

О.В. Комарова, А.Н. Цыгин, Л.В. Леонова, А.Г. Кучеренко, О.А. Зробок, Т.В. Вашурина,
М.В. Рожкова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Терапия циклоспорином А детей с фокально-сегментарным гломерулосклерозом

Контактная информация:

Комарова Ольга Викторовна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения нефрологии Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-04-49

Статья поступила: 16.09.2009 г., принята к печати: 05.10.2009 г.

В статье продемонстрирован успешный опыт лечения циклоспорином А детей с фокально-сегментарным гломерулосклерозом (ФСГС): 25 детей с ФСГС в возрасте от 1,5 до 16 лет получали терапию циклоспорином А в дозе 4–5 мг/кг в сочетании с преднизолоном 1–1,5 мг/кг/48 ч. Для индукции ремиссии у 14 больных проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном 30 мг/кг массы тела 3–9 введений через день. Через 6 мес терапии циклоспорином А у 9 (36%) больных была констатирована полная клинико-лабораторная ремиссия стероидрезистентного нефротического синдрома (СРНС), частичная ремиссия была отмечена у 6 (24%), сохранение активности СРНС — в 10 (40%) случаях. Через год терапии циклоспорином А полная ремиссия СРНС была отмечена у 13 (52%) детей, частичная — у 5 (20%) больных, отсутствие эффекта от терапии зафиксировано в 7 (28%) случаях. В 56% случаев при достижении ремиссии СРНС на фоне терапии циклоспорином А была полностью отменена терапия стероидами. В настоящее время под наблюдением находится 14 детей, длительность терапии циклоспорином А которых составляет 2 года. У 12 из них сохраняется достигнутая ранее полная или частичная ремиссия нефротического синдрома без снижения азотовыделительной функции почек. У 9 больных была проведена повторная нефробиопсия для исключения нефротоксического действия циклоспоринона А, по результатам которой у всех детей применение препарата было продолжено: у 6 детей в прежней дозе, у 3 детей доза была снижена вдвое. Таким образом, терапия циклоспорином А была эффективна у 76% детей с ФСГС. Пролонгирование приема циклоспоринона А до 2-х лет и более возможно при регулярном исследовании почечных функций и отсутствии признаков его нефротоксического действия по данным повторной нефробиопсии.

Ключевые слова: дети, фокально-сегментарный гломерулосклероз, циклоспорин, метилпреднизолон.

93

O.V. Komarova, A.N. Tsygin, L.V. Leonova, A.G. Kucherenko, O.A. Zrobok, T.V. Vashurina, M.V. Rozhkova

Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Treatment of children with focal segmental glomerular sclerosis with cyclosporine A

The article demonstrates successful experience of treatment of focal segmental glomerular sclerosis (FSGS) with cyclosporine A in children. 25 children over the age 1.5–16 years old with FSGS were treated with cyclosporine A in medium dose 4–5 mg/kg combined with prednisolone 1–1.5 mg/kg every other day. Pulse treatment with methylprednisolone 30 mg/kg every other day, in total 3–9 injections, was administered for the purpose of remission induction. After 5 months of treatment with cyclosporine A complete clinical and laboratory remission of steroid-resistance nephritic syndrome (SRNS) was achieved in 9 (36%) patients, partial response was registered in 6 (24%) patients, maintenance of SRNS activity was detected in 10 (40%) cases. After the year of treatment complete remission was shown in 13 (52%) children, partial response — in 5 (20%) patients, and absence of effect was registered in 7 (28%) cases. In 56% of cases, the treatment with steroids was completely stopped after achievement of SRNS remission within administration of cyclosporine A. At the present times, authors observe 14 children, whose duration of treatment with cyclosporine A is 2 years. 12 patients remain previously achieved complete or partial remission of nephritic syndrome without decrease of nitrogen excretion function of kidneys. 9 patients underwent repeated biopsy of kidneys for the exclusion of nephrotoxic effect of cyclosporine A. The results of biopsy allowed prolongation of therapy: in 6 children the previous dose maintained, and 3 children got double decreased dose. Thus, the treatment with cyclosporine A is effective in 76% of patients with FSGS. Prolongation of treatment with cyclosporine A up to 2 years and more is possible in conditions of regular diagnostic of kidneys function and absence of its nephrotoxic effect signs, according to a data from repeated biopsy.

Key words: children, focal segmental glomerular sclerosis, cyclosporine, methylprednisolone.



Фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) является одной из основных морфологических форм стероидрезистентного нефротического синдрома (СРНС) в детском возрасте [1, 2]. СРНС диагностируется при отсутствии ремиссии после проведения перорального курса преднизолона в дозе 2 мг/кг массы тела или 60 мг/м² поверхности тела в день в течение 6 нед. Характерным морфологическим признаком ФСГС является наличие в части клубочков (фокальное поражение) очагов (не во всех капиллярных петлях, т.е. сегментарных) мезангиального склероза [3].

По данным разных авторов ФСГС выявляется у 30–50% детей с СРНС [4, 5]. По данным отделения нефрологии Научного центра здоровья детей РАМН этот морфологический диагноз был установлен у 42% детей с СРНС [6]. Прогноз при ФСГС неблагоприятный. У большинства пациентов с резистентным к терапии нефротическим синдромом развивается терминальная стадия ХПН. Достижение ремиссии в условиях терапии преднизолоном или иммуносупрессантами улучшает прогноз [7, 8]. В связи с этим выбор рациональной схемы терапии больных с ФСГС является одним из приоритетных направлений в лечении.

На основе многолетнего, в том числе и международного опыта, были созданы клинические рекомендации по лечению СРНС с морфологической основой ФСГС с применением циклоспорина А и метилпреднизолона в сверхвысоких дозах [9].

Иммуносупрессивное действие циклоспорина А основано на подавлении синтеза интерлейкина (ИЛ) 2, который играет ключевую роль в регуляции иммунного ответа клеток путем блокады кальцинейрина [10]. В ответ на антигенную стимуляцию в Т лимфоците происходит активация тирозинкиназ, запускающая каскад внутриклеточных реакций, в результате которых происходит мобилизация внутриклеточного кальция. Кальций активирует кальцинейрин, который прямым и опосредованным путем через снижение активности ингибиторного фактора $\kappa\beta$ активирует регуляторные ядерные протеины (нуклеарный фактор активированных Т клеток, нуклеарный фактор $\kappa\beta$), запускающие транскрипцию гена ИЛ 2. Циклоспорин А, образуя комплекс с циклофиллином, цитозольным пептидом, связывается с кальцинейрином и ингибирует его активность, подавляя активность нуклеарных факторов и уменьшая деградацию ингибиторного фактора $\kappa\beta$. Известно также, что глюкокортикоиды блокируют активность нуклеарных протеинов посредством активации синтеза ингибиторного фактора $\kappa\beta$ [11].

Впервые для лечения нефротического синдрома циклоспорин А был применен в конце 80-х годов: у взрослых больных в 1986 г., у детей в 1988 г. [12, 13]. Лучшие результаты были получены в группе пациентов с болезнью минимальных изменений, ФСГС и мембранозной нефропатией [14].

По данным различных авторов, 50–60% больных с ФСГС достигают терминальной стадии ХПН к 5 году болезни [15]. Выживаемость больных с данной патологией повышает достижение ремиссии нефротического синдрома, которая в результате лечения отмечается у 30–70% детей, находящихся на терапии циклоспорином А [16, 17]. Повышает частоту достижения ремиссии у больных с СРНС, в том числе и с ФСГС, сочетанное применение циклоспорина А и кортикостероидов [18, 19].

Ниже представлен опыт применения циклоспорина А и метилпреднизолона в сверхвысоких дозах у больных с ФСГС. Под наблюдением в нефрологическом отделении НЦЗД РАМН находилось 25 больных (14 девочек, 11 маль-

чиков) с морфологически подтвержденным диагнозом «Фокально-сегментарный гломерулосклероз». Возраст детей составил от 1,5 до 17 лет: двое больных были в возрасте до 3 лет, по 5 больных — соответственно 3–7 и 7–10 лет, 11 больных — 10–13 лет, 2 пациента — 14 и 17 лет. Давность заболевания к моменту начала терапии составляла от 5 мес до 7 лет (в среднем 16 мес). У 12 детей заболевание проявлялось изолированным СРНС, у 7 детей СРНС сочетался с гематурией, у 6 — с гематурией и артериальной гипертензией.

Всем детям ранее проводился стандартный курс лечения преднизолоном, в связи с неэффективностью которого была констатирована стероидрезистентность. Помимо этого, цитостатическую терапию получали 3 детей, цитостатическую терапию в сочетании с метилпреднизолоном — 9 больных, у 4 проводилась терапия ингибиторами АПФ.

К моменту начала терапии все дети находились в активной стадии СРНС без нарушения азотовыделительной функции почек. Контроль уровня азотемии осуществлялся 1 раз в мес в течение всего курса терапии циклоспорином А. Для индукции ремиссии перед началом терапии циклоспорином А у 14 детей с наиболее выраженной активностью нефротического синдрома (протеинурия > 6 г/сут, гипоальбуминемия < 15 г/л) проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном внутривенно в дозе 30 мг/кг через день, всего от 3 до 6 инъекций.

Микроэмульсию циклоспорина А (Сандиммун Неорал) назначали в средней дозе 4–5 мг/кг с достижением терапевтической концентрации в сыворотке крови (базальная концентрация 100–150 нг/мл, концентрация через 2 ч после приема циклоспорина А [C2-концентрация] 800–1000 нг/мл). У двух больных достижение терапевтической концентрации потребовало назначения препарата в дозе 7 мг/кг, у одного 10 мг/кг массы тела. В сочетании с приемом циклоспорина А все дети получали преднизолон в альтернирующем режиме в дозе 1–1,5 мг/кг через день. Контрольное обследование проводилось всем больным через 6, 12, 18 мес от начала лечения.

При контрольном обследовании 25 детей через 6 мес от начала приема циклоспорина А достижение полной клинико-лабораторной ремиссии установлено у 9 (36%) детей, частичной клинико-лабораторной ремиссии (протеинурия $\leq$ 0,5 г/сут) — у 6 (24%) детей, сохранение активности нефротического синдрома отмечено в 10 (40%) случаях (рис. 1). Нарастание уровня креатинина в группе детей, достигших полной или частичной ремиссии СРНС, составило, в среднем, 14% от исходного уровня, в группе с сохраняющейся активностью — 15%, что не потребовало снижения дозы или отмены препарата.

При обследовании 25 больных через год от начала терапии сохранение полной клинико-лабораторной ремиссии было подтверждено у всех 9 (36%) больных, достигших ее к 6 мес терапии (рис. 2). К этому же сроку ремиссия СРНС на фоне терапии циклоспорином А была достигнута еще у 4 (16%) больных. Частичная ремиссия была констатирована в 5 (20%) случаях, отсутствие эффекта — у 7 (28%) больных. Уровень креатинина крови в группе детей с полной или частичной ремиссией СРНС был в среднем на 15,5% выше исходного значения, что статистически не отличалось от аналогичного показателя, зарегистрированного через 6 мес терапии циклоспорином А. У 2 детей этой группы было зафиксировано повышение уровня креатинина более чем на 30% от значений нормы. Доза циклоспорина А у них была снижена вдвое, значения креатинина в последующем нормализовались. В связи с отсутствием выраженной гиперазотемии



Сандиммун® Неорал®

Стабильная защита в надежных руках

- ▶ Доказанная высокая эффективность в ближайшие и отдаленные сроки терапии¹⁻⁵
- ▶ Более 20 лет успешного применения в трансплантологии

Рематизм
NEO/AW/A4/0208

САНДИММУН® Неорал® (SANDIMMUN® NEORAL®) Сандиммун® (SANDIMMUN®) КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА. Циклоспорин. Сандиммун® Неорал®. Капсулы мягкие 10 мг, 25 мг, 50 мг и 100 мг. Раствор для приема внутрь 100 мг/мл. Сандиммун®. Концентрат для приготовления раствора для инфузий 50 мг/мл (содержит полиоксизилированное касторовое масло). **ПОКАЗАНИЯ.** Профилактика отторжения трансплантата после пересадки костного мозга; профилактика отторжения аллотрансплантатов солидных органов: почек, печени, сердца, комбинированного сердечно-легочного трансплантата, легких и поджелудочной железы; профилактика и лечение болезни «трансплантата против хозяина» (БТХ); для Сандиммуна Неорала — лечение отторжения трансплантата у больных, ранее получавших другие иммунодепрессанты; для Сандиммуна Неорала — лечение эндогенных увеитов; нефротического синдрома; тяжелой формы активного ревматоидного артрита; тяжелой формы псориаза; тяжелой формы атопического дерматита. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Зависит от показаний и пути введения. См. инструкцию по применению препарата. **ПЕРЕХОД ОТ САНДИММУНА К САНДИММУНУ НЕОРАЛУ.** Рекомендуемое соотношение доз составляет 1:1. См. инструкцию по применению препарата для соблюдения специальных мер по обеспечению безопасности применения в трансплантологии и при аутоиммунных заболеваниях. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к циклоспору или любому другому компоненту препарата. Для Сандиммуна-концентрата для приготовления раствора для инфузий дополнительно: повышенная чувствительность к полиоксизилированному касторовому маслу (например, Кремофор® ЕЛ). **ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ.** Сандиммун® Неорал® должен использоваться только врачами, имеющими опыт проведения иммуносупрессивной терапии, и только после ознакомления с полной информацией о препарате. У больных, перенесших трансплантацию, следует тщательно мониторировать функцию почек и печени, артериальное давление, концентрации липидов в крови, концентрации циклоспорина в крови. Следует избегать избыточной иммуносупрессии, поскольку это может привести к развитию лимфопролиферативных заболеваний, других злокачественных заболеваний, а также повысить риск развития инфекционных заболеваний. Пациентам следует воздержаться от терапии ультрафиолетом и избегать повышенной инсоляции. Не следует использовать калийсберегающие препараты или калийсберегающие диуретики; следует избегать применения живых аттенуированных вакцин, при применении концентрата для приготовления раствора для инфузий, при одновременном назначении с лекардином. Опыт применения у детей ограничен. Для Сандиммуна Неорала при показаниях, не связанных с трансплантацией: соблюдать осторожность при нарушениях функции почек (для нефротического синдрома см. полную информацию о препарате), при неконтролируемой гипертензии, неконтролируемых инфекциях, при злокачественных заболеваниях в настоящее время или в анамнезе, у пациентов пожилого возраста. Не следует применять при беременности за исключением случаев крайней необходимости. При лечении Сандиммуном и Сандиммуном Неоралом следует отказаться от грудного вскармливания. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ.** Амминогликозиды; амфотерицин В, ципрофлоксацин, ванкомицин, мелфалан, триметоприм (-сульфаметоксозол); HIBV;

блокаторы гистаминовых H₂-рецепторов; такролимус, нифидитин, лерканидипин, ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы, колхицин, дигоксин, этопозид, эверолимус, сиролимус, репатинид, производные фибровой кислоты; кетоконазол, флуконазол, итраконазол, вориконазол, эритромицин, азитромицин, кларитромицин, пероральные контрацептивы; дилтиазем, нифедипин, верапамил, метоклопрамид, даназол, метилпреднизолон (высокие дозы), аллопуринол, амидодар, холевая кислота и ее производные; ингибиторы протеаз: иматиниб, нефазодон; барбитураты; карбамазепин, окскарбазепин, фенитоин, рифампицин, нафциллин, сульфадимидин в/в, октреотид, пробукол, орлистат, зверобой, продырявленный, тиклопидин, сульфаниразол, тербинафин, бозентан, калийсберегающие препараты или препараты калия, метотрексат. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Очень часто: нарушения функции почек, повышение артериального давления, тремор, головная боль, гиперлипидемия. Часто: нарушения функции печени, гипертрихоз, гипертрофия десен, парестезии, чувство усталости, анорексия, тошнота, рвота, боль в животе, диарея; гиперкалиемия, гиперурикемия, гипонатриемия, мышечные судороги, миалгии. Иногда: признаки энцефалопатии, такие, как судороги, спутанность сознания, дезориентация, замедленность реакций, агитация, нарушение сна, зрительные расстройства, корковая слепота, кома, парезы, мозжечковая атаксия; увеличение массы тела, отеки, аллергическая сыпь, анемия, тромбоцитопения. Редко: панкреатит, нарушение менструального цикла, гинекомастия, мышечная слабость, миопатия, моторная полинейропатия, микроангиопатическая гемолитическая анемия, гемолитический уремический синдром, гипергликемия. Очень редко: отек зрительного нерва, включая диск зрительного нерва, с возможным нарушением зрения, вторичным по отношению к доброкачественной внутричерепной гипертензии. При внутривенном введении Сандиммуна в отдельных случаях отмечались анафилактические реакции. **ФОРМЫ ВЫПУСКА.** Сандиммун. Концентрат для приготовления раствора для инфузий 50 мг/мл в ампулах по 1 мл по 10 шт. в упаковке. Сандиммун® Неорал. Капсулы 10 мг по 60 шт. в упаковке. Капсулы 25 мг по 50 шт. в упаковке. Капсулы 50 мг по 50 шт. в упаковке. Капсулы 100 мг по 50 шт. в упаковке. Раствор для приема внутрь 100 мг/мл 50 мл во флаконе по 1 шт. в упаковке. **ПРИМЕЧАНИЕ.** Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, прочитайте также инструкцию по медицинскому применению.

САНДИММУН®

Новartis Фарма АГ, Швейцария

САНДИММУН® НЕОРАЛ®

Раствор для приема внутрь

Новartis Фарма АГ, Швейцария, произведено Новartis Фарма С.А.С., Франция

Капсулы

Новartis Фарма АГ, Швейцария, произведено Р.П. Шерер ГмбХ&Ко.КГ, Германия

Упаковано

Р.П. Шерер ГмбХ&Ко.КГ, Германия или ЗАО «Скопинский фармацевтический завод», Россия

1. Vincenti F et al. American Journal of Transplantation, 2007; 7: 1–9; 2. Kaplan B, Schold JD, Meier-Kriesche HJ. J Am Soc Nephrol 2003; 14: 2980–2984; 3. Levy G, Villamil F, Samuel D. Transplantation 2004; 77: 1632–1638; 4. Levy G, Grazi GL, Sanjuan F et al. Liver Transplantation 2006; 12 (10): 1464–1472; 5. Bunnapradist S, Peng A, Fukami S, Takemoto S. Am J Transplant 2005; 5 (Suppl 11): 251.

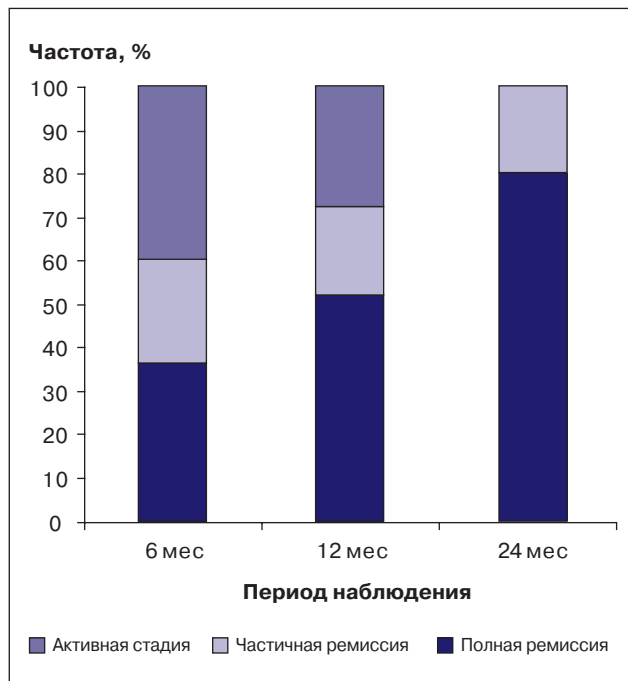
NOVARTIS
INFECTIOUS DISEASES,
TRANSPLANTATION
& IMMUNOLOGY

Полную информацию о препарате можно получить в ООО «Новartis Фарма»
115035, г. Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2.
Тел. (495) 967-1270, факс (495) 967-1268, <http://www.novartis.ru>

Неорал®
ЦИКЛОСПОРИН
Постоянная эволюция, доказанные преимущества



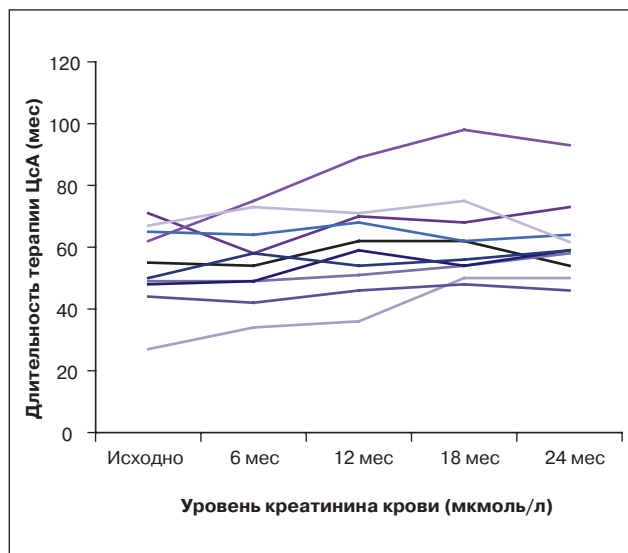
Рис. 1. Эффективность терапии циклоспорином А у детей с ФСГС



96

Обмен опытом

Рис. 2. Динамика уровня креатинина крови у детей с ремиссией ФСГС, достигнутой в результате терапии циклоспорином А



в течение года у всех больных терапия циклоспорином А была продолжена в условиях ежемесячного мониторинга уровня креатинина крови. В группе детей с сохраняющейся активностью нефротического синдрома прирост креатинина через год от начала терапии составил 35%. У 3 детей уровень креатинина был на 50% выше исходного, что в дальнейшем привело к развитию у этих больных терминальной стадии ХПН. У всех детей данной группы циклоспорин А был отменен.

При обследовании больных через год от начала терапии циклоспорином А были выявлены следующие осложнения терапии:

- гипертрихоз — у 15 (60%) детей;
- гиперплазия десен — у 9 (36%) детей;
- гиперурикемия — у 3 (12%) детей.

Под наблюдением в нефрологическом отделении находится 14 детей, срок приема циклоспорина А у которых к настоящему моменту составляет 2 года. У 12 из них сохраняется достигнутая ранее полная или частичная ремиссия нефротического синдрома без снижения азотовыделительной функции почек. В двух случаях мы отметили повторное нарастание протеинурии до 1,5–2 г/сут с тенденцией к гиперазотемии (повышение уровня креатинина крови на 30% от нормы) у одного из этих больных. Учитывая нарастание протеинурии до 1,5–2 г/сут двум больным дополнительно было проведено 4 пульсовых введения метилпреднизолона с достижением ремиссии в обоих случаях. Уровень креатинина у детей этой группы через 18 и 24 мес наблюдения выше исходных значений в среднем на 16,3–16,5% (рис. 2).

У 9 больных была проведена повторная нефробиопсия для исключения нефротоксического действия циклоспорина А. Показанием к биопсии служили:

- 1) длительность терапии циклоспорина А в течение 1,5 лет без гиперазотемии ($n = 4$ больных);
- 2) нарастание гиперазотемии через 1,5 года от начала приема циклоспорина А ($n = 1$);
- 3) длительность терапии циклоспорином А в течение 2 лет без гиперазотемии ($n = 4$).

В связи с отсутствием гистологических признаков нефротоксического действия циклоспорина А у 3 детей через 1,5 года и у 3 детей после двух лет терапии было продолжено лечение в прежней дозе. У 2 детей была установлена тубулоинтерстициальная токсичность, в связи с чем доза циклоспорина А была снижена в два раза. У ребенка с эпизодом гиперазотемии данных о нефротоксическом действием циклоспорина А также не было выявлено, однако доза препарата была снижена с 4 до 3 мг/кг, что привело к нормализации уровня креатинина крови.

К моменту начала лечения циклоспорином А все дети находились на длительной стероидной терапии с развитием у большинства из них множественных осложнений. При достижении ремиссии нефротического синдрома на фоне терапии циклоспорином А удалось полностью отменить преднизолон у 56% больных и снизить его дозу до минимальной поддерживающей — у 44%, в среднем, к 6–8 мес от начала лечения.

Учитывая прогностически неблагоприятное течение СРНС, протекающего с ФСГС, большое значение приобретает выбор рациональной тактики лечения. Интерес представляют контролируемые исследования эффективности терапии циклоспорином А. По данным D. Cattran и соавт., 70% взрослых больных, у которых был диагностирован именно ФСГС, достигали частичной или полной ремиссии стероидрезистентного нефротического синдрома через 6,5 мес приема циклоспорина А [20]. По итогам исследования авторами предложен алгоритм применения циклоспорина А у взрослых с ФСГС.

По данным С. Ponticelli и соавт. (1993), эффективность циклоспорина А при лечении детей с ФСГС составляет 43% [21]. Исследования Р. Niaudet и соавт. в 1994 г. показали, что при сочетанном приеме циклоспорина А и преднизолона у детей с СРНС ремиссия была достигнута у 48% больных, в том числе у 30% детей с ФСГС [18].

Особого внимания заслуживала работа F. Waldo, который продемонстрировал эффект сочетанной терапии сверхвысокими дозами метилпреднизолона и циклоспорина А у детей с ФСГС [19]. На фоне данной терапии у 8 из 10 детей была достигнута ремиссия заболевания.



По данным нашего исследования, через год приема циклоsporина А достижение полной клинико-лабораторной ремиссии у детей с ФСГС отмечено в 52% случаях, частичной — у 24% больных. Применение пульс-терапии метилпреднизолоном перед началом терапии циклоsporином А у 14 больных с максимально выраженной активностью нефротического синдрома способствовало наступлению ремиссии. У двух больных повторное внутривенное введение метилпреднизолона в сверхвысоких дозах при нарастании протеинурии в условиях приема циклоsporина А вновь приводило к достижению ремиссии заболевания.

В настоящее время в литературе дискутируется вопрос о целесообразности длительного курса приема циклоsporина А [22, 23]. По данным А. Meyrier и соавт., снижение дозы циклоsporина А после года приема приводило к развитию рецидивов нефротического синдрома у 50% больных [24]. Пролонгирование курса лечения в терапевтической дозе до 2 лет значительно уменьшало частоту рецидивов. Ряд исследователей продемонстрировали хороший эффект и переносимость циклоsporина А при длительности лечения более 2,5–3 лет, максимально до 4 лет [25, 26].

В соответствии с нашими данными, продолжение терапии циклоsporином А до 2 лет в терапевтической дозе пролонгирует достигнутую ранее ремиссию СРНС у больных с ФСГС. Длительная терапия циклоsporином А возможна при регулярном исследовании почечных функций и отсутствии признаков его нефротоксического действия по данным повторной нефробиопсии.

Таким образом, у 76% больных с ФСГС на фоне сочетанной терапии стероидами в сверхвысоких дозах и циклоsporином А длительным курсом (не менее 1 года) была достигнута ремиссия СРНС. Пролонгирование приема циклоsporина А до 1,5–2 лет и более возможно при ежемесячном контроле почечных функций и при отсутствии признаков нефротоксичности по данным повторной биопсии почки. Достижение ремиссии на фоне приема циклоsporина А позволило в нашем случае отменить преднизолон у 56% детей с ФСГС. Следует подчеркнуть, что в клинике использовался только оригинальный циклоsporин А (Сандиммун Неорал, Новартис Фарма, Швейцария), т.к. он единственный из циклоsporинов выпускается в микроэмульсионной форме, что обеспечивает более высокую биодоступность препарата.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Haas M., Meehan S.M., Karrison T.G., Spargo B.H. Changing etiologies of unexplained adult nephrotic syndrome: a comparison of renal biopsy findings from 1976–1979 and 1995–1997 // *Am. J. Kidney Dis.* — 1997. — V. 30, № 5. — P. 621–631.
2. Braden G.L., Mulhern J.G., O'Shea M.H. et al. Changing incidence of glomerular diseases in adults // *Am. J. Kidney Dis.* — 2000. — V. 35, № 5. — P. 878–883.
3. Ichikawa I., Fogo A. Focal segmental glomerulosclerosis // *Pediatr. Nephrol.* — V. 10, № 1. — P. 347–391.
4. Korbet S.M. Treatment of primary focal segmental glomerulosclerosis // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2002. — V. 62. — P. 2301–2310.
5. Lieberman K.V., Tejani A.A. Randomized double-blind placebo-controlled trial of cyclosporine in steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis in children // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 1996. — V. 7, № 1. — P. 56–63.
6. Tsygin A., Sergeeva T., Voznesenskaya T. et al. Growing incidence of focal and segmental glomerulosclerosis as a cause of steroid-resistant nephrotic syndrome in Russian children // *Paediatric clinical nephrology, acute and chronic renal failure (Abstract E2)*. — 2004. — P. 259.
7. Rydel J.J., Korbet S.M., Borok R.Z., Schwartz M.M. Focal segmental glomerular sclerosis in adults: presentation, course, and response to treatment // *Am. J. Kidney Dis.* — 1995. — V. 25, № 4. — P. 534–542.
8. Tune B.M., Mendoza S.A. Treatment of the idiopathic nephrotic syndrome: regimens and outcomes in children and adults // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2001. — V. 12. — P. 44–47.
9. Цыгин А.Н., Комарова О.В., Сергеева Т.В. и др. Нефротический синдром. Клинические рекомендации по педиатрии / Под ред. Баранова А.А. — М.: Геотар-Медиа, 2005. — С. 107–128.
10. Suthanthiran M., Strom T.B. Immunoregulatory drugs: mechanistic basis for use in organ transplantation // *Pediatr. Nephrol.* — 1997. — V. 11, № 5. — P. 651–657.
11. Scheinman R.I., Cogswell P.G., Lofquist A.K., Baldwin A.S. Role of transcription activation of $\text{I}\kappa\text{B}\alpha$ in mediation of immunosuppression by glucocorticoids // *Science*. — 1995. — V. 270. — P. 283–286.
12. Meyrier A., Simon P., Perret G., Condamine-Meyrier M.C. Remission of idiopathic nephrotic syndrome after treatment with cyclosporine // *Br. Med. J.* — 1986. — V. 292, № 6523. — P. 789–792.
13. Tejani A., Butt K., Trachtman H. et al. Cyclosporine A induced remission of relapsing nephrotic syndrome in children // *Kidney Int.* — 1988. — V. 33. — P. 729–734.
14. Klein M., Radhakrishnan J., Appel G. Cyclosporine treatment of glomerular diseases // *Ann. Rev. Med.* — 1999. — V. 50. — P. 1–15.

15. Kveder R. Therapy-resistant focal and segmental glomerulosclerosis // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2003. — № 18. — P. 34–37.
16. Korbet S.M., Schwartz M.M., Lewis E.J. Primary focal segmental glomerulosclerosis: clinical course and response to therapy // *Am. J. Kidney Dis.* — 1994. — V. 23, № 6. — P. 773–783.
17. Korbet S.M. Angiotensin antagonists and steroids in the treatment of focal segmental glomerulosclerosis // *Semin. Nephrol.* — 2003. — V. 23, № 2. — P. 219–228.
18. Niaudet P. Treatment of childhood steroid-resistant idiopathic nephrosis with a combination of cyclosporine and prednisone. French Society of Pediatric Nephrology // *J. Pediatr.* — 1994. — V. 125, № 6. — P. 981–986.
19. Waldo F.B., Benfield M.R., Kohaut E.C. Therapy of focal and segmental glomerulosclerosis with methylprednisolone, cyclosporine A, and prednisone // *Pediatr. Nephrol.* — 2009. — V. 12, № 5. — P. 397–400.
20. Cattran D.C., Appel G.B., Hebert L.A. et al. A randomized trial of cyclosporine in patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis // *Kidney Int.* — 1999. — V. 56, № 6. — P. 2220–2226.
21. Ponticelli C., Rizzoni G., Edefonti A. et al. A randomized trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome // *Kidney Int.* — 1993. — V. 43, № 6. — P. 1377–1384.
22. Burgess E. Management of focal segmental glomerulosclerosis: evidence-based recommendations // *Kidney Int. Suppl.* — 1999. — V. 70. — P. 26–32.
23. El-Husseini A., El-Basuony F., Mahmoud I. et al. Long-term effects of cyclosporine in children with idiopathic nephrotic syndrome: a single-centre experience // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2005. — V. 20, № 11. — P. 2433–2438.
24. Meyrier A., Noel L.H., Auriche P., Callard P. Long-term renal tolerance of cyclosporin A treatment in adult idiopathic nephrotic syndrome. Collaborative Group of the Societe de Nephrologie // *Kidney Int.* — 1994. — V. 45, № 5. — P. 1446–1456.
25. Ehrlich J.H., Geerlings C., Zivicnjak M. et al. Steroid-resistant idiopathic childhood nephrosis: overdiagnosed and undertreated // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2007. — V. 22, № 8. — P. 2183–2193.
26. Sumegi V., Haszon I., Bereczki C. et al. Long-term follow-up after cyclophosphamide and cyclosporine A therapy in steroid-dependent and -resistant nephrotic syndrome // *Pediatr. Nephrol.* — 2008. — V. 23, № 7. — P. 1085–1092.