

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНГИБИТОРА Кальцинейрина 2-й линии у пациента с нефротическим синдромом, резистентным к стандартной терапии

Н. Чеботарева¹, кандидат медицинских наук,
Л. Приходина², доктор медицинских наук, профессор,
Е. Шилов³, доктор медицинских наук, профессор
¹НИИ уро nephрологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
²МНИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава РФ
³Кафедра нефрологии и гемодиализа ФППОВ
 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
E-mail: natasha_tcheb@mail.ru

Представлены клиническое наблюдение успешного применения ингибитора кальцинейрина 2-й линии – такролимуса – у подростка с нефротическим синдромом, резистентным к терапии кортикостероидами и флуклофосфаном, а также краткий обзор литературы о применении этого препарата при разных формах хронического гломерулонефрита.

Ключевые слова: хронический гломерулонефрит, стероидрезистентный нефротический синдром, такролимус, побочные эффекты.

Нефротический синдром (НС) – один из основных нефрологических синдромов, определяющих клиническую картину хронического гломерулонефрита (ХГН). По современным представлениям, НС – не только маркер повреждения гломерулярного фильтра, но и нефротоксический фактор, определяющий прогрессирование заболевания [1]. В связи с этим одним из принципов лечения ХГН, протекающего с НС, независимо от нозологии является уменьшение выраженности протеинурии (ПУ). Ответ на лечение стероидами как терапию 1-й линии, оцениваемый по динамике уменьшения ПУ, является предиктором благоприятного прогноза у больных с НС при ХГН [6]. В случае недостаточной эффективности кортикостероидов для преодоления стероидрезистентности к лечению добавляют алкилирующие цитостатики и другие группы иммуносупрессивных препаратов, однако эффективность циклофосфида (ЦФА) и хлорамбуцила при стероидрезистентном НС (СРНС) – около 30%, препаратов микофеноловой кислоты – 20% [4, 14, 15]. Но препаратом выбора при СРНС в настоящее время является циклоспорин А (ЦсА) – ингибитор кальцинейрина и продукции интерлейкина (ИЛ)-2, который, оказывая иммуносупрессивное действие, также непосредственно влияет на подоциты, восстанавливая поврежденную структуру цитоскелета. Применение ЦсА при СРНС приводит к ремиссии в 70–80% случаев [16].

В 1990 г. для лечения СРНС у ребенка с фокально-сегментарным гломерулосклерозом (ФСГС) был впервые применен другой препарат группы ингибиторов кальцинейрина 2-й линии – такролимус. С этого времени эффективность такролимуса у пациентов с СРНС была изучена в одноцентровых исследованиях на небольших группах пациентов [11, 13].

Такролимус представляет собой антибиотик группы макролидов с относительно селективным ингибирующим действием на фракцию CD4 Т-хелперов лимфоцитов. Иммуносупрессивное действие такролимуса заключается в ингибировании кальцинейрина, дефосфорилирующего и активирующего ядерный фактор стимулированных Т-клеток (NFAT), что приводит к подавлению активации и пролиферации CD4 Т-хелперов лимфоцитов и синтеза цитокина ИЛ2. Такролимус ингибирует цитотоксическую клеточную пролиферацию и подавляет активацию В-лимфоцитов, а также дает стероидпотенцирующий эффект [17, 19].

Представляем собственное наблюдение, демонстрирующее эффективность такролимуса у пациента с ХГН и НС, резистентным к иммуносупрессивной терапии стероидами и ЦФА.

Больной И., 19 лет, студент, заболел в июле 2008 г., когда после употребления большого количества клубники развился НС (периферические отеки голеней и лица; ПУ – 2,5 г/сут; альбумин – 20 г/л; общий белок – 40 г/л) в сочетании с микрогематурией (30–40 в поле зрения) и артериальной гипертензией (АГ) до 180/100 мм рт. ст. без нарушения функции почек. В связи с впервые возникшим НС назначен преднизолон в дозе 80 мг/сут в сочетании с нефропротективной терапией (лозартан – 100 мг/сут, курантил – 100 мг/сут, фраксипарин – 0,6 мг/сут). Ввиду отсутствия ответа на лечение преднизолоном в течение 8 нед констатирован СРНС.

В октябре 2008 г. в МНИИ педиатрии и детской хирургии выполнена биопсия почки. Биоптат почки представлен корковым слоем с числом клубочков до 15. В клубочках – незначительная пролиферация мезангиоцитов, очаговое расширение мезангия, очаговое утолщение базальной мембраны капилляров (БМК). Эпителий извитых канальцев – в состоянии белковой дистрофии. Амлоида не найдено. При иммуногистохимическом исследовании обнаружена фиксация иммуноглобулинов (Ig) G, A, M, C3 очагового гранулярного характера на БМК. Заключение: картина мезангиопролиферативно-го гломерулонефрита (МППН).

Терапия усилена цитостатиками: присоединены «пульсы» ЦФА до достижения кумулятивной дозы 210 мг/кг (суммарно получил 10 г ЦФА) в сочетании с преднизолоном per os (60 мг) по альтернирующей схеме через день с постепенной отменой стероидов. Несмотря на иммуносупрессивную терапию, при обследовании в феврале 2010 г. сохранялся НС: ПУ – 2,9 г/сут, альбумин – 28 г/л, общий белок – 56 г/л, микрогематурия (до 7–10 в поле зрения), АГ до 160/100 мм рт. ст. без нарушения функции почек (креатинин – 86 мкмоль/л). В марте 2010 г. назначен такролимус в дозе 3,5 мг 2 раза в день (0,1 мг/кг/сут) под контролем концентрации препарата в крови (до 6,9 нг/мл). Отмечен быстрый положительный эффект: НС купирован к концу 1-го месяца терапии такролимусом, а в течение последующих 9 мес достигнута полная ремиссия ХГН. Прием препарата хорошо переносился пациентом: не отмечено нарушения функции почек, косметических побочных эффектов, гиперлипидемии, гиперкалиемии, повышения уровня глюкозы сыворотки крови.

С 2011 г. пациент наблюдается в Клинике нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева. В июле 2012 г. при достижении клинко-лабораторной ремиссии нефрита препарат

отменен. Кумулятивная доза такролимуса — 80 мг/кг. На момент завершения терапии ПУ не превышает 0,2 г/сут, уровни белков в сыворотке крови и показатели функции почек — в пределах нормальных значений (креатинин — 80 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации по Ребергу с пересчетом на площадь поверхности тела — 80 мл/мин). При контрольном обследовании в ноябре 2012 г. сохраняется полная клинико-лабораторная ремиссия. АГ поддается коррекции сочетанием 2 препаратов: лозартана — 100 мг/сут, изоптина — 120 мг/сут.

В исследованиях последних лет применяются разные протоколы введения такролимуса при СРНС [7, 12]. Как правило, препарат назначается в комбинации с преднизолоном *per os* в дозе 0,5 мг/кг/сут (8–12 нед). Доза такролимуса у взрослых — в среднем 0,05–0,1 мг/кг/сут с двукратным приемом (целевая концентрация препарата в сыворотке через 12 ч после приема — 5–10 нг/мл). Продолжительность лечения такролимусом у взрослых при СРНС — в среднем 12 мес [9].

У пациентов с часто рецидивирующим НС при разных морфологических вариантах ХГН такролимус в дозе 0,05 мг/кг/сут назначают длительно — до 2 лет (целевая концентрация — 5–8 нг/мл) [3].

У детей доза такролимуса составляет обычно 0,1 мг/кг/сут, так как клиренс препарата у них в 2 раза выше, чем у взрослых; препарат отменяют быстрее — при достижении ремиссии нефрита. По опыту НИИ педиатрии и детской хирургии, сроки достижения ремиссии СРНС у детей при назначении такролимуса — от 1 до 4 мес (в среднем — 2,5 мес) [2].

N. Duncan и соавт. [9] оценивали эффект монотерапии такролимусом в дозе 2 мг/сут у взрослых с ФГС (с достижением сывороточной концентрации 4–7 нг/мл), сроки достижения ремиссии составили в среднем 6,5±5,9 мес.

Особенностью нашего наблюдения является хороший эффект лечения такролимусом — купирование СРНС, резистентного к иммуносупрессивной терапии стероидами и ЦФА, и достижение полной ремиссии ХГН у подростка с МПГН по данным морфологического исследования биоптата почки.

В настоящее время в литературе имеются лишь единичные сообщения об эффективности такролимуса у пациентов с МПГН. Так, в исследовании X. Li и соавт. [12], включавшем 5 пациентов с МПГН (3 мужчин и 2 женщины в возрасте 32,2±11,1 года) с НС, резистентным к терапии преднизолоном (в дозе 1 мг/кг/сут в течение 3 мес) и внутривенно ЦФА (суммарная доза в течение 1 года — не менее 6 г), при назначении такролимуса в дозе 0,05 мг/кг/сут (целевой уровень концентрации в сыворотке крови — 5–10 нг/мл) все пациенты достигли ремиссии (3 — полной, 2 — частичной) в течение 5,2±2,3 нед. Однако после ранней отмены препарата (через 6 мес) у 2 пациентов возник рецидив НС (через 46 и 64 мес), при этом у 1 из них сформировалась вторичная резистентность к такролимусу.

В исследовании H. Atikan и соавт. [3] в течение 2 лет 2 пациента с рецидивирующим НС при МПГН получали лечение такролимусом в дозе 0,05 мг/кг/сут в сочетании с преднизолоном *per os* (в дозе 30 мг/сут в течение 3 мес с последующей постепенной отменой). У 1 пациента с НС, резистентным к стероидам и ЦФА, морфологически подтвержден диагноз IgA-нефропатии, у 1 — циклоспоринзависимой IgM-нефропатии. Через 3,2±1,5 мес у обоих пациентов удалось достичь полной ремиссии нефрита без рецидивов в течение 6 мес наблюдения после отмены препарата.

Сравнительный анализ эффективности такролимуса и ЦсА у детей со СРНС был проведен в рандомизирован-

ном контролируемом исследовании S. Choudhry и соавт. [7], в которое был включен 41 пациент в возрасте от 1 года до 18 лет с различными морфологическими формами гломерулонефрита — минимальными изменениями, ФГС, МПГН. Пациенты были рандомизированы в 2 группы: 21 пациент получал такролимус (0,1–0,2 мг/кг/сут), 20 — ЦсА (5–6 мг/кг/сут) в течение 12 мес в сочетании с преднизолоном *per os* в дозе 1 мг/кг по альтернирующей схеме (6 мес) и в дозе 0,5 мг/кг через день (еще 6 мес); сывороточная концентрация ЦсА и такролимуса поддерживалась на уровне соответственно 5–8 и 100–150 нг/мл. Результаты терапии такролимусом и ЦсА оказались сопоставимыми по частоте ремиссии (полной или частичной): к концу 6 мес ремиссии достигли 85,7% пациентов в группе такролимуса и 80% — в группе ЦсА. К концу 12-го месяца лечения НС отмечался у 9,5% больных в группе такролимуса и у 15% — в группе ЦсА. Однако частота рецидивов НС у пациентов, достигших ремиссии, в группе такролимуса была достоверно меньше (у 2 из 18), чем в группе ЦсА (8 из 16).

Более того, A. Segarra и соавт. [18] продемонстрировали эффективность такролимуса при ЦсА-резистентном или ЦсА-зависимом НС при ФГС у взрослых (n=25). Начальная доза такролимуса составила 0,15 мг/кг (целевая концентрация — 5–10 нг/мл), лечение проводилось в течение 12 мес в сочетании с преднизолоном *per os*, который пациенты получали в дозе 1 мг/кг в день (1 мес), 1 мг/кг через день (2 мес) с последующим снижением дозы и отменой через 6 мес.

Через 6 мес лечения такролимусом эффект был достигнут у 17 (68%) пациентов: у 10 (40%) — полная ремиссия, у 2 (8%) — частичная, у 5 (20%) отмечалось уменьшение ПУ до уровня <3 г/сут. Однако при ранней отмене такролимуса (через 6 мес) у большинства (у 13 из 17; 76%) возник рецидив, что потребовало возобновления приема препарата еще в течение 1 года. При этом ремиссии ХГН (полной или частичной) удалось достичь у 9 из 13 человек; у остальных отмечено уменьшение ПУ до уровня <3 г/сут. После отмены препарата при длительном наблюдении в течение 2 лет стойкая ремиссия нефрита сохранялась у 12 (48%) из 25 пациентов. Следует отметить, что предиктором эффективности такролимуса являлся предыдущий ответ на ЦсА и преднизолон: у 75% больных эффект был получен в случае формирования вторичной резистентности к ЦсА, однако и у 15,3% пациентов, первично резистентных к ЦсА, удалось добиться ответа на лечение при назначении такролимуса.

В настоящее время причины некоторых различий ЦсА и такролимуса по клиническому эффекту остаются предметом обсуждения. Например, S. Faul и соавт. показали, что действие такролимуса на ПУ зависит не от подавления ядерного фактора — активированных Т-клеток (NFAT), а, по всей вероятности, связано со стабилизацией актинового цитоскелета подоцитов [10]. Полагают, что более сильное иммуносупрессивное действие такролимуса является следствием большей аффинности с FK-связывающим белком кальцинейрина, а эффективность такролимуса у больных, резистентных к ЦсА, по-видимому, может объясняться наличием у такролимуса других, отличных от ЦсА, механизмов действия (точек приложения).

Данные, полученные у пациентов после трансплантации почки, демонстрируют более выраженный иммуносупрессивный эффект такролимуса, чем ЦсА, с меньшей частотой косметических побочных эффектов (гирсутизм, гипертрофия десен и т.д.), АГ и дислипидемии, но с более высоким

риском развития сахарного диабета (СД) и нейротоксичности [8]. Однако, как правило, в дозах, применяемых для лечения гломерулонефрита, препарат вызывает меньше побочных эффектов и хорошо переносится больными. Из осложнений терапии чаще всего отмечают инфекционные, появление или усиление АГ, симптомы диспепсии (в первую очередь – диарея, которая обычно носит кратковременный характер). Острая нефротоксичность, по данным разных авторов, составляет от 25 до 40%, возникает при подборе дозы в 1-ю неделю назначения такролимуса и повышении концентрации препарата в сыворотке крови до уровня >10 нг/мл. Снижение функции почек, как правило, – умеренное (от 25 до 30%) и имеет обратимый характер при отмене или снижении дозы такролимуса на 50% [12, 18]. В группу риска развития нефротоксичности входят пациенты с нарушенной функцией почек к моменту начала терапии; в этом случае доза препарата не должна превышать 0,06 мг/кг/сут, а его концентрация в сыворотке крови – 10 нг/мл [18]. Случаи развития СД, гепатотоксичности и нейротоксичности при приеме такролимуса при ХГН единичны [2, 3, 7, 12].

В нашем наблюдении к побочным эффектам такролимуса можно отнести самостоятельно купировавшийся кратковременный эпизод диареи в начале лечения и сохранение АГ после достижения ремиссии нефрита. При приеме препарата не было отмечено изменений биохимических показателей крови (глюкозы, трансаминаз, липидов, калия), коагулограммы, признаков острой нефротоксичности. Оценка степени тубулоинтерстициального фиброза и артериогиалиноза (проявления хронической нефротоксичности), особенно у пациентов, достигших полной ремиссии, как у наблюдаемого нами пациента, затруднительна, так как требуется биопсия почки. Пациенту рекомендованы нефропротективная терапия, контроль АД, показателей функции почек, наблюдение нефролога.

По данным литературы, для оценки хронической нефротоксичности препарата детям, длительно (>12 мес – в среднем 24 мес: от 14 до 56 мес) получавшим такролимус при СРНС, проводились повторные биопсии почки. При условии достижения кумулятивной дозы такролимуса 102 (61–256) мг/кг к моменту повторной биопсии у 2 из 7 детей выявлено повышение индекса тубулоинтерстициального фиброза; у остальных (5 из 7) при морфологическом исследовании не было отмечено изменений тубулоинтерстиция, тубулярной атрофии, а также накопления трансформирующего фактора роста-β в разных структурах ткани почки. Ни в одном случае не выявлено артериогиалиноза [5].

Таким образом, представленное нами наблюдение и изученные данные литературы свидетельствуют о том, что такролимус может успешно применяться в нефрологии как альтернатива ЦсА у пациентов с НС, резистентным к разным видам иммуносупрессивной терапии, в том числе – к ЦсА. Для выработки четких рекомендаций по выбору дозы и сроков приема такролимуса (кратковременное лечение высокими дозами или длительное – небольшими) необходимы накопление опыта отдельными центрами и многоцентровые исследования.

Литература

1. Мухин Н.А., Козловская Л.В., Бобкова И.Н. и др. Индуцируемые протеинурией механизмы ремоделирования тубулоинтерстиция и возможности нефропротекции при гломерулонефрите // Вестник РАМН. – 2005; 1: 3–8.

2. Приходина Л.С., Турпитко О.Ю., Длин В.В. и др. Такролимус в лечении стероидрезистентного синдрома у детей // Нефрол. и диализ. – 2010; 12 (4): 265–70.
3. Arikan H., Koc M., Cakalagaoglu F. et al. Tacrolimus rescue therapy in resistant or relapsing cases of primary glomerulonephritis // J. Nephrol. – 2008; 21: 713–21.
4. Bajpai A., Bagga A., Hari P. et al. Intravenous cyclophosphamide in steroid-resistant nephrotic syndrome // Pediatr. Nephrol. – 2003; 18: 351–6.
5. Butani L., Ramsamooj R. Experience with tacrolimus in children with steroid-resistant nephritic syndrome // Pediatr. Nephrol. – 2009; 24: 1517–23.
6. Cattran D., Rao P. Long-term outcome in children and adults with classic focal segmental glomerulosclerosis // Am. J. Kidney Dis. – 1998; 32: 72–9.
7. Choudhry S., Bagga A., Hari P. et al. Efficacy and safety of tacrolimus versus cyclosporine in children with steroid-resistant nephrotic syndrome: a randomized controlled trial // Am. J. Kidney Dis. – 2009; 53 (5): 760–9.
8. Denton M., Magee C., Sayegh M.H. Immunosuppressive strategies in transplantation // Lancet. – 1999; 353: 1083–91.
9. Duncan N., Dhaygude A., Owen J. et al. Treatment of focal and segmental glomerulosclerosis in adults with tacrolimus monotherapy // Nephrol. Dial. Transplant. – 2004; 19: 3062–7.
10. Faul C., Donnelly M., Merscher-Gomes S. et al. The actin cytoskeleton of kidney podocytes is a direct target of the antiproteinuric effect of cyclosporine A // Nat. Med. – 2008; 4: 931–8.
11. Gulati S., Prasad N., Sharma R. et al. Tacrolimus: a new therapy for steroid-resistant nephritic syndrome in children // Nephrol. Dial. Transplant. – 2008; 23: 910–3.
12. Li X., Li H., Ye H. et al. Tacrolimus therapy in adults with steroid- and cyclophosphamid-resistant nephrotic syndrome // Am. J. Kidney Dis. – 2009; 54 (1): 51–8.
13. Loeffler K., Gowrishankar M., Yiu V. Tacrolimus therapy in pediatric patients with treatment-resistant nephritic syndrome // Pediatr. Nephrol. – 2004; 19: 281–7.
14. Mendizabal S., Zamora I., Berbel O. et al. Micophenolat mofetil in steroid/cyclosporine-dependent nephrotic syndrome // Pediatr. Nephrol. – 2005; 20 (7): 914–9.
15. Oh J., Kemper M. Second-line options for refractory steroid-sensitive and -resistant nephritic syndrome // Exp. Rev. Clin. Pharmacol. – 2010; 13 (4): 527–37.
16. Ponticelli C., Rizzoni G., Edefonti A. et al. A randomized trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome // Kidney Int. – 1993; 43: 1377–84.
17. Schweda F., Liebl R., Riegger A. et al. Tacrolimus treatment for steroid- and cyclosporine-resistant minimal change nephrotic syndrome // Nephrol. Dial. Transplant. – 1997; 12: 2433–5.
18. 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; 17: 655–62.
19. Tocci M., Matkovich D., Collier K. et al. The immunosuppressant FK506 selectively inhibits expression of early T cell activation genes // J. Immunol. – 1989; 143: 718–26.

EFFICACY OF A SECOND-LINE CALCINEURIN INHIBITOR FOR NEPHROTIC SYNDROME RESISTANT TO STANDARD THERAPY

N. Chebotareva¹, Candidate of Medical Sciences; **Professor L. Prikhodina**², MD; **Professor E. Shilov**³, MD;

¹Research Institute of Uronephrology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

²Moscow Research Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery, Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation

³Department of Nephrology and Hemodialysis, Faculty for Postgraduate Training of Physicians, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

The paper describes a clinical case of the successful use of the second calcineurin inhibitor tacrolimus in an adolescent with nephrotic syndrome resistant to therapy with corticosteroids and cyclophosphan, as well as a concise review of literature on the use of this drug in different forms of chronic glomerulonephritis.

Key words: chronic glomerulonephritis, steroid-resistant nephrotic syndrome, tacrolimus, side effects.