

© Я.Ф. Зверев, А.Я. Рыкунова, 2020
УДК 616.61-008.6-08

doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-4-9-20

Я.Ф. Зверев^{1}, А.Я. Рыкунова²*

СОВРЕМЕННЫЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ПЕРВИЧНОГО НЕФРОТИЧЕСКОГО СИНДРОМА

¹Кафедра фармакологии, Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул, Россия; ²кафедра криминалистики, Барнаульский юридический институт, г. Барнаул, Россия

РЕФЕРАТ

Обзор посвящен рассмотрению наиболее распространенных лекарственных средств, применяемых в настоящее время в процессе лечения первичного нефротического синдрома. Проанализированы механизмы фармакологической активности глюкокортикостероидов, АКТГ, ингибиторов кальциневрина циклоспорина А и такролимуса, алкилирующих соединений циклофосфамида и хлорамбуцила, микофенолата мофетила, левамизола, абатацепта, ритуксимаба и ряда других, недавно созданных моноклональных АТ. Предпринята попытка выделить иммунные и неиммунные механизмы действия наиболее распространенных препаратов, касающиеся как воздействия на звенья иммуногенеза отмеченных заболеваний, так и прямого влияния на подоциты, обеспечивающие проницаемость клубочкового фильтрационного барьера и развитие протеинурии. Иммунные механизмы действия кортикостероидов обусловлены взаимодействием с глюкокортикоидными рецепторами лимфоцитов, а неиммунные – со стимулированием этих же рецепторов в подоцитах. Выяснено, что активация АКТГ меланокортиновых рецепторов вносит вклад в благоприятный эффект препарата при нефротическом синдроме. Обсуждается, что иммунный механизм ингибиторов кальциневрина обеспечивается подавлением тканевого и гуморального иммунитета, а неиммунный в значительной степени обусловлен сохранением активности таких белков подоцитов, как синаптоподин и кофилин. Приведены доказательства, убеждающие, что благоприятный эффект ритуксимаба при гломерулопатиях связан с взаимодействием препарата с белком SMPDL-3b в лимфоцитах и подоцитах. Рассматриваются механизмы действия микофенолата мофетила, ингибирующего активность фермента инозин 5-монофосфатдегидрогеназы, что обуславливает подавление синтеза гуанозиновых нуклеотидов как в лимфоцитах, так и в клетках клубочкового мезангиума. Подчеркнуто, что действие левамизола при нефротическом синдроме, вероятно, связано с нормализацией соотношения цитокинов, вырабатываемых различными Т-хелперами, а также с увеличением экспрессии и активности глюкокортикоидных рецепторов. Рассмотрены механизмы фармакологической активности ряда моноклональных АТ, а также галактозы, благоприятный эффект которой, возможно, обеспечивается связыванием с предполагаемым фактором проницаемости, вырабатываемым лимфоцитами.

Ключевые слова: нефротический синдром, глюкокортикостероиды, АКТГ, ингибиторы кальциневрина, алкилирующие соединения, микофенолата мофетил, ритуксимаб, моноклональные АТ

Ya.F. Zverev^{1}, A.Ya. Rykunova²*

MODERN PHARMACOLOGICAL APPROACHES TO PRIMARY TREATMENT NEPHROTIC SYNDROME

¹ Department of Pharmacology, Altai State Medical University, Barnaul, Russia; ² Department of Criminology, Barnaul Law Institute, Barnaul, Russia

ABSTRACT

The review is devoted to the consideration of the most common drugs currently used in the treatment of primary nephrotic syndrome. Mechanisms of pharmacological activity of glucocorticosteroids, ACTH, calcineurin inhibitors cyclosporine A and tacrolimus, alkylating compounds cyclophosphamide and chlorambucil, mycophenolate mofetil, levamisole, abatacept, rituximab and a number of other recently created monoclonal antibodies. An attempt is made to separate the immune and non-immune mechanisms of action of the most common drugs, concerning both the impact on the immunogenetics of the noted diseases and the direct impact on the podocytes that provide permeability of the glomerular filtration barrier and the development of proteinuria. It is shown that the immune mechanisms of corticosteroids are caused by interaction with glucocorticoid receptors of lymphocytes, and nonimmune – with stimulation of the same receptors in podocytes. It was found that the activation of adrenocorticotrophic hormone melanocortin receptors contributes to the beneficial effect of the drug in nephrotic syndrome. It is discussed that the immune mechanism of calcineurin inhibitors is provided by the suppression of tissue and humoral immunity, and the non-immune mechanism is largely due to the preservation of the activity of podocyte proteins such as synaptopodin

*Я.Ф. Зверев. 656038, Россия, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40. Алтайский государственный медицинский университет, кафедра фармакологии. Тел.: (3852)566891, E-mail: zver@agmu.ru. ORCID: 0000-0002-8101-103X

*Zverev Ya.F. 656038, Russia, Barnaul, Lenin avenue, 40. Altai State Medical University, Department of Pharmacology. Phone: (3852)566-891, E-mail: zver@agmu.ru. ORCID: 0000-0002-8101-103X

and cofilin. Evidence is presented to show that the beneficial effect of rituximab in glomerulopathies is related to the interaction of the drug with the protein SMPDL-3b in lymphocytes and podocytes. The mechanisms of action of mycophenolate mofetil, inhibiting the activity of the enzyme inosine 5-monophosphate dehydrogenase, which causes the suppression of the synthesis of guanosine nucleotides in both lymphocytes and glomerular mesangium cells, are considered. It is emphasized that the effect of levamisole in nephrotic syndrome is probably associated with the normalization of the ratio of cytokines produced by various T-helpers, as well as with an increase in the expression and activity of glucocorticoid receptors. The mechanisms of pharmacological activity of a number of monoclonal antibodies, as well as galactose, the beneficial effect of which may be provided by binding to the supposed permeability factor produced by lymphocytes, are considered.

Keywords: nephrotic syndrome, glucocorticosteroids, ACTH, calcineurin inhibitors, alkylating compounds, mycophenolate mofetil, rituximab, monoclonal antibodies

Для цитирования: Зверев Я.Ф., Рыкунова А.Я. Современные фармакологические подходы к лечению первичного нефротического синдрома. *Нефрология* 2020;24(4):9-20. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-4-9-20

For citation: Zverev Ya.F., Rykunova A.Ya. Modern pharmacological approaches to primary treatment nephrotic syndrome. *Nephrology* 2020; 24 (4):9-20 (In Russ.). doi: 10.36485 / 1561-6274-2020-24-4-9-20

Хорошо известно, что нефротический синдром (НС) представляет собой симптомокомплекс, характеризующийся массивной протеинурией (ПУ), гипоальбуминемией, гиперлипидемией и отеками. Помимо нарушения белкового и жирового обмена, при НС часто фиксируются гиперкоагуляция и гипокальциемия, что, по-видимому, связано с интенсивной потерей с мочой естественных антикоагулянтов и нарушением процессов реабсорбции. К основным формам первичного НС относят идиопатическую мембранозную нефропатию (МН), болезнь минимальных изменений (БМИ), и фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС). Отметим, что до сих пор нет окончательной ясности относительно того, являются ли БМИ и ФСГС отдельными заболеваниями или это различные стадии одного патологического процесса.

Без сомнения, одной из основных проблем первичного НС является отсутствие исчерпывающих знаний о причинах этого состояния, что зачастую исключает возможность этиотропного и заставляет довольствоваться патогенетическим и симптоматическим лечением, которое часто носит эмпирический характер. Правда, последние два десятилетия характеризуются весьма существенным продвижением в понимании механизмов развития НС, особенно его генетики, что позволило значительно расширить возможности, в первую очередь, таргетной терапии.

Нарушение проницаемости клубочкового фильтрационного барьера (КФБ) при НС обусловлено потерей интегративности трех его составляющих слоев: эндотелия почечных капилляров, гломерулярной базальной мембраны (ГБМ) и подоцитов [1]. Исходя из этого, общепринятыми методами неспецифической симптоматической терапии являются низкосолевая диета и осторожное при-

менение петлевых диуретиков для уменьшения отеков, а также блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) для снижения внутриклубочкового давления и ПУ. Для борьбы с гиперлипидемией применяют статины, с целью предупреждения внутрисосудистой коагуляции – антикоагулянты и антиагреганты. При необходимости используют плазмаобмен и гемосорбцию [2, 3].

Данный обзор посвящен рассмотрению фармакологических средств более специфического патогенетического воздействия на развитие первичного НС. К сожалению, его механизмы точно не установлены. Весьма условно их можно разделить на иммунные, которые, по мнению большинства исследователей, являются центральными в патогенезе большинства гломерулопатий, и неиммунные, связанные с непосредственным повреждением структурных элементов КФБ [4].

Для идиопатической МН характерны отложения иммунных комплексов под ножковыми отростками подоцитов. Эти комплексы составляют:

- антигены (АГ) клубочка, каковыми являются трансмембранный М-типа рецептор фосфолипазы A_2 (PLA_2R) и домен тромбоспондина 1-го типа, содержащий 7A (THSD7A);
- аутоантитела, относящиеся преимущественно к классу IgG_4 , которые формируют в субэпителиальном пространстве мембраноатакующий комплекс (МАК) C5b-9 [5].

Получены также экспериментальные свидетельства роли клеточного иммунитета в развитии МН. По-видимому, она связана с активацией Т-лимфоцитов с последующей выработкой цитокинов, участвующих в дисфункции подоцитов [6].

В отношении патогенеза БМИ и ФСГС таких прямых доказательств не существует. Приводятся

в основном косвенные данные, касающиеся вовлечения в основном клеточного иммунитета. На это указывают обострение БМИ и ФСГС в условиях некоторых инфекционных и аутоиммунных заболеваний, вакцинации, положительный эффект иммунодепрессантов при этих заболеваниях. Значительную роль в патогенезе БМИ и ФСГС могут играть предполагаемые циркулирующие факторы проницаемости (ЦФП), продуцируемые, скорее всего, Т-лимфоцитами [7–14]. Однако недостаточно высокая эффективности иммунодепрессантов при первичном НС свидетельствует о вовлечении в патологический процесс не только иммунных механизмов, например, мутаций генов, кодирующих синтез различных белков, входящих в структуру компонентов КФБ. Это существенно изменяет подход к фармакотерапии [12, 14–23].

Глюкокортикостероиды

Применение кортикостероидов (КС) является краеугольным камнем в лечении первичного НС. Начало использования КС датируется первой половиной 50-х годов XX века, когда шотландские врачи впервые внутримышечно ввели кортизон при нефрозе [24]. Вскоре кортизон был заменен преднизолоном и преднизолоном, которые можно было применять энтерально [25, 26]. За истекшие 65 лет благодаря внедрению в клиническую практику этих препаратов удалось снизить смертность от НС и его последствий с 67 до 3 %, а частота ремиссий у детей достигла 80–90 % [27–30]. Здесь следует отметить, что в отношении лечения первичного НС, как его этиологии и патогенеза, до сих пор существуют множество невыясненных вопросов. В клинике это обусловлено относительной редкостью симптомокомплекса и недостаточным количеством крупных рандомизированных исследований. И все же, несмотря на наличие ряда разногласий и отсутствие полного консенсуса, в 2012 году были приняты рекомендации KDIGO, позволяющие выработать общий подход к терапии гломерулонефрита [31].

Иммунные механизмы КС

Терапевтическая эффективность КС при НС в значительной степени определяется геномными и негеномными механизмами, обеспечивающими иммунодепрессивный и противовоспалительный эффекты КС. Геномный эффект развивается медленно и реализуется через взаимодействие с внутриклеточными глюкокортикоидными рецепторами (ГР). Неактивные ГР связаны с шапероновым белковым комплексом, что обеспечивает их сохранение в состоянии нормального фолдинга и предотвращает их преждевременную ядерную

транслокацию. При попадании КС в клетку они связываются с ГР, образуя комплекс КС/ГР, который после диссоциации от шапероновой структуры переносится к клеточному ядру. После проникновения через ядерную мембрану в ядро с помощью белков импортина- α и импортина-13 активированный комплекс КС/ГР связывается с ДНК или коактиваторными комплексами, повышая экспрессию генов, кодирующих образование противовоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α), ряд интерлейкинов (ИЛ), TNF- α , IF- γ . Одновременно происходит взаимодействие с провоспалительным ядерным фактором транскрипции κ B (NF- κ B) и активатором протеина-1 (AP-1), снижающее их активность. Наряду с выраженным противовоспалительным эффектом, фиксируется ослабление клеточного иммунитета за счет подавления пролиферации Т-лимфоцитов, а также гуморального иммунитета путем угнетения клональной экспрессии В-лимфоцитов и продукции антител (АТ) [8, 11, 23, 28, 29, 32].

Негеномный эффект КС характеризуется быстрым началом, непродолжительным действием и не связан с влиянием на экспрессию генов. По-видимому, он обусловлен прямым взаимодействием с цитоплазматическими или связанными с мембранами ГР. Не исключено, что негеномный эффект реализуется шаперонами, отсоединившимися от мультипротеинового комплекса КС/ГР [29].

Неиммунные механизмы КС

И все же эффективность КС при НС явно не исчерпывается традиционно описываемыми противовоспалительным и иммунодепрессивным действиями [30]. Об этом свидетельствует и логика развития стероид-чувствительного НС, при котором гломерулярное воспаление зачастую отсутствует. А при экспериментальном НС, индуцированном аминонуклеозидным антибиотиком пуромицином (PAN), адекватно воспроизводящем БМИ и ФСГС, глюкокортикоидные гормоны существенно ослабляли ПУ без каких-либо признаков проявления иммунных механизмов [11].

Исследования последних лет дают все больше свидетельств прямого воздействия КС на структуру и функцию подоцитов. Еще 20 лет назад было установлено наличие ГР в подоцитах человека [33], а совсем недавно выяснилось, что экспрессия этих рецепторов прямо связана с развивающимся НС и что белки цитоскелета подоцитов тесно связаны с функционированием ГР [34, 35]. Так, значительное снижение их экспрессии было обнаружено у пациентов со стероид-резистентным НС [34].

Прямое стимулирование ГР может приводить к развитию двух положительных эффектов: прямой защите подоцитов в условиях гломерулярного повреждения и усилению их репарации. В экспериментах на культуре клеток дексаметазон ослаблял апоптоз подоцитов, индуцируемый воздействием пуромидина, за счет ингибции проапоптозного белка p53 и восстановления антиапоптозной активности Bcl-2 [36]. А на клеточной культуре мышей КС предупреждали деполимеризацию белков актинового цитоскелета подоцитов, что стабилизировало актиновые филаменты и способствовало выживанию клеток [37]. Вероятно, этот эффект специфичен для глюкокортикоидов и опосредован повышением активности внутриклеточной киназы Rho-A, которая играет важную роль в стабилизации стресс-волокон. Как известно, эти волокна, называемые также пучковыми, придают динамичность цитоскелету, обеспечивая подвижность ножковых отростков (НО) подоцитов [8]. Одновременно было показано, что дексаметазон повышает выживаемость подоцитов, угнетая активность ингибитора циклиновой киназы p21 и экспрессию ИЛ-6, а также усиливая экспрессию белка нефрина, являющегося ключевым компонентом щелевидной диафрагмы (ЩД) [38]. Таким образом обеспечивается процесс репарации подоцитов и нормализуется повышенная проницаемость КФБ.

Важнейшей проблемой является определение чувствительности пациентов с НС к применению КС. Так, согласно ISKDC (International Study of Kidney Disease in Children), идиопатический НС в детском возрасте может быть классифицирован на основе ответа на стероидную терапию [39]. Хорошо известно, что около 80–90% детей после установления диагноза НС достигают полной ремиссии в результате 4-недельного приема КС. Такие пациенты идентифицируются как имеющие стероид-чувствительный НС (СЧНС). Однако впоследствии у 50–70% из них возникает более одного рецидива НС, а около 30% будут иметь в дальнейшем частые рецидивы заболевания (2 рецидива НС или более в первые 6 мес или более 3 рецидивов в течение 12 мес) и классифицируются как имеющие часто рецидивирующий НС (ЧРНС). В среднем у 50–60% больных с ЧРНС возникают два последовательных рецидива в период снижения дозировки КС или в течение 14 дней после прекращения стероидной терапии. Эти больные относятся к лицам, страдающим стероид-зависимым НС (СЗНС). И наконец, пациенты, у которых после 4–6 нед непрерывного

приема КС ремиссия не возникает, относятся к категории, имеющей стероид-резистентный НС (СРНС). К ним относятся 12–15% детей с первичным НС. Это наиболее трудно поддающиеся иммунодепрессивной терапии пациенты, примерно 50% из которых прогрессируют до терминальной стадии почечной недостаточности (тПН) в течение 10–15 лет после постановки диагноза. Следует отметить, что около 90% больных с СЧНС имеют БМИ, а подавляющее число пациентов с СРНС – ФСГС. По современным представлениям, около 30% пациентов с СРНС имеют генетически обусловленный ФСГС, однако эту величину не следует считать окончательной в связи с продолжающимися генетическими находками в виде вновь идентифицированных генных мутаций [30, 40–43].

АКТГ

Появление в конце сороковых – начале пятидесятых годов XX столетия АКТГ вместе с кортикостероидными препаратами открыло новую эпоху в лечении многих воспалительных и аутоиммунных заболеваний. Первый опыт применения АКТГ, очищенного из гипофизарного экстракта животных, показал благоприятный эффект его краткосрочного введения при НС в качестве противоотечного диуретического средства. Однако вскоре было замечено, что даже при таком режиме у пациентов с НС наблюдается некоторое снижение ПУ. Это позволило прибегнуть к длительному прерывистому введению препарата и окончательно подтвердить его устойчивый антипротеинурический эффект [27, 44]. Однако появление к 1960-м годам пероральной формы преднизолона, обеспечившей высокую биодоступность и удобный прием препарата, что явилось важным преимуществом в условиях длительного применения, заставило на долгие годы отказаться от использования АКТГ при НС. И лишь исследования последнего десятилетия, позволившие значительно расширить наше представление о молекулярных механизмах действия АКТГ, позволяют констатировать возрождение интереса к препарату. Этому в значительной степени способствовало появление АКТАР Геля (Н.Р. Acthar Gel, репозиторий кортикотропина для инъекций). Это очищенное производное гипофиза свиньи, представляет собой полипептид проопиомеланокортин, который после серии посттрансляционных модификаций подвергается протеолитическому расщеплению с помощью эндопептидаз с образованием полипептидных фрагментов, основными из которых являются АКТГ и α -меланоцитстимулирующий

гормон (α -МСГ). По-видимому, оба эти фрагмента оказывают благоприятное воздействие на течение НС, существенно уменьшая ПУ. Серия небольших клинических исследований указывает на полезность АКТАР Геля при различных формах НС [45–52]. Из наиболее благоприятных эффектов следует выделить действие АКТАР Геля при ЧРНС и СРНС. Правда, эти ограниченные по количеству пациентов наблюдения касались в основном взрослых пациентов с резистентным к лечению НС и не могут служить основанием для далеко идущих выводов [44].

Несомненно, особый интерес к применению АКТАР Геля подогревается наличием у препарата нескольких благоприятных при НС механизмов. Во-первых, естественно, следует отметить активирующее влияние на секрецию собственных стероидных гормонов. Не менее важную роль играет входящий в состав АКТАР Геля α -МСГ, стимулирующий меланокортиновые рецепторы. Эти рецепторы локализованы в специфических подклассах лимфоцитов, включая CD4+-Т-хелперы, CD8+-Т-супрессоры и CD19+-В-лимфоциты [53]. Инкубация с АКТАР Гелем культуры CD19+-В-клеток подавляло пролиферацию В-лимфоцитов, а также продукцию ими IgGc с помощью механизма, отличающегося от действия глюкокортикоидных гормонов [54]. Кроме того, меланокортиновые рецепторы 1-го типа обнаружены в подоцитах, клетках клубочкового эндотелия и почечных канальцев, экспрессия которых увеличивается при гломерулопатиях. Стимуляция этих рецепторов защищает подоциты, блокируя их апоптоз [55, 56]. Таким образом, привлекательность и перспективность АКТАР Геля обусловлена: ингибированием стероидогенеза, системным иммуномодулирующим и противовоспалительным действием, а также прямым протективным влиянием в отношении подоцитов [44, 57]. Возможно, применение этого препарата будет целесообразным при лечении стероид-резистентного НС или противопоказаниях к пероральному приему КС [58].

Ингибиторы кальциневрина

Ингибиторы кальциневрина циклоспорин А (ЦсА) и такролимус (ТАК), первоначально использовавшиеся у пациентов, перенесших трансплантацию органов, в том числе почек, впоследствии стали широко применяться при различных подоцитопатиях. ЦсА, полученный в Норвегии из почвенного гриба *Tolypocladium inflatum*, с 1976 года применяется в клинической трансплантологии, а с 1986 года – в лечении идиопатического НС. ТАК (FK-506), антибиотик-макролид, вы-

деленный из *Streptomyces tsukubaensis* в середине восьмидесятых годов японскими исследователями для использования в трансплантологии, с начала 1990-х годов является средством для лечения НС у взрослых, а затем – и у детей [27, 32]. Результаты многочисленных клинических исследований позволяют сегодня считать ЦсА и ТАК препаратами первой линии в процессе лечения НС, особенно при его формах, рефрактерных к КС, либо при непереносимости, или наличии противопоказаний к назначению стероидных гормонов, таких как сахарный диабет (СД), психические нарушения, тяжелый остеопороз. Кроме того, совместное назначение ингибиторов кальциневрина с КС позволяет снизить дозу, а значит, и побочные эффекты последних.

Многочисленные клинические наблюдения относительно применения ингибиторов кальциневрина показывают достаточно высокую их эффективность при СРНС. Согласно различным источникам, от 40 до 100 % таких пациентов достигают полной или частичной ремиссии заболевания в течение первых 6–12 мес лечения ЦсА [23, 29, 42, 59–65]. Сходной эффективностью обладает, по-видимому, и ТАК [40, 60, 66–68], хотя это утверждение не является бесспорным из-за недостаточного количества больших многоцентровых рандомизированных исследований. К сожалению, применение ингибиторов кальциневрина не позволяет предупредить рецидивы НС. Уменьшения их количества удается добиться комбинированным сочетанием с небольшими дозами КС [32, 38, 42]. Отметим также, что указанный выше столь большой диапазон в эффективности ЦсА, вероятно, обусловлен тем, что далеко не во всех исследованиях было проведено генетическое исследование, позволяющее определить наличие генных мутаций, являющихся причиной БМИ и ФСГС у части пациентов с НС. Естественно, что вряд ли больные с генными мутациями могут быть высоко чувствительными к иммуносупрессивной терапии. Недавние исследования А.К. Busher и соавт. показали, что лишь незначительное число пациентов с генетически детерминированным СРНС давало положительный эффект в отношении терапии ЦсА, тогда как при отсутствии мутаций этот показатель приближался к 70 % [69, 70].

Иммунные механизмы

ЦсА, проникая в клетку, связывается с цитоплазматическим белком циклофилином, образуя активный комплекс, который ингибирует кальциневрин. ТАК достигает того же, образуя активный комплекс с FK-506-связывающим белком 12 [32,

71–73]. При этом кальциневрин теряет возможность дефосфорилировать в цитозоле Т-хелперов (CD4⁺-Т клетки) транскрипционный ядерный фактор NF-AT, который не может транслоцироваться в ядро и обеспечить транскрипцию генов цитокинов ИЛ-2, -3, -4, -5, TNF- α , IF- γ . Особенно важен эффект подавления экспрессии ИЛ-2, уровень которого, как известно, повышается при ПУ и нормализуется при ремиссии НС. Кроме того, угнетение экспрессии ИЛ-2 приводит к подавлению активации В-лимфоцитов и, как следствие, – снижению продукции АТ. Таким образом, при применении ингибиторов кальциневрина происходит угнетение как тканевого, так и гуморального иммунитета [8, 32, 63, 71, 72, 74].

Вскоре после начала применения ингибиторов кальциневрина для лечения НС стало понятным, что их эффективность обусловлена не только иммунодепрессивным действием. Так, снижение ПУ при использовании ЦсА имеет место и при таком неиммунном заболевании, как синдром Альпорта, возникающем в результате генной мутации структурного компонента ГБМ – коллагена IV типа. У животных аналогичный эффект был зафиксирован в условиях экспериментального PAN-индуцированного нефроза. Кроме того, было показано, что малые дозы ЦсА, которые не проявили эффективного иммунодепрессивного действия, снижали ПУ при БМИ и МН [11]. Приведенные, а также другие наблюдения заставили предположить наличие у ингибиторов кальциневрина неиммунных механизмов при НС.

Неиммунные механизмы

Ингибиторы кальциневрина стабилизируют актиновый цитоскелет подоцитов, повышая, тем самым, их жизнеспособность и подвижность. Важная роль в раскрытии этого механизма действия принадлежит экспериментам С. Faul и соавт., установивших в 2008 году, что именно актиновый цитоскелет подоцитов является мишенью для антипротеинурического действия ЦсА [75]. Такое действие обусловлено прямым влиянием на белки, участвующие в формировании цитоскелета подоцитов, например синаптоподина. Синаптоподин, богатый пролином белок подоцитов, связываясь с белком 14-3-3, взаимодействует с α -актинином и адапторными белками, что обеспечивает целостность актинового цитоскелета и его связь со ЩД и ГБМ. Кроме того, синаптоподин необходим для синтеза в подоцитах пучковых волокон благодаря угнетению деградации внутриклеточной RhoA-ГТФазы, участвующей в их образовании [8, 11, 32, 76]. Важно отметить, что

кальциневрин дефосфорилирует синаптоподин. В таком состоянии последний теряет связь с белком 14-3-3 и подвергается быстрому протеолизу под действием мощной эндопептидазы цитозольного катепсина-L, вовлекающегося в деградацию внеклеточного матрикса [77]. При некоторых врожденных и приобретенных формах НС выявлена повышенная экспрессия TRPC6. Не исключено, что ингибирование кальциневрина может быть усилено благодаря снижению входа Ca^{2+} в подоциты через ионный канал TRPC6, что может вносить вклад в механизм антипротеинурического эффекта препаратов [11, 30].

Важную роль в поддержании устойчивого состояния цитоскелета играет и другой регуляторный актин-связывающий белок подоцитов – кофлин, дефицит которого зафиксирован при различных гломерулопатиях [78]. Находясь в фосфорилированном состоянии, он, по-видимому, играет сходную с синаптоподином роль в стабилизации цитоскелета подоцитов. Ингибиторы кальциневрина предохраняют этот белок от дефосфорилирования. Так, ЦсА уменьшал ПУ у крыс с экспериментальным PAN-индуцированным нефрозом и восстанавливал цитоскелет подоцитов, предварительно обработанных PAN в опытах *in vitro*. В то же время, у крыс с нокдауном гена, кодирующего кофелин-1, протективное действие ЦсА значительно ослаблялось [79]. При этом эффект, как полагают авторы, не зависел от действия синаптоподина. ЦсА и ТАК в культуре подоцитов мышей, предварительно подвергнутых воздействию PAN, кроме увеличения экспрессии синаптоподина и белка ЩД подоцита, повышали жизнеспособность и снижали излишнюю миграционную способность подоцитов, ингибируя апоптоз за счет усиления экспрессии ряда антиапоптозных и подавления активности апоптозных белков [80].

Нельзя, наконец, не упомянуть и об известном гемодинамическом эффекте ингибиторов кальциневрина, что, вероятно, повышает их эффективность в лечении гломерулопатий, хотя и обуславливает развитие ряда ПЭ. Увеличивая активность таких сосудосуживающих факторов, как эндотелин и тромбоксан, активируя РААС и снижая содержание вазодилатирующих соединений (простагландин E_2 , простаглицлин, оксид азота), они вызывают констрикцию афферентной артерии клубочка. Это приводит к изменению селективной проницаемости КФБ, снижению скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и уменьшению ПУ [11, 30, 63, 73]. Сравнительный анализ показывает, что при примерно равной фармакологической ак-

тивности ТАК обладает меньшей токсичностью, чем ЦсА [81].

Сегодня терапия, обеспечиваемая ингибиторами кальциневрина, остается ведущей стратегией лечения пациентов, перенесших трансплантацию почки, сердца и печени, а также страдающих такими серьезными расстройствами, как в СЗНС и ЧРНС [73].

Алкилирующие соединения

История применения алкилирующих соединений циклофосфида (ЦФ) и хлорамбуцила (ХБ) при НС началась в первой половине шестидесятых годов XX века [27]. Длительный опыт применения этих препаратов значительно сузил диапазон их использования, ограничиваясь часто рецидивирующим и стероид-зависимым НС. При этом, как правило, ЦФ и ХБ назначаются сегодня только после достижения ремиссии совместно с поддерживающим приемом преднизолона.

ЦФ, относящийся к хлорэтилам, является пролекарством, превращающимся в печени благодаря действию ферментов системы цитохрома P450 в 4-гидроксициклофосфамид, который, в свою очередь, окисляется с помощью альдегиддегидрогеназы до неактивного карбоксициклофосфамида. Однако некоторая часть субстрата избегает воздействия дегидрогеназы и расщепляется до акролеина и алкилирующего метаболита фосфорамида мустарда. Последний воздействует в основном на клетки, находящиеся в фазе деления, но влияет и на покоящиеся клетки. Фосфорамида мустард взаимодействует с гуанином, как с нуклеофильной структурой ДНК, алкилируя субстрат и производя поперечное связывание («сшивку») цепей молекул ДНК, что приводит к нарушению репликации и апоптозу [28, 82]. Сходным механизмом действия обладает ХБ, ароматическое производное азотистого иприта, принадлежащее к группе этилениминов. Образующийся в печени высокоактивный фенилуксусный иприт производит перекрестное связывание со структурами ДНК с последующим нарушением репликации. Наиболее чувствительными к алкилирующим агентам являются лимфоциты. Причем к действию ЦФ более чувствительны В-лимфоциты, поскольку эти клетки имеют более низкую экспрессию альдегиддегидрогеназы, что позволяет образоваться большему количеству фосфорамида мустарда. Это обеспечивает подавление образования АТ. Регуляторные Т-лимфоциты имеют повышенную экспрессию этой дегидрогеназы и поэтому более резистентны к алкилирующему действию препарата [82].

Ритуксимаб

Ритуксимаб (Р) представляет собой химерное моноклональное АТ, содержащее вариабельные мышиные регионы и постоянный человеческий домен IgG₁, против АГ CD20. CD20 – это мембранный белок, локализованный на поверхности большей части В-лимфоцитов, который, по-видимому, играет роль в обеспечении внутриклеточного входа Ca²⁺, участвуя в активации пролиферации и дифференцировки этих клеток [23, 83]. Р был первой химерной молекулой, разработанной для лечения В-клеточной неходжкинской лимфомы [84]. Затем его применение было распространено на многие аутоиммунные заболевания. Первое применение Р при НС датируется 2004 годом, когда К. Benz и соавт. с успехом использовали его в лечении 16-летнего мальчика с СЗНС [85]. Сегодня Р активно применяется, особенно в педиатрической практике, при стероид-чувствительном НС, включая СЗНС и ЧРНС, когда другие иммунодепрессивные препараты не обеспечивают достижения долговременной полной ремиссии [43]. В 2014 году Министерство здравоохранения Японии на основе рандомизированного контролируемого исследования препарата со сроком наблюдения 1 год одобрило применение Р у детей, страдающих СЗНС и ЧРНС [41]. Подобные результаты были представлены и другими нефрологами, в том числе российскими [28, 41, 53, 83, 86–89]. Что касается назначения Р при ЧРНС, здесь результаты не столь однозначны, если не сказать противоречивы, что, вероятно, объясняется гетерогенностью особенностей этого состояния [42, 43, 83, 90].

Иммунные механизмы

При связывании с CD20 образовавшийся комплекс Р-CD20 транслоцируется в липидный рафт мембран В-лимфоцит, где взаимодействует с белком SMPDL-3b (подобная кислой сфингомиелиназе фосфодиэстераза 3b), что обуславливает ряд губительных для В-клеток событий: апоптоз, цитотоксичность под влиянием АТ и цитотоксичность в результате активации комплемента. Эти механизмы приводят к лизису и обеспечивают деплецию В-клеток [88]. Роль В-лимфоцитов в патогенезе ряда заболеваний, сопровождающихся НС, до сих пор точно не установлена. Тем более, что ни при БМИ, ни при ФСГС не удается определить АТ, индуцируемые В-клетками. И все же в некоторых клинических исследованиях была замечена прямая связь между восстановлением В-клеток и возникновением рецидивов НС [91].

Основную роль в механизме иммунного действия Р играет его вмешательство в сложные

взаимоотношения между В- и Т-лимфоцитами, а также прямое воздействие на Т-клетки, имеющие важное значение в патогенезе НС. Дефицит В-лимфоцитов приводит к иммунологическим рикошетами, проявляющимся на разных уровнях иммунного ответа. В-клетки способны модулировать клеточный иммунитет через влияние на Т-лимфоциты. На поверхности В-клеток выявлена экспрессия костимулирующих молекул CD40, CD80 (B7-1), CD86 (B7-2), взаимодействующих с молекулами CD40L (CD154) и CD28, локализованными на Т-клетках [92, 93]. Взаимодействие костимулирующих молекул со своими лигандами активируется, а ингибция дает протективный эффект на моделях МН, волчаночного нефрита и других гломерулопатий у мышей [94–96]. У пациентов с волчаночным нефритом Р оказывал благоприятное клиническое действие параллельно со значительным уменьшением мРНК CD40L и снижением активности CD40L на Т-клетках, а также CD40 и CD80 на В-клетках. Терапевтическая эффективность Р, вероятно, связана с ингибцией отмеченных костимулирующих механизмов, обеспечивающих функциональную активность Т-лимфоцитов [8, 83, 87]. Не исключено и прямое угнетающее действие Р на некоторые Т-клетки, на поверхности которых обнаружены те же CD20 АГ, что и на В-клетках [83]. Как бы то ни было, подавление Р активности Т-лимфоцитов отражается, главным образом, на CD4⁺-Т-хелперных клетках (Th), действующих в основном как иммунные эффекторы, и на CD8⁺ цитотоксических клетках, активность которых повышена у пациентов с идиопатическим НС [97]. Особо отмечают изменение соотношения различных подтипов Т-клеток. Так, при нефротических состояниях выявлено увеличение содержания Th1, Th2 и особенно Th17, как и продуцируемых этими лимфоцитами проапоптотических и провоспалительных цитокинов. В то же время, оказалось, что уровень Treg при этом существенно снижается [98, 99]. Применение Р как в клинике, так и в эксперименте, приводило к снижению количества Т-хелперных и значительному повышению Treg клеток одновременно с облегчением течения ряда заболеваний, в том числе НС [100–107]. К сожалению, механизм прямого действия Р на Т-лимфоциты остается неизвестным.

Неиммунные механизмы

Исследования последнего десятилетия показали, что при использовании Р фиксируется упорядочение актинового цитоскелета, несмотря на то, что структуры КФБ, включая подоциты, не экспрессируют ни мРНК, ни сам белок CD20, яв-

ляющийся основной мишенью на поверхности В-лимфоцитов [11]. В то же время, в предварительном исследовании у пациентов с рецидивирующим ФСГС после трансплантации почки была зафиксирована сниженная экспрессия белка SMPDL-3b в клетках клубочков и ослабленная активность фермента АСМазы, кислой сфингомиелиназы [108]. А позднее этой же группой исследователей из США была продемонстрирована подавленная гломерулярная экспрессия мРНК SMPDL-3b у больных с ФСГС, а в экспериментах *in vitro* в подоцитах, обработанных сывороткой пациентов с высоким риском этого заболевания, наряду с уменьшением экспрессии SMPDL-3b и снижением активности АСМазы, обнаружили повышенный апоптоз и потерю подоцитами стрессовых волокон [109], учитывая отмеченную выше способность комплекса Р-CD20 взаимодействовать с SMPDL-3b в В-лимфоцитах, изменяя, тем самым, функциональную активность подоцитов. Как выяснилось, при целом ряде гломерулярных заболеваний в клетках почечных клубочков происходит накопление сфинголипидов и их метаболитов, таких как церамид, сфингозин, сфингозин-1-фосфат, являющихся важными компонентами липидного слоя мембраны, в том числе и клеток КФБ. По-видимому, это обусловлено снижением экспрессии SMPDL-3b, белка, модулирующего активность АСМазы, и нарушением расщепления сфингомиелинов и их метаболитов. Это предположение и обосновывает механизм прямого воздействия Р на подоциты в условиях ряда подоцитопатий [110]. Как было продемонстрировано, Р, связываясь с SMPDL-3b подоцитов, повышает активность АСМазы, что угнетает метаболизм сфинголипидов и образование церамида, стабилизирует актиновый цитоскелет подоцитов, снижает ПУ и предотвращает возникновение рецидивов ФСГС [108]. Подобный эффект был зафиксирован у животных, когда введение Р задерживало (хотя и не предотвращало) развитие посттрансплантационной ПУ у бабуинов после пересадки им свиных почек [110]. А в экспериментах на крысах с адриамициновым нефрозом Р осуществлял прямую защиту подоцитов независимо от влияния на В-лимфоциты [111].

Справедливо считается, что сегодня ритуксимаб является одним из самых безопасных современных препаратов, применяемых при лечении стероид-зависимого и часто рецидивирующего НС.

Микофенолата мофетил

Микофенолата мофетил (ММФ), созданный в лабораториях фирмы «Roche», был внедрен

в трансплантологию в 1993 году для предупреждения отторжения аллотрансплантата, как иммуносупрессивное средство, комплементарное кортикостероидам, ингибиторам кальциневрина и алкилирующим препаратам [112, 113]. Затем клиническое применение ММФ было расширено и стало частью терапии первой линии при лечении волчаночного нефрита. При этом оказалось, что афроамериканцы и латиноамериканцы проявляют к препарату более высокую чувствительность [114]. Ограниченное число клинических исследований эффективности и безопасности ММФ дает возможность оценить препарат как средство альтернирующей терапии в большинстве случаев при СЧНС, ЧРНС и СЗНС, в основе которых лежит иммунологическая этиология. Суммарная частота полной и частичной ремиссий, достигаемых при применении ММФ, как правило, в комбинации с небольшими дозами КС составляет 60–70 % [115]. Преимуществом ММФ перед ингибиторами кальциневрина и алкилирующими препаратами является отсутствие выраженной токсичности, особенно в отношении функции почек [115–122]. Из небольшого количества проведенных исследований можно предположить, что в целом эффективность ММФ примерно соответствует ингибиторам кальциневрина, хотя ряд клиницистов высказывают менее оптимистическую точку зрения [23, 27, 28, 123–125].

Иммунные механизмы

ММФ является пролекарством, которое после приема внутрь гидролизует в кишечнике и крови эстеразами с высвобождением действующего начала микофеноловой кислоты (МФК). МФК представляет собой мощный селективный неконкурентный ингибитор инозин 5-монофосфатдегидрогеназы (IMPDH). IMPDH участвует в процессе *de novo* синтеза пуринов, подавляя образование гуанозиновых нуклеотидов. Ингибируя ее активность, МФК истощает пул дезоксигуанозинтрифосфата, необходимого для синтеза ДНК. При этом изоформа IMPDH II типа почти в 5 раз более чувствительна к МФК, чем изоформа I типа того же фермента. Таким образом, МФК, нарушая синтез гуанозиновых нуклеотидов, угнетает пролиферацию Т- и В-лимфоцитов (соответственно, продукцию АТ), поскольку они обладают только изоформой IMPDH II типа, в то время как изоформа I типа экспрессирована в большинстве других клеток. Это позволяет считать лимфоциты идеальной мишенью для МФК [113, 126, 127]. Значительное истощение уровня ГТФ под влиянием МФК зафиксировано и в моноцитах [114].

Снижение содержания гуанозиновых нуклеотидов приводит к ингибированию синтеза фукозо- и маннозосодержащих мембранных гликопротеинов, что обуславливает изменение поверхностной экспрессии и связывающей способности молекул адгезии. Снижение адгезии лимфоцитов в периферической крови к эндотелию, по-видимому, способствует уменьшению выраженности гломерулосклероза и интерстициального повреждения [114, 127, 128].

Установлено также, что подавлению клеточной инфильтрации под влиянием МФК способствует ингибирование продукции ряда цитокинов. Так, при применении препарата в эксперименте снижалась активность хемоаттрактантного протеина 1 моноцитов, важного фактора хемотаксиса макрофагов и моноцитов. Показано также снижение выработки ряда других цитокинов в результате подавления МФК активации макрофагов [114]. Кроме того, МФК, угнетая синтез гуанозиновых нуклеотидов, истощает содержание тетрагидробиоптерина, кофактора индуцибельной синтазы оксида азота, что снижает образование NO в активированных макрофагах. В результате, нарушается интенсивность взаимодействия NO с супероксидным анионом и уменьшается образование пероксинитрита, чем обусловлено ослабление повреждающего влияния на почечный интерстиций [113, 127]. Следует также отметить влияние МФК на апоптоз иммунных клеток, если в экспериментах *in vitro* контрольное количество апоптозных клеток среди активированных лейкоцитов составило 24 %, а в культуре Т-лимфоцитов человека – 12 %. Добавление 0,5 мМ МФК увеличило этот показатель до 67 и 82–98 % соответственно. В клеточной линии моноцитов этот показатель был меньше, хотя все же превышал контрольный уровень [129–131]. Эти данные были подтверждены и другими авторами [113, 132, 133].

Неиммунные механизмы

В последние два десятилетия накопилось достаточно сведений относительно благоприятного прямого воздействия МФК на неиммунные клетки клубочков, вовлеченных в патогенез НС. К таковым относятся мезангиальные клетки с мезангиальным матриксом, формирующие внутриклубочковый мезангий, структуры ГБМ и подоциты, участвующие в образовании ШД. Появилась также предварительная информация, нуждающаяся в дальнейшем изучении, относительно положительного влияния МФК на клетки клубочкового эндотелия и почечных канальцев [114]. Выяснилось, что МФК, ингибируя IMPDH, подавляет синтез

гуанозиновых нуклеотидов не только в лимфоцитах и моноцитах, но (хотя и в меньшей степени) и в мезангиальных клетках. Проплиферация этих клеток угнетается за счет снижения экспрессии гена циклина и параллельного увеличения содержания белков-ингибиторов клеточного цикла. Описываемый эффект, по-видимому, является обратимым, поскольку предварительное применение гуанозина в экспериментах *in vitro* и *in vivo* предотвращало его развитие [134–136]. Хорошо известно, что патогенез ряда гломерулопатий сопровождается чрезмерным накоплением матричных белков, что, в конечном итоге, обеспечивает развитие фиброза. МФК обладает антифибротическим свойством, что может быть обусловлено подавлением активности некоторых факторов роста и коллагена I и III типов в почечных клубочках. Правда, не все авторы согласны с этим мнением, что указывает на необходимость дополнительного изучения данного вопроса [114].

Существуют также сведения относительно прямого влияния МФК на структуру и функцию подоцитов. На экспериментальных моделях адриамицинового нефроза и диабетической нефропатии было показано, что МФК сохраняла в подоцитах экспрессию нефрина и подоцина, ослабляя за счет этого повреждение ШД [137, 138]. Кроме того, было показано, что на ранних этапах стрептозотоцинового диабета МФК препятствовала повреждению почек отчасти посредством ингибирования апоптоза подоцитов через уменьшение экспрессии эффекторной каспазы-3 и белка Вах и увеличение экспрессии антиапоптозного белка Bcl-2 [138, 139].

Существует точка зрения, согласно которой применение ММФ является приемлемой альтернативой ингибиторам кальциневрина в комплексном лечении НС, хотя, вероятно, препарат все же несколько им уступает [23, 43, 116, 119]. В то же время, определенным преимуществом ММФ является его относительно низкая токсичность. Это, возможно, объясняется менее выраженным влиянием на клетки (кожа, кишечник, костный мозг), пролиферативная активность которых обеспечивается отличающимся от лимфоцитов метаболическим путем ресинтеза нуклеотидов [8].

Близким по механизму действия к ММФ является другой ингибитор IMPDH – мизорибин. Как и ММФ, данный препарат подавляет синтез ДНК и угнетает процесс клеточного деления. Этот ингибитор *de novo* образования пуринов ослабляет пролиферацию Т- и В-лимфоцитов и нашел свое применение в основном в Японии при лечении

пациентов после трансплантации почек [53, 140, 141].

Левамизол

Левамизол (Л) используется с 1969 года как антигельминтное средство. Первое применение в качестве препарата для лечения СЧНС датировано 1980 годом [142]. Последовавшие немногочисленные исследования, проведенные, в частности, под эгидой Британской и Индийской ассоциаций педиатрической нефрологии, показали эффективность препарата при НС, выразившуюся в значительном снижении частоты рецидивов и позволившую проявить себя в качестве стероид-сберегающего средства [143, 144]. В дальнейшем рандомизированные контролируемые испытания подтвердили целесообразность применения Л для лечения ЧРНС и СЗНС. При этом его эффективность при использовании в дозе 2–2,5 мг/кг через день в течение 12–24 мес значительно превосходила плацебо и была сопоставима с ММФ [145–147].

Касаясь антипротеинурического действия Л, отметим, что, как и у большинства рассмотренных выше препаратов, оно обусловлено как иммунными, так и неиммунными механизмами. Напомним, что развитие ПУ при НС происходит параллельно с увеличением содержания цитокинов, секретируемых Т-хелперами 2-го типа (Th2). К этим цитокинам относятся ИЛ-4, -5, -13, активность которых, по-видимому, увеличивается в ходе повышения проницаемости КФБ [83, 148–150]. При этом хорошо известно, что цитокины Th2 обеспечивают активность гуморального иммунитета, активируя образование В-лимфоцитами АТ при целом ряде аутоиммунных заболеваний, в том числе при НС [150, 151]. В то же время, цитокины, образуемые Т-хелперами 1-го типа (Th1), такие как ИЛ-12, -18, INF γ , проявляют антагонистические свойства. Примечательно, что оптимальное соотношение цитокинов Th1/Th2 в значительной степени определяется уровнем цитокина ИЛ-18. В известном исследовании Szeto и соавт. было показано, что Л при НС индуцирует транскрипцию ИЛ-18, подавляя ответ со стороны Th2 и активируя Th1. Это приводит к нормализации вышеупомянутого соотношения [152].

Недавние исследования продемонстрировали наличие у Л прямого благоприятного воздействия на подоциты. В экспериментах *in vitro* было показано, что Л усиливает экспрессию и активность глюкокортикоидных рецепторов (ГР) в культуре подоцитов человека. В клинике эти результаты подтвердились у взрослых пациентов с СЧНС.

Сегодня можно считать установленным, что Л активирует внутриклеточную передачу сигналов в подоцитах, индуцируемую возбуждением ГР [151, 153]. Эти данные нашли подтверждение в экспериментах на клеточной культуре, обработанной PAN, моделирующих повреждение подоцитов при НС. На фоне PAN антагонист ГР мифепристон (RU 486) предупреждал протективный эффект Л [36]. Авторы также показали, что восстановление после воздействия PAN сопровождалось ослаблением апоптоза. Другими исследователями было продемонстрировано, что стимуляция ГР приводит к усилению экспрессии нефрина и активации Rho-A, что обуславливает повышение стабильности филаментов актина [37, 38]. Приведенные результаты позволили объяснить благоприятный эффект Л при НС у взрослых и детей [151, 153].

Другие препараты

Близким к ритуксимабу по происхождению и механизму действия является препарат офатумумаб, представляющий собой полностью гуманизированное моноклональное АТ против CD20-В-лимфоцитов, распознающее другой по сравнению с ритуксимабом эпитоп молекулы данного белка. Показано, что связывание препарата с этой молекулой чревато развитием комплемент-зависимого цитотоксического эффекта. Первые клинические исследования, проведенные на детях с НС, резистентных к лечению Р, принесли весьма и перспективные результаты [154–157].

Все более активно в последние годы предпринимаются попытки лечения НС и другими моноклональными АТ. Так, недавно предложенный препарат адалимумаб является человеческим моноклональным АТ против фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α), концентрация которого в сыворотке крови, моче и почечной ткани пациентов с ФСГС возрастает. Адалимумаб ослабляет ответную реакцию на TNF- α , в том числе при резистентном ФСГС, снижая более чем на 50% ПУ у 4 из 10 пациентов [158, 159]. Обнаружено также, что культивируемые моноклеарные клетки периферической крови у больных с ФСГС проявили сверхэкспрессию TNF- α , а при введении животным – индуцировали ПУ. Кроме того, оказалось, что TNF- α способен повышать проницаемость КФБ, что обуславливает возникновение ПУ и эндотелиальное повреждение [53]. Весьма многообещающими выглядят и результаты, полученные при совместном применении адалимумаба и галактозы для лечения ФСГС [160].

Не исключена перспектива дальнейшего углубленного изучения рекомбинантного полностью

гуманизированного моноклонального АТ фрезолумаба, принадлежащего к подклассу IgG₄ и ингибирующего активность всех изоформ трансформирующего фактора роста-бета (TGF- β). Препарат проявил неплохой терапевтический эффект при лечении 16 взрослых пациентов с первичным ФСГС [161]. Эффект ингибирования TGF- β зафиксировали у животных, когда мышинный аналог фрезолумаба ослаблял фиброз и апоптоз эпителиальных клеток в условиях циклоспориновой нефропатии [162]. Правда, в недавнем исследовании не удалось при назначении этого препарата добиться существенного снижения ПУ у больных с первичным СРНС [163].

М. Delville и соавт. [164] идентифицировали панель наиболее частых АТ, таргетирующих АГ клубочков при рецидивирующем ФСГС после трансплантации почки. Оказалось, что наилучшую корреляцию с рецидивами заболевания имело содержание АТ против АГ клеточной поверхности CD40, экспрессирующегося на В-, активированных Т-лимфоцитах и многих других клетках. Анти-CD40 АТ очищали из сыворотки больных с ФСГС и инкубировали с культурой подоцитов человека, что приводило к разрушению их цитоскелета [164]. Авторы полагают, что препарат блезелумаб (ASKP 1240), созданный на основе этого АТ, нейтрализует предполагаемый циркулирующий фактор проницаемости (ЦФП), вырабатываемый Т-клетками и, вероятно, имеющих ключевое значение в индуцировании ПУ при НС. В настоящее время препарат проходит клинические испытания, оценивающие его потенциальную полезность при ФСГС [53].

В последние годы внимание приковано к препаратам, таргетирующим трансмембранный белок В7-1 (CD80). Экспрессия этого белка, вырабатываемого АГ-продуцирующими клетками, повышается при аутоиммунных заболеваниях. Взаимодействие В7-1 с рецепторами В- и Т-лимфоцитов определяет функционирование костимулирующей-коингибирующей системы, вовлеченной в регулирование иммунного ответа. При этом специфическое связывание В7-1 с белком CD28-лимфоцитов приводит к активации, а взаимодействие с белком CTLA4 – к ингибированию Т-клеток [165]. Важно отметить, что В7-1 имеет значительно больший аффинитет к CTLA4, чем к CD28. Исходя из этого, взаимодействие В7-1 с CD28 можно заблокировать посредством применения иммуноглобулина, связанного с белком CTLA4. Такой белок CTLA4-Ig связывается с В7-1 и В7-2 (CD86) на АГ-презентирующих клетках,

подавляя, таким образом, вовлечение белка CD28 в активацию Т-лимфоцитов [166]. На основе комплекса CTLA4-Ig был создан препарат абатацепт, а затем и обладающий более высоким аффинитетом к B7-1 и B7-2 белатацепт [167]. Первые сведения о связи между экспрессией B7-1 и возникновением ПУ были получены *in vitro* и *in vivo* на моделях протеинурических заболеваний [168]. В условиях стрессовых стимуляций подоциты приобретают способность экспрессировать белок B7-1, что и обуславливает развитие ПУ. В то же время, в экспериментах на B7-1-дефицитных мышцах ПУ индуцировать не удавалось. В одном из первых клинических исследований 2013 года применение абатацепта у 5 пациентов с первичным или рецидивирующим ФСГС привело к снижению ПУ и развитию частичной или полной ремиссии заболевания [169]. Авторы предположили, что эффект активации B7-1 приводит к нарушению функции интегрина $\alpha_3\beta_1$ подоцитов, обеспечивающего связь подоцитов с белками ГБМ. Применение абатацепта восстанавливает эту нарушенную связь. Однако в последние годы в литературе появились серьезные сомнения в эффективности ингибирования белка B7-1 при протеинурических заболеваниях. Во-первых, далеко не всегда удается воспроизвести достаточную терапевтическую эффективность таких препаратов при НС. Во-вторых, до сих пор остается открытым вопрос присутствия B7-1 как такового в подоцитах почек человека. По крайней мере, при многих иммунофлюоресцентных исследованиях идентифицировать здесь этот белок так и не удалось [164, 166]. Возможно, это обусловлено недостаточной чувствительностью использованных методик, быстрой деградацией определяемого белка, его низкой экспрессией [53].

В связи с поиском циркулирующих факторов проницаемости, обеспечивающих развитие ПУ, группой V.J. Savin было высказано предположение о возможной эффективности при ФСГС орального приема галактозы [170]. Эффект снижения ПУ был получен на модели ФСГС у животных. Авторы связывают эффективность этого сахара с его способностью связываться с ЦФП, что препятствует его воздействию на КФБ и предупреждает

развитие ПУ. Единичные клинические наблюдения, подтверждающие эффективность галактозы при НС, внушают осторожный оптимизм [171–173], но нуждаются в дальнейшем изучении.

В заключение отметим, что детально рассмотреть все препараты, применяемые при лечении НС, включая разнообразные режимы их применения и многочисленные побочные эффекты, в рамках одного обзора не представляется возможным. Подчеркнем лишь, что расширение с каждым днем наших представлений о причинах и патогенезе заболеваний, сопровождающихся НС, влияет на стратегию лечения, увеличивая количество мишеней, позволяющих все более эффективно воздействовать на их течение и исход.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК РАЗМЕЩЕН НА САЙТЕ
ЖУРНАЛА
BIBLIOGRAPHIC LIST IS PLACED ON THE JOURNAL SITE

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.**

Сведения об авторах:

Проф. Зверев Яков Федорович, д-р мед. наук
656038, Россия, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40. Алтайский государственный медицинский университет, кафедра фармакологии. Тел.: (3852)566891, E-mail: zver@agmu.ru. ORCID: 0000-0002-8101-103X

Рыкунова Анна Яковлевна, канд мед. наук
656038, Россия, г. Барнаул, ул. Чкалова, д. 49. Барнаульский юридический институт, кафедра криминалистики, старший преподаватель. Тел.: (3852)379163, E-mail: zveranna@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5889-7071

About the authors:

Prof. Yakov F. Zverev MD, DMedSci
Affiliation: 656038, Russia, Barnaul, Lenin avenue, 40. Altai State Medical University, Department of Pharmacology. Phone: (3852)566-891, E-mail: zver@agmu.ru. ORCID: 0000-0002-8101-103X

Anna Ya. Rykunova
Affiliation: 656038, Russia, Barnaul, Chkalov st., 49. Barnaul Law Institute, Department of Criminology. Phone: (3852)379163, E-mail: zveranna@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5889-7071

Поступила в редакцию: 14.02.2020
Принята в печать: 20.05.2020
Article received: 14.02.2020
Accepted for publication: 20.05.2020