

# Применение Циклоспорина А для лечения нефротических типов хронических гломерулонефритов – болезни минимальных изменений и фокального сегментарного гломерулосклероза

**Е.В. Руденко<sup>2,3</sup>, Н.А. Томилина<sup>1,2,3</sup>, Е.В. Захарова<sup>2,4</sup>**

<sup>1</sup> ФГБУ ФНЦ Трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова, 123182 г. Москва, Щукинская улица, д. 1

<sup>2</sup> Московский Государственный Медико-стоматологический Университет им. А.И. Евдокимова, факультет последипломного образования, кафедра нефрологии, 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

<sup>3</sup> ГБУЗ «Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения города Москвы», 123182, Россия, Москва, Пехотная ул., 3

<sup>4</sup> ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина» Департамента Здравоохранения г. Москвы, 125284, 2-й Боткинский проезд, д. 5, Москва, Россия

## Cyclosporin A usage for the treatment of nephrotic syndrome in glomerulonephrytes – minimal changes disease and focal segmental glomerulosclerosis

**E.V. Rudenko<sup>2,3</sup>, N.A. Tomilina<sup>1,2,3</sup>, E.V. Zakarova<sup>2,4</sup>**

<sup>1</sup> Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs n.a. V.I. Shumakov, 1231823, 1 Schukinskaja st., Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Moscow State University of Medicine and Dentistry, 127473, 20, bldg. 1 Delegatskaya str., Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> City Clinical Hospital #52 of Moscow City Health Department, 3, Pekhotnaya st., 123182, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> City Clinical Hospital n.a. S.P. Botkin, 125284, building 5, 2-nd Botkinsky proezd, Moscow, Russian Federation

*Ключевые слова:* болезнь минимальных изменений, фокально-сегментарный гломерулосклероз, нефротический синдром, циклоспорин А, подоцитопатия, синаптоподин

В настоящее время применение Циклоспорина А (ЦсА) является признанным методом лечения нефротических вариантов гломерулонефритов (ГН), в основе которых лежит повреждение подоцитов. Этот препарат занял общепризнанное место в лечении БМИ и ФСГС, при которых он используется чаще всего в комбинации с кортикостероидами (ГКС) и рекомендуется, главным образом, при ГКС-рефрактерности либо при непереносимости или наличии противопоказаний к ГКС. Кроме того, применение ЦсА предлагается для поддержания ремиссии нефротического синдрома (НС), достигнутой ГКС-терапией, а также для профилактики и/или лечения рецидивов заболевания. В обзоре представлены общие сведения и механизмы действия ЦсА на Т-лимфоциты (иммуносупрессивный эффект), на неиммунные клетки и непосредственно на подоцит (анти-протеинурический эффект). Считается, что эффективность ЦсА при лечении НС у пациентов с ФСГС связана с ингибированием кальцинейрин-обусловленного дефосфорилирования и уменьшением распада белка синаптоподина, результатом чего является стабилизация подоцитарного актино-

---

Адрес для переписки: Руденко Елена Васильевна

123186 г. Москва, ул. Пехотная д. 3 корпус 3. Московский городской нефрологический центр

E-mail: alenakalyanova@mail.ru

вого цитоскелета, повреждаемого, в частности, факторами проницаемости, особенно при наличии определенной генетической предрасположенности. В данной статье приводится обзор литературы по применению ЦСА в лечении нефротических видов гломерулонефритов – болезни минимальных изменений и фокальном сегментарном гломерулосклерозе.

Last decades Cyclosporin A (CsA) is widely used for treatment of nephrotic syndrome (NS) in patients with several types of glomerulonephritis, mainly those with predominantly podocyte damage. Currently CsA became a useful treatment option for minimal change disease (MCD) and focal segmental glomerulosclerosis (FSGS), often applied in combination with steroids. CsA is recommended also for steroid-resistant NS or in cases when steroids are contraindicated or not well tolerated. Furthermore, CsA is used to maintain steroid-induced NS remission in steroid-sensitive NS in order to prevent relapses, and also for treatment of relapses. Here we present a review tackling the issues of GN pathogenesis and classification, and CsA influence on T-lymphocytes (immunosuppressive effect), non-immune cells and directly on podocytes (antiproteinuric effect), as actually CsA efficacy in FSGS is referred mostly to inhibition of calcineurin-dependent dephosphorylating and stabilization of podocytes cytoskeleton components, including sinaptopodin, damaged by permeability factor. We also present available data concerning usage of CsA for treatment of MCD and FSGS.

*Key words:* minimal change disease, focal segmental glomerulosclerosis, nephrotic syndrome, cyclosporine A, podocytopathy, sinaptopodin

## Введение

Гломерулонефриты (ГН) являются одной из главных причин терминальной хронической почечной недостаточности (ХПН). Хотя в странах Европы и США в последние годы они уступили первое место диабетической нефропатии, в России их удельный вес в популяции больных, начинающих заместительную почечную терапию, по-прежнему резко превалирует [2, 63, 170]. Именно значимая роль ГН как причины прогрессирующей хронической болезни почек и развития ХПН определяет высокую актуальность продолжающейся разработки новых подходов к терапии этого заболевания в современной клинической нефрологии.

Учение о гломерулярных заболеваниях почек берет начало с 30-40-х годов 19 столетия, когда британский ученый Richard Bright (1827-1843) [38] сформулировал представление о болезнях почек как самостоятельной причине отеков – наряду с болезнями сердца, печени и серозных оболочек. При этом он выделил 3 формы болезней почек – амилоидный нефроз при туберкулезе легких, подострый нефрит с полулуниями и хронический нефрит с вторичным сморщиванием почек. На протяжении последующих почти двух столетий изучение природы и механизмов развития гломерулонефритов стало предметом многочисленных разнообразных как экспериментальных, так и клинических исследований. Введение в практику клинической нефрологии с начала 50-х годов прошлого столетия прижизненной пункционной биопсии почки с гистологическим, а затем и иммуногистохимическим и электронно-микроскопическим исследованием нефробиоптата значительно обогатило существовавшие ранее представления о патоморфологии и патофизиологии этих заболеваний и привело, в конечном счете,

к разработке современной классификации ГН. Согласно этой классификации, выделяют 5 основных морфологических типов изменений клубочков, соответствующих патогенетически разным вариантам хронических ГН, каждый из которых может быть как идиопатическим, так и носить вторичный характер, развиваясь в рамках системных аутоиммунных заболеваний или вследствие воздействия особых патогенных факторов (вирусы, лекарства и др.) [67]. Соответственно современной классификации среди идиопатических хронических ГН в настоящее время выделяют: болезнь минимальных изменений (БМИ), фокальный сегментарный гломерулосклероз (ФСГС), мембранозный ГН, известный также как мембранозная нефропатия (МН), и мезангио-пролиферативный ГН (МезПГН), представленный в подавляющем большинстве случаев иммуноглобулин А (IgA) нефропатией. Что касается пятого варианта – мембрано-пролиферативного ГН (МПГН), то в настоящее время полагают, что в большинстве случаев этот вариант является вторичным и обнаруживается при повреждениях, обусловленных иммунокомплексной патологией, дисрегуляцией системы комплемента, парапротеинемиями либо тромботической микроангиопатией [67]. Наряду с четкими морфологическими отличиями, отражающими в большой степени разный патогенез этих ГН, они различаются также по своему клиническому течению и прогнозу и, как показывает накопленный к настоящему времени опыт, требуют разных подходов к терапии [91]. С клинической точки зрения первые три варианта ГН – БМИ, ФСГС и МН традиционно относят к нефротическим типам, морфологической особенностью которых является отсутствие интракапиллярной пролиферации как признака воспалительного поражения почечных клубочков, а МезПГН и МПГН рассматриваются как нефрити-

ческие типы ГН. При этом наиболее неблагоприятным прогнозом с исходом в ХПН в течение 5-8 лет болезни отличаются фокальный сегментарный гломерулосклероз и мембранопротрофирующий гломерулонефрит, в особенности в случаях, когда они клинически протекают с нефротическим синдромом (НС) [24, 50].

Начало современного этапа лечения ГН приходится на середину 20 столетия, когда, исходя из накопленных к тому времени знаний об иммуноопосредованной и специально аутоиммунной природе повреждения почечных клубочков при этих заболеваниях, в клинике было начато применение глюкокортикостероидов (ГКС). Их очевидный эффект уже к 1960-м годам позволил заключить, что эти препараты должны быть обязательным компонентом лечения ГН. Однако ограниченность достигаемого эффекта и даже его полное отсутствие в ряде случаев, с одной стороны, и высокая частота серьезных осложнений ГКС-терапии с другой, стимулировала разработку новых режимов, предполагающих использование цитостатиков, применявшихся, как правило, в комбинации с ГКС. Введение в клиническую практику цитостатиков, бесспорно, способствовало повышению эффективности терапии ГН, но и их применение в значительной мере ограничивалось высокой частотой тяжелых, нередко фатальных осложнений. И хотя как ГКС, так и цитостатики, и в настоящее время остаются важными составляющими современной терапии ГН, недостаточная удовлетворенность ее эффективностью послужила основанием к поиску новых препаратов и новых более эффективных и/или безопасных подходов к лечению этих заболеваний [117]. Одним из них является применение циклоспорина А (ЦсА) – ингибитора кальцинейрина, первоначально предложенного как базисный иммуносупрессант для клинической трансплантологии.

## 2. Применение Циклоспорина А для лечения хронических гломерулонефритов

### 2.1. Общие сведения и механизм действия Циклоспорина А

Циклоспорин А (ЦсА) представляет собой циклический полипептид грибковой природы, состоящий из 11 аминокислот, и первоначально использовавшийся как селективный иммуносупрессант в клинической трансплантологии. Его первое применение датируется 1978 г., [40], и уже в течение ближайших лет внедрение ЦсА привело к принципиальному улучшению результатов трансплантации органов и сделало трансплантацию почки «золотым стандартом лечения терминальной ХПН». Спустя несколько лет, в 80-е годы прошлого века, ЦсА начал применяться в клинической нефрологии для лечения разных вариантов гломерулонефритов [67].

Первая оригинальная масляная лекарственная форма ЦсА получила название Сандиммун. Ее недостатком была нестабильность абсорбции в желудочно-кишечном тракте, что приводило к значительной вариабельности показателей фармакокинетики. Этот недостаток был устранен созданием в 1995 г. новой лекарственной формы ЦсА, получившей название Неорал (в нашей стране – Сандиммун-Неорал). Будучи микроэмульсией, образованной комбинацией ЦсА с сурфактантом – липофильным и гидрофильным растворителем, Сандиммун-Неорал быстро всасывается в кишечнике, что обеспечивает стабильный профиль его фармакокинетики. К настоящему времени созданы генерические препараты ЦсА, которые находят все более широкое использование, и в нашей стране используются такие препараты как Экорал, биоэквивалентный Сандиммуну-Неоралу, и Панимум-Биорал.

#### 2.1.1. Механизм действия на Т-лимфоциты (иммуносупрессивный эффект)

В основе иммуносупрессивного действия ЦсА лежит ингибирование кальций-регулируемого энзима кальцинейрина в иммунокомпетентных клетках. В нормальных условиях кальцинейрин, будучи универсальной фосфатазой (кальций-активируемая серин-треонин фосфатаза), вызывает дефосфорилирование ядерного фактора активированных Т-лимфоцитов (NF-AT) – мультимерного комплекса цитоплазматических белков (семейство NF-AT включает, по крайней мере, 4 члена – NF-AT<sub>р</sub>, NF-AT<sub>с</sub>, NF-AT<sub>3</sub>, NF-AT<sub>4</sub>), необходимое для его транслокации в ядро клетки. Попадая после дефосфорилирования в ядро, NF-AT стимулирует транскрипцию генов, кодирующих продукцию таких цитокинов как интерлейкин-2 (IL-2), интерлейкин-3 (IL-3), интерлейкин-4 (IL-4), интерлейкин-5 (IL-5), фактор некроза опухоли-α (TNF-α) и некоторых других.

ЦсА, входя в клетку, после связывания со своим цитоплазматическим рецепторным белком циклофилином образует с ним активный комплекс и вызывает далее кальцинейрин, что приводит к ингибированию последнего и блокаде, таким образом, одного из важнейших путей активации Т-лимфоцитов, следствием чего, в конечном счете, является нарушение транскрипции и, соответственно, экспрессии ряда генов цитокинов, прежде всего IL-2, а также IL-4, интерферона-γ (IF-γ), TNF-α и ряда других. Конечным эффектом этого воздействия является уменьшение пролиферации лимфоцитов [11, 106].

#### 2.1.2. Действие Циклоспорина А на не-иммунокомпетентные клетки

ЦсА стал первым иммуносупрессантом, который, в отличие от его предшественников, вызы-

васт селективное ингибирование пролиферации лимфоцитов без одновременного угнетающего действия на другие компоненты иммунного ответа. В отличие от ГКС, он не подавляет фагоцитарную активность нейтрофилов и не обладает свойственным неселективным цитостатикам миелотоксическим эффектом. В то же время, будучи ингибитором кальцинейрина, играющего важную роль в функционировании и не-иммунокомпетентных клеток организма, ЦсА неизбежно вызывает и ряд других, весьма существенных эффектов. Среди них важное место занимают гипертензивное действие, обусловленное ингибированием кальцинейрина в симпатической нервной системе и гладко-мышечных клетках, а также гепато- и нейротоксичность, гипердислипидемия, гиперурикемия и некоторые другие. Серьезным побочным действием ЦсА является вызываемое им усиление экспрессии трансформирующего фактора роста  $\beta$  (TGF  $\beta$ ), который, с одной стороны, ингибирует IL-2 и образование цитотоксичных Т-лимфоцитов, а с другой стороны, будучи ключевым фактором фиброза, может играть важную роль в механизме развития тубулоинтерстициального фиброза, являющегося морфологическим субстратом хронического нефротоксического эффекта. Перечисленные побочные эффекты ЦсА обусловлены, как указано выше, ингибированием кальцинейрина в соответствующих тканях и органах, таких как симпатическая нервная система, гладкомышечные клетки сосудистой стенки и некоторых других, и носят дозозависимый характер. С учетом этого факта клиническое применение ЦсА требует мониторинга его уровня в крови со стабилизацией в пределах определенного, оптимального «терапевтического окна» [68].

### **2.1.3. Механизм действия циклоспорина А на подоцит (антипротеинурический эффект)**

В последние годы особое внимание исследователей привлечено к действию ЦсА на клетки почечного клубочка и, в частности, на подоциты – эпителиальные клетки висцерального листка капсулы Шумлянско-Боумана, повреждение которых, как общепризнанно в настоящее время, играет центральную роль в нарушении проницаемости клубочкового фильтра для белков сыворотки крови [33, 67].

Подоциты, покрывающие снаружи стенку капилляров клубочка и образующие таким образом наружный слой гломерулярного фильтра, представляют собой покрытые гликокаликсом высоко-специализированные, высоко-дифференцированные эпителиальные клетки с уникальной внешней и внутренней структурой, не способные в физиологических условиях к делению. Морфологически их структура включает тело, от которого отходят несколько отростков, каждый из которых образует множество ма-

лых отростков, называемых также ножками подоцитов, тесно контактирующих друг с другом подобно скрещенным пальцам обеих рук и оплетающих капилляр с внешней стороны, придавая клетке паукообразную форму. Узкое пространство между малыми отростками подоцитов носит название щелевой диафрагмы, структура и функция которой определяется, в свою очередь, структурно-функциональным состоянием подоцита и играет центральную роль в регуляции проницаемости клубочкового фильтра для белка [1, 3, 4, 20, 21, 65, 129, 168].

В настоящее время установлено, что белки подоцита организованы в сложную структурно-функциональную систему, в которой можно выделить три составляющих: (1) белки щелевой диафрагмы, пространственно организованные по типу «застежки молнии»; (2) внутриклеточный домен, включающий как непосредственно структурные белки актинового скелета подоцита (например,  $\alpha$ -актин), так и белки, обеспечивающие передачу сигнала (например, подоцин, СД2-ассоциированный протеин), а также белки, регулирующие цитоскелет подоцита (синаптоподин, подокальцин, NcK и др.); и (3) домен базального полюса подоцита (малых отростков), представленный  $\alpha\beta 1$ -интегринами [65, 65, 126].

Все три домена функционально и структурно тесно связаны между собой таким образом, что изменения, возникающие при внешних воздействиях в каком-нибудь одном домене (например, в щелевой диафрагме), сразу приводят к изменениям в двух других. Благодаря такому взаимодействию подоцит способен менять форму, регулировать размеры щелевой диафрагмы, «подтягивая» или «расслабляя» свои ножки. В настоящее время стало понятным, что подоцит и образованная его отростками щелевая диафрагма выполняют не просто роль механической преграды на пути фильтрации протеинов, а активно регулируют этот процесс, причем не только в патологии, но и в физиологических условиях, что, как полагают, определяет колебания физиологической протеинурии [168].

Другие функции подоцита включают: регуляцию геометрии капилляров клубочка и противодействие их растяжению под действием гидростатического давления крови [100], участие в кооперации с мезангиальными и эндотелиальными клетками в синтезе компонентов гломерулярной базальной мембраны (ГБМ) [159], эндоцитоз фильтрующихся белков [87].

Сложное структурно-функциональное устройство подоцита обеспечивает широкий набор приспособительных реакций, делая его одновременно и весьма ранимым по отношению к разным патогенным воздействиям. При этом возможны три типа его патологических изменений: слияние (распластывание) малых отростков, апоптоз и пролиферация.

Исторически феномен распастывания/слияния малых отростков подоцитов был обнаружен почти одновременно с внедрением электронной микро-



скопии для морфологического исследования биоптатов, и в настоящее время он рассматривается как морфологический эквивалент нефротического синдрома при разных вариантах ГН [52, 55, 64, 65, 171, 187]. Установлено, что этот феномен обусловлен нарушениями актинового цитоскелета подоцита и представляет собой его неспецифическую реакцию на действие патогенных факторов [52, 65], к которым при различных морфологических формах первичных или вторичных гломерулопатий относят комплемент и его фракции, многочисленные цитокины и факторы роста, свободные кислородные радикалы, а также ангиотензин II, гомоцистеин и другие факторы, фильтрующиеся из крови или образующиеся при воспалении в клубочке [18, 19, 164]. Таким образом, феномен слияния (распластывания) ножек подоцита рассматривается в настоящее время как морфологический эквивалент его повреждения, обусловленный, главным образом, нарушением нормальной структуры актинового цитоскелета, первичным по отношению к развитию НС при большинстве иммунных и неиммунных гломерулопатий [156, 166]. Персистирующее повреждение цитоскелета сопровождается нарушением связи подоцита с ГБМ и его апоптозом, что проявляется подоцитурией [3, 20, 21, 52, 65, 66, 81, 129, 141, 164, 182], а возникающее таким образом «оголение» ГБМ приводит к образованию синехий между капиллярными петлями и капсулой Шумлянского-Боумана и формированию гломерулосклероза.

Результаты исследований молекулярной биологии подоцита в патогенезе иммунных и неиммунных гломерулопатий и специально роли кальцинейрина в функциональной организации его цитоскелета явились отправной точкой детальных исследований C.Faul и соавт (2007) [65]. Было установлено, что среди гломерулярных структур именно подоцит, важную роль в функциональной дезорганизации цитоскелета которого играет высокая активность внутриклеточного белка синаптоподина после его дефосфорилирования кальцинейрином, является мишенью действия ЦсА. Блокируя кальцинейрин и тем самым препятствуя дефосфорилированию синаптоподина, активность которого существенно возрастает в патологических условиях, ЦсА обеспечивает стабилизацию последнего, способствуя тем самым восстановлению  $\alpha$ -актинового цитоскелета подоцита и в конечном итоге его функций [66, 112, 113]. При этом цитоскелет не просто стабилизируется, но становится динамичным, что обеспечивает малым отросткам подоцитов подвижность [11, 65, 186].

Таким образом было установлено, что помимо воздействия на иммунное звено (Т-лимфоциты) патогенеза ГН, ЦсА обладает также уникальными свойствами восстанавливать структуру и функцию подоцита, что может объяснять и определенный антипротеинурический эффект препарата.

## 2.2. Применение циклоспорина А в лечении гломерулонефритов

Для лечения хронических гломерулонефритов (ГН) ЦсА начал применяться уже со второй половины 1980-х годов. Этому предшествовал ряд экспериментальных исследований. Так D. Baran и соавт. (1986) [29], изучая эффект препарата у крыс с индуцированным хлоридом ртути аутоиммунным ГН установили, что ЦсА, введенный до первой инъекции нефротоксического препарата, предупреждал развитие поражения почек. Точно так же 15-дневный курс лечения ЦсА тормозил повреждение, если его впервые применяли на 10 день после инъекции хлорида ртути. Почти одновременно F.Thaiss et al. (1986) [162] оценили влияние ЦсА, назначавшегося перорально в дозах 2,5; 15; или 25 мг/кг массы тела, на течение ГН, индуцированного у крыс кроличьими антителами к человеческому IgG. Все режимы применения ЦсА приводили к значимому снижению экскреции белка с мочой. H.C.Gunn и соавт (1986) [79] показали, что у мышей линии NZB/W, склонных к развитию ГН, применение ЦсА сопровождалось не только снижением протеинурии, но и уменьшением отложения иммуноглобулинов и комплемента на базальной мембране клубочков.

Уже в первых клинических исследованиях, в которых предпринимались попытки применения ЦсА для лечения ГН, четко обозначились тенденции, в дальнейшем определившие область его использования в клинической нефрологии. В первую очередь, в качестве показаний к применению препарата рассматривались случаи ГН, протекавшие с НС. В частности, ЦсА стал применяться при неэффективности и/или плохой переносимости традиционных режимов иммуносупрессивной терапии этих заболеваний, как правило, включавших в качестве базисного компонента ГКС. Так F.V.Waldo et al. [176] описали в 1987 г. ремиссию НС при использовании ЦсА у 1 из 6 детей с морфологически подтвержденным фокальным сегментарным гломерулосклерозом (ФСГС). В 1988 г. было опубликовано сообщение о результатах применения ЦсА у 45 взрослых больных с НС [125], по данным этого исследования длительное лечение ЦсА привело к развитию частичной или полной ремиссии примерно у 75% пациентов с БМИ и у 50% – с ФСГС.

Анализ клинического опыта, накопленный на протяжении почти 30-летнего дальнейшего использования ЦсА для лечения гломерулонефритов, выявил несомненные преимущества его применения при двух формах гломерулонефрита нефротического типа – БМИ и ФСГС, объединяемых определенной общностью патогенеза, а именно – повреждением подоцитов, лежащим в основе развития изолированного НС, при отсутствии морфологических признаков иммуновоспалительного повреждения почечных клубочков. При этом выяснилось так-

же, что препарат может с успехом применяться как изолированно, то есть в качестве монотерапии, так и в комбинации с ГКС.

### **2.2.1. Действие глюкокортикоидов на подоцит и возможные механизмы воздействия их комбинации с ЦсА на подоцитопатию**

Глюкокортикоидные средства (ГКС) к настоящему времени нашли широкое применение при лечении самых различных патологических процессов. В клинической нефрологии начало их использования, как уже отмечено выше, относится к 50-ми годам прошлого века, и одним из первых показаний к их применению был изолированный нефротический синдром у детей при болезни минимальных изменений. В настоящее время, благодаря широкому спектру эффектов, и в первую очередь, их противовоспалительному и иммуносупрессивному действию, они применяются для лечения различных иммуно-воспалительных и, в частности, аутоиммунных заболеваний почек.

Свой основной иммуносупрессивный эффект ГКС реализуют через блокирование цитокинов, продуцируемых Т-лимфоцитами и антиген-представляющими клетками, а также через подавление экспрессии цитокиновых рецепторов. Диффундируя внутрь клетки, они связываются с цитоплазматическими рецепторами, после чего комплекс стероид-рецептор перемещается в ядро, где после связывания с ДНК-последовательностью, ингибирует транскрипцию генов цитокинов и тормозит транслокацию в ядро клетки ядерного фактора транскрипции NF $\kappa$ B, играющего основную роль в индукции генов кодирования широкого спектра цитокинов. ГКС ингибируют экспрессию таких цитокинов как IL-1, IL-2, IL-3, интерлейкин-6 (IL-6), TNF- $\alpha$  и IF- $\gamma$ , что приводит к подавлению процесса активации Т-лимфоцитов [6, 8, 115].

Действие ГКС включает в себя и неспецифические эффекты – иммуносупрессивный и противовоспалительный. В частности, вызывая миграцию лимфоцитов из сосудистого русла в лимфоидную ткань, они вызывают лимфопению, а ингибируя миграцию моноцитов в область воспаления и блокируя синтез, высвобождение и действие ряда хемотаксантов и вазодилаторов, оказывают противовоспалительное действие [6].

В последние годы были выяснены принципиально новые эффекты ГКС и, в частности, их действие на гломерулярные клетки [185]. Так в специальных исследованиях было продемонстрировано, что ГКС повышают стабильность клеточных актиновых филаментов [44], увеличивают степень полимеризации актина и активируют киназы, ассоциированные с цитоскелетом мезангиоцитов [98]. В исследованиях на культуре подоцитов было установлено, что добавление в инкубирующую среду дексаметазона

приводит к увеличению экспрессии нефрина, подавлению синтеза подоцитами сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), а также к ингибции продукции провоспалительных цитокинов IL-6 и интерлейкина-8 (IL-8) [183]. Выяснилось также, что дексаметазон существенно повышает выживаемость подоцитов [183, 171]. В частности, было продемонстрировано торможение дексаметазоном апоптоза подоцитов при нефротическом синдроме, индуцированном аминонуклеозидом пуромидина [171], и установлено, что дексаметазон снижает синтез внутриклеточных проапоптотических протеинов, одновременно увеличивая экспрессию антиапоптотических белков [171, 172]

Кроме того, в исследованиях на культуре подоцитов было обнаружено, что добавление в нее ГКС приводит к увеличению активности RhoA-гуанинтрифосфатазы (RhoA-GTPase), основного белка синтеза стрессорных (пучковых) волокон  $\alpha$ -актинового цитоскелета, что позволило авторам впервые высказать мысль о том, что в основе благоприятного действия ГКС при БМИ лежит не столько их влияние на Т-лимфоциты, сколько действие на цитоскелет подоцита [139].

Таким образом, в настоящее время есть все основания полагать, что ГКС, как и ЦсА, помимо иммуносупрессивного эффекта, оказывают воздействие и непосредственно на подоцит, способствуя восстановлению его структуры и функции. Исходя из этого, комбинацию ЦсА и ГКС можно рассматривать как патогенетически обоснованную специально при нефропатиях, в механизме развития которых основную роль играет повреждение подоцитов, что, в частности, относится к идиопатическим гломерулонефритам, таким как БМИ или ФСГС [47, 61, 78].

### **2.2.2. Применение Циклоспорина А при болезни минимальных изменений**

БМИ, именуемая также липоидным нефрозом, является наиболее распространенной причиной идиопатического НС у детей. Так, более 70-80% случаев этого заболевания приходится на долю детей в возрасте до 8 лет. У взрослых она наблюдается значительно реже и составляет лишь 15-20% случаев идиопатического НС в возрастной группе старше 16 лет. При этом ее особенностью у взрослых является более торпидное в сравнении с детьми течение с замедленным ответом на терапию. Более предрасположены к развитию этого заболевания мужчины.

В настоящее время БМИ рассматривается как вариант подоцитопатии, то есть повреждения подоцитов. Полагают, что последнее возникает под влиянием ряда цитокинов и факторов проницаемости (IL-13, кардиотропин-подобный цитокин 1, растворимый рецептор урокиназы подоцитов), продуцируемых Т-лимфоцитами (CD4) вследствие их активации рядом патогенных воздействий, в том

числе инфекций, различных аллергенов, токсинов и лекарственных препаратов [13, 21].

Морфологически при этом свето-оптические признаки повреждения почек отсутствуют, но при электронной микроскопии выявляется диффузное сглаживание (распластывание) малых отростков подоцитов (рис. 1) При иммунофлюоресценции отложения иммуноглобулинов и компонентов системы комплемента отсутствуют или носят неспецифический характер.

Клиническим эквивалентом такого повреждения при наличии, как полагают, определенной генетической предрасположенности, является повышение проницаемости клубочкового фильтра для белка с развитием НС. Последний при БМИ, как правило, не сопровождается артериальной гипертонией и изменениями осадка мочи, хотя в 20% случаев микрогематурия различной степени все же возможна. У детей протеинурия носит селективный характер, у взрослых с мочой могут экскретироваться как альбумин, так и крупномолекулярные сывороточные белки. Содержание компонентов системы комплемента в сыворотке крови – в пределах нормы, за исключением небольшого снижения концентрации C1q. При рецидивах заболевания нередко наблюдается снижение в сыворотке крови концентрации IgG, в то время как уровень IgM может быть умеренно повышенным как во время ремиссии, так при рецидиве НС.

Заболеванию могут сопутствовать аллергические реакции. В ряде случаев развитие БМИ провоцируется иммунизацией или острыми респираторными инфекциями. У части больных специальными методами могут быть обнаружены циркулирующие в крови иммунные комплексы. Сочетание БМИ с атопией ассоциируется с антигеном гистосовместимости HLA-B12, что может указывать на возможную генетически обусловленную предрасположенность к этому заболеванию [4, 14, 67].

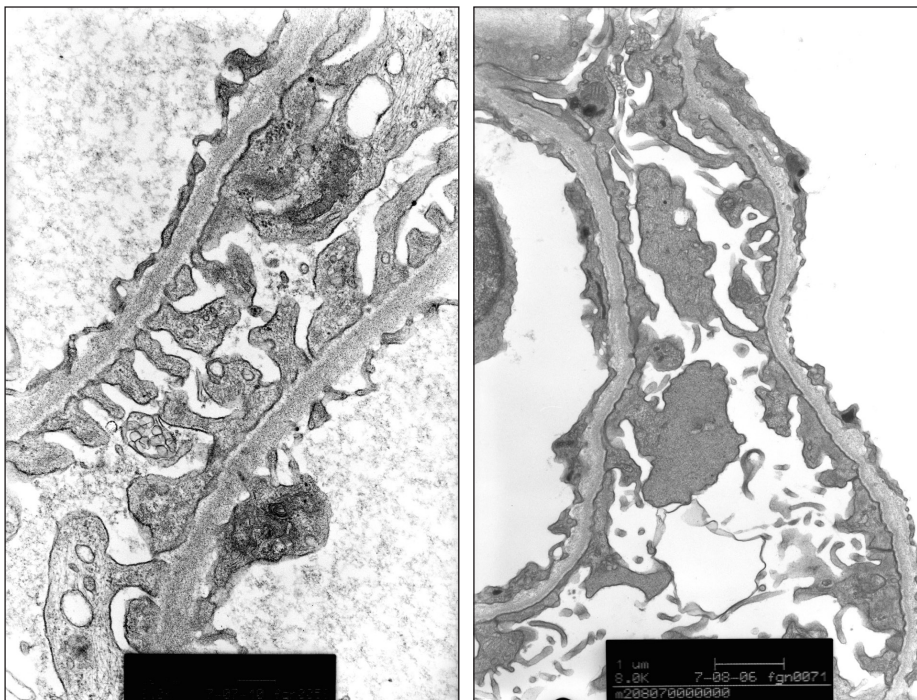
Традиционной терапией БМИ является применение ГКС, которые, по общему признанию, у детей оказывают более полный эффект, чем у взрослых. Показано, что хотя у взрослых под влиянием ГКС частота полных ремиссий достигает 80%, сроки развития ремиссии, однако, существенно превышают таковые у детей, а продолжительность в большинстве случаев оказывается более короткой [109, 174].

Как следствие, в условиях ГКС-терапии рецидивирующее течение БМИ наблюдается более чем у половины взрослых пациентов, причем примерно у 1/3 из них заболевание приобретает часто-рецидивирующий характер, т.е. характеризуется развитием в течение года двух и более рецидивов. При этом наблюдается так называемая ГКС-зависимость, когда под влиянием терапевтической дозы преднизолона быстро развивается полная ремиссия заболевания (ГКС-чувствительность), сменяющаяся, однако, рецидивом НС при снижении дозы и/или попытке

отмены ГКС, что, в свою очередь, диктует необходимость возобновления ГКС-терапии [168, 173].

Отсутствие стойкого терапевтического эффекта ГКС и связанная с этим необходимость их длительного применения чревата высоким риском развития связанных с этим серьезных осложнений, стимулировали поиски альтернативных методов лечения. Стремление добиться стойкой ремиссии БМИ явилось, таким образом, мотивом к применению при этом заболевании цитостатиков, а затем, как упомянуто выше, препаратов ЦсА, очевидным преимуществом которого является отсутствие свойственных неселективным цитостатикам серьезных побочных эффектов.

К настоящему времени получены убедительные



а) ремиссия НС при БМИ

б) распластывание «ножек» подоцита

Рис. 1. Подоцит в норме (а) и при патологии (б)

Исходное увеличение X8000

Электроннограммы предоставлены к.б.н. Повилайтите П.Э.

(зав. отделом экспериментальной патоморфологии, ГБУ РО «ГЛАБ» г. Ростов-на-Дону)



данные, демонстрирующие безопасность и высокую эффективность ЦсА при БМИ как у детей, так и у взрослых. В ряде наблюдательных клинических исследований было показано, что применение ЦсА при БМИ у взрослых способствует развитию ремиссий в 70-90% [120, 175]. Особый интерес в этом отношении представляет 10-летнее проспективное мультицентровое исследование, продолжавшееся с 1986 по 1996 г. и включавшее 82 взрослых пациента с БМИ [123]. Его результаты показали, что применение ЦсА (как правило, в дозе 5 мг/кг/сут) приводит к полной ремиссии НС у 74%, к частичной – у 13% пациентов, не оказывая при таком длительном применении препарата сколь-нибудь значимого отрицательного влияния на функцию почек.

Значительный интерес представляют также исследования, в которых терапевтический эффект ЦсА оценивался в сопоставлении с действием цитостатков и/или ГКС. С этой целью были проведены, хотя и весьма немногочисленные, рандомизированные контролируемые исследования. В одном из них, включавшем 73 взрослых и детей с часто рецидивирующим стероид-зависимым НС, морфологическим субстратом которого была БМИ у 31 и ФСГС у 42 пациентов, препаратом сравнения был циклофосфамид. Соответственно пациенты рандомизировались в 2 группы – получавших ЦсА в течение 9 мес в полной дозе с постепенным снижением далее к 12 мес, или циклофосфамид (в течение 8 нед). Эффект оценивался по числу полных ремиссий к 9 мес и 2 годам наблюдения. К 9 мес оба препарата оказались равно эффективными, и частота ремиссий составляла 74% в группе ЦсА и 64% в группе циклофосфамида, но к 2 годам, однако, в группе ЦсА она снижалась до 25% против 63% в группе ЦсА [136].

Другая серия исследований была посвящена изучению эффективности комбинированного применения ЦсА и ГКС. Matsumoto Н. И соавт. оценили эффект монотерапии ЦсА в сравнении с его комбинацией с ГКС в группе из 36 больных, из которых 26 лечились в дебюте болезни, а 10 – во время рецидивов. Оказалось, что комбинация ЦсА с ГКС позволяла добиться ремиссии в 100% случаев, тогда как в условиях ЦсА-монотерапии (доза 2-3 мг/кг/сут.) – только в 75% случаев [114]. Заслуживает внимания и другое контролируемое исследование, также проведенное в Японии. Оно показало, что частота полных ремиссий при БМИ у взрослых оказывается максимальной, если ЦсА назначается после применения метил-преднизолона в сверхвысоких дозах, причем в условиях такого режима срок наступления ремиссии сокращается почти в 2 раза по сравнению с изолированной ГКС-терапией [115]. С этими данными согласуются и данные А. Eguchi и соавт. (2010) [59], которые провели исследование в группе из 52 взрослых больных с БМИ, получавших в дебюте заболевания комбинацию ЦсА с преднизолоном или только преднизолон. По данным этого исследова-

ния ремиссия также развивалась быстрее при применении комбинации ЦсА с преднизолоном, нежели при ГКС-монотерапии. В течение первых 2 недель лечения в группе больных, получавших ЦсА в сочетании с преднизолоном, наблюдалось более значительное снижение протеинурии, сопровождавшееся более быстрым устранением гипо-диспротеинемии и гиперхолестеринемии.

Обобщение накопленного к настоящему времени опыта лечения БМИ представлено в международных клинических практических рекомендациях KDIGO, опубликованных в 2012 г. [91], согласно которым в качестве препарата первой линии при лечении БМИ у взрослых рассматриваются ГКС, а ингибиторы кальцинейрина, в частности ЦсА, предлагаются как альтернатива ГКС при их непереносимости или противопоказаниях к ГКС-терапии. Одновременно следует признать, что ряд вопросов, связанных с применением ЦсА при этом заболевании, остается нерешенным. Анализ литературы выявляет неоднозначность данных об оптимальных сроках применения, а также оптимальной дозе

ЦсА и тактике его использования при БМИ у взрослых, особенно при ее часто-рецидивирующем течении. Имеются лишь единичные сообщения, причем базирующиеся на немногочисленных группах наблюдения, демонстрирующих успешную тактику лечения при ЦсА-зависимости, которая представляет серьезную проблему при БМИ у взрослых. Наконец, отсутствует единое мнение о месте монотерапии ЦсА при БМИ у взрослых.

### *2.2.3. Применение ЦсА при идиопатическом фокальном сегментарном гломерулосклерозе*

По современным представлениям ФСГС, как и БМИ, является вариантом подоцитопатии, отличающейся более тяжелым течением и прогнозом.

В настоящее время выделяют первичный и вторичный ФСГС, причем последний является не самостоятельным заболеванием, а скорее представляет собой далеко зашедшую стадию различных поражений почек, при которых гломерулосклероз развивается как следствие действия адаптивных механизмов (гиперперфузии и гиперфильтрации) в ответ на абсолютное или относительное уменьшение массы действующих нефронов [15, 37]. Что касается первичного ФСГС, то его разделяют на идиопатический, под которым понимают хронический гломерулонефрит, в основе которого, как полагают, лежит подоцитопатия неустановленной этиологии, и ФСГС, обусловленный либо повреждением подоцитов под действием определенных патогенов, таких как вирусы (ВИЧ, парвовирус) и героин, либо возникающий вследствие мутаций генов, кодирующих подоцитарные белки. При этом обсуждаются наиболее изученные мутации генов нефрина и подоцина, но также мутации и других генов – транс-

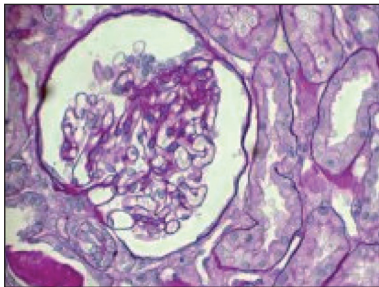


крипционного фактора WT1, альфа-актинина-4 и др. [127, 179].

Частота идиопатического ФСГС в последние десятилетия имеет тенденцию к возрастанию [27], и в настоящее время он относится к числу наиболее частых гломерулярных заболеваний почек по данным нефробиопсий. Особенно часто это заболевание наблюдается у афроамериканцев и латиноамериканцев, имеющих к этому генетическую предрасположенность [5, 23, 107].

Морфологически первичный ФСГС на ранних стадиях, как и БМИ, характеризуется отсутствием заметных структурных изменений на свето-оптическом уровне, отличаясь от БМИ лишь увеличенными размерами клубочков. Электронно-микроскопическая картина при этом, так же, как и при БМИ, проявляется только сглаживанием малых отростков подоцитов. С течением времени, однако, световая микроскопия при ФСГС выявляет расширение мезангия с облитерацией капиллярных петель, сегментарный склероз и сращения капиллярных петель с капсулой Шумлянско-Боумана, а также тубулоинтерстициальный склероз [1, 15, 49] (рис. 2).

Патогенез идиопатического ФСГС до настоящего времени во многом остается неясным. Как и БМИ, он может инициироваться инфекциями, аллергическими либо токсическими воздействиями, приводящими, как полагают,



к дисфункции Т-лимфоцитов (CD4) [11, 13, 48, 82, 138, 146, 150, 167, 189]. Последние, возможно, во взаимодействии с В-лимфоцитами

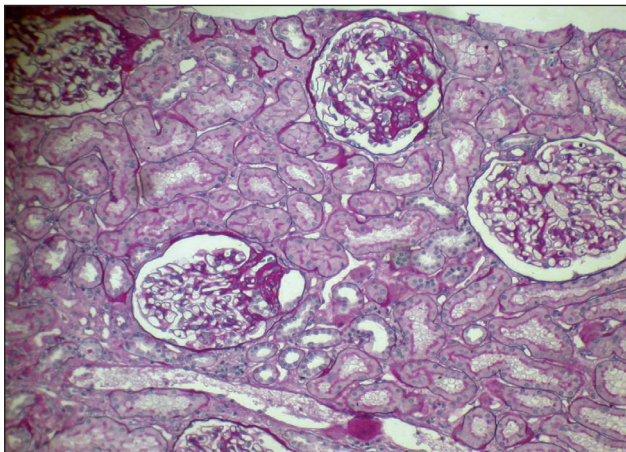


Рис. 2. Тубулоинтерстициальный склероз (ТИС)  
Окрас-гематоксилин-эозин

Снимки д.м.н. Столяревич Е.С.

(профессор кафедры нефрологии ФГАО ФГОУ

Московского Городского Медико-стоматологического Университета  
им. А. И. Евдокимова)

[137] являются источником гиперпродукции цитокинов, повреждающих гломерулярный фильтр, что и приводит к усиленному пассажу через него сывороточных белков. В специальных исследованиях было установлено, что в основе этого феномена лежит повреждение актинового цитоскелета подоцита циркулирующими факторами проницаемости, продуцируемыми Т-лимфоцитами, что морфологически проявляется сглаживанием малых отростков подоцита, а клинически – резким повышением проницаемости клубочкового фильтра для белка и формированием НС [57, 66, 78, 86, 128, 184].

Изучение природы и химической структуры факторов проницаемости показало что у экспериментальных животных их свойствами обладают IL-2, интерлейкин-18 (IL-18), а также VEGF, однако аналогичный эффект при заболевании человека подтвердить не удалось [116]. В последние годы в опытах на крысах получены также данные о возможной роли гемопексина – протеазы, активирующей протеинкиназу В и индуцирующей нефрин-зависимую реорганизацию актинового цитоскелета подоцитов с развитием протеинурии [103]. Но основное внимание в настоящее время привлечено к двум факторам проницаемости: обнаруженному в сыворотке больных с ФСГС растворимому рецептору урокиназы (suPAR), действие которого приводит к активации интегринов и сглаживанию малых отростков подоцитов, и кардиотропин-подобному цитокину-1 (член семейства IL-6), обнаруженному в плазме реципиентов почечного трансплантата при рецидиве ФСГС [152, 178]. Именно с действием этих факторов связывают весьма характерное для ФСГС рецидивирование НС после трансплантации почки [11, 48, 82, 146, 150, 168], а также возможность устранения рецидива при применении плазмафереза или иммуносорбции [121].

Повреждение подоцитов сопровождается активацией процессов апоптоза, чему способствует собственная ФСГС и отличающая его от БМИ гиперпродукция трансформирующего фактора роста-β (TGF-β) [153]. Апоптоз подоцитов приводит к их слущиванию и появлению в моче, что характерно для активной стадии заболевания [82], с оголением базальной мембраны клубочка, способствующим формированию гломерулосклероза [34, 91].

Значительное сходство этиологических факторов, начальных патофизиологических механизмов, а также клинической и морфологической картины БМИ и ранних стадий ФСГС, явились отправной точкой для взгляда на БМИ и ФСГС как на континуум, при котором одинаковые начальные патофизиологические механизмы приводят к повреждениям подоцита, тяжесть и, возможно, характер которых далее, в зависимости от генетических особенностей, различаются. Как следствие, в одних случаях повреждение подоцита реализуется как БМИ, в дру-

гих – как ФСГС, который характеризуется большей резистентностью к терапии и существенно более тяжелым прогнозом [91].

Идиопатический ФСГС клинически проявляется чаще всего в виде НС, иногда в сочетании с артериальной гипертензией и/или (реже) микрогематурией [100], и лишь в меньшинстве случаев при естественном течении заболевания протеинурия может не достигать нефротического уровня [27]. В отличие от БМИ, частота которой значимо преобладает в детском возрасте, ФСГС является самой частой причиной НС у взрослых, составляя 35% (против 10% у детей).

По общему признанию, это заболевание является одним из наиболее прогностически неблагоприятных вариантов хронического ГН, и среди первичных нефропатий, приводящих к терминальной ХПН, его доля составляет 3,3% [95]. Прогноз ФСГС прямо зависит от персистирования НС и существенно улучшается, если заболевание протекает с изолированной умеренной протеинурией. Так, если при отсутствии НС 10-летняя почечная выживаемость превышает 80%, то в случаях персистирования НС она к тому же сроку снижается до 30%, причем у половины больных в течение 6-8 лет болезни развивается терминальная ХПН, и скорость прогрессирования тесно коррелирует с уровнем экскреции белка [33, 158, 171].

Приведенные данные, а именно прямая связь между тяжестью протеинурии и прогнозом идиопатического ФСГС определяют задачи и мишени терапии этого заболевания, каковыми являются устранение протеинурии или ее уменьшение до уровня, не достигающего нефротического, что означает соответственно полную или частичную ремиссию заболевания. Эта проблема, однако, до настоящего времени все еще далека от своего решения.

Традиционным видом терапии ФСГС являются ГКС, которые, однако, до середины 1980-х годов признавались малоэффективными. Позднее выяснилось, что наблюдавшаяся на ранних этапах ГКС-резистентность в значительной степени связана с недостаточной длительностью терапии и низкими дозами ГКС [91]. Более продолжительное лечение с использованием более высоких доз ГКС способствовало улучшению результатов терапии ФСГС, так что при лечении преднизолоном в дозах 0,5-1,5 мг/кг веса в течение 4 и более месяцев частота ремиссий заболевания достигла 50-75% [50, 96, 143].

В то же время высокая вероятность серьезных побочных эффектов многомесячного применения ГКС стимулировала разработку альтернативных режимов терапии ФСГС, исторически первым из которых была комбинация ГКС с цитостатиками. Это способствовало дальнейшему прогрессу в лечении ФСГС, и цитостатики до настоящего времени остаются среди препаратов, рекомендуемых для лечения этого заболевания, особенно при его часто-рециди-

вирующем варианте течения [91, 143]. Тем не менее, применение этих препаратов, как и ГКС, также имеет свои ограничения в связи с их серьезными побочными эффектами.

В связи с этим альтернативой лечения ФСГС, начиная с 90-х годов, стало применение ЦсА как в комбинации с ГКС, так и в качестве монотерапии. Уже первый опыт его использования дал весьма обнадеживающие результаты. В разнообразных наблюдательных неконтролируемых и контролируемых ретро- и проспективных клинических исследованиях, в том числе в двух рандомизированных исследованиях с высоким уровнем доказательности, было продемонстрировано, что ЦсА в дозе 3-5 мг/кг/сут., обеспечивающей его уровень в крови в пределах 100-120 нг/мл в пробе крови натощак (C0) (600-900 нг/мл через 2 часа после приема препарата – C2), может способствовать развитию ремиссии при прогностически наиболее неблагоприятном ГКС-резистентном варианте ФСГС. При этом эффект констатирован как у детей, так и у взрослых, лечение которых нередко оказывается особенно затруднительным [10, 12, 42, 60, 88, 105, 124, 135, 148]. Следует отметить, однако, что наблюдательные исследования продемонстрировали значительную вариабельность частоты ремиссий в условиях применения ЦсА – в диапазоне от 10-15 до 75%, что может быть связано как с методическими особенностями исследований, так и с отсутствием рандомизации и соответственно – с различиями в составе леченых пациентов, а также в характере применявшейся одновременно с ЦсА сопутствующей терапии. Тем не менее, результаты этих исследований с убедительно показали, что достижение ремиссии ФСГС под влиянием ЦсА требует его длительного, не менее чем 4-6-месячного применения. Стало очевидным также, что отмена препарата чревата высокой вероятностью рецидива заболевания.

Эти, как и ряд других вопросов, стали далее предметом специальных рандомизированных клинических исследований. Одно из наиболее значимых (рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование) было выполнено Северо-Американской группой по изучению НС и включало 49 взрослых с ГКС-резистентным ФСГС. Больные рандомизировались в две группы – получавших ЦсА в комбинации с низкими дозами преднизолона, или леченных преднизолоном в сочетании с плацебо. К 26 неделе лечения у 70% получавших ЦсА были достигнуты частичная или полная ремиссия против 4% в контрольной группе ( $p < 0,001$ ). Однако на 52 неделе наблюдения и лечения у 40% ответивших на лечение развивались рецидивы, а к 78 неделе их число достигло 60%. Тем не менее, в целом лечение ЦсА способствовало торможению прогрессирования заболевания, о чем свидетельствовал тот факт, что в среднем через 200 недель функция почек у получавших ЦсА оказалась лучше, так что снижение

скорости клубочковой фильтрации на 50% от исходной величины наблюдалось лишь у 25% из них, тогда как в группе лечившихся преднизолоном + плацебо такое снижение констатируется почти в 2 раза чаще (52%,  $p < 0,05$ ) [46]. Таким образом, это исследование, с одной стороны, подтвердило бесспорную высокую эффективность ЦсА при ГКС-резистентном ФСГС у взрослых, а с другой стороны, продемонстрировало и краткосрочность этого эффекта, обосновав тем самым необходимость длительной ЦсА-терапии при данном заболевании.

В ряде клинических исследований изучался вопрос о целесообразности сочетания ЦсА с ГКС либо с цитостатиками. В одном из них, продолжавшемся в течение 5 лет и включавшем 51 больного с ФСГС, было установлено, что лечение ЦсА в комбинации с преднизолоном эффективнее изолированной ГКС-терапии, и сопоставимо по результативности с лечением комбинацией ГКС с азатиоприном [77]. Значительный интерес в этом отношении представляет также исследование, выполненное под эгидой Рабочей группы по педиатрической нефрологии в Германии. В этом исследовании у детей с впервые выявленным ГКС-резистентным НС, обусловленным БМИ, ФСГС или мезангиопролиферативным гломерулонефритом, была оценена эффективность и безопасность ЦсА (150 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела, целевой С<sub>0</sub> 120-180 нг/мл) в сопоставлении с ежемесячным болюсным внутривенным введением циклофосфида (ЦФ) в дозе 500 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела. Все пациенты при этом получали преднизолон в альтернирующем режиме. К концу 12-й недели лечения у 60 % больных, получавших ЦсА, и только у 17% леченных ЦФ были достигнуты полная или частичная ремиссия ( $p < 0,05$ ). К завершению 24-й недели лечения число полных ремиссий в группе получавших ЦсА составило 13% против 5% у леченных ЦФ. Частота частичных ремиссий в этих группах составила соответственно 46% и 11%, ( $p < 0,05$ ). Частота нежелательных явлений в обеих группах оказалась сопоставимой. Полученные данные, таким образом, позволили авторам заключить, что ЦсА, применяемый для инициальной терапии ГКС-резистентного НС у детей, по эффективности превосходит сверхвысокие дозы ЦФ [134].

Другие исследования подтвердили, что сочетание ЦсА с преднизолоном повышает частоту ремиссий при ГКС-резистентном ФСГС до 70 и более %, причем как у детей, так и у взрослых [36, 87, 110, 163, 177]. Более того, было продемонстрировано, что независимо от возраста включение в протокол лечения многократных внутривенных инфузий метилпреднизолона в сверхвысоких дозах еще более улучшает прогноз ФСГС [80, 169]. Так, по данным отечественных исследований, применение ЦсА в сочетании с ГКС способствует достижению ремиссий через год от начала лечения у 72% детей с ФСГС [8, 9].

Таким образом, анализ литературы показывает, что в настоящее время при лечении ФСГС подавляющее большинство авторов отдает предпочтение применению ЦсА в комбинации с ГКС, причем назначение ГКС рассматривается как инициальная терапия с последующим присоединением ЦсА, необходимого, по общему признанию, при ГКС-резистентности. Что касается монотерапии ЦсА, то этот вопрос менее изучен, и ее применение в основном ограничивается случаями непереносимости или наличием противопоказаний к ГКС-терапии. Число ремиссий при изолированном использовании ЦсА, по данным ряда авторов, не превышает 50% [124, 160].

Анализ литературы по вопросу использования ЦсА при лечении ФСГС выявляет единодушное мнение о необходимости длительного, в течение многих месяцев и даже нескольких лет применения ЦсА при лечении ФСГС. В связи с этим, учитывая свойственный этому препарату хронический нефротоксический эффект, заслуживает специального внимания вопрос о безопасности многомесячной терапии ЦсА. Хороший эффект и переносимость препарата при длительности лечения более 3-х лет (максимально до 4-х лет) были продемонстрированы многими авторами [39, 62, 71, 117]. Однако специальному изучению структурных изменений в почках, возникающих вследствие длительного действия ЦсА, посвящены лишь единичные исследования. Так T.N. Ittel et al. (1995) [88, 157] изучили возможный эффект лечения ЦсА в среднем в течение 32 мес у 22 больных с НС, обусловленным БМИ или ФСГС, на основании динамики почечной функции и данных повторных биопсий почек. Только у 2 больных с ФСГС было отмечено снижение скорости клубочковой фильтрации, что, однако, было объяснено прогрессированием заболевания. И лишь у 4 пациентов были выявлены умеренные, не потребовавшие отмены препарата и не оказавшие влияния на уровень креатинина, морфологические признаки действия ЦсА (ЦсА токсичность). В проспективном мультицентровом исследовании Японской группы по болезням почек через 12-24 мес терапии ЦсА у 26 из 35 пациентов с ГКС-резистентным НС была выполнена повторная биопсия, и только у одного из них были отмечены признаки токсичности ЦсА [80].

С целью уменьшения вероятности нефротоксического действия ЦсА принимались попытки изменения режима его приема. F.M. Rasche и соавт (2007) [140] проанализировали эффективность одно- и двух-кратного в течение суток приема ЦсА у 25 взрослых с НС. В наблюдениях этих авторов однократный прием ЦсА сопровождался достоверным снижением его суммарной суточной дозы при сопоставимом уровне функции почек. По мнению авторов, оптимизация режима приема ЦсА с уменьшением его суммарной дозы позволяет сохранить эффективность препарата и снизить риск побоч-



ных эффектов. Однако эта точка зрения не нашла своего дальнейшего развития.

В завершение следует сказать, что анализ клинических исследований, предоставленный в базе данных Cochrane, свидетельствует о том, что применение ЦсА является одним из наиболее эффективных подходов к лечению ФСГС у взрослых [35].

В то же время следует отметить, что ряд вопросов, связанных с ЦсА-терапией ФСГС у взрослых, все еще требуют выяснения. Это относится, прежде всего, к оценке эффективности и разработке оптимальных тактики и режима применения ЦсА в качестве монотерапии. Противоречивы также представления о сроках начала и длительности его применения при разных вариантах течения ФСГС. В частности, если мнение о показаниях к назначению ЦсА при ГКС-резистентности практически единодушно, то отсутствует четкое представление о режиме его применения и сроках отмены как при ГКС-резистентности в случаях отсутствия эффекта, так и ГКС-чувствительности в случаях часто рецидивирующего течения.

### Заключение

В настоящее время применение ЦсА является признанным методом лечения нефротических вариантов ГН, в основе которых лежит повреждение подоцитов. Этот препарат занял прочное место в лечении БМИ и ФСГС, при которых он используется в комбинации с кортикостероидами и рекомендуется, главным образом, при ГКС-рефрактерности либо при непереносимости или наличии противопоказаний к ГКС. Кроме того, применение ЦсА предлагается для поддержания ремиссии НС, достигнутой ГКС-терапией, а также для профилактики и/или лечения рецидивов заболевания. [36, 87, 110, 163].

В то же время, ЦсА-монотерапия распространена существенно меньше и применяется лишь при невозможности назначения ГКС, что нередко наблюдается при поражениях почек у взрослых. В то же время, данные об эффективности ЦсА-монотерапии в сравнении с лечением им в комбинации с ГКС содержатся лишь в единичных сообщениях и требуют отдельного изучения. Точно так же в настоящее время отсутствуют четкие представления о режиме и оптимальных сроках лечения ЦсА разных вариантов течения как БМИ, так и ФСГС. Эти вопросы являются предметом дальнейшего исследования.

*Никто из авторов не имеет конфликта интересов.*

### Литература

1. Батюшин М.М., Повилайтите П.Э. «Клиническая нефрология». Руководство. Элиста. «Джангар», 2009. 682 с.
2. Бикбов Б.Т., Тамплина Н.А. Заместительная терапия больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998-2011 гг. (Отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии. Часть первая). Нефрология и диализ. 2014. 16(1): 11-127.
3. Бобкова И.И., Чеботарева Н.В., Еськова О.А., Козловская А.В. Экскреция с мочой маркеров подоцитарной дисфункции у больных хроническим гломерулонефритом. Нефрология и диализ. 2013. 15(4): 263-268.
4. Детская нефрология. Под редакцией Э. Лоймана, А.Н. Цыгина, А.А. Саркисяна. М.: Литтерра, 2010. 416 с.
5. Захарова Е.В., Бирюкова А.С. Роль циклоспорина в лечении идиопатического гломерулонефрита и волчаночного нефрита. Нефрология и диализ. 2010. 12(2): 126-141.
6. Иммуносупрессия при трансплантации солидных органов. Под ред. С.В. Готье. М.: Тверь. ООО Изд-во Триада, 2011. 472 с.
7. Козловская А.В. Хронический гломерулонефрит: аргументы в пользу применения циклоспорина. Клиническая нефрология. 2010. 3: 56-61.
8. Комарова О.В., Матвеева М.В., Цыгин А.Н., Леонова А.В., Тимофеева А.Г. Эффективность и безопасность пролонгированной терапии циклоспорином детей с фокально-сегментарным гломерулосклерозом. Вопросы современной педиатрии. 2010. 9(4): 155-159.
9. Комарова О.В., Цыгин А.Н., Леонова А.В. и др. Терапия циклоспорином А у детей с фокально-сегментарным гломерулосклерозом. Вопросы современной педиатрии. 2009. 8(5): 93-97.
10. Краснова Т.Н., Тареева И.Е., Шилов Е.М. и др. Сандиммун в лечении хронического гломерулонефрита с нефротическим синдромом. Тер арх. 1995. 69(6): 21-23.
11. Мейл Д. Иммунология. Пер.с англ. М: Логосфера, 2007. 568 с.
12. Мухин Н.А., Тареева И.Е., Краснова Т.Н. и др. Лечение нефротической формы хронического гломерулонефрита сандиммуном (циклоспорином А). Тер арх. 1995. 67(8): 13-15.
13. Нефрология: Руководство для врачей. Под редакцией И.Е. Тареевой, М.: Медицина, 2000. 688 с.
14. Нефрология. Национальное руководство. Под ред. Н.А. Мухина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 716 с.
15. Нефрология. Учебное пособие для послевузовского образования. Под ред. Е.М. Шилова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 712 с.
16. Очерки клинической трансплантологии. Под ред. С.В. Готье. Изд. Триада, 2009. 360 с.
17. Руководство по трансплантации почки. Под ред. Габриель М. Данович. Пер. с англ., под ред. Я.Г. Мойсюка. Изд. 3-е. Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2004. 472 с.
18. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Неворотин А.П. и др. Гипергомоцистемия усугубляет повреждения нефрона при экспериментальной хронической почечной недостаточности. Нефрология. 2005. 9(4): 67-74.
19. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Неворотин А.П. и др. Гомоцистеин вызывает повреждения не только клубочкового, но и канальцевого отдела нефрона. Нефрология. 2005. 9(3): 81-87.

20. Чеботарева Н.В., Непринцева Н.В., Еськова О.А. и др. Определение уровня в моче маркеров повреждения и факторов самозащиты подоцитов у больных хроническим гломерулонефритом. Клиническая нефрология. 2013. 4: 33-37.
21. Чеботарева Н.В., Бобкова И.Н., Козловская Л.В., Цопанова З.Г. Оценка дисфункции подоцитов по степени нефринурии при протеинурических формах хронического гломерулонефрита. Тер. Архив. 2011. 6: 18-23.
22. Abe K., Miyazaki M, Kiji T. et al. Enhanced expression of complement C5a receptor mRNA in human diseased kidney assessed by in situ hybridization. *Kidney Int.* 2001. 60 (1): 137-146.
23. Alexopoulos E, Papagianni A, Tsamelashvili M et al. Induction and long-term treatment with cyclosporine in membranous nephropathy with the nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 2006. 21 (11): 3127-3132.
24. Appel GB, Cook HT, Hageman G, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis type II (dense deposit disease): an update. *J Am Soc Nephrol.* 2005. 16: 1392-1403.
25. Asanuma K, Yanagida A, Asanuma E, Faul C et al. Synaptopodin orchestrates actin organization and cell motility via regulation of RhoA signalling. *Nat Cell Biol.* 2006. 8(5): 485-491.
26. Asanuma K, Kim K, Oh J et al. Synaptopodin regulates the actin-bundling activity of alpha-actinin in an isoform-specific manner. *J Clin Invest.* 2005. 115 (5): 1188-1198.
27. Austin HA, Illei GG, Braun MJ. et al. Randomized controlled trial of prednisone, cyclophosphamide, and cyclosporine in lupus membranous nephropathy. *J. Am Soc Nephrol.* 2009. 20(4): 901-911.
28. Banas MC, Banas B, Hudkins KL et al. TLR4 links podocytes with the innate immune system to mediate glomerular injury. *J Am Soc Nephrol.* 2008. 19(4): 704-713.
29. Baran D, Vendeville B., Vial M.C et al. Effect of cyclosporine A on mercury-induced autoimmune glomerulonephritis in the Brown Norway rat. *Clin. Nephrol.* 1986. 25 (Suppl 1): S175-S180.
30. Barisoni L, Schnaper HW, Kopp JB. A proposed taxonomy for the podocytopathies: a reassessment of the primary nephrotic diseases. *J Am Soc Nephrol.* 2007. 2(3): 529-542.
31. Beck LH Jr, Boneio RG, Lmbeau G. et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Eng J Med.* 2009. 361(1): 11-21.
32. Bensman A, Naudet P. Non-immunologic mechanisms of calcineurin inhibitors explain its antiproteinuric effects in genetic glomerulopathies. *Pediatr Nephrol.* 2010. 25(7): 1197-1199.
33. Bram RJ, Hung DT, Martin PK et al. Identification of the immunophilins capable of mediating inhibition of signal transduction by cyclosporin A and FK506: roles of calcineurin binding and cellular location. *Mol Cell Biol.* 1993. 13(8): 4760-4769.
34. Braun N, Schmützler F, Lange C et al. Immunosuppressive treatment for focal segmental glomerulosclerosis in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008. 16(3): CD003233.
35. Braun N., Schmützler F, Lange C et al. Immunosuppressive treatment for focal segmental glomerulosclerosis in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008(3): CD003233.
36. Braun W, Kallen J, Mikol V et al. Three-dimensional structure and actions of immunosuppressants and their immunophilins. *FASEB J.* 1995. 9(1): 63-72.
37. Brenner B.M. Remission of renal disease: recounting the challenge, acquiring the goal. *J Clin Invest.* 2002. Dec. 110(12): 1753-8.
38. Bright R. Reports of medical cases, selected with a view of illustrating the symptoms and cure of diseases by a reference to morbid anatomy. London, 1827.
39. Burgess E. Management of focal segmental glomerulosclerosis: evidence-based recommendation. *Kidney Int. Suppl.* 1999. 70: 26-32.
40. Calne R.Y., White D.J.G., Thiru S. et al. Cyclosporin A in patients receiving renal allografts from cadaver donors. *Lancet.* 1978. 2: 1323-1327.
41. Calne R.Y, Rolles K, White D.J. et al. Cyclosporin A initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs: 32 kidneys, 2 pancreases, and 2 livers. *Lancet.* 1979. 2(8151): 1033-1036.
42. Cameron J.S. Focal segmental glomerulosclerosis in adults. *Nephrol.Dial.Transplant.* 2003. 18(Suppl. 6): vi45-vi51.
43. Carraro M, Caridi G, Bruschi M et al. Serum glomerular permeability activity in patient with podocin mutations (NPHS2) and steroid-resistant nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2002. 13(7): 1946-1952.
44. Castellino F, Heuser J, Marchetti S. et al. Glucocorticosteroid stabilisation of actin filaments: a possible mechanism for inhibition of corticotropin release. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992. 89(9): 3775-3779.
45. Cattran D, Neogi T, Sharma R et al. Serial estimates of serum permeability activity and clinical correlates in patient with native kidney focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol.* 2003. 14(2): 448-453.
46. Cattran D.C., Appel G.B., Herbert L.A et al. A randomized trial of cyclosporine in patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. North America Nephrotic Syndrome Study Group. *Kidney Int.* 1999. 56 (6): 2220-2226.
47. Cattran D.C, Alexopoulos E, Heering P et al. Cyclosporin in idiopathic glomerular disease associated with the nephrotic syndrome: workshop recommendations. *Kidney Int.* 2007. 72(12): 1429-1447.
48. Cattran D.C, Appel G.B, Herbert LA et al. A randomized trial of cyclosporine in patient with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. North America Nephrotic Syndrome Study Group. *Kidney Int.* 1999. 56 (6): 2220-2226.
49. Cattran DC, Appel GB, Herbert LA et al. Cyclosporine in patients with steroid-resistant membranous nephropathy: a randomized trial. *Kidney Int.* 2001. 59(4): 1484-1490.
50. Cattran DC., Rao P. Long-term outcome in children and adults with classic focal segmental glomerulosclerosis. *Am. J Kidney Dis.* 1998. 32: 72-79.
51. Charbit M, Gubler MC, Dechaux M et al. Cyclosporin therapy in patient with Alport syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2007. 22(1): 57-63.
52. Chuang PY, He JC. Signaling in regulation of podocyte phenotypes. *Nephron Physiol* 2009. 111(2): 9-15.
53. Clardy J. The chemistry of signal transduction. *Proc Natl Acad Sci. USA* 1995. 92 (1): 56-61.
54. Couser WG, Nangaku M. Cellular and molecular biology

- of membranous nephropathy. *J Nephrol*. 2006. 19(6): 699-705.
55. *Craham RC Jr, Karnovsky MJ*. Glomerular permeability. Ultrastructural cytochemical studies using peroxidases as protein tracers. *J Exp Med*. 1966. 124(6): 1123-1134.
56. *D'Agati VD*. Podocyte injury in focal segmental glomerulosclerosis: Lessons from animal models (a play in five acts). *Kidney Int*. 2008. 73(4): 399-406.
57. *Doleris L.M., Hill G.S., Chedin P.et al*. Focal segmental glomerulosclerosis associated with mitochondrial cytopathy. *Kidney Int*. 2000. Vol. 58: 1851-1558.
58. *Doublier S, Ruotsalainen V, Ahvidio G et al*. Nephrin redistribution on podocytes in a potential mechanism for proteinuria in patients with primary acquired nephrotic syndrome. *Am J Pathol*. 2001. 158 (5): 1723-1731.
59. *Eguchi A., Takei T., Yoshida T. et al*. Combined cyclosporine and prednisolone therapy in adult patients with the first relapse of minimal change nephrotic syndrome. *Nephrol.Dial. Transplant*. 2010. 5(1): 124-129.
60. *Ehrich J.H., Pape L., Schiffer M*. Corticosteroid-resistant nephrotic syndrome with focal and segmental glomerulosclerosis: an update of treatment options in children. *Paediatr.Drugs*. 2008. 10(1): 9-22.
61. *Ehrich JH, Geerlings C, Zivicnjak M et al*. Steroid-resistant idiopathic childhood nephrosis: overdiagnosed and undertreated. *Nephrol Dial Transplant*. 2007. 22 (8): 2183-2193.
62. *El-Husseini A., El-Basouy F., Mahmoud I.et al*. Long-term effects of cyclosporine in children with idiopathic nephrotic syndrome: a single-centre experience. *Nephrol.Dial. Transplantant*. 2005. 20(11): 2433-2438.
63. ERA-EDTA Registry: ERA-EDTA Registry 2011 Annual Report. Academic Medical Center, Amsterdam, The Netherlands, 2013. 131 p.
64. *Farguhar MG, Palade GE*. Glomerular permeability. II. Ferritin transfer across the glomerular capillary wall in nephrotic rats. *J Exp Med*. 1961. 114: 699-716.
65. *Faul C, Asanuma K, Yanagida -Asanuma E. et al*. Actin up: regulation of podocyte structure and function by components of the actin cytoskeleton. *Trends Cell Biol*. 2007. 17(9): 428-437.
66. *Faul C, Donnell M, Merscher-Gomez S et al*. The actin cytoskeleton of kidney podocytes is a direct target of the antiproteinuric effect of cyclosporine. *A.Nat Med*. 2008. 14(9): 931-938.
67. *Feehally J, Flogge J., Johnson R*. Comprehensive Clinical Nephrology 3rd Edition Elsevier, 2007. P. 181-208.
68. *Filler G*. How should microemulsified cyclosporine A (Neoral) therapy in nephritic syndrome be monitored? *Nephrol. Dial.Transplant*. 2005. 20: 1032-1034.
69. *Fioretto P, Mauer M*. Histopathology of diabetic nephropathy. *Semin Nephrol*. 2007. 27(2): 195-207.
70. *Fogo AB*. Glomerular hypertension, abnormal glomerular growth, and progression of renal diseases. *Kidney Int Suppl*. 2000. 75: S15-21.
71. *Frassinetti Castelo Branco Camurca Fernandes P., Bezerra Da Silva G.Jr.,De Sousa Barros F.A.et al*. Treatment of steroid-resistant nephrotic syndrome with cyclosporine: study of 17cases and literature review. *J.Nephrol*. 2005. 18(6): 711-720.
72. *Fruman DA, Burakoff SJ, Bierer BE*. Immunophilins in protein folding and immunosuppressant. *FASEBJ*. 1994. 8(6): 391-400.
73. *Galat A, Bua J*. Molecular aspects of cyclophilins mediating therapeutic actions of their ligands. *Cell Mol Life Sci*. 2010. 67(20): 3467-3488.
74. *Gallay PA*. Cyclosporin inhibitors. *Clin Liver Dis*. 2009. 13(3): 403-417.
75. *Gellerman J, Stefanidis CJ, Mitsioni A et al*. Successful treatment of steroid-resistant nephrotic syndrome associated with WT1 mutations. *Pediatr Nephrol*. 2010. 25(7): 1285-1289.
76. *Glasscock RJ*. Human idiopathic membranous nephropathy – a mystery solved? *N Eng J Med*. 2009. 361 (1): 81-83.
77. *Goumenos D.S., Tsagalis G., El Nahas A.M. et al*. Immunosuppressive treatment of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis: a five-year follow-up study. *Nephron.Clin. Pract*. 2006. 104(2): c 75-82.
78. *Goumenos DS, Katopodis KP, Passadakis P et al*. Corticosteroids and cyclosporin A in idiopathic membranous nephropathy: higher remission rates of nephrotic syndrome and less adverse reactions than after traditional treatment with cytotoxic drugs. *Am J Nephrol* 2007. 27(3): 226-231.
79. *Gunn H.C., Ryffel B*. Glomerulonephritis in NZB/W mice: therapeutic effect of cyclosporine. *Clin. Nephrol*. 1986. 25 (Suppl 1): S189-S192.
80. *Hamasaki Y., Yoshikawa N., Hattori S.et al*. Cyclosporine and steroid therapy in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol*. 2009. 24(11): 2177-2185.
81. *Hara M., Yanagihara T., Kihara I*. Urinary podocytes in primary focal segmental glomerulosclerosis. *Nephron*. 2001. Nov. 89(3): 342-7.
82. *Hartleben B, Godel M, Meyer -Schwesinger C. et al* Autophagy influences glomerular disease susceptibility and maintains podocyte homeostasis in aging mice. *J Clin Invest* 2010. 120(4): 1084-1096.
83. *Harvey SJ, Jarad G, Cunninham J et al*. Disruption of glomerular basement membrane charge through podocytespecific mutation of agrin does not alter glomerular permselectivity. *Am J Pathol*. 2007. 171(1): 139-152.
84. *Heidet L, Bongers EM, Sib M et al*. In vivo expression of putative LMX1B targets in nail-patella syndrome kidneys. *Am J Pathol*. 2003. 163 (1): 145-155.
85. *Hen JC, Husian M, Sunamoto M et al*. Nef stimulates proliferation of glomerular podocytes through activation of Src-dependent Stst3 and MARK1, 2 pathways. *J Clin Invest*. 2004. 114(5): 643-651.
86. *Hotta O., Inoue C.N., Miyabayashi S. et al*. Clinical and pathologic features of focal segmental glomerulosclerosis with mitochondrial tRNA<sup>Leu</sup>(UUR) gene mutation. *Kidney Int*. 2001. Vol. 59: 1236-1243.
87. *Ina K, Kitamura H, Tatsukawa S et al*. Glomerular podocyte endocytosis of the diabetic rat. *J Electron Microsc (Tokio)* 2002. 51 (4): 275-279.
88. *Ittel T.H.,Clasen W., Fuhs M.et al*. Long-term cyclosporine A treatment in adults with minimal change nephrotic syndrome of focal segmental glomerulosclerosis. *Clin.Nephrol*. 1995. 44(3): 156-162.
89. *Jain KK*. Challenges of drug discovery for personalized medicine. *Curr Opin Mol Ther*. 2006. 8 (6): 487-492.
90. *Kanwar YS, Linker A, Farquhar MG*. Increased perme-



- ability of the glomerular basement membrane to ferritin after removal of glycosaminoglycans (heparan sulfate) by enzyme digestion. *J Cell Biol.* 1980. 86(2): 688-693.
91. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney International Suppl.* 2/issue 2/June 2012.<http://www.kidney-international.org>
92. *Kestila M, Lenkkeri U, Munnika M et al.* Positionally cloned gene for a novel glomerular protein-nephrin is mutated in congenital nephrotic syndrome. *Mol Cell.* 1998. 1(4): 575-582.
93. *Kim YH, Goyal M, Kurnit D et al.* Podocyte depletion and glomerulosclerosis have a direct relationship in the PAN-treated rat. *Kidney Int.* 2001. 60(3): 957-968.
94. *Kiomasu T, Snibata M, Kurosu H et al.* Cyclosporin A treatment for membranoproliferative glomerulonephritis type II. *Nephron* 2002. 91 (3):509-511.
95. *Kitayakara C., Eggers P., Kopp J.B.* Twenty one-year trend in ESRDS due to focal segmental glomerulosclerosis in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2004. 44: 815-825.
96. *Korbet SM, Schwartz MM, Lewis E.J.* Primary focal segmental glomerulosclerosis. clinical course and response to therapy. *Am. J Kidney Dis.* 1994. 23: 773-783.
97. *Korgaonar SN, Feng X, Ross MD et al.* HIV-1 up regulates VEGF in podocytes. *J AM Soc Nephrol.* 2008. 19(5): 877-883.
98. *Koukouritaki SB, Lianos EA.* Glucocorticoid achieve effect on human mesangial cell cytoskeleton proteins. *J Lab Clin Med.* 1999. 133(4): 378-383.
99. *Kretzler M.* Role of podocytes in focal sclerosis: defining the point of no return. *J Am Soc Nephrol.* 2005. 16(10): 2830-2832.
100. *Kriz W, Hackenthal E, Nobiling R et al.* A role for podocytes to counteract capillary wall distention. *Kidney Int.* 1994. 45(2): 369-376.
101. *Kriz W.* Podocyte is the major culprit accounting for the progression of chronic renal disease. *Microsc Res Tech.* 2002. 57(4): 189-195.
102. *Lai KN, Leung JC, Chan LY et al.* Podocyte injury induced by mesangial -derived cytokines in Ig A nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2009. 24(1): 62-72.
103. *Lennon R., Singh A., Welsh GI, et al.* Hemopexin induces nephrin-dependent reorganization of the actin cytoskeleton in podocytes. *J Am Soc Nephrol.* 2008. 19: 2140 – 2149.
104. *Li Y, Kang Ys, Dai C et al.* Epithelial-to-mesenchymal transition is a potential pathway leading to podocyte dysfunction and proteinuria. *Am J Pathol.* 2008. 172 (2): 299-308.
105. *Liberman K.V., Tejani A.* A randomized double-blind placebo-controlled trial of cyclosporine in steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis in children. *J.Am.Soc.Nephrol.* 1996. 7(1): 56-63.
106. *Liu J., Farmer J.D., Lane W.S. et al.* Calcineurin is a common target of cyclophilin-cyclosporin A and FKBP-FK506 complex. *Cell.* 1991. 66(4): 807-815.
107. *Li H, Zhang L, Rao A, Harrison SC, Hogan PG.* Structure of calcineurin in complex with PVIVIT peptide: portrait of a low affinity signalling interaction. *J Mol Biol.* 2007. 369: 1296-1306.
108. *Lu TC, He JC, Klotman PE.* Podocytes in HIV-associated nephropathy. *Nephron Clin Pract.* 2007. 106 (2): 67-71.
109. *Mak S.K., Short C.D., Mallick N.P.* Long-term outcome of adult-onset minimal change nephropathy. *Nephrol.Dial. Transplant.* 1996. 11: 2192-2230.
110. *Malina M, Cineke O, Janda J et al.* Partial remission with cyclosporine A in a patient with nephrotic syndrome due to NPHS2 mutation. *Pediatr Nephrol.* 2009. 24(10): 2051-2053.
111. *Massella L, Muda AO, Legato A et al.* Cyclosporine A treatment in patient with Alport syndrome: a single-center experience. *Pediatr Nephrol.* 2010. 25 (7): 1269-1275.
112. *Matheison PW.* Podocyte actin in health, disease and treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2010. 25(6): 1772-1773.
113. *Matheison PW.* Proteinuria and immunity – an overstated relationship? *N Engl J Med.* 2008. 359(23): 2492-2494.
114. *Matsumoto H., Nakao T., Okado T et al.* Initial remission-inducing effect of very low-dose cyclosporine monotherapy for minimal-change nephrotic syndrome in Japanese adults. *Clin.Nephrol.* 2001. 55: 143-148.
115. *Matsumoto H., Nakao T., Okado T et al.* Favorable outcome of low-dose cyclosporine after pulse methylprednisolone in Japanese adult minimal-change nephrotic syndrome. *Intern. Med.* 2004. 43(8): 668-673.
116. *McCarthy ET., Sharma M., Savim VJ.* Circulating permeability factors in idiopathic nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc* 2019. 5: 2115 – 2122.
117. *Meyrier A., Noel L.H., Auriche P., Callard P.* Long-term renal tolerance of cyclosporine A treatment in adult idiopathic nephrotic syndrome Collaborative Group of the Society de Nephrologie. *Kidney Int.* 1994. 45(5): 1446-1456.
118. *Meyer TW, Bennet PH, Nelson RG.* Podocyte number predicts long-term urinary albumin excretion in Pima Indians with Type II diabetes and microalbuminuria. *Diabetologia* 1999. 42(11): 1341-1344.
119. *Meyrier A.* Antiproteinuric and immunological effects of cyclosporine A in the treatment of glomerular diseases. *Nephrol Dial Transplant.* 1992. 7 Suppl 1: 80-84.
120. *Meyrier A., Condamin M.C., Broneer D.* Treatment of adult idiopathic nephrotic syndrome with cyclosporine A minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis. Collaborative Group of Societe de Nephrology. *Clin Nephrol.* 1991. 35(Suppl 1): S37-S42.
121. *Meyrier A.* An update on the treatment options for focal segmental glomerulosclerosis. *Expert Opin Pharmacother.* 2009 Mar. 10(4): 615-28.
122. *Meyrier AY.* Treatment of focal segmental glomerulosclerosis with immunophilin modulation: when did we stop thinking about pathogenesis? *Kidney Int.* 2009. 76 (5): 487-491.
123. *Meyrier A.* Treatment of idiopathic nephrosis by immunophilin modulation. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003. 18 (Suppl. 6): vi79-vi86.
124. *Meyrier A., Simon P., Perret G., Condamin-Meyrier M.C.* Remission of idiopathic nephrotic syndrome after treatment with cyclosporine. *Ann.Br.Med J.* 1986. 292: 789-792.
125. *Meyrier A., Simon P.* Treatment of cortico-resistant idiopathic nephritic syndrome in the adult: minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis. *Adv. Nephrol. Necker Hosp.* 1988. 17: 127-150.
126. *Miao J, Fan Q, Cui Q et al.* Newly identified cytoskeletal components are associated with dynamic changes of podocyte

- foot processes. *Nephrol Dial Transplant*. 2009. 24(11): 3297-3305.
127. *Michaud J-L, Lemioux LI, Dube M, et al.* FSGS in mice with podocyte-specific expression of mutant alpha-actinin-4. *J Am Soc Nephrol*. 2003. 14: 1200-1211.
128. *Morigi M, Buelli S, Angioletti S et al.* In response to protein load podocytes reorganize cytoskeleton and modulate endothelin-1 gene: implication for permselective dysfunction of chronic nephropathies. *Am J Pathol*. 2005. 166 (5): 1309-1320.
129. *Mundel P, Reiser J.* Proteinuria: an enzymatic disease of the podocyte? *Kidney Int* 2010. 77 (7): 571-580.
130. *Mundel P., Shankland S.J.* Podocyte biology and response to injury. *Am. J.Soc.Nephrol.* 2002. Vol. 13: 3005-3015.
131. *Nangaku M, Shankland SJ, Couser WG.* Cellular response to injury in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2005. 16(5): 1195-1204.
132. *Ogawa H, Kameda H, Amano K. et al.* Efficacy and safety of cyclosporine A in patients with refractory systemic lupus erythematosus in a daily clinical practice. *Lupus*. 2010. 19(2): 162-169.
133. *Patrakka J, Truggnason K.* New insights into the role of podocytes in proteinuria. *Nat Rev Nephrol*. 2009. 5(8): 463-468.
134. *Plank C, Kalb V, Hinkes B et al.* Cyclosporine A is superior to cyclophosphamide in children with steroid-resistant nephrotic syndrome – a randomized controlled multicenter trial by the Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. *Pediatr Nephrol*. 2008. 23 (9): 1483-1493.
135. *Ponticelli C., Rizzoni G., Edefonti A., et al.* A randomized controlled trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int*. 1993. 43: 1377-1384.
136. *Ponticelli C., Edefonti A., Gbio I. et al.* Cyclosporin versus Cyclophosphamide for patients with steroid-dependent idiopathic nephrotic syndrome: a multicenter randomized controlled trial. *Nephrol. Dial. Transpl.* 1993. 8: 1326-1332.
137. *Pritula A., Lijima K, Kamei K. et al.* Rituximab in refractory nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrol*. 2010. 23: 461-168.
138. *R. Coppo.* Different Targets for Treating Focal Segmental Glomerulosclerosis In: *New Insights into Glomerulonephritis*. Ed N.Chen. KARGER. 2013.
139. *Ranson RF, Lam NG, Hallet MA. et al.* Glucocorticoids protect and enhance recovery of cultured murine podocytes via actin filament stabilization. *Kidney Int*. 2005. 68(6): 2473-2483.
140. *Rasce F.M., Keller F, Kunze G. et al.* Single daily dose of cyclosporine in patients with primary glomerulonephritis and nephrotic syndrome. *Clin.Nephrol*. 2007. 67(5): 285-292.
141. *Reiser J, Gupta V, Kistler A.D.* Toward the development of podocyte-specific drugs. *Kidney Int*. 2010. 77(8): 662-668.
142. *Reiser J, von Gersdorff G. Loos M. et al.* Induction of B7-1 in podocytes is associated with nephrotic syndrome. *J Clin Invest*. 2004. 113(10): 1390-1397.
143. *Ren H., Shen P., Li X. et al.* Treatment and Prognosis of Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis. In: *New Insights into Glomerulonephritis*. Contrib.Nephrol. Ed N.Chen. Basel. Karger, 2013. 181. P. 109-118.
144. *Ronco P, Debiec H.* Antigen identification in membranous nephropathy moves toward targeted monitoring and new therapy. *J Am Soc Nephrol*. 2010. 21 (4): 564-569.
145. *Ronkainen J, Autio-Harmanen H, Nuutinen M.* Cyclosporin A for the treatment of severe Henoch-Schenlein glomerulonephritis. *Pediatr Nephrol*. 2003. 18 (11): 1138-142.
146. *Rossi M, Morita H, Sormunen R et al.* Heperan sulfate chains of perlecan are indispensable in the lens capsule but not in the kidney. *EMBO J*. 2003. 22(2): 236-245.
147. *Ruf RG, Lichtenberger A, Karle SM et al.* Patients with mutations in NPHS2 (podocin) do not respond to standard steroid treatment of nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2004. 15(3): 722-732.
148. *Rydel J.J., Korbet S.M., Borok R.Z., Schwartz M.M.* Focal segmental glomerular sclerosis in adults: presentations, course, and response to treatment. *J.Am.Soc.Nephrol.* 1995. 25: 534.
149. *Saran AM, Yuan H, Takeuchi E et al.* Complement mediates nephrin redistribution and actin dissociation in experimental membranous nephropathy. *Kidney Int*. 2003. 64(6): 2072-2078.
150. *Savin VJ, Sharma R, Lovell H.B. et al.* Measurement of albumin reflection coefficient with isolated rat glomeruli. *J. Am. Soc. Nephrol*. 1992. 3(6): 1260-1269.
151. *Savin VJ, Sharma R, Sharm M et al.* Circulating factor associated with increased glomerular permeability to albumin in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl Med*. 1996. 334(14): 873-883.
152. *Savin VJ., Sharma M.* Plasma “factors” in recurrent nephrotic syndrome after kidney transplantation: causes of consequences of glomerular injury? *Am J Kidney Dis*. 2009. 54: 406-409.
153. *Schiffer M1, Bitzer M, Roberts I et al.* Apoptosis in podocytes induced by TGF-beta and Smad7. *J Clin Invest*. 2001 Sep. 108(6): 807-16.
154. *Schijver G, Assmann KJ, Wetzels JF et al.* Cyclosporin A reduces albuminuria in experimental anti-GBM nephritis independently from changes in GRF. *Nephrol Dial Transplant*. 1995. 10 (7): 1149-1154.
155. *Shalhoub RJ.* Pathogenesis of lipoid nephrosis: a disorder of T-cell function. *Lancet* 1974. 2 (7880): 556-560.
156. *Shankland SJ.* The podocyte's response to injury: role in proteinuria and glomerulosclerosis. *Kidney Int*. 2006. 69 (12): 2131-2147.
157. *Sheashaa H., Mahmoud I., El-Basuony F. et al.* Does cyclosporine achieve a real advantage for treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children? A long-term efficacy and safety study. *Int. Urol. Nephrol*. 2007. 39(3): 923-928.
158. *Shin I, Park JM, Shin YH et al.* Cyclosporin A therapy for severe Henoch-Schenlein nephritis with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2005. 20(8): 1093-1097.
159. *St John PL, Abrahamson DR.* Glomerular endothelial cells and podocytes jointly synthesize laminin-1 and -11 chains. *Kidney Int*. 2001. 60(3): 1037-1046.
160. *Suthanthiran M., Strom T.B.* Immunoregulatory drugs: mechanistic basis for use in organ transplantation. *Pediatr. Nephrol*. 1997. 11(5): 651-657.
161. *Tajima K, Amakawa R, Ito T et al.* Immunomodulatory effects of cyclosporin A on human peripheral blood dendritic cell subsets. *Immunology*. 2003. 108 (3): 321-328.
162. *Thaiss F., Mihatsch M.J., Bastford S. et al.* Effect of Cy-

- closporine on in situ immune complex glomerulonephritis. *Clin. Nephrol.* 1986. 25 (Suppl 1.): S181-S185.
163. *Thompson AW.* The spectrum of action of new immunosuppressive drugs. *Clin Exp Immunol.* 1992. 89(2): 170-173.
164. *Tipping PG.* Are podocytes passive or provocative in proteinuric glomerular pathology. *J. Am Soc Nephrol.* 2008. 19(4): 651-653.
165. *Topham PS, Haydar SA, Kuphal R. et al.* Complement-mediated injury reversibly disrupts glomerular epithelial cell actin microfilaments and focal adhesion. *Kidney Int* 1999. 55(5): 1763-1775.
166. *Torbjornsdotter TB, Perrin NE, Jaremko GA et al.* Widening of foot processes in normoalbuminuric adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Nephrol.* 2005. 20(6): 750-758.
167. *Tryggvason K, Wartiovaara J.* Molecular basis of glomerular permselectivity. *Curr Opin Nephron Hypertens.* 2001. 10(4): 543-549.
168. *Tse K.C., Lam M.E., Yip P.S. et al.* Idiopathic minimal change nephrotic syndrome in older adults: steroid responsiveness and pattern of relapses. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003. 18: 1316-1320.
169. *Tune B.M., Mendoza S.A.* Treatment of the idiopathic nephritic syndrome: regimens and outcomes in children and adults. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001. 12: 44-47.
170. U S Renal Data System, *USRDS 2013 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States*, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2013).
171. *Van den Berg JG, van den Bergh Weerman MA, Assmann KJ et al.* Podocyte foot process effacement is not correlated with the level of proteinuria in human glomerulopathies. *Kidney Int.* 2004. 66(5): 1901-1906.
172. *Wada T, Pippin JW, Marshall CB et al.* Dexametason prevents podocyte apoptosis induced by puromycin aminonucleoside: role of p53 and Bcl-2-related family proteins *J Am Soc Nephrol.* 2005. 16(9): 2615-2625.
173. *Wada T., Pippin J.W., Nangaku M. et al.* Dexamethasone's prosurvival benefits in podocytes require extracellular signal-regulated kinase phosphorylation. *Nephron Exp Nephrol.* 2008. 109(1): 8-19.
174. *Wagrowska -Danilewicz M, Danilewicz M.* Synaptopodin immunoexpression in steroid-responsive and steroid-resistant minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrologia.* 2007. 27(6): 710-715.
175. *Waldman M., Crew R.J., Valery A. et al.* Adult minimal change disease: clinical characteristics, treatment, and outcomes. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2007. 2: 445-453.
176. *Waldo F.B., Kobant E.C.* Therapy of focal segmental glomerulosclerosis with cyclosporine. *A. Pediatr. Nephrol.* 1987. 1(2): 180-182.
177. *Waldo F.B., Benfield M.R., Kobant E.C et al.* Therapy of focal segmental glomerulosclerosis with methylprednisolone, cyclosporine A, and prednisone. *Pediatr. Nephrol.* 1998. 1(5): 397-400.
178. *Wei C., Saleem M., Goes N. Reiser J.* Soluble urokinase receptor is a circulating glomerular disease recurrence factor. *J Am Soc. Nephrol.* 2008. 19: 10-3A.
179. *Weins A, Kenlan P, Herbert S, et al.* Mutational and biological analysis of alpha-actinin-4 in focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol.* 2005. 16: 3694-3701.
180. *Wharran BL, Goyal M, Wiggins JE et al.* Podocyte depletion causes glomerulosclerosis: diphtheria toxin-induced podocyte depletion in rats expressing human diphtheria toxin receptor transgene. *J Am Soc Nephrol.* 2005. 16(10): 2941-2952.
181. *Zielse R, Wenting GL, Kramer et al.* Effects of cyclosporin A on glomerular barrier function in the nephrotic syndrome. *Clin Sci (Lond).* 1992. 82(6): 641-650.
182. *Wiggins RC.* The spectrum of podocytopathies: a unifying view of glomerular diseases. *Kidney Int.* 2007. 71(12): 1205-1214.
183. *Xing CY, Saleem MA, Coward RJ. et al.* Direct effects of dexametason on human podocytes. *Kidney Int.* 2006. 70(6): 1038-1045.
184. *Yamagata K, Muro K, Usui J. et al.* Mitochondrial DNA mutations in focal segmental glomerulosclerosis lesions. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002. Vol. 13: 1816-1823].
185. *Yan K, Kudo A, Hirano H et al.* Subcellular localization of glucocorticoid receptor protein in the human kidney glomerulus. *Kidney Int.* 1999. 56(1): 65-73.
186. *Yanagida-Asanuma E, Asanuma K, Kim K. et al.* Synaptopodin protects against proteinuria by disrupting Cdc42:IRS1:Shc signaling complexes in kidney podocytes. *Am J Pathol.* 2007. 171(2): 415-427.
187. *Yoshiwara N, Ito H, Akamatsu R et al.* Glomerular podocyte vacuolation in focal segmental glomerulosclerosis. *Arch Pathol Lab Med.* 1986. 110(5): 394-398.
188. *Yuan H, Takeuchi E, Taylor GA et al.* Nephrin dissociates from actin, and its expression is reduced in early experimental membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2002. 13(4): 946-956.

Дата получения статьи: 18.03.2015

Дата принятия к печати: 28.05.2015