

interstitial pneumonia in patient with microscopic polyangiitis. *Ryumachi* 2003; 43 (4): 654–669.

229. *Talar-Williams C., Hijazi Y.M., Walther M.M.* et al. Cyclophosphamide-induced cystitis and bladder cancer in patients with Wegener's granulomatosis. *Ann Int Med* 1996; 124: 477–484.

230. *Tarantino A., Campise M., Banfi G.* et al. Long-term predictors of survival in essential mixed cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Kidney Int* 1995; 47: 618–623.

231. *Tatsis E., Schnabel A., Gross W.L.* Interferon- α treatment of four patients with the Churg Strauss syndrome. *Ann Int Med* 1998; 129: 370–374.

232. *Tavoni A., Mosca M., Ferri C.* et al. Guidelines for the management of essential mixed cryoglobulinemia. *Clin Exp Rheum* 13 (Suppl. 13): S191–2195.

233. *Tesar V., Ribova Z., Jancova E.* et al. Current treatment strategies in ANCA-positive renal vasculitis from European randomized trials. *Nephrol Dial Transpl* 2003; 18 (Suppl. 5): v2–4.

234. *Tomer Y., Lider O., Gilburd B.* et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibody-enriched IgG induces adhesion of human T-lymphocytes to extracellular matrix proteins. *Clin Immunol Immunopathol* 1997; 83: 245–253.

235. *Tönnel AB., Gosset P.H., Molet S.* et al. Interactions between endothelial cells and effector cells in allergic inflammation. *Ann NY Acad Sci* 1996; 796: 9–20.

236. *Vacca A., Dammaco F.* Deflazacort versus prednisone in treatment of EMC: a controlled clinical study. *Int Arch Allerg Immunol* 1992; 99: 306–313.

237. *Valeriano-Marcet J., Spiera H.* Treatment of Wegener's granulomatosis with sulfamethoxazole-trimethoprim. *Arch Int Med* 1991; 151: 1649–1652.

238. *Vizjak A., Rott T., Koselj-Kajtna M.* et al. Histologic and immunologic study and clinical presentation of ANCA-associated glomerulonephritis with correlation to ANCA antigen specificity. *Am J Kidney Dis* 2003; 41 (3): 539–549.

239. *Wegener F.* Über generalisierte, septische Gefäßerkrankungen. *Verhandlungen der Deutschen Pathologischen Gesellschaft* 1935; 29: 202–210.

240. *Westman K.W., Bygren P.G., Olsson H.* et al. Relapse rate, renal survival and cancer morbidity in patients with Wegener's granulomatosis or microscopic polyangiitis with renal involvement. *Am J Soc Nephrol* 1998; 9: 842–852.

241. *Westman K.W., Selga D., Isberg P.E.* et al. High proteinase 3-anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) level measured by capture enzyme-linked immunosorbent assay method is associated with decreased patient survival in ANCA-associated vasculitis with renal involvement. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14 (11): 2962–2933.

242. *Wilson K.S., Alexander H.L.* The relationship of periarthritis nodosa to bronchial asthma and other forms of human hypersensitiveness. *J Lab Clin Med* 1945; 30: 195–203.

243. *Wintrobe M.M., Bruel M.V.* Hyperproteinemia associated with multiple myeloma: with report of a case in which an extraordinary hyperproteinemia was associated with thrombosis of retinal veins and symptoms suggesting Raynaud's disease. *Bulletin of Johns Hopkins Hospital* 1933; 52: 156–172.

244. *Wong V.S., Egner W., Elsey T.* et al. Incidence, character and clinical relevance of mixed cryoglobulinemia in patients with chronic hepatitis C infection. *Clin Exp Immunol* 1996; 104: 25–31.

245. *Xu X., Zhao M., Zhang Y.* et al. Clinicopathological characteristics of propylthiouracil-induced antineutrophil cytoplasmic antibodies-positive vasculitis and their target antigens: a report 4 cases and literature review. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2002; 41 (6): 404–407.

Мофетила микофенолат в лечении гломерулярных болезней: экспериментальные и клинические данные (Обзор литературы)

Л.С. Приходина, В.В. Длин
НИИ педиатрии и ДХ МЗ РФ, г. Москва

Mycophenolate mofetil in glomerular diseases treatment: experimental and clinical data *Review*

L.S. Prikhodina, V.V. Dlin

Ключевые слова: мофетила микофенолат, нефротический синдром, дети.

Частота идиопатического нефротического синдрома (НС) в детской популяции в Европе составляет 2:100 000 [27, 84, 85]. 80–90% детей с НС чувствительны к стероидной терапии, однако у 76–93% из них в последующем отмечается рецидивирование НС или развивается стероидная зависимость [44, 59, 89]. Стероид-резистентный НС (СРНС) наблюдается у 7–18% детей, при этом в последние годы отмечается тенденция к увеличению его частоты [3, 87а].

Стероидная резистентность, наряду с персистирующей протеинурией и артериальной гипертензией (АГ), является доказанным фактором риска прогресси-

рования НС в хроническую почечную недостаточность (ХПН) [19, 21, 67]. По данным европейских и американских международных регистров, гломерулонефрит (ГН) занимает 3-е место в структуре ХПН у детей [35а].

Данные обстоятельства являются основной причиной использования иммуносупрессантов для лечения НС (часторецидивирующего, стероид-зависимого, СРНС), включая высокие дозы метилпреднизолона, хлорбутин, циклофосфан (ЦФ) и циклоспорин А (ЦсА) [9, 18, 52, 91]. Лечение данной категории больных требует соблюдения определенного баланса между возможным развитием токсических эффектов от применяемой

Адрес для переписки: 125412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2. МНИИ педиатрии и ДХ МЗ РФ, отдел наследственных и приобретенных заболеваний почек

Телефон: (095) 483-21-83, (095) 483-36-53. Приходина Л.С., Длин В.В.

E-mail: nephrolog@pedklin.ru

цитостатической терапии и риском персистенции НС, связанным с развитием вторичных инфекции, тромбозов и дальнейшим прогрессированием заболевания до ХПН [55, 68]. Кроме того, возможный риск развития токсических побочных эффектов от используемых в нефрологической практике цитостатических препаратов (гонадотоксичность, супрессия кроветворения, циклоспориновой нефротоксичности и/или зависимости) ограничивает спектр иммуносупрессивных средств для лечения НС [29, 37, 68, 48].

Вышеизложенные трудности лечения НС явились основой для поиска новых перспективных иммуносупрессантов, обладающих высокой эффективностью и безопасностью. В последние годы появились первые экспериментальные и клинические данные эффективного использования нового селективного иммуносупрессанта мофетила микрофенолата (ММФ) (Селлсепт®, Roche) у больных с НС.

Механизмы действия ММФ

Мофетила микрофенолат (ММФ) – ферментативный продукт гриба *Penicillium*, активным метаболитом которого является микрофеноловая кислота (МФК) [22]. МФК была открыта в 60-х годах и изучалась изначально как препарат с антибактериальными, антинеопластическими и антипсориастическими свойствами [45].

МФК селективно ингибирует 2-й тип инозинмонофосфатдегидрогеназы – главный фермент в синтезе нуклеотидов, содержащих пуриновое основание гуанин, который локализуется, главным образом, в активированных лимфоцитах [7, 8, 53, 87, 94]. Пролиферация Т- и В-лимфоцитов в ответ на антигенную стимуляцию зависит, главным образом, от синтеза этих нуклеотидов [4, 7, 8, 61]. Блокируя пролиферацию Т- и В-лимфоцитов и соответственно продукцию антител и генерацию цитотоксических Т-клеток, ММФ оказывает влияние на клеточный и гуморальный иммунитет [15, 36, 37, 62, 73–75]. Клетки других типов, например нейтрофилы, могут синтезировать пурины альтернативным путем, поэтому их пролиферацию ММФ нарушает в меньшей степени [15]. Именно этот эффект ММФ определяет высокую селективность его действия и меньшую токсичность по сравнению с другими иммуносупрессантами. Например, азатиоприн и его активный метаболит 6-меркаптопурин, в отличие от ММФ, не обладают такой селективностью и блокируют сразу несколько ферментов, участвующих в синтезе пуриновых нуклеотидов, что обуславливает и более низкий иммунодепрессивный эффект и относительно высокие миелотоксичность и гепатотоксичность азатиоприна [1].

Способность ММФ ингибировать пролиферацию В- и Т-лимфоцитов была успешно использована в трансплантологии в качестве иммуносупрессанта для предотвращения острого и хронического отторжения почечного трансплантата [38, 46, 57, 79, 90, 93].

В экспериментальных исследованиях была выявлена способность ММФ индуцировать апоптоз в Т-лимфоцитах за счет селективного ингибирования синтетазы оксида азота (NO) [10, 28]. Кроме того, ММФ ингибирует экспрессию рецепторов адгезии на Т-лимфоцитах и эндотелиоцитах [15, 82].

Наряду с селективным ингибированием лимфоци-

тов ММФ оказывает воздействие и на клетки, не относящиеся к иммунной системе. В первую очередь это снижение пролиферации макрофагов и мезангиальных клеток, а также продукции матрикса мезангиоцитами при лечении заболеваний почек с использованием ММФ, выявленное в экспериментальных исследованиях [6, 16, 17, 30, 49].

Кроме того, недавно установлен антипролиферативный эффект ММФ на гладкомышечные клетки сосудов [8, 47, 60, 70]. *In vitro* ММФ ингибирует пролиферацию гладкомышечных клеток, несмотря на присутствие ангиотензина II – активного пропролиферативного стимула [47]. Такого рода подавление пролиферации не наблюдается при воздействии других иммунодепрессантов – ЦсА и такролимуса.

В ряде экспериментальных моделей ГН была установлена ренопротективная роль ММФ. При мезангио-пролиферативном ГН (МПГН) и мембранозной нефропатии (МН) отмечено значительное снижение выраженности гломерулосклероза и интерстициального повреждения в виде уменьшения макрофагальной и лимфоцитарной инфильтрации за счет подавления цитокин-индуцируемой продукции NO, ингибирования пролиферации мезангиальных клеток и снижения продукции гломерулярного и тубулоинтерстициального матрикса [7, 34, 41, 49, 56, 81, 86, 88, 97].

В экспериментальной модели люпус-нефрита выявлено, что ММФ способствует значительному снижению уровня антител к ДНК в крови, протеинурии и депозитов IgG и C3 в гломерулах, а также значительно повышает выживаемость [56, 93].

ММФ достоверно улучшает почечные функции после субтотальной нефрэктомии у крыс [83]. ММФ уменьшает компенсаторную гипертрофию единственной оставшейся почки и значительно снижает клеточную пролиферацию, образование миофибробластов и отложение коллагена III типа [11]. Способность ММФ подавлять не только иммунный ответ, но и пролиферацию гладкомышечных клеток, делает этот препарат кандидатом для предотвращения почечного фиброза, так как миофибробласты разделяют многие свойства гладкомышечных клеток. Дальнейшее подтверждение этого нового терапевтического подхода было обеспечено экспериментами, где мезангиальная клеточная пролиферация и дифференциация в миофибробласты были значительно ингибированы посредством МФК при мезангио-пролиферативном ГН [97]. Пролиферация тубулярных клеток также снижалась под воздействием ММФ в экспериментах *in vivo* и *in vitro* [11, 12]. Этот эффект может вносить вклад в ренопротективное действие ММФ, так как тубулярные клетки играют важную роль в генезе почечного фиброза [76]. Даже при позднем начале комбинированной терапии ММФ и ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (и-АПФ) отмечена стабилизация экспериментального почечного повреждения в оставшейся почечной ткани [43]. Таким образом, ММФ может иметь терапевтический потенциал, в ранней стадии заболевания влияя на воспалительный процесс и в более поздних стадиях – оказывая воздействие на развитие фиброза.

Использование комбинации ММФ и блокаторов ангиотензина-II (б-АТ-II) показало наилучшее предотвращение прогрессирования поражения почек у крыс с

фокально-сегментарным гломерулосклерозом (ФСГС) по сравнению с монотерапией ММФ [42].

Фармакокинетика, метаболизм и экскреция ММФ

ММФ адсорбируется полностью и одинаково после перорального и внутривенного введения [60]. Средняя биодоступность составляет 94% и $T_{max} = 0,8$ часа [10]. Площадь под кривой МФК пропорциональна дозированию в пределах от 100 мг до 3,5 г в сутки. ММФ быстро и полностью превращается в активный метаболит МФК [60], которая последовательно метаболизируется в глюкуроид МФК в печени.

Хотя пища не оказывает эффекта на общую абсорбцию ММФ, при поступлении еды C_{max} для МФК снижается на 40% и задерживается почти на 2 часа.

После перорального или внутривенного введения ММФ в клинически значимых концентрациях почти полностью (>99%) связывается с белками крови. У больных с НС свободная (несвязанная) фракция МФК повышается за счет гипоальбуминемии. Около 87–90% препарата элиминируется с мочой как глюкуроид МФК, 6% – с фекалиями [10].

У больных с ХПН происходит накопление глюкуроида МФК, который, возможно, ответственен за гастроинтестинальные осложнения, особенно у пациентов на хроническом диализе [65].

Клиническое применение ММФ в лечении гломерулопатий

Эффективность использования ММФ при лечении гломерулопатий была исследована в ряде пилотных клинических исследований, включавших небольшие группы больных, преимущественно резистентных или зависимых от стандартной терапии стероидами и цитостатиками. Большинство пациентов получало различные дозы ММФ, как в комбинации со стероидами, так и в виде монотерапии (табл. 1, 2).

В последние годы появился ряд сообщений, подтверждающих положительный эффект ММФ при лечении детей и взрослых с различными клиническими и морфологическими вариантами гломерулопатий [2, 10, 14, 16, 17, 20, 23, 44, 51, 71].

Юго-Западная Исследовательская группа педиатров-нефрологов недавно закончила мультицентровое проспективное исследование эффективности ММФ у детей со *стероид-зависимым и часторецидивирующим* НС: ремиссия была достигнута у 75% больных, которая сохранялась и через 6 месяцев после отмены ММФ [50]. Из них у 41,7% детей ремиссия сохранялась в течение 6 месяцев после отмены ММФ, у 50% – отмечены рецидивы НС после окончания курса ММФ.

По данным российских исследователей, терапия ММФ у детей со стероид-зависимым НС способствовала сохранению ремиссии заболевания у всех больных при снижении поддерживающей дозы преднизолона более чем в 2 раза [2]. Согласно результатам ряда европейских исследований, на фоне лечения ММФ у 50–82% детей со стероид- и циклоспорин-зависимым НС достигнута клинико-лабораторная ремиссия заболевания [13, 20].

У взрослых больных с первичным ГН терапия

ММФ способствовала снижению активности НС и стабилизации почечных функций: у 53,4% пациентов снизилась протеинурия более чем на 50%, у 84,8% – увеличился уровень альбумина в крови, у 63% – уменьшилась выраженность гиперхолестеринемии, у 84,8% – значительно снизилось среднее артериальное давление (АД), у всех пациентов достоверно повысилась скорость гломерулярной фильтрации (с 59,4 до 67,3 мл/мин/1,73 м²) при неизменившемся уровне креатинина крови [26]. Почечная недостаточность имела обратимый характер у 17,4% пациентов, включая больных с мембранозной нефропатией и ФСГС. У 85,7% взрослых больных со стероид- и циклоспорин-зависимым НС использование ММФ позволило успешно отменить ЦсА и преднизолон [26]. По данным С. J. Day et al. (2002) [31], у всех больных с часторецидивирующим НС на фоне лечения ММФ достигнута ремиссия заболевания: полная – у 85,7% и частичная – у 14,3% из них.

Немецкие исследователи оценили ренопротективную роль ММФ у детей с часторецидивирующим НС с минимальными изменениями, которые получали ЦсА в течение 6 лет и имели признаки нефротоксичности в виде снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и тубулоинтерстициальных изменений при нефробиопсии [44]. На фоне терапии ММФ у 83,3% больных отмечена нормализация СКФ после отмены ЦсА.

При стероид-резистентном НС (СРНС) у всех взрослых больных с МИ и МПГН и у 72% больных с МН на фоне комбинированной терапии ММФ и преднизолоном в течение 6 месяцев была достигнута полная клиническая ремиссия [95, 96]. При этом более половины пациентов с МИ и МПГН (57,9%) ответили на терапию в течение первых 4 недель лечения. Однако, по данным М. J. Choi (2002) [26], полная клинико-лабораторная ремиссия была достигнута при использовании ММФ только у 11,8% больных с МН. Выявленный антипротеинурический эффект в виде снижения протеинурии более чем на 50% выявлен у 37,5–47,1% пациентов с

Таблица 1
Режимы использования ММФ у детей с гломерулопатиями (по данным литературы)

| Дозы ММФ | Авторы |
|----------------------------------|---|
| 250–500 мг/м ² /24 ч | Montane B., 2003 [71] |
| 600–1200 мг/м ² /24 ч | Вознесенская Т.С., 2003 [2]; Barletta G.M., 2003 [13]; Filler G., 2003 [39] |
| 1000 мг/м ² /24 ч | Gellerman J., 2004 [44] |
| 1200 мг/м ² /24 ч | Hogg R., 2003 [50]; Kulkarni A.A., 2004 [60] |
| 2000 мг/м ² /24 ч | Ulinski T., 2003 [92] |
| 24–32 мг/кг/24 ч | Саворесо М., 2003 [20] |

Таблица 2
Режимы использования ММФ у взрослых с гломерулопатиями (по данным литературы)

| Дозы ММФ | Авторы |
|----------------------------------|---|
| 250–500 мг/м ² /24 ч | Montane B., 2003 [71] |
| 600–1200 мг/м ² /24 ч | Вознесенская Т.С., 2003 [2]; Barletta G.M., 2003 [13]; Filler G., 2003 [39] |
| 1000 мг/м ² /24 ч | Gellerman J., 2004 [44] |
| 1200 мг/м ² /24 ч | Hogg R., 2003 [50]; Kulkarni A.A., 2004 [60] |
| 2000 мг/м ² /24 ч | Ulinski T., 2003 [92] |
| 24–32 мг/кг/24 ч | Саворесо М., 2003 [20] |

МН [26, 69].

У детей со СРНС терапия ММФ способствовала развитию ремиссии заболевания в 50% случаев, в том числе полной – у 16,7% и частичной – у 33,3% [2]. Наряду с этим у 33,3% выявлено значительное снижение протеинурии. Подобные результаты были получены в небольших группах детей со стероид-зависимым НС и СРНС [14, 71].

Ренопротективный эффект ММФ был отмечен M.J. Choi et al. (2002) [26], у 75% больных со СРНС с быстрым снижением почечных функций (повышение уровня Сг в крови больше чем на 20% за 40 недель), установлено улучшение функционального состояния почек на фоне терапии ММФ.

Роль ММФ у пациентов с ФСГС остается неясной до настоящего времени. Ряд исследователей не выявили снижения протеинурии у больных с ФСГС при использовании ММФ [5, 24], в то время как другие данные подтверждают выраженный антипротеинурический эффект ММФ у 44,4% больных с ФСГС [26]. Кроме того, у детей с ФСГС, леченных перед ММФ с использованием пульс-терапии метипредом, на фоне лечения ММФ в комбинации с и-АПФ и/или блокаторами рецепторов АТ-II отмечено развитие полной клинико-лабораторной ремиссии у 33,3% детей и частичной – у 66,7% [71]. Установлено значительное улучшение параметров липидного метаболизма, уменьшение системной АГ и признаков стероидной токсичности у больных с ФСГС на фоне лечения ММФ.

Единичные наблюдения использования ММФ у больных с IgA-нефропатией выявляют противоречивые результаты относительно эффективности препарата при этой патологии. Ряд исследователей выявили достоверно значимый эффект ММФ по сравнению с преднизолоном в плане достижения ремиссии заболевания (44,4 и 19,1% соответственно) и снижения протеинурии (88,9 и 61,9% соответственно) у взрослых пациентов с IgA-нефропатией [24, 25]. Другие исследователи установили, что у больных с высоким риском прогрессирования IgA-нефропатии, протекающей со снижением почечных функций, выраженной протеинурией, АГ, наличием склеротических изменений в нефробиоптатах, не было получено положительного эффекта от 3-летнего лечения ММФ в сочетании с и-АПФ ни на протеинурию, ни на функциональное состояние почек по сравнению с плацебо [66]. С целью оценки ренопротективного эффекта ММФ у больных с IgA-нефропатией в США и Италии начаты 2 рандомизированных клинических исследования, включающие как детей, так и взрослых.

У взрослых больных с люпус-нефритом на фоне терапии ММФ в комбинации со стероидами в течение 15 месяцев полная ремиссия развилась у 55,6% пациентов, частичная – у 22,2% [58]. Отмечено значительное улучшение клиренса креатинина и снижение протеинурии у больных с пролиферативными формами нефрита [63]. Кроме того, на фоне лечения ММФ выявлено снижение уровня антител к ДНК в крови и гипокомплементемии, достоверное уменьшение индексов активности и хронизации заболевания при повторной нефробиопсии.

Рандомизированное контролируемое исследование у взрослых больных с люпус-нефритом показало, что комбинация ММФ с преднизолоном одинаково

эффективна (по количеству ремиссий и рецидивов) и более безопасна по сравнению с использованием ЦФ и преднизолона [22]. Эти данные были подтверждены успешным применением ММФ в течение 3–9 лет после индукционной терапии ЦФ у детей с диффузным пролиферативным люпус-нефритом [51]. ММФ также был успешно применен при ЦФ- и ЦСА-резистентном люпус-нефрите [40].

Открытое проспективное сравнительное исследование эффективности ММФ и пульсов ЦФ (в комбинации с преднизолоном) у больных с диффузным пролиферативным люпус-нефритом установило, что ММФ более эффективен, чем ЦФ, в плане снижения протеинурии (69,6 и 47,8% соответственно) и гематурии (91,3 и 65,2% соответственно), а также в ингибировании продукции аутоантител (особенно анти-ds-ДНК) и снижении уровня криоглобулинов в крови [54].

Гистологическое исследование почечной ткани у больных с выраженным люпус-нефритом показало, что 6-месячный курс терапии ММФ способствовал отчетливому снижению выраженности гломерулосклероза, гломерулярных иммунных депозитов, формирования микротромбозов и сосудистых изменений по сравнению с пациентами, получавшими ЦФ [55, 64].

Установлен положительный эффект ММФ и при лечении *васкулитов* [77]. У 90,9% детей с васкулитами (гранулематоз Вегенера, микроскопический полиартериит) на фоне терапии ММФ в сочетании с низкими дозами стероидов после индукционной терапии ЦФ снизилась активность заболевания и исчезла протеинурия [78].

Побочные эффекты ММФ

Спектр и частота побочных эффектов при использовании ММФ по сравнению с другими иммуносупрессантами, как правило, менее выражены и проявляются в виде транзиторного подавления гемопоэза и обратимых гастроинтестинальных расстройств (абдоминальный синдром, тошнота, рвота, диарея) (табл. 3). Эти явления могут снижаться при приеме ММФ с едой или при делении суточной дозы на несколько более мелких приемов [6].

Сравнительный анализ побочных эффектов ММФ и ЦФ при длительном лечении больных с люпус-нефритом выявил, что ММФ оказывает менее выраженные побочные действия, чем ЦФ, в плане развития гастроинтестинальных (26,1 и 43,5% соответственно) и инфекционных (17,4 и 30,4% соответственно) проявлений [54]. ММФ не индуцирует нефротоксичность и имеет хорошую переносимость по сравнению с другими иммуносупрессивными препаратами, такими, как ЦСА, такролимус и ЦФ [32].

С целью мониторинга безопасности использования ММФ производится контроль гемограммы, уровня трансаминаз в крови, показателей, отражающих функциональное состояние почек.

Заключение

Таким образом, проведенные экспериментальные и первые клинические исследования эффективности ММФ при лечении гломерулярных болезней имеют достаточно весомые доказательства, позволяющие

Таблица 3

Спектр и частота побочных эффектов ММФ при лечении гломерулопатий (по данным литературы)

| Спектр побочных эффектов | Частота побочных эффектов (%) | Авторы |
|--|-------------------------------|---|
| Анемия | 2,5–10,0 | Zhao M., 2001 [95]; Zhao M., 2003 [96]; Kulkarni A.A., 2004 [60] |
| Лейкопения | 2,2–6,3 | Choi M.J., 2002 [26]; Ophascharoensuk V., 2003 [80]; Filler G., 2003 [39] |
| Транзиторное повышение трансаминаз в крови | 2,2–8,3 | Briggs W.A., 1998 [16]; Choi M.J., 2002 [26]; Вознесенская Т.С., 2003 [2] |
| Вирусные инфекции (ЦМВ, герпес) | 4,0–23,1 | Dooley M.A., 1999 [33]; Hu W., 2002 [54]; Ophascharoensuk V., 2003 [80]; Filler G., 2003 [39] |
| Пневмония | 7,7–8,0 | Dooley M.A., 1999 [33]; Li L., 2002 [63] |
| Гастроинтестинальные проявления (диарея, тошнота, рвота) | 3,3–15,4 | Briggs W.A., 1998 [16]; Dooley M.A., 1999 [33]; Li L., 2002 [63]; Ophascharoensuk V., 2003 [80]; Badetta G.-M., 2003 [13]; Filler G., 2003 [39]; Kapitsinou P.P., 2004 [58] |

рассматривать миф в качестве переносимого селективного иммуносупрессанта с ренопротективными свойствами. ММФ оказывает двойное действие: как иммуносупрессант быстро подавляет воспалительный процесс и как нефропротектор последовательно влияет на генез фиброза.

Использование ММФ имеет перспективы в лечении больных с часторецидивирующим и стероид-зависимым НС, а также при СРНС. Кроме того, ММФ имеет потенциальное значение у больных с ЦСа-зависимым НС как эффективный препарат без нефротоксичного побочного действия. Использование ММФ у больных с гломерулопатиями показывает хорошую переносимость препарата, возможность отмены стероидов, снижение активности НС и стабилизацию почечных функций.

Для подтверждения эффективности ММФ в лечении гломерулопатий с позиций доказательной медицины, очевидно, необходимо проведение рандомизированных контролируемых исследований с достаточным и однородным составом (клиническим и морфологическим) больных.

Литература

1. Баранова Ф.С., Мойсюк Я.Г. Иммунология в клинической аллотрансплантации органов. Иммунодепрессия. В кн.: Трансплантология. Руководство под ред. В.И. Шумакова. М.: Медицина, 1995; 62–71.
2. Вознесенская Т.С., Сергеева Т.В. Мофетила микофенолат в терапии нефропатического синдрома у детей. Нефрология и диализ 2003; 5; 1: 45–47.
3. Игнатова М.С., Курбанова Э.Г. Иммуносупрессивная терапия нефротического синдрома у детей. М.: 2000: 101.
4. Тареева И.Е. Нефрология. М.: Медицина, 2000: 414.
5. Al-Lebbi A.M., Al-Mutairi M.A., Al-Mesbari K.A. et al. Mycophenolate mofetil in steroid resistant focal segmental glomerulosclerosis. J Am Soc Nephrol 1999; 9: 94F.
6. Allison A.C., Eugui E.M. Mycophenolate Mofetil and its mechanisms of action. Immunopharmacology 2000; 47: 85–118.
7. Allison A.C., Eugui E.M., Sollinge H.W. Mycophenolate Mofetil (RS-61443): Mechanism of action and effects in transplantation. Transplant Rev 1993; 7: 129–139.
8. Allison A.C., Kowalski W.J., Muller C.J., Walters R.V., Eugui E.M. Mycophenolic acid and brequinar, inhibitors of purine and pyrimidine synthesis, block the glycosylation of adhesion molecules. Transplant Proc 1993; 25: 67–70.
9. Aviles D.H., Irwin K.C., Dublin L.S., Vebaskari V.M. Aggressive treatment of severe idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. Pediatr Nephrol 1999; 13: 298–300.
10. Badid C., Desmouliere A., Laville M. MMF: implication for the treatment of glomerular diseases. Nephrol Dial Transplant 2001; 16: 1752–1756.
11. Badid C., Vincent M., McGregor B. et al. Mycophenolate mofetil

remnant kidney. Kidney Int 2000; 58: 51–61.

12. Baer P.C., Cauer S., Hauser I.A., Scherberich J.E., Geiger H. Effects of mycophenolic acid on human renal proximal and distal tubular cells *in vitro*. Nephrol Dial Transplant 2000; 15: 184–190.

13. Barletta G.M., Smoyer W.E., Bunchman T.E., Flynn J.T., Kershaw D.B. Use of mycophenolate mofetil in steroid-dependent and -resistant nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 2003; 18: 833–837.

14. Bartosh S.M. The use of mycophenolate mofetil in children with nephrotic syndrome. J Am Soc Nephrol 1999; 10: 95A.

15. Blanka R.A., Leskel K., Wittig B. et al. Inhibition of endothelial receptor expression and of T-cell ligand activity by mycophenolate mofetil. Transpl Immunol 1998; 6: 251–259.

16. Briggs W.A., Choi M.J., Gimenez L.F., Scheel P.J. Treatment of primary glomerulopathies (1GN) with mycophenolate mofetil (abstract). Abstracts of the ASN 31st Annual Meeting, October 1998, Philadelphia, Pa., Abstract 437.

17. Briggs W.A., Choi M.J., Scheel P.J. Follow-up on mycophenolate mofetil treatment of glomerular diseases. Am J Kidney Dis 1998; 31: 898–899.

18. Burgess E. Management of focal segmental glomerulosclerosis: evidence-based recommendations. Kidney Int (Suppl.) 1999; 70: S26–S32.

19. Cameron J.S., Turner D.R., Ogg C.S., Chantler C., Williams D.G. The long-term prognosis of patients with focal segmental glomerulosclerosis. Clin Nephrol 1978; 10: 213–218.

20. Caropreso M.R., Ferretti A.V., Margieri G. et al. Mycophenolate mofetil in the treatment of children with steroid-dependent nephrotic syndrome. Nephrol Dial Transplant 2003; 18 (Suppl. 4): 65.

21. Cattran D.C., Rao P. Long-term outcome in children and adults with classic focal segmental glomerulosclerosis. Am J Kidney Dis 1998; 32: 72–79.

22. Chan T.M., Li F.K., Tang C.S., Wong R.W., Fang G.X., Ji Y.L., Lau C.S., Wong A.K., Tong M.K., Chan K.W., Lai K.N. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. N Engl J Med 2000; 19: 1156–1162.

23. Chandra M., Susin M. Remission of relapsing childhood nephrotic syndrome with mycophenolate mofetil. Pediatr Nephrol 2000; 14: 224–226.

24. Chen X.M., Cai G., Zhang Y., Qiu Q., Cheng Q. Control study of effects of mycophenolate mofetil on IgA nephropathy. J Am Soc Nephrol 2000; 11: 57A.

25. Chen X.M., Chen P., Cai G. et al. A randomized control trial of mycophenolate mofetil treatment in severe IgA nephropathy. Zhonghua Yixue Za Zhi 2002; 25; 82 (12): 796–801.

26. Choi M.J., Eustace J.A., Gimenez L.F., Atta M.G., Scheel P.J., Sotbiatban R., Briggs W.A. Mycophenolate mofetil treatment for primary glomerular diseases. Kidney Int 2002; 61: 1098–1114.

27. Clark A.G., Barratt T.M. Steroid-responsive nephrotic syndrome. In: Barratt T.M., Avner E.D., Harmon W.E. (eds). Pediatr Nephrology, 4th edn. Lippincott, Williams and Wilkins, Baltimore, 1999: 731–747.

28. Cohn R.G., Mircovich A., Dunlap B. et al. Mycophenolic acid increases apoptosis in lysosomes and lipid droplets in human lymphoid and monocytic cell lines. Transplantation 1999; 68: 411–418.

29. Collaborative Study Group of Sandimmune in Nephrotic Syndrome. Safety and tolerability of Cyclosporin A (Sandimmune) in idiopathic nephrotic syndrome. Clin Nephrol 1991; 35: S48–S60.

30. Corna D., Morigi M., Facchinetti T. et al. Mycophenolate mofetil limits renal damage and prolongs life in murine lupus autoimmune

disease. *Kidney Int* 1997; 51 (5): 1583–1589.

31. *Day CJ, Cockwell P, Lipkin G.W.* et al. Mycophenolate mofetil in the treatment of resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Neph Dial Transpl* 2002; 17 (11): 2011–2013.

32. *De Mattos AM, Olyali AJ, Bennett W.M.* Nephrotoxicity of immunosuppressive drugs: long-term consequences and challenges for the future. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 333–346.

33. *Dooley MA, Cosio F.G, Nachman P.H.* et al. Mycophenolate mofetil therapy in lupus-nephritis: clinical observations. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 833–839.

34. *Dubus I, Vendrely B, Christophe I.* et al. Mycophenolic acid antagonizes the activation of cultured human mesangial cells. *Kidney Int* 2002; 62 (3): 857–867.

35. *Durkan AM, Hodson EM, Willis NS, Craig J.C.* Immunosuppressive agents in childhood nephrotic syndrome: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Kidney Int* 2001; 59: 1919–1927.

35a. ESPN handbook, 2002: p371.

36. *Eugui EM, Amquist SJ, Muller CD, Allison AC.* Lymphocyte-selective cytostatic and immunosuppressive effects of mycophenolic acid *in vitro*: role of deoxyguanosine nucleotide depletion. *Scand J Immunol* 1991; 33: 161–173.

37. *Eugui EM, Mircovitch A, Allison AC.* Lymphocyte-selective anti-proliferative and immunosuppressive effects of mycophenolic acid in mice. *Scand J Immunol* 1991; 33: 175.

38. European Mycophenolate mofetil cooperative study group: Placebo-controlled study of mycophenolate mofetil combined with cyclosporin and corticosteroids for prevention of acute rejection. *Lancet* 1995; 345: 1321–1325.

39. *Filler G, Hansen M, LeBlanc C.* et al. Pharmacokinetics of mycophenolate mofetil for autoimmune disease in children. *Pediatr Nephrol* 2003; 18 (5): 445–449.

40. *Fu YF, Liu GL.* Mycophenolate Mofetil Therapy for children with lupus nephritis refractory to both intravenous cyclophosphamide and cyclosporine. *Clin Nephrol* 2001; 55: 318–321.

41. *Fujibara CK, Avancini Costa Malheiros DM, de Lourdes Noronha I.* et al. Mycophenolate mofetil reduces renal injury in the chronic nitric oxide synthase inhibition model. *Hypertension* 2001; 37 (1): 170–175.

42. *Fujibara CK, Malheiros D, Zatz R, Noronha IL.* Mycophenolate mofetil attenuates renal injury in the rat remnant kidney. *Kidney Int* 1998; 54: 1510–1519.

43. *Fujibara CK, Noronha IL, Malheiros D.* et al. Combined mycophenolate mofetil and losartan therapy arrests established injury in the remnant kidney. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 283–290.

44. *Gellerman J, Querfeld U.* Frequently relapsing nephrotic syndrome: treatment with mycophenolate mofetil. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 101–104.

45. *Goldblum R.* Therapy of rheumatoid arthritis with mycophenolate mofetil. *Clin Exp Rheumatol* 1993; 11: 117–119.

46. *Goldsmith M.P.* Researches follow varied molecular paths towards better control of organ rejection [news]. *JAMA* 1990; 263: 1184–1187.

47. *Gregory CR, Pratt RE, Huie P, Shorthouse R.* et al. Effects of treatment with cyclosporin, FK 506, rapamycin, mycophenolic acid or deoxyspergualin on vascular muscle proliferation *in vitro* and *in vivo*. *Transplant Proc* 1993; 25: 770–771.

48. *Gregory CR, Smoyer WE, Sedman A, Kershaw D.B, Valentini R.P, Johnson K, Bunchman T.E.* Long-term cyclosporin therapy for pediatric nephrotic syndrome: a clinical and histological analysis. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 543–549.

49. *Hauser IA, Rendens L, Radeke H.H.* et al. Mycophenolate Mofetil inhibits rat and human mesangial cell proliferation by guanosine depletion. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 58–63.

50. *Hogg R, Fitzibbons L, Bruik J, Bunke M, Auli B, Baqi N, Trachtman H, Swinford R.* Multicenter trial of mycophenolate mofetil (MMF) in children with steroid dependent (SD) or frequent relapsing (FR) nephrotic syndrome (NS). Report of the South West Pediatric Nephrology Study Group. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 261.

51. *Hogg R, Fitzibbons L, Hyland K.* Assessment of the accuracy and consistency of routine laboratory assay for serum creatinine concentrations compared to high performance liquid chromatography. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 642.

52. *Hogg RJ, Portman R, Milliner D, Lemley K, Eddy A, Ingelfinger J.* Evaluation and management of proteinuria and nephrotic syndrome in children: recommendations from a pediatric nephrology panel established at the National Kidney Foundation conference on proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, and elimination (PARADE). *Pediatrics* 2000; 105: 1242–1249.

53. *Hong J.C, Kaban B.D.* Immunosuppressive agents in organ transplantation: past, present, and future. *Semin Nephrol* 2000; 20: 108–125.

54. *Hu W, Liu Z, Chen H.* Mycophenolate mofetil vs cyclophosphamide therapy for patients with diffuse proliferative lupus-nephritis. *2002; 115 (5): 705–709.*

55. *Ingulli E, Singh A, Baqi N, Ahmad H, Moazami S, Tejani A.* Aggressive, long-term cyclosporin therapy for steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 1995; 5: 1820–1825.

56. *Jonsson CA, Svensson L, Carlsten H.* Beneficial effect of the inosine monophosphate dehydrogenase inhibitor mycophenolate mofetil on survival and severity of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus (SLE)-prone MRL/lpr/mice. *Clin Exp Immunol* 1999; 116: 534–541.

57. *Kaban B.D, Ponticelli C.* Principles and Practica of Renal Transplantation. *N Engl J Med* 1998; 19: 1156–1162.

58. *Kapitsinou P.P, Boletis J.N, Skopouli F.N, Boki K.A, Moutsopoulos H.M.* Lupus nephritis: treatment with mycophenolate mofetil. *Rheumatology (Oxford)* 2004; Jan 6 [epub ahead of print].

59. *Koskimies O, Viiska J, Rapola J, Hallman N.* Long-term outcome of primary nephrotic syndrome. *Arch Dis Child* 1982; 57: 544–548.

60. *Kulkarni AA, Bharat V.* Shah. Mycophenolate Mofetil: A Promising Immunosuppressive Agent. *JAPI* 2004; 52: 33–38.

61. *Lee NJ, Pawlak K, Nguyen B.T.* et al. Biochemical differences among four ioposinate dehydrogenase inhibitors mycophenolic acid, ribavirin, tiazofurin and selenazofurin, studied in mouse lymphomacell culture. *Cancer Res* 1985; 45: 5512–5520.

62. *Lee WA, Gu L, Miksztal AR, Chu N, Leung K, Nelson P.H.* Bio-availability improvement of mycophenolic acid through amino ester derivatisation. *Pharm Res* 1990; 7: 161.

63. *Li L, Wang H, Lin S.* et al. Mycophenolate mofetil treatment for diffuse proliferative lupus nephritis: a multicenter clinical trial in China. *Zhonghua Nei Kezazhi* 2002; 41 (7): 476–479.

64. *Li LS, Hu WX, Chen HP, Liu ZN.* Comparison of mycophenolate mofetil vs cyclophosphamid pulse therapy in the induction treatment of severe diffuse proliferative lupus nephritis in Chinese population. *J Am Soc Nephrol* 2000; 89A.

65. *MacPhee IAM, Spreafico S, Bewick M.* et al. Pharmacokinetics of mycophenolate mofetil in patients with end stage renal failure. *Kidney Int* 2000; 57: 1164–1168.

66. *Maes B, Claes K, Evenepoel P.* et al. A prospective placebo-controlled randomized study of mycophenolate mofetil treatment for IgA nephropathy: lack of clinical efficacy after three years. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2003; 18 (Suppl. 4): 343.

67. *Martinelli R, Okumura AS, Pereira L.J, Rocha H.* Primary focal segmental glomerulosclerosis in children: prognostic factors. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 656–661.

68. *Mendoza SA, Tune B.M.* Management of the difficult nephrotic patients. *Pediatr Clin North Am* 1995; 42: 1459–1468.

69. *Miller G, Zimmerman R. 3rd, Radhakrishnan J, Appel G.* Use of mycophenolate mofetil in resistant membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 250–256.

70. *Mobasci P.J, Tuller D, Hulliger B, Wijngaard P.L.J.* Different inhibitory effects of immunosuppressive drugs on human rat aortic smooth muscle and endothelial cell proliferation stimulated by platelet-derived growth factor or endothelial cell growth factor. *J Heart Lung Transplant* 1997; 16: 484–492.

71. *Montane B, Abitbol C, Paredes A, Zilleruelo G, Strauss J.* Mycophenolate mofetil (MMF) treatment in steroid resistant/relapsing nephrotic syndrome (NS) of childhood. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 111A.

71a. *Montane B, Abitbol C, Strauss J, Zilleruelo G.* Novel therapy of focal glomerulosclerosis with mycophenolate mofetil and angiotensin blockade. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 772–777.

72. *Morris RE.* New small molecule immunosuppressant for transplantation: review of essential concepts. *J Heart Lung Transplant* 1993; 12: 275–286.

73. *Morris RE, Hoyt E.G, Murphy M.P.* et al. Mycophenolic acid morpholinoethyl ester (RS-61443) is a new immunosuppressant that prevents and halts heart allograft rejection by selective inhibition of T- and B-cell purine synthesis. *Transplant Proc* 1990; 22: 1659–1662.

74. *Morris RE, Wang J.* Comparison of the immunosuppressive effects of mycophenolic acid and the morpholinoethyl ester of mycophenolic acid (RS-61443) in recipients of heart allografts. *Transplant Proc* 1991; 23: 493–496.

75. *Morris RE, Wang J, Blum J.K.* et al. Immunosuppressive effects in rat and nonhuman primate recipients of heart allografts. *Transplant Proc* 1991; 23 (Suppl.): 19.

76. *Ng YY, Huang T.P, Yang W.C.* et al. Tubular epithelial-myofibro-

blast transdifferentiation in progressive tubulointerstitial fibrosis in 5/6 nephrectomized rats. *Kidney Int* 1998; 54: 864–876.

77. *Nowask R, Birck R, van der Woude F.J.* Mycophenolate Mofetil for systemic vasculitis and IgA nephropathy. *Lancet* 1997; 349: 774.

78. *Nowask R, Gobel U, Klooker P, Hergesell O, Andrassy K, Vanderwoude F.J.* Mycophenolate mofetil for systemic maintenance therapy of Wegener granulomatosis and microscopic polyangiitis: a pilot study in 11 patients with renal involvement. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1965–1971.

79. *O'Hair D.P., McManus R.P., Komorowski R.* Inhibition of chronic vascular rejection in primate cardiac xenografts using mycophenolate mofetil. *Ann Thorac Surg* 1994; 58: 1311–1315.

80. *Ophascharoensuk V, Nappakun K, Bumachuk D.* et al. Efficacy of mycophenolate mofetil and polyclonal anti-lymphocyte antibodies in severe and cyclophosphamide-resistant lupus-nephritis in Thai patients. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2003; 18 (Suppl. 4): 354.

81. *Penny M.J., Boyad R.A., Hall B.M.* Mycophenolate Mofetil prevents the induction of active Heymann nephritis: association with Th2 cytokine inhibition. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 2272–2282.

82. *Raab M, Daxecker H, Karimi A.* et al. *In vitro* effects of mycophenolic acid on the nucleotidi pool and on the expression of adhesion molecules of human umbilical vein endothelial cells. *Clin Chem Acta* 2001; 310: 89–98.

83. *Romero F, Rodriguez-Iturbe B, Parra G.* et al. Mycophenolate mofetil prevents the progressive renal failure induced by 5/6 renal ablation in rats. *Kidney Int* 1999; 55: 945–955.

84. *Rothenberg M.B., Heymann W.* The incidence of the nephrotic syndrome in children. *Pediatrics* 1957; 19: 446–452.

85. *Schlesinger E.R., Sultz H.A., Mosber W.E., Feldman J.G.* The nephrotic syndrome: Its incidence and implications for the community. *Am J Dis Child* 1968; 116: 623–632.

86. *Senda M, DeLustro B, Eugui E, Natsumeda Y.* Mycophenolic acid, an inhibitor of IMP dehydrogenase that is also an immunosuppressive agent, suppresses the cytokine-induced nitric oxide production in mouse and rat vascular endothelial cells. *Transplantation* 1995; 60: 1143–1148.

87. *Sintchak M, Fleming M.A., Futer O.* et al. Structure and mechanisms of inosine monophosphate dehydrogenase in complex with the immunosuppressant mycophenolic acid. *Cell* 1996; 85: 921–930.

87. *Strivastava T., Simon S.D., Alon U.S.* High incidence of focal segmental glomerulosclerosis in nephrotic syndrome of childhood. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 13–18.

88. *Sugomoto H, Shibata K, Wada J.* et al. Advanced glycation and products-cytokine-nitric oxide sequence pathway in the development of diabetic nephropathy: Aminoguanidine ameliorates the overexpression of tumor-necrosis factor- α and inducible nitric oxide synthase

in diabetic rat glomeruli. *Diabetologia* 1999; 42: 878–892.

89. *Tarshish P, Tobin J.N., Bernstein J., Edelmann C.M.J.* Prognostic significance of the early course of minimal nephrotic syndrome. Report of the International Study of Kidney Disease in Children. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 769–776.

90. Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group. A blinded, randomized clinical trial of mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 1996; 61: 1029–1037.

91. *Tune B.M., Lieberman E., Mendoza S.M.* Steroid-resistant nephrotic focal segmental glomerulosclerosis: a treatable disease. *Pediatr Nephrol* 1996; 10: 772–778.

92. *Ulinski T, Ranchin B, Said M.-H.* et al. Switch from cyclosporine A (CyA) to mycophenolate mofetil improves kidney function in children with nephritic syndrome and CyA-induced nephrotoxicity. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2003; 18 (Suppl. 4): 261.

93. *Vanrenterghem Y.* The use of mycophenolate mofetil (Cellcept) in renal transplantation. *Nephron* 1997; 76: 393–399.

94. *Yoing C.J., Sollinger H.W.* RS-61443: a new immunosuppressive agent. *Transplant Proc* 1994; 26: 3144–3146.

95. *Zhao M, Chen X, Chen Y.* et al. Mycophenolate mofetil in the treatment of primary nephrotic syndrome. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2001; 81 (9): 528–531.

96. *Zhao M, Chen X, Chen Y, Liu Z, Liu Y, Lu Y, Zhang Y, Wang H.* Clinical observations of mycophenolate mofetil therapy in refractory primary nephrotic syndrome. *Nephrology* 2003; 8; 3: 105–109.

97. *Ziswiler R, Steinmann-Niggli K, Kappeler A, Daniel C, Marti H.P.* Mycophenolic acid: a new approach to the therapy of experimental mesangial proliferative glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 2055–2066.