

Такролимус в лечении стероид-резистентного нефротического синдрома у детей

(Предварительные результаты одноцентрового исследования)

Л.С. Приходина, О.Ю. Турпитко, В.В. Длин, М.С. Игнатова

ФГУ «МНИИ педиатрии и детской хирургии Минздравсоцразвития», Москва

Tacrolimus in treatment of steroid-resistant nephrotic syndrome in children

Preliminary results of a single-center study

L.S. Prikhodina, O.Yu. Turpitko, V.V. Dlin, M.S. Ignatova

Russian Federal State Organisation «Moscow research institute of pediatrics and children surgery» of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation

Ключевые слова: дети, стероид-резистентный нефротический синдром, иммуносупрессивная терапия, такролимус.

В статье представлены результаты проспективного одноцентрового исследования эффективности и безопасности терапии такролимусом стероид-резистентного нефротического синдрома (СРНС) у 8 детей. Стартовая доза такролимуса составляла 0,1 мг/кг/24 ч и назначалась в комбинации с преднизолоном в дозе 0,5–1,0 мг/кг/48 ч. Проводилась коррекция терапевтической дозы такролимуса в соответствии с концентрацией препарата в крови (5,0–10,0 нг/мл). Полная клинико-лабораторная ремиссия СРНС была достигнута у 3 (38%) детей, частичная – у 2 (25%), отсутствие эффекта от терапии такролимусом наблюдалось у 3 (38%) больных. Полная ремиссия заболевания сохранялась после отмены препарата у всех 3 больных в течение 15 месяцев наблюдения. Побочные эффекты терапии такролимусом: гиперкалиемия – у 4 (50%) детей, увеличение выраженности артериальной гипертензии – у 3 (38%), нефротоксичность – у 2 (25%), глюкозурия – у 1 (13%). Представленные первые результаты исследования позволяют рассматривать такролимус в качестве эффективного иммуносупрессанта, способствующего индукции полной и частичной ремиссии заболевания у 63% детей с СРНС, включая резистентных к ранее проводимой иммуносупрессивной терапии.

The results of a prospective single-center study of efficacy and safety of tacrolimus therapy of steroid-resistant nephrotic syndrome (SRNS) in 8 children are presented. Initial tacrolimus dose of 0,1 mg/kg/24 h was combined with 0,5–1,0 mg/kg/48 h prednisolone. Tacrolimus dose was adjusted to achieve the target blood level of 5,0–10,0 ng/ml. Complete remission was achieved in 3 (38%) children, partial remission in 2 (25%) of them, 3 (38%) patients did not respond to tacrolimus. In 3 children the complete remission remained for 15 months after withdrawal of tacrolimus. The side effects observed were: hyperkalemia in 4 (50%) children, worsening of hypertension in 3 (38%), nephrotoxicity in 2 (25%), glycosuria in 1 (13%) case. Tacrolimus can be considered as effective immunosuppressive agent in children with SRNS.

Key words: children, steroid-resistant nephrotic syndrome, immunosuppressive treatment, tacrolimus.

Стероид-резистентный нефротический синдром (СРНС) у детей характеризуется высоким риском прогрессирования заболевания с формированием хронической почечной недостаточности более чем у 50% пациентов в течение 5–10 лет [5, 10, 22]. Ведение пациентов с СРНС представляет собой определенные трудности, связанные с риском развития осложнений заболевания, побочными явлениями иммуносупрессивной терапии, а также прогрессированием патологии почек. Индукция ремиссии заболевания с применением иммуносупрессивной терапии является достоверным предиктором благоприятного прогноза с сохраненными функциями почек [5, 42]. По данным системного мета-анализа, положительный эффект иммуносупрессивной терапии достигается у 50–60% детей с СРНС [13]. Проведенные проспективные рандомизированные контролируемые исследования показали отсутствие эффекта от пероральной терапии цикло-

фосфаном у пациентов с СРНС [15, 30, 39]. Обобщенные результаты обсервационных исследований установили, что внутривенная терапия стероидами или внутривенные введения циклофосфана эффективны у 45–60% пациентов, но отмечена высокая частота побочных эффектов [1, 14]. Циклоспорин А, используемый в течение 2 последних десятилетий, способствовал достижению ремиссии СРНС у детей в 36–64% случаев [10, 15, 28, 29]. Однако терапия ЦсА может сопровождаться развитием нефротоксичности и ЦсА-зависимости [19, 32]. Эффективность терапии микофенолатом мофетила (ММФ) оценена в немногочисленных исследованиях и приводит к развитию ремиссии СРНС у 20–63% детей [8, 24].

Такролимус представляет собой антибиотик группы макролидов с относительно селективным ингибирующим действием на CD4-фракцию Т-хелперов лимфоцитов. Иммуносупрессивное действие такролимуса заключается

Адрес для переписки: 125412, Москва, ул. Талдомская, 2
Телефон: (495) 483-36-53. Приходина Лариса Серафимовна
Факс: (495) 483-33-53
E-mail: prikhodina@rambler.ru

во внутриклеточном ингибировании кальциневрина – регуляторного белка, дефосфорилирующего и активирующего ядерный фактор стимулированных Т-клеток, что приводит к подавлению активации и пролиферации CD4 Т-хелперов лимфоцитов и синтеза цитокина интерлейкина-2 [7, 34, 36, 40]. Ингибирование этого ключевого сигнала в адаптивном иммунном ответе обеспечивает выраженный иммуносупрессивный эффект.

Такролимус впервые был применен для предупреждения отторжения у пациентов после трансплантации почек в 1989 году [38]. Исследования реципиентов трансплантатов почки, показали, что такролимус обладает более выраженным иммуносупрессивным эффектом и реже оказывает потенциальное нефротоксическое действие по сравнению с циклоспорином А, что связывают с меньшим влиянием такролимуса на почечную гемодинамику [4, 11, 16, 17, 25, 37]. Кроме того, терапия такролимусом по сравнению с циклоспорином А реже сопровождалась появлением артериальной гипертензии и дислипидемии, но отмечен повышенный риск развития сахарного диабета [9, 43].

В клинической нефрологии такролимус впервые был применен для лечения СРНС в 1990 году [23]. С этого времени в мировой литературе опубликованы результаты 7 зарубежных одноцентровых исследований по применению такролимуса в лечении СРНС у детей [2, 3, 6, 12, 18, 31, 44]. До настоящего времени в отечественной литературе отсутствуют данные об эффективности такролимуса у детей с СРНС.

Целью настоящего исследования было определение эффективности и безопасности применения такролимуса в лечении первичного СРНС у детей.

Материалы и методы исследования

В проспективное обсервационное одноцентровое исследование были включены 8 детей (6 девочек и 2 мальчика) с первичным несемейным СРНС, наблюдавшихся в отделе наследственных и приобретенных болезней почек ФГУ «МНИИ педиатрии и детской хирургии Минздравсоцразвития» с 2006-го по 2010 год. Продолжительность катамнестического наблюдения за больными составила 39,0 (24,0; 56,9) месяца.

Критериями включения в исследование являлись: первичный, морфологически подтвержденный СРНС; возраст пациентов при манифестации заболевания от 2,0 до 17,5 года; скорость клубочковой фильтрации (СКФ) более 60 мл/мин/1,73 м²; выраженность тотального гломерулосклероза в нефробиоптате не более 50%; отсутствие мутаций в гене *NPHS2*, кодирующего белок щелевой диафрагмы – подоцин. Пациенты с семейным, поздним и вторичным СРНС, связанным с генетическими синдромами, хромосомными aberrациями, болезнями соединительной ткани и васкулитами, были исключены из исследования.

Нефротический синдром определялся как симптомокомплекс в виде протеинурии более 3 г/24 ч (>50 мг/кг/24 ч), гипоальбуминемии (<30 г/л), гиперлипидемии и отеков. СРНС характеризовался сохраняющейся протеинурией после 6–8 недель терапии преднизолоном в дозе 2 мг/кг/24 ч (максимум 60 мг/24 ч).

Функциональное состояние почек оценивалась на основании динамического обследования пациентов с определением СКФ, рассчитанной по формуле Шварца [33] в соответствии с классификацией хронической болезни почек (ХБП) Национального почечного фонда «Инициатива качества исходов болезней почек»

(K/DOQI) [27].

Почечная биопсия с последующим морфологическим исследованием нефробиоптата с применением световой и электронной микроскопии и иммунофлюоресценции была выполнена у всех детей с СРНС.

У всех пациентов с СРНС было проведено молекулярно-генетическое исследование 8 экзонов гена *NPHS2*, кодирующего белок щелевой диафрагмы – подоцин в лаборатории ДНК-диагностики Медико-генетического центра РАМН (руководитель – проф. А.В. Поляков). Ни у одного пациента, включенного в данное исследование, не выявлено мутаций в гене *NPHS2*, что позволило исключить генетическую основу СРНС и возможную резистентность к иммуносупрессивной терапии.

Стартовая доза такролимуса составляла 0,1 мг/кг/24 ч с 2-кратным приемом в день и назначалась в комбинации с преднизолоном в дозе 0,5–1,0 мг/кг/48 ч с последующим снижением дозы стероидов до полной отмены в течение 4 месяцев. Минимальный период перед назначением такролимуса после отмены предшествующей иммуносупрессивной терапии составлял 3 месяца. Проводилась коррекция терапевтической дозы такролимуса в соответствии с концентрацией препарата в крови (норма: 5,0–10,0 нг/мл), определяемой иммуноферментным методом через 2 недели от начала терапии, затем ежемесячно.

Критерии оценки эффективности терапии такролимусом у детей с СРНС:

- полная клинико-лабораторная ремиссия заболевания: отсутствие протеинурии или снижение <10 мг/кг/24 ч и уровень альбумина в крови >35 г/л;
- частичная клинико-лабораторная ремиссия заболевания: снижение протеинурии более чем на 50%, но <1 г/24 ч и уровень альбумина в крови >30 г/л;
- без эффекта: персистирующая протеинурия нефротического уровня (>3 г/24 ч или >50 мг/кг/24 ч) и гипоальбуминемия (<30 г/л).

6 из 8 (75%) больных с СРНС получали такролимус в течение ≥12 месяцев, 2 из 8 (25%) пациентов – 6 и 7 месяцев соответственно и продолжают лечение до настоящего времени.

Нефротоксическое действие такролимуса устанавливалось при повышении уровня креатинина в крови более чем на 25% от исходного, что требовало снижения дозы препарата на 25% с последующим повторным определением уровня креатинина крови через 1 неделю. Обратимая нефротоксичность определялась при снижении уровня креатинина до первоначального на фоне редукции дозы препарата в течение 1–2 недель. При отсутствии снижения креатинина до исходного уровня в течение 1–2 недель после уменьшения дозы такролимуса констатировалась стойкая нефротоксичность и производилась отмена препарата.

Артериальная гипертензия определялась как повышение систолического или диастолического артериального давления выше 95-го перцентиля для данного возраста и пола [26]. На фоне приема такролимуса все пациенты с СРНС получали гипотензивную терапию ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) (n = 7) и блокаторами рецепторов к ангиотензину-II (n = 1).

Статистическая обработка полученных данных выполнена с использованием пакета программ STATISTICA 6.0 (StatSoft, Inc., США). Оценка распределения данных проводилась с применением критерия Колмогорова–Смирнова для нормальности. Значения с нормальным распределе-

нием выражались в виде среднего и стандартной ошибки среднего значения ($M \pm m$) в пределах 95% доверительных интервалов (95% ДИ). При анализе парных сравнений использован *t*-критерий для зависимых выборок. Статистически значимыми считались различия при уровне достоверности $p < 0,05$.

Результаты исследования

На момент включения в исследование средний возраст пациентов с СРНС составил $12,5 \pm 1,2$ (95% ДИ: 9,7–15,3) года (табл. 1). При морфологическом исследовании нефробиоптатов ФСГС выявлен у 4 детей (50%), мембрано-пролиферативный гломерулонефрит (МБПРГН) – у 2 (25%), мезангио-пролиферативный ГН (МзПРГН) – у 2 (25%) пациентов. Среди 4 пациентов с ФСГС выраженность очагового гломерулосклероза составила 19% (15–27%). Длительность заболевания до назначения такролимуса была в пределах $41,3 \pm 15,6$ (95% ДИ: 4,3–78,2) месяца, терапия проводилась в течение $13,5 \pm 1,7$ (95% ДИ: 9,4–17,6) месяца. Катамнестическое наблюдение пациентов осуществлялось в течение $45,9 \pm 10,0$ (95% ДИ: 22,2–69,5) месяца.

У 5 из 8 (63%) пациентов до назначения такролимуса проводилась иммуносупрессивная терапия с использованием в/в циклофосфана ($n = 4$), циклоспорина А ($n = 2$) и ММФ ($n = 1$), в том числе два ребенка последовательно получали 2 иммуносупрессанта. У 4 из 5 (80%) больных предшествующая иммуносупрессивная терапия была без эффекта, у 1 пациента ранее проводимая терапия ММФ способствовала развитию частичной ремиссии заболевания, которая была нестойкой. Исходное состояние функции почек пациентов с СРНС: у 7 из 8 (88%) больных отмечена 1-я стадия хронической болезни почек (ХБП), у одного ребенка (12%) – 2-я стадия ХБП.

Средний уровень концентрации такролимуса в крови после начала терапии составлял $7,0 \pm 0,4$ (95% ДИ: 6,2–7,9) нг/мл. Терапевтическая доза такролимуса к концу курса лечения составила $0,12 \pm 0,02$ (95% ДИ: 0,08–0,16) мг/кг/24 ч, что соответствовало $4,9 \pm 0,5$ (95% ДИ: 3,7–6,0) мг/24 ч.

Полная клинико-лабораторная ремиссия СРНС была достигнута у 3 (38%) детей: ФСГС ($n = 1$), МБПРГН ($n = 1$) и МзПРГН ($n = 1$). Частичная ремиссия заболевания отмечена у 2 (25%) пациентов: ФСГС ($n = 1$) и МзПРГН ($n = 1$). Отсутствие эффекта от терапии такролимусом наблюдалось у 3 (38%) больных: ФСГС ($n = 2$) и МБПРГН ($n = 1$). Полная ремиссия заболевания была достигнута в течение $2,5 \pm 0,5$ (95% ДИ: 2,0–4,5) месяца от начала терапии и

сохранялась после отмены препарата у всех 3 больных в течение $15,0 \pm 4,6$ (95% ДИ: 4,7–34,7) месяца наблюдения. У 3 из 5 (60%) пациентов, резистентных к ранее проводимой иммуносупрессивной терапии, применение такролимуса способствовало развитию ремиссии заболевания: полной – у 2 и частичной – у 1 больного.

Анализ эффективности терапии такролимусом в зависимости от морфологического варианта СРНС выявил, что ремиссия заболевания была достигнута у 2 из 2 больных с МзПРГН, у 2 из 4 – с ФСГС и у 1 из 2 с МБПРГН.

Установлено значимое снижение среднего уровня протеинурии до назначения и через 6 и 12 месяцев терапии такролимусом: $2,7 \pm 0,7$ (95% ДИ: 1,2–4,3) vs. $0,8 \pm 0,3$ (95% ДИ: 0,2–1,5) ($p = 0,0016$) и $1,3 \pm 0,7$ (95% ДИ: 0,6–3,1) ($p = 0,017$) соответственно (рис. 1). Средний уровень альбумина в крови достоверно не различался до назначения и через 6 и 12 месяцев терапии такролимусом: $25,6 \pm 2,8$ (95% ДИ: 14,1–34,7) vs. $28,4 \pm 3,7$ (95% ДИ: 19,8–37,1) ($p = 0,25$) и $27,6 \pm 4,9$ г/л (95% ДИ: 15,1–40,0) ($p = 0,33$) (рис. 2). Исходное среднее значение СКФ статистически значимо не различалось через 6 и 12 месяцев терапии такролимусом: $110,9 \pm 10,6$ (95% ДИ: 86,0–135,9) vs. $104,9 \pm 9,1$ (95% ДИ: 83,3–126,4) ($p = 0,5$) и $96,7 \pm 10,4$ (95% ДИ: 70,0–123,5) мл/мин/1,73 м² ($p = 0,38$) (рис. 3).

Анализ динамики клинико-лабораторных показателей детей с СРНС до и во время терапии такролимусом выявил значимое снижение количества пациентов с протеинурией <1 г/24 ч на 6-м и 12-м месяцах терапии: 13% vs. 75 и 67% больных соответственно (табл. 2). На фоне терапии такролимусом установлено увеличение количества больных с повышением уровня альбумина крови >35 г/л: 0% vs. 50% на 12-м месяце терапии. Снижение СКФ <90 мл/мин/1,73 м² отмечалось у 25 и 33% пациентов на 6-м и 12-м месяцах терапии такролимусом и было статистически незначимым.

Побочные эффекты терапии такролимусом наблюдались у 6 из 8 (75%) пациентов с СРНС. Нефротоксичный эффект такролимуса отмечен у 2 (25%) больных: у одного ребенка с МБПРГН наблюдалась обратимая нефротоксичность на 2-м месяце терапии; у 2-го подростка с ФСГС имело место стойкая нефротоксичность, установленная на 6-м месяце терапии, потребовавшая отмены препарата. Кроме того, у 4 (50%) детей выявлялась транзиторная гиперкалиемия. Увеличение выраженности артериальной гипертензии выявлено у 3 (38%) пациентов, что требовало увеличения дозы ингибиторов АПФ или назначения комбинированной гипотензивной терапии. Транзиторная глюкозурия наблюдалась у 1 (12,5%) ребенка с СРНС.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов с СРНС

№ п/п	Пол	Морфологический диагноз	Длительность заболевания до терапии такролимусом, мес.	Ранее проводимая иммуносупрессивная терапия	Возраст начала терапии такролимусом, годы	Длительность терапии такролимусом, мес.
1	жен.	ФСГС	30,0	Циклоспорин А	13,0	19,0
2	жен.	ФСГС	102,0	Циклофосфан в/в, Циклоспорин А	16,0	18,0
3	жен.	ФСГС	120,0	Циклофосфан в/в	12,5	16,0
4	жен.	МБПРГН	7,0	–	7,5	13,0
5	жен.	МзПРГН	4,0	–	13,0	17,0
6	муж.	МБПРГН	36,0	Циклофосфан в/в, ММФ	7,5	12,0
7	жен.	ФСГС	6,0	–	16,0	6,0
8	муж.	МзПРГН	20,0	Циклофосфан в/в	17,0	7,0

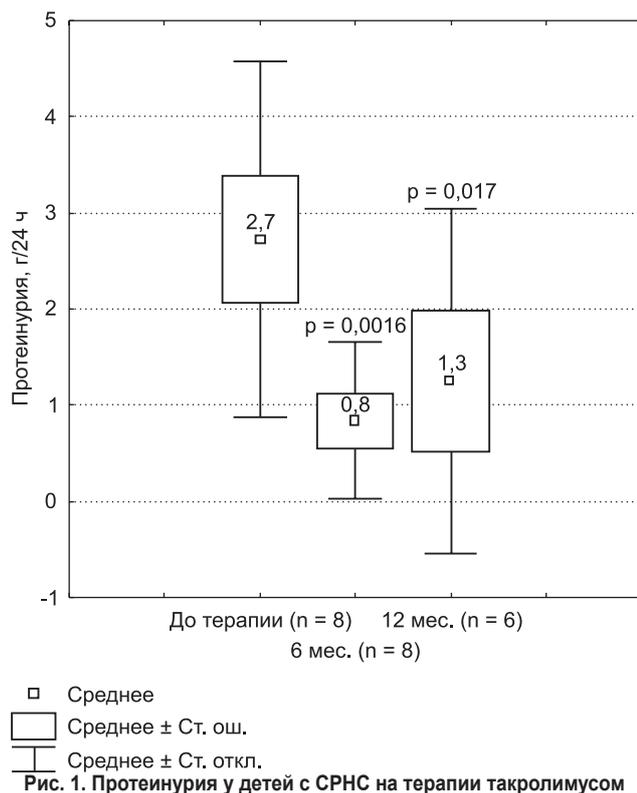


Рис. 1. Протеинурия у детей с СРНС на терапии такролимусом

Обсуждение

Полученные результаты исследования показали, что терапия такролимусом способствовала достижению ремиссии СРНС у 63% детей, при этом полная ремиссия заболевания была отмечена у 38% пациентов. Согласно данным литературы, полная ремиссия СРНС была достигнута у 40–86% детей (табл. 3). Полученные различия эффективности такролимуса в представленном исследовании по сравнению с литературными данными могут быть обусловлены рядом причин: у 63% детей исследуемой группы отмечалась резистентность к ранее проводимой иммуносупрессивной терапии. У 50% больных длительность СРНС перед началом терапии такролимусом составляла более 24 месяцев, что являлось критерием исключения в ряде исследований [6]. Кроме того, в ряд исследований были включены дети с поздним СРНС [3, 18].

Анализ эффективности терапии такролимусом в зависимости от морфологического варианта СРНС выявил, что ремиссия заболевания была достигнута у 2 из 2 больных с МзПрГН, у 2 из 4 с ФСГС и у 1 из 2 с МбПрГН. По данным ранее проведенных исследований, полная ремиссия СРНС отмечена у 4/4 (100%) детей с НСМИ, 4/6 (67%) с МзПрГН и у 8/20 (40%) пациентов с ФСГС [2, 44].

Период времени достижения полной ремиссии СРНС у детей на терапии такролимусом, по результатам представленного исследования, составил 2,5 месяца, что согласуется с ранее проведенными исследованиями, при которых ответ на терапию был отмечен в пределах 1–4 месяцев [3, 18, 12, 31, 44]. Согласно результатам данного исследования, достигнутая полная ремиссия заболевания такролимусом была стойкой и сохранялась после отмены препарата у всех 3 больных в среднем в течение 15 месяцев наблюдения. По

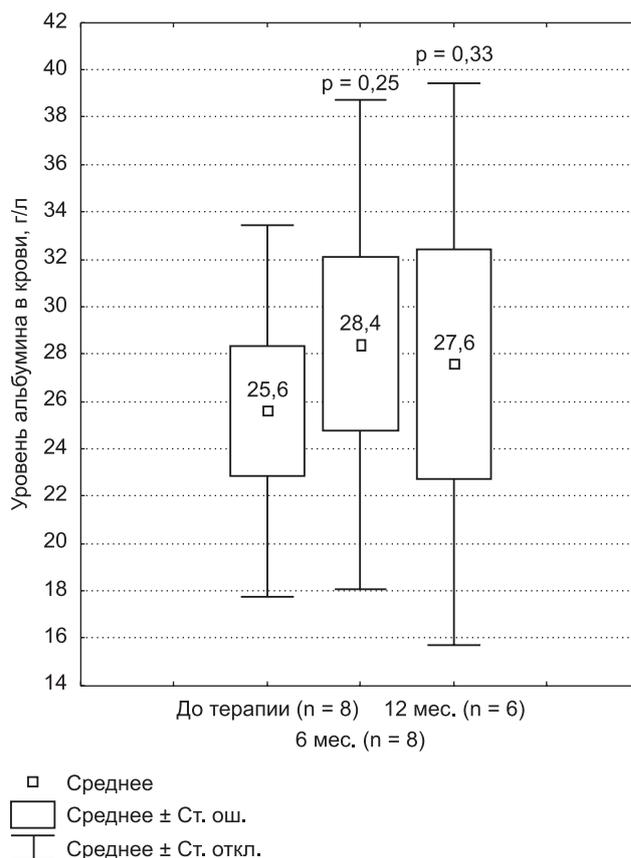


Рис. 2. Уровень альбумина в крови у детей с СРНС на терапии такролимусом

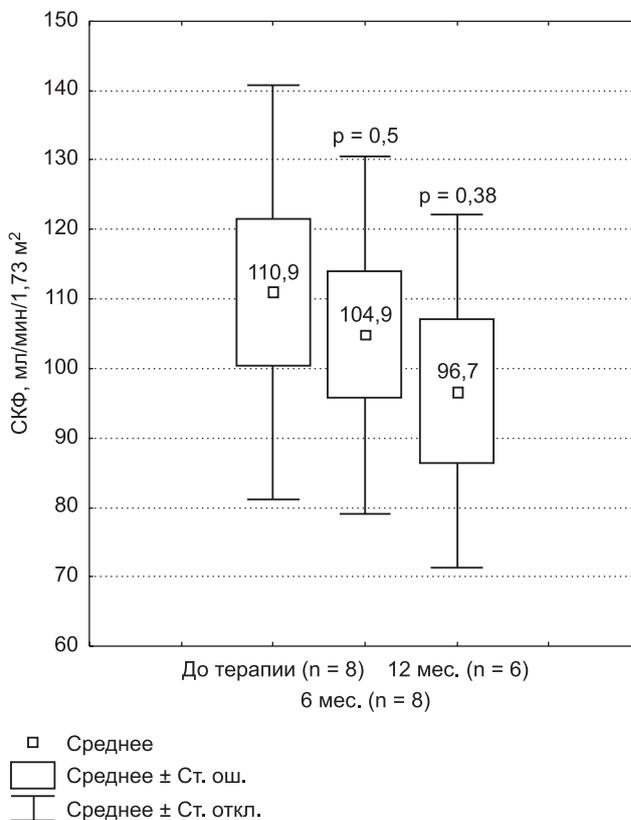


Рис. 3. СКФ у детей с СРНС на терапии такролимусом

Таблица 2
Динамика показателей у детей с СРНС
на терапии такролимусом

	До лечения (n = 8)		6 месяцев терапии (n = 8)		12 месяцев терапии (n = 6)		P ₁ -P ₂	P ₁ -P ₃
	n	%	n	%	n	%		
Протеинурия <1 г/24 ч	1	13	6	75	4	67	0,01	0,03
Уровень аль- бумина крови >35 г/л	0	0	2	25	3	50	0,08	0,02
Снижение СКФ <90 мл/ мин/1,73 м ²	1	13	2	25	2	33	0,28	0,19

данным других авторов, развитие рецидива СРНС после отмены такролимуса отмечалось у 10–11% детей [2, 44].

Интересен факт достижения полной ремиссии СРНС на терапии такролимусом у 1 ребенка с ФГС, ранее резистентного к циклоспорино А. Подобные наблюдения были отмечены в ранее проведенных исследованиях [12, 18]. Возможным объяснением более выраженного иммуносупрессивного эффекта такролимуса по сравнению с циклоспорином А у пациентов с СРНС может рассматриваться более значимое ингибирующее действие такролимуса на синтез цитокинов и факторов проницаемости, ответственных за развитие ФГС [9, 20, 21, 41].

Полученные нами данные относительно выраженного антипротеинурического эффекта такролимуса и стабиль-

Таблица 3

Сводные данные литературы эффективности терапии
такролимусом у детей с СРНС

Авторы	Количество больных	Терапевти- ческая доза такролимуса, мг/кг/24 ч	Ремиссия (полная/ частич- ная), %
1. Loeffler K. (2004)	7 (5 ФГС, 2 IgA-нефропатия)	0,1	100 (86/14)
2. Bhimma R. (2006)	20 (ФГС)	0,2–0,4	85 (40/45)
3. Xia Z. (2006)	12 (6 МзПрГН, 4 НСМИ, 1 МБПрГН, 1 ФГС)	0,1–0,15	92 (67/25)
4. Gulati S. (2008)	19 (10 ФГС, 9 НСМИ)	0,15–0,2	95 (84/11)
5. Butani L. (2009)	16 (8 ФГС, 7 НСМИ, 1 МН)	0,05–0,2	94 (94/0)
6. Choudhry S. (2009)	21 (9 ФГС, 8 НСМИ, 4 МзПрГН)	0,1	86 (48/38)
7. Roberti I. (2010)	19 (10 ФГС, 4 С,q-нефропатия, 2 МН, 1 НСМИ, 1 МБПрГН, 1 IgA-нефропатия)	0,1	90 (58/32)

Примечание. НСМИ – нефротический синдром с минимальными изменениями; МН – мембранозная нефропатия.

ной СКФ согласуются с результатами ранее проведенных исследований [3, 6, 7].

По результатам представленного исследования нефротоксический эффект во время терапии такролимусом отмечен у 2 из 8 (25%) детей с СРНС, что несколько чаще по сравнению с данными других авторов, которые отмечали появление этого побочного эффекта в 11–14% случаев [12, 44]. Субклинические морфологические признаки хронической нефротоксичности в виде увеличения выраженности интерстициального фиброза и тубулярной атрофии при пролонгированной терапии такролимусом в течение более 12 месяцев были выявлены при повторной биопсии у 29% детей с СРНС [3]. Рандомизированное контролируемое исследование сравнительной эффективности и безопасности такролимуса и циклоспорина А у детей с СРНС установило, что стойкая нефротоксичность, требующая отмены препаратов, отмечена у 5 и 10% пациентов на терапии такролимусом и циклоспорином А соответственно [6].

Увеличение выраженности артериальной гипертензии при лечении такролимусом в представленном исследовании наблюдалось у 38% детей с СРНС, что согласуется с данными других авторов, которые отмечали данное побочное действие терапии у 20–43% детей с СРНС [2, 18]. Гипергликемия во время терапии такролимусом в представленном исследовании выявлена у 1 из 8 (13%) детей с СРНС. Другие авторы отмечали появление гипергликемии при лечении такролимусом в 9 и 11% случаев [12, 31]. Мы не наблюдали появления анемии или диареи у больных с СРНС во время терапии такролимусом, что отмечалось другими исследователями у 10–32% больных [2, 12].

Проведенное исследование эффективности терапии такролимусом СРНС у детей имеет ряд ограничений: наблюдательный характер одноцентрового исследования небольшой группы детей с морфологически гетерогенным составом патологии, что не позволило оценить эффективность терапии при различных морфологических вариантах заболевания.

Таким образом, представленные предварительные результаты клинического исследования эффективности такролимуса у детей с СРНС позволяют рассматривать данный препарат в качестве перспективного иммуносупрессанта, способствующего развитию полной и частичной ремиссии заболевания у 63% детей, включая резистентных к ранее проводимой иммуносупрессивной терапии. Необходимо проведение рандомизированных контролируемых исследований сравнительной эффективности такролимуса с другими иммуносупрессивными препаратами для определения потенциальной терапевтической значимости и безопасности в лечении СРНС у детей.

Литература

1. Bajpai A., Bagga A., Hari P. et al. Intravenous cyclophosphamide in steroid-resistant nephrotic syndrome // *Pediatr. Nephrol.* 2003. Vol. 18. P. 351–356.
2. Bhimma R., Ahikari A., Asharam K. et al. Management of steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis in children using tacrolimus // *Am. J. Nephrol.* 2006. Vol. 26 (6). P. 544–551.
3. Butani L., Ramsamooj R. Experience with tacrolimus in children with steroid resistant nephrotic syndrome // *Pediatr. Nephrol.* 2009. Vol. 24. P. 1517–1523.
4. Cantarovich D., Renou M., Megnigbeto A. et al. Switching from cyclosporine to tacrolimus in patients with chronic transplant dysfunction or cyclosporine-induced adverse events // *Transplantation.* 2005. Vol. 79.

P. 72–78.

5. *Cattran D.C., Rao P.* Long-term outcome in children and adults with classic focal segmental glomerulosclerosis // *Am. J. Kidney Dis.* 1998. Vol. 32. P. 72–79.
6. *Choudhry S., Bagga A., Hari P. et al.* Efficacy and safety of tacrolimus versus cyclosporine in children with steroid-resistant nephrotic syndrome // *Am. J. Kidney Dis.* 2009. Vol. 53 (5). P. 760–769.
7. *Clipstone N.A., Crabtree G.R.* Identification of calcineurin as a key signaling enzyme in T-lymphocyte activation // *Nature.* 1992. Vol. 357. P. 695–697.
8. *de Mello V.R., Rodrigues M.T., Mastrocinque T.H. et al.* Mycophenolate mofetil in children with steroid/cyclophosphamide-resistant nephrotic syndrome // *Pediatr. Nephrol.* 2010. Vol. 25. P. 453–460.
9. *Denton M.D., Magee C.C., Sayehg M.H.* Immunosuppressive strategies in transplantation // *Lancet.* 1999. Vol. 353. P. 1083–1091.
10. *Ehrich J.H.H., Geerlings C., Zivicnjak M. et al.* Steroid-resistant idiopathic childhood nephrosis: overdiagnosed and undertreated // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007. Vol. 22. P. 2183–2193.
11. *Ekberg H., Tedesco-Silva H., Deirbas A. et al.* Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation // *N Engl J Med.* 2007. Vol. 357. P. 2562–2575.
12. *Gulati S., Prasad N., Sharma R.K. et al.* Tacrolimus: a new therapy for steroid resistant nephrotic syndrome in children // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008. Vol. 23. P. 910–913.
13. *Habashy D., Hodson E.M., Craig J.C.* Interventions for steroid-resistant nephrotic syndrome: a systematic review // *Pediatr. Nephrol.* 2003. Vol. 18. P. 906–912.
14. *Hari P., Bagga A., Mantan M.* Short term efficacy of intravenous dexamethasone and methylprednisolone therapy in steroid resistant nephrotic syndrome // *Indian Pediatr.* 2004. Vol. 41. P. 993–1000.
15. *Hodson E.M., Habashy D., Craig J.C.* Interventions for idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006. 2: CD003594.
16. *Jurewicz W.A.* Tacrolimus versus cyclosporine immunosuppression: long-term outcome in renal transplantation // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003. Vol. 18 (Suppl. 1). P. 7–11.
17. *Kaplan B., Schold J.D., Meier-Kriesche H.U.* Long-term graft survival with neural and tacrolimus: A paired kidney analysis // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003. Vol. 14. P. 2980–2984.
18. *Loeffler K., Gowrishankar M., Yiu V.* Tacrolimus therapy in pediatric patients with treatment-resistant nephrotic syndrome // *Pediatr. Nephrol.* 2004. Vol. 19. P. 281–287.
19. *Mahmoud I., Basuni F., Sabry A. et al.* Single-centre experience with cyclosporine in 106 children with idiopathic focal segmental glomerulosclerosis // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005. Vol. 20. P. 735–742.
20. *Maruyama K., Tomizawa S., Sekei Y. et al.* FK506 for vascular permeability factor production by cyclosporine in minimal change nephrotic syndrome // *Nephron.* 1994. Vol. 66. P. 486–487.
21. *Maruyama K., Tomizawa S., Sekei Y. et al.* Inhibition of vascular permeability factor production by cyclosporine in minimal change nephrotic syndrome // *Nephron.* 1992. Vol. 62. P. 27–30.
22. *McBryde K.D., Kershaw D.B., Smoyer W.E.* Pediatric steroid-resistant nephrotic syndrome // *Curr. Probl. Pediatr. Adolesc. Health Care.* 2001. Vol. 31. P. 280–307.
23. *McCauley J., Tzakis A.G., Fung G.G. et al.* FK 506 in steroid resistant focal sclerosing glomerulonephritis of childhood // *Lancet.* 1990. Vol. 335. P. 674.
24. *Montane B., Abitbol C., Chandar J. et al.* Novel therapy of focal glomerulosclerosis with mycophenolate and angiotensin blockade // *Pediatr. Nephrol.* 2003. Vol. 18. P. 772–777.
25. *Nankiwell B.J., Chapman J.R., Bonovas G. et al.* Oral cyclosporine but not tacrolimus reduces renal transport blood flow // *Transplantation.* 2004. Vol. 77. P. 1457–1459.
26. *National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents: The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents* // *Pediatrics.* 2004. Vol. 114 (Suppl. 2). P. 555–576.
27. *National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiatives. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease Evaluation Classification Stratification* // *Am. J. Kidney Disease.* 2002. Vol. 39 (Suppl. 1). P. 1–266.
28. *Niaudet P., Fuchshuber A., Gagnadoux M.F. et al.* Cyclosporine in the therapy of steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome // *Kidney Int.* 1997. Vol. 58 (Suppl. 1). P. 85–90.
29. *Ponticelli C., Rizzoni G., Edefonti A. et al.* A randomized trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome // *Kidney Int.* 1993. Vol. 43. P. 1377–1384.
30. *Report of the International Study of Kidney Disease in Children. Prospective, controlled trial of cyclophosphamide therapy in children with the nephrotic syndrome* // *Lancet.* 1974. Vol. 2. P. 423–427.
31. *Roberti L., Vyas S.* Long-term outcome of children with steroid-resistant nephrotic syndrome treated with tacrolimus // *Pediatr. Nephrol.* 2010. Vol. 25. P. 1117–1124.
32. *Sairam V.K., Kalia A., Rajaraman S. et al.* Secondary resistance to cyclosporin A in children with nephrotic syndrome // *Pediatr. Nephrol.* 2002. Vol. 17. P. 842–846.
33. *Schwartz G.J., Brion L.P., Spitzer A.* The use of plasma creatinine concentration in for estimating glomerular filtration rate in infants, children and adolescents // *Pediatr. Clin. North. Am.* 1987. Vol. 34. P. 571–590.
34. *Schweda F., Liebl R., Riegger G.A.J. et al.* Tacrolimus treatment for steroid- and cyclosporin-resistant minimal-change nephrotic syndrome // *Nephrol. Dial. Transplant.* 1997. Vol. 12. P. 2433–2435.
35. *Segarra A., Vila J., Pou L. et al.* Combined therapy of tacrolimus and corticosteroids in cyclosporin-resistant or -dependent idiopathic focal glomerulosclerosis: a preliminary uncontrolled study with prospective follow-up // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002. Vol. 17. P. 655–662.
36. *Shaw K.T., Ho A.M., Raghavan A. et al.* Immunosuppressive drugs prevent a rapid dephosphorylation of transcription factor NFAT1 in stimulated immune cells // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 1995. Vol. 92. P. 11205–11209.
37. *Shihab F.S., Waid T.H., Conti D.J. et al.* Conversion from cyclosporine to tacrolimus in patients at risk for chronic renal allograft failure: 60-months results of the CRAF Study // *Transplantation.* 2008. Vol. 85. P. 1261–1269.
38. *Starzl T.E., Todo S., Fung J. et al.* FK 506 for liver, kidney, and pancreas transplantation // *Lancet.* 1989. Vol. 2. P. 1000–1004.
39. *Tarshish P., Tobin J.N., Bernstein J. et al.* Cyclophosphamide does not benefit patients with focal segmental glomerulosclerosis. A report for the International Study of Kidney Disease in Children // *Pediatr. Nephrol.* 1996. Vol. 10. P. 590–593.
40. *Tocci M.J., Matkovich D.A., Collier K.A. et al.* The immunosuppressant FK506 selectively inhibits expression of early T cell activation genes // *J. Immunol.* 1989. Vol. 143. P. 718–726.
41. *Trompeter R., Filler G., Webb N.J. et al.* Randomized trial of tacrolimus versus cyclosporine microemulsion in renal transplantation // *Pediatr. Nephrol.* 2002. Vol. 17. P. 141–149.
42. *Troyanov S., Wall C.A., Miller J.A. et al.* Focal and segmental glomerulosclerosis: definition and relevance of a partial remission // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005. Vol. 16. P. 1061–1068.
43. *Webster A.C., Woodroffe R.C., Taylor R.S. et al.* Tacrolimus versus cyclosporine is a primary immunosuppression for kidney transplant recipients // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005. Vol. 19 (4). CD003961.
44. *Xia Z., Liu G., Gao Y. et al.* FK506 in the treatment of children with nephrotic syndrome of different pathological types // *Clin. Nephrol.* 2006. Vol. 66. P. 85–88.

Получено 12.11.2010 – принято к печати 24.11.2010