация Цс  $C_0$  составляла  $72 \pm 48$  нг/мл, а у пациентов с сохраняющейся ремиссией –  $194 \pm 80$  нг/мл.

Эффективность Цс была доказана в клиническом исследовании, проведенном слепым методом, – 51 пациент со стероид-резистентной МН рандомизирован для получения Цс или плацебо. Цс в средней дозе 3,5 мг/кг/сут в два приема применялся в течение 26 недель с постепенной полной отменой в течение следующих 4 недель. Все пациенты получали ПЗ в дозе 0,15 мг/кг/сут в течение 26 недель с постепенной отменой в течение следующих 6 недель. Ремиссия (полная или частичная) к 26-й неделе была достигнута у 75% пациентов в группе лечения и лишь у 22% пациентов в группе плацебо. К концу периода наблюдения (78 недель) ремиссия сохранялась у 39% пациентов из группы лечения и у 13% из группы плацебо. Функция почек в обеих группах оставалась стабильной в течение всего периода исследования и последующего наблюдения.

В ходе рандомизированного контролируемого исследования у пациентов с прогрессирующей почечной недостаточностью (средний уровень креатинина 195 мкмоль/л) и тяжелой ПУ Цс в средней дозе 3,8 мг/кг/сут сравнивали с плацебо. Период лечения составил 12 месяцев. У пациентов, получавших Цс, отмечено как значительное снижение ПУ, так и более медленные темпы прогрессирования заболевания (критерием являлась скорость снижения клиренса креати-

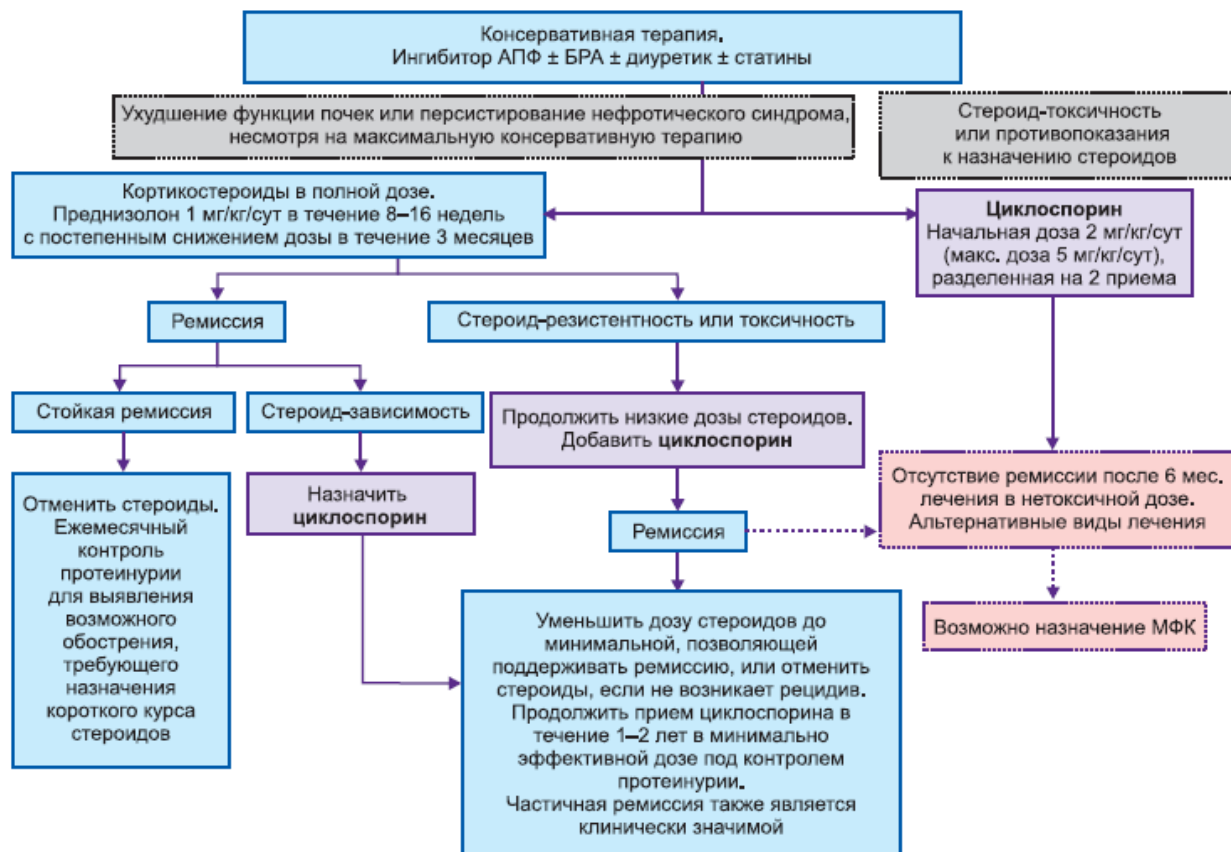


Рис. 4. Алгоритмы использования циклоспорина в лечении фокального сегментарного гломерулосклероза у взрослых [1]

нина). Более чем у половины пациентов положительный эффект сохранялся в течение 2 лет после отмены терапии. Однако число пациентов в исследовании было небольшим, в группе лечения отмечалась тенденция к транзиторной гиперкреатининемии, а побочные эффекты отмечались чаще, чем в ходе исследований у пациентов с сохранной функцией почек.

В целом имеющиеся данные свидетельствуют, что эффективность Цс для достижения частичной или полной ремиссии ПУ при МН составляет 60–75%. Максимальное снижение ПУ обычно наступает после 3 месяцев лечения, так же как и при применении цитостатиков/КС.

**Переносимость циклоsporина при МН:** риск нежелательных явлений при использовании Цс у больных с МН не отличается от такового у взрослых пациентов с БМИ или ФСГС. Риск развития нефротоксичности при МН при соблюдении рекомендаций по дозированию Цс достаточно низкий. По данным контролируемого исследования у пациентов, получавших Цс, частота и тяжесть АГ были выше, чем в группе плацебо, в группе лечения отмечались и другие побочные эффекты (гиперплазия десен и гипертрихоз).

**Рекомендации и алгоритмы применения циклоsporина при мембранозной нефропатии (рис. 5).**

**Кого лечить?** В первую очередь пациентов с МН следует оценить с точки зрения риска прогрессирования заболевания (см. выше). Пациентам из группы низкого риска возможно проведение симптоматической терапии с применением иАПФ и/или БРА с целевым уровнем АД  $\leq 120/75$  мм рт. ст. Необходимо наблюдение для своевременного выявления признаков ухудшения почечной функции или изменений в степени тяжести ПУ. При лечении пациентов из группы среднего и высокого риска следует рассматривать вопрос либо о применении Цс ( $\pm$  низкие дозы КС) в течение 6 месяцев [уровень А], либо о применении циклической терапии цитостатиками (ЦФ или хлорамбуцилом) и КС («пульсы» МП по 1000 мг/сут в течение первых 3 дней с последующим приемом ПЗ внутрь в дозе 0,5 мг/кг/сут) в течение 6 месяцев [уровень А]. Решение о выборе метода первой линии должно базироваться на индивидуальной оценке у конкретного пациента специфических противопоказаний к тому или иному методу. У пациентов азиатского происхождения может рассматриваться вопрос о проведении короткого курса монотерапии КС [уровень С].

**Когда лечить?** При персистировании нефротической ПУ и/или при ухудшении функции почек на фоне максимальной консервативной терапии.

**Как лечить?** Цс следует назначать в дозе 3–4 мг/кг/сут (в два приема) с постепенным снижением дозы до наименьшей эффективной, на срок не менее 6 месяцев. Если к концу 6-месячного периода ПУ не снижается хотя бы на 50%, лечение Цс следует прекратить и рассмотреть вопрос об альтернативных методах терапии.

**Цель лечения?** Цели лечения включают полную или частичную ремиссию ПУ, поддержание стабильной СКФ ( $\pm 20\%$  от уровня до начала терапии), предотвращение АГ и поддержание концентрации Цс в пределах безопасного диапазона ( $C_0 = 125\text{--}175$  нг/мл и  $C_2 = 400\text{--}600$  нг/мл).

**Когда прекращать лечение?** При достижении полной ремиссии Цс следует постепенно отменить в течение 3–4 месяцев. При частичной ремиссии терапию Цс в полной дозе следует продолжать в течение 1–2 лет. В дальнейшем, при отсутствии признаков нефротоксичности, что определяется стабильной функцией почек, возможно продолжение тера-

пии в течение неопределенно длительного времени, особенно если частичная ремиссия была достигнута с трудом и/или ранее применявшиеся альтернативные методы лечения были неэффективны. В ряде случаев доза Цс может быть постепенно снижена с течением 1–3 лет и при необходимости вновь увеличена при нарастании ПУ.

При отсутствии эффекта от Цс или при возникновении значимых нежелательных явлений следует рассмотреть вопрос о применении альтернативного режима лечения (цитостатики + КС).

#### **Применение циклоsporина при системной красной волчанке**

Первый опыт применения Цс при СКВ относится к 1981 г. Цс (Сандиммун) был назначен 5 больным с активной СКВ в дозе 10 мг/кг/сут. Ни один из больных не мог принимать препарат более 7 недель из-за побочных эффектов, в том числе – нефротоксичности. У двух больных отмечена положительная динамика суставного синдрома, однако с учетом побочных эффектов авторы не рекомендовали Цс для лечения СКВ. Впоследствии приобретенный опыт применения препарата позволил снизить его дозировки как при лечении аутоиммунных заболеваний, так и после трансплантации почки, что привело к уменьшению выраженности побочных эффектов.

При СКВ положительные результаты были получены при использовании начальных доз 3–5 мг/кг/сут: симптомы активности заболевания у большинства больных уменьшались, тогда как титры антител к ДНК и уровень комплемента в части случаев оставались без изменений. При этом применение Цс позволяло в большинстве случаев снизить дозы КС. Диссоциация между клинической и серологической активностью, возможно, объясняется тем, что Цс ингибирует в основном активность провоспалительных цитокинов и Т-хелперов, не влияя существенно на гуморальный иммунитет. Вместе с тем несоответствие клинических и серологических признаков нередко отмечается у больных с СКВ. До настоящего времени не выяснено, является ли отсутствие серологической ремиссии предиктором развития обострений. Имеются отдельные описания случаев обострения ВН и экстраренальных проявлений заболевания после отмены Цс.

#### **Лечение волчаночного нефрита циклоsporином**

Имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют, что Цс может служить альтернативой цитостатикам и позволяет снизить дозы Кс при проведении поддерживающей терапии. Однако количество пациентов, получавших лечение Цс, невелико, период наблюдения относительно небольшой, рандомизированные контролируемые исследования единичные.

**Пропролиферативный волчаночный нефрит.** В 1989 г. Цс в дозе 5 мг/кг/сут был использован у 18 больных с III и IV классом ВН, не отвечавшим на стандартную терапию. Длительность наблюдения составила 24–52 месяца, у всех больных ПУ снизилась до уровня  $<1$  г/сут, у части пациентов отмечено улучшение функции почек и удалось значительно снизить дозы КС. В 90-х годах были опубликованы сообщения еще о нескольких сериях наблюдений – в общей сложности у 54 пациентов с пролиферативным ВН, рефрактерным к ранее проводимой

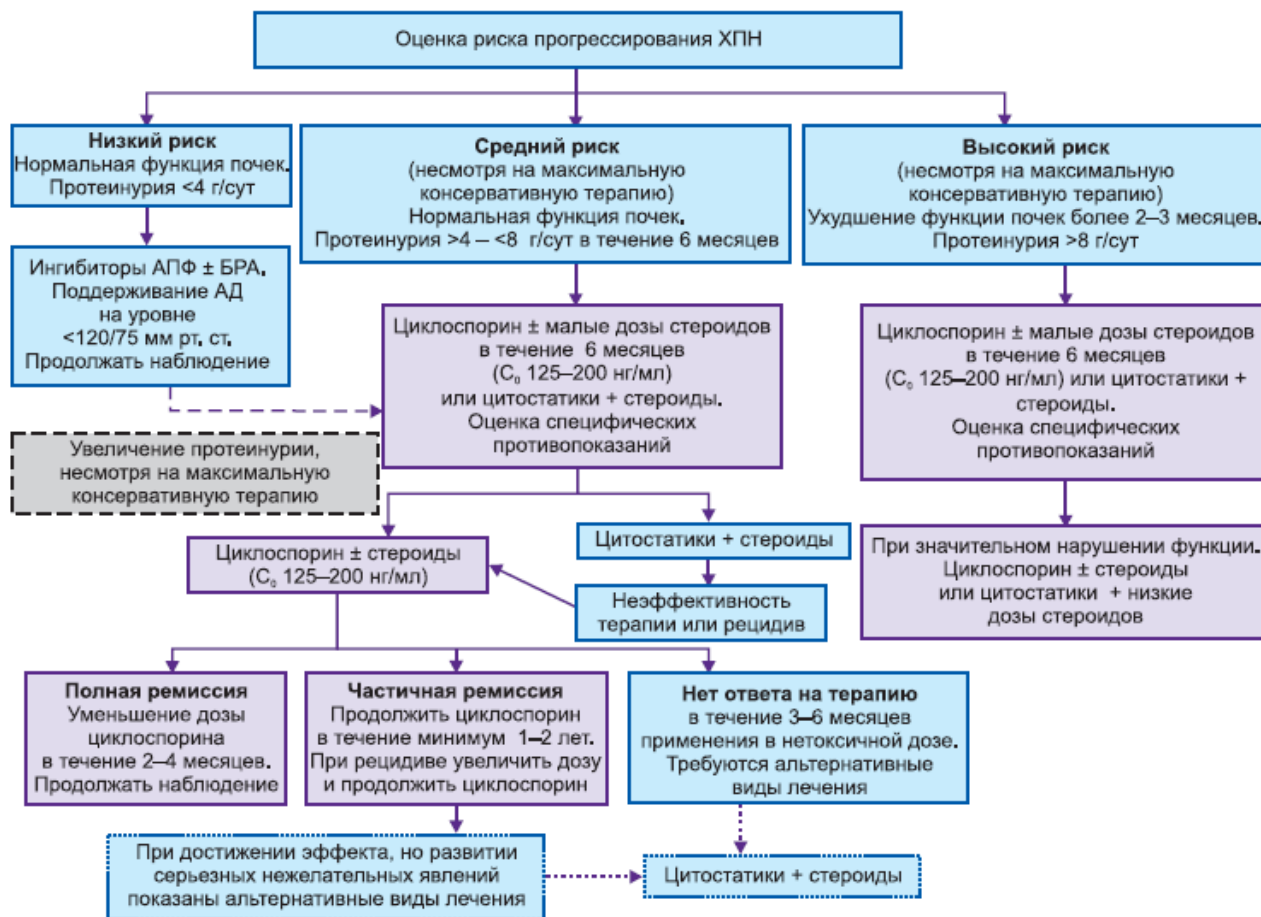


Рис. 5. Алгоритмы использования циклоспорина в лечении мембранозной нефропатии [1]

иммуносупрессии. Применение Цс привело к снижению ПУ и стабилизации почечной функции и позволило снизить дозы КС. Положительная динамика титров антител к ДНК и уровня комплемента отмечена в 2 из 4 публикаций. При сравнении Цс в комбинации с малыми дозами ПЗ и монотерапии ПЗ в группе из 10 больных с ВН (3 с диффузным пролиферативным) после года терапии в группе Цс протеинурия снизилась с 2,5 до 0,14 г/сут, тогда как в группе ПЗ оставалась на прежнем уровне.

В последующем было проведено два рандомизированных контролируемых исследования, кумулятивная частота полных и частичных ремиссий ПУ у больных, получавших Цс, составила почти 90%. В исследовании у 40 детей с III и IV классом ВН и персистирующим НС, рефрактерным к терапии «пульсами» МП и ПЗ внутрь, Цс в дозе 5 мг/кг/сут сравнивали с ПЗ 2 мг/кг/сут + ЦФ внутрь 2 мг/кг/сут. Длительность лечения составила 1 год, ремиссия НС достигнута в обеих группах, в группе Цс обращала на себя внимание значительная прибавка детей в росте.

В мультицентровом исследовании сравнивали эффективность Цс и Аза у 69 взрослых пациентов с IV классом ВН. Индукционная терапия проводилась «пульсами» МП, ПЗ внутрь и ЦФ внутрь в течение 3 месяцев. В дальнейшем пациенты получали Неорал в начальной дозе  $3,5 \pm 0,5$  мг/кг/сут и в поддерживающей дозе  $2,1 \pm 0,97$  мг/кг/сут либо Аза  $1,6 \pm 0,5 - 0,9 \pm 0,35$  мг/кг/сут в обоих случаях в комбинации с ПЗ с постепенным снижением дозы. Общая длительность лечения составила 4 го-

да. Снижение ПУ было более значительным, а частота лейкопении и инфекционных осложнений была ниже в группе Цс. По данным повторных нефробиопсий, различий в выраженности активных и хронических изменений между группами лечения не найдено, уровень сывороточного креатинина и клиренс креатинина оставались стабильными в течение всего периода лечения.

**Мембранозный волчаночный нефрит.** Данные 4 ретроспективных исследований по оценке применения Цс в начальной дозе 4–5 мг/кг/сут в течение 17–36 мес. свидетельствуют о развитии полных или частичных ремиссий в 90% случаев. Средняя ПУ снижалась с 5–6 до 0,3–1,4 г/сут. Переносимость лечения была хорошей, рецидивы ПУ отмечались в ряде случаев после отмены Цс.

Проведено контролируемое исследование у 41 больного с мембранозным ВН с НС. Больные получали ПЗ в комбинации с малыми дозами Цс, либо ПЗ + «пульсы» ЦФ, либо только ПЗ. Через год после начала лечения в группе ПЗ было 13% полных ремиссий, тогда как в обеих группах комбинированной терапии – 46% полных ремиссий. Частота рецидивов после отмены Цс была несколько выше, чем после отмены ЦФ. В целом по имеющимся данным у большинства больных на фоне терапии Цс развивалась ремиссия, но после отмены препарата в ряде случаев возникали рецидивы. Применение Цс при ВН V класса требует дальнейшего изучения.

**Побочные эффекты циклоспорина, безопасность и повторные биопсии.** При использовании малых доз переносимость Цс хорошая. Незначительное повышение

уровня креатинина без тенденции к прогрессированию и с нормализацией после отмены препарата отмечено у многих больных. АГ возникала достаточно часто, но хорошо контролировалась антигипертензивными препаратами. В 5–30% случаев отмечалась гиперплазия десен, в 6–60% – гипертрихоз и в 40–60% – гиперурикемия. При выполнении повторных биопсий в конце периода лечения по данным 5 из вышеупомянутых исследований ни в одном случае не было диагностировано признаков Цс-токсичности.

В некоторых случаях при ухудшении функции почек на фоне терапии Цс трудно клинически дифференцировать прогрессирование ВН и Цс-токсичность. Как правило, активность ВН проявляется нарастанием ПУ, активным мочевым осадком и ассоциирована с гипокплементемией, повышенными титрами антител к ДНК и активностью экстраренальных симптомов, хотя возможно и бессимптомное прогрессирование ВН с нарастанием хронических изменений. В сомнительных случаях показано выполнение повторной биопсии почки. При значительном прогрессировании хронических изменений даже в отсутствие явных признаков Цс-токсичности рекомендуется отмена Цс.

Остается открытым вопрос: как долго Цс может безопасно применяться у больных с ВН? Пациенты, достигшие ремиссии, со стабильной почечной функцией, получающие поддерживающую терапию Цс в дозе  $\leq 2$  мг/кг/сут, имеют низкий риск развития нефротоксичности. У пациентов, требующих более высоких доз, после 2 лет лечения показано выполнение повторной нефробиопсии. При обнаружении признаков нефротоксичности необходима замена Цс на другие иммуносупрессанты.

**Рекомендации по применению циклоспорина при пролиферативном волчаночном нефрите.** Низкие дозы Цс эффективны и безопасны для проведения поддерживающей терапии у пациентов с пролиферативным ВН и нормальной или близкой к нормальной функцией почек. Цс рекомендуется применять в течение 1–2 лет, что позволяет минимизировать дозы КС и избежать назначения цитотоксических препаратов. Цс рекомендуется также у пациентов с нефротической ПУ, не отвечающих на стандартную терапию

(рис. 6). У пациентов с клиренсом креатинина  $<60$  мл/мин назначение Цс не рекомендуется.

Начальная доза не должна превышать 5 мг/кг/сут, при достижении ремиссии доза должна постепенно снижаться до 2–3 мг/кг/сут. Контроль уровня креатинина сыворотки крови необходимо осуществлять 2 раза в месяц в течение первых 2 месяцев, ежемесячно в течение 6 месяцев и далее не реже чем 1 раз в 2 месяца. Повышение уровня креатинина до 20% от исходного уровня не требует коррекции дозы, при повышении уровня креатинина на  $\geq 30\%$  дозу следует уменьшить на 25% от исходной и затем еще на 25% при отсутствии положительной динамики. При повышении сывороточного креатинина более чем на 50% дозу Цс следует уменьшить вдвое, при сохраняющемся в течение 2–4 недель стабильном повышении уровня креатинина препарат рекомендуется отменить. При повышении сывороточного креатинина  $\geq 75\%$  Цс должен быть отменен.

**Рекомендации по применению циклоспорина при мембранозном волчаночном нефрите.** Попытка лечения Цс может быть предпринята у пациентов, рефрактерных к КС и цитостатикам, при этом необходимо учитывать возможность развития обострений после отмены Цс, необходимость длительного лечения и риск нефротоксичности. Дозировки Цс и их коррекция при ВН V класса аналогичны рекомендуемым при пролиферативном ВН.

### Заключение

Цс является эффективным препаратом для лечения трех основных гистологических вариантов идиопатического НС у взрослых и детей. Его применение обосновано при неэффективности 12-недельного курса цитостатической терапии при БМИ и в качестве препарата первой линии при МН и ФГС, как в виде монотерапии, так и в комбинации с КС. Монотерапия Цс целесообразна при наличии противопоказаний к КС, в особенности у беременных женщин и пациентов с сахарным диабетом. Терапия Цс обеспечивает устойчивую ремиссию ПУ у значительной части пациентов

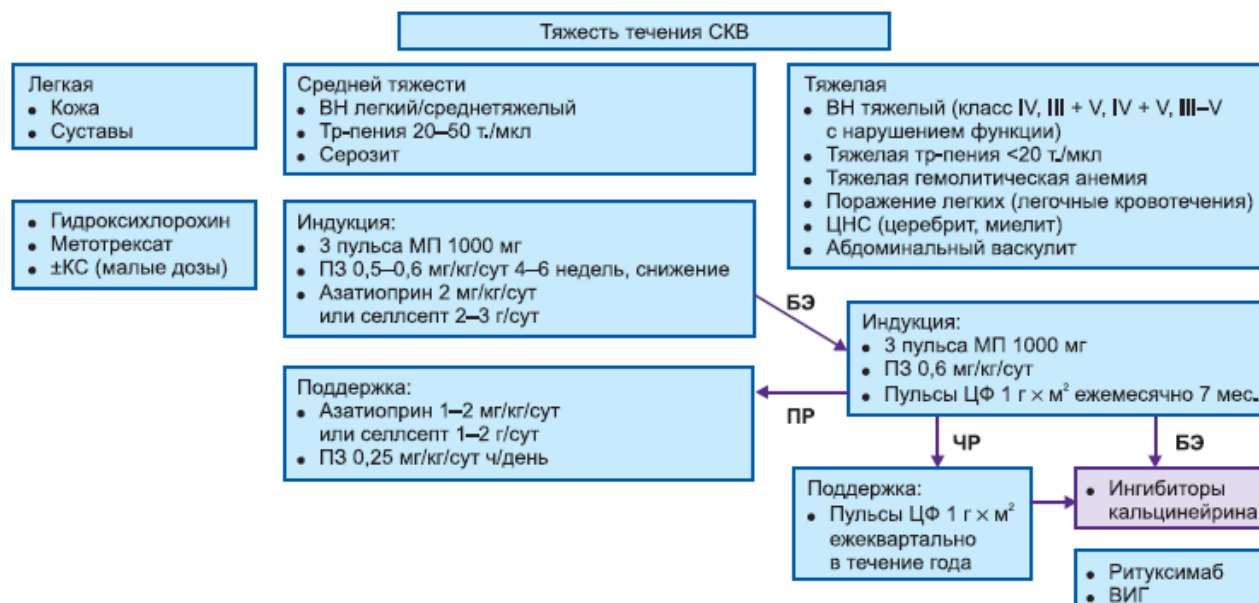


Рис. 6. Алгоритмы лечения системной красной волчанки [3]

и позволяет длительно поддерживать стабильную функцию почек при стероид-зависимых/резистентных формах БМИ и стероид-резистентном ФСГС.

Цс эффективен для снижения ПУ при пролиферативном и мембранозном ВН и может быть рекомендован при неэффективности и/или непереносимости других иммуносупрессивных препаратов у больных с НС. Цс также может использоваться для поддерживающей терапии ВН с целью минимизации дозы КС, особенно у детей и подростков, и при непереносимости цитостатических препаратов.

Побочные эффекты Цс хорошо изучены и предсказуемы. Основной проблемой является риск нефротоксичности, однако соблюдение рекомендаций по подбору дозы и регулярное наблюдение за пациентами позволяет свести этот риск к минимуму.

### Литература

1. *Cattran D.C., Alexopoulos E., Heering P. et al.* Cyclosporine in idiopathic glomerular disease associated with nephritic syndrome: Workshop recommendations // *Kidney Int.* 2007. Vol. 72. P. 1429–1447.
2. *Moroni G., Doria A., Ponticelli C.* Cyclosporine (CsA) in lupus nephritis: assessing the evidence // *NDT.* 2009. Vol. 24. P. 15–20.
3. *Ntali S., Tzanakakis M., Bertsias G. et al.* What's New in Clinical Trials in Lupus // *Int J Clin Rheum.* 2009. Vol. 4. P. 473–485.

Получено 23.02.2010 – принято к печати 29.03.2010