

Эффективность и безопасность применения ингибиторов кальциневрина у пациентов с системной красной волчанкой

Никишина Н.Ю.¹, Асеева Е.А.¹, Соловьев С.К.¹, Ли́ла А.М.^{1,2},
Дацина А.В.¹, Плетнёв Е.Т.¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Минздрава России, Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Системная красная волчанка — сложное аутоиммунное заболевание, при котором более чем у трети пациентов возникает волчаночный нефрит (ВН), что приводит к развитию хронической болезни почек и терминальной стадии почечной недостаточности. Лечение ВН всегда было сложной задачей. Такролимус — эффективный иммунодепрессант, который в последние годы все чаще используется для лечения ВН.

Ключевые слова: системная красная волчанка; волчаночный нефрит; ингибиторы кальциневрина.

Контакты: Нина Юрьевна Никишина; lashinanina@gmail.com

Для ссылки: Никишина НЮ, Асеева ЕА, Соловьев СК, Ли́ла АМ, Дацина АВ, Плетнёв ЕТ. Эффективность и безопасность применения ингибиторов кальциневрина у пациентов с системной красной волчанкой. Современная ревматология. 2025;19(3):115–120. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-3-115-120

Efficacy and safety of calcineurin inhibitors use in patients with systemic lupus erythematosus

Nikishina N. Yu.¹, Aseeva E. A.¹, Soloviev S. K.¹, Lila A. M.^{1,2}, Datsina A. V.¹, Pletnev E. T.¹

¹V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow

¹34A, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115522, Russia; ²2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, 125993 Moscow, Russia

Systemic lupus erythematosus is a complex autoimmune disease in which more than one-third of patients develop lupus nephritis (LN), leading to chronic kidney disease and end-stage renal failure. The treatment of LN has always been a challenge. Tacrolimus is an effective immunosuppressant that has been increasingly used in recent years for the treatment of LN.

Keywords: systemic lupus erythematosus; lupus nephritis; calcineurin inhibitors.

Contact: Nina Yuryevna Nikishina; lashinanina@gmail.com

For reference: Nikishina NYu, Aseeva EA, Soloviev SK, Lila AM, Datsina AV, Pletnev ET. Efficacy and safety of calcineurin inhibitors use in patients with systemic lupus erythematosus. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2025;19(3):115–120.

DOI: 10.14412/1996-7012-2025-3-115-120

Системная красная волчанка (СКВ) — системное аутоиммунное заболевание, которое может сопровождаться только кожной сыпью и артритом, но может протекать и с поражением жизненно важных органов. Диагностика и лечение СКВ — сложная задача, требующая от ревматолога определенных навыков. Поражение почек является частым тяжелым проявлением СКВ. Волчаночный нефрит (ВН) встречается у 20–60% больных СКВ и в значительной степени определяет тяжесть течения и неблагоприятный жизненный прогноз.

Главная цель лечения ВН — замедлить прогрессирование хронической болезни почек (ХБП) и предотвратить развитие терминальной почечной недостаточности (ТПН) [1]. Выделяют шесть гистологических классов ВН [2]. Три наиболее частых и опасных — это III (очаговый пролиферативный гломерулонефрит), IV (диффузный пролиферативный

гломерулонефрит) и V (мембранозный гломерулонефрит, нередко связанный с классом III или классом IV) классы. При этих трех классах используется иммуносупрессивная терапия, тогда как при минимальном мезангиальном (I класс), мезангиальном пролиферативном (II класс) или прогрессирующем склерозирующем (VI класс) ВН она обычно не назначается. Основное лечение пролиферативного ВН должно быть направлено на предотвращение развития необратимых поражений, после чего следует долгосрочная поддерживающая фаза, цель которой удержание активности СКВ под контролем. Однако, несмотря на большой прогресс в лечении, ВН по-прежнему связан с повышенным риском ТПН и смертности [3, 4]. Глюкокортикоиды (ГК) и циклофосфамид (ЦФ) при пролиферативном ВН используются наиболее часто как перорально, так и внутривенно. Оба препарата оказались очень

эффективными, но могут вызывать серьезные и даже опасные для жизни неблагоприятные реакции (НР). Повреждение органов, связанное с длительной СКВ, остается серьезной проблемой. Оно может быть вызвано как самой болезнью, так и НР, обусловленными лекарственными средствами, при этом ранние повреждения являются результатом активности болезни, а поздние – это НР препаратов [5].

В 2019 г. были пересмотрены рекомендации EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) по лечению СКВ, согласно которым целью лечения должна быть ремиссия или низкая активность заболевания, а одной из реалистичных задач – максимальное ограничение или, что предпочтительнее, прекращение приема ГК при продолжении поддерживающей иммуносупрессивной терапии для предотвращения рецидива [1]. Кроме того, рекомендации EULAR по лечению СКВ 2023 г. также предлагают снизить дозу ГК до <5 мг и прекратить их прием, если это возможно [6]. Поэтому следует стремиться к сокращению использования ГК на фоне применения других препаратов [7].

В последние годы для лечения ВН было предложено несколько альтернативных препаратов, включая соли микофеноловой кислоты (мофетила микофенолат, ММФ), ритуксимаб (РТМ), ингибиторы кальциневрина – циклоsporин (ЦС) и такролимус (ТЛ). Мы рассмотрим использование ингибиторов кальциневрина при ВН.

Ингибиторы кальциневрина – класс иммунодепрессантов, направленных на подавление адаптивного иммунитета во время трансплантации солидных органов или при аутоиммунных заболеваниях [8–11]. ЦСА был первым зарегистрированным ингибитором кальциневрина, но он имеет узкий терапевтический диапазон и клинически значимый дозозависимый и дозозависимый профиль токсичности [6]. Это побудило исследователей к поиску других, менее токсичных препаратов. ТЛ стал следующим ингибитором кальциневрина, одобренным для лечения и аутоиммунных процессов [7]. ТЛ так же характеризуется узким терапевтическим диапазоном, но имеет несколько иной профиль токсичности, что позволяет расширить его использование у пациентов с определенными факторами риска.

ЦС, полученный в Норвегии из почвенного гриба *Tolypocladium inflatum*, с 1976 г. применяется в клинической трансплантологии, а с 1986 г. – в лечении идиопатического нефротического синдрома. ТЛ, антибиотик-макролид, выделенный из *Streptomyces tsukubaensis* в середине 1980-х годов японскими исследователями для использования в трансплантологии, с начала 1990-х годов начал применяться при нефротическом синдроме у взрослых, а затем был разрешен для лечения детей [12, 13]. Сегодня результаты многочисленных клинических исследований позволяют считать ЦС и ТЛ препаратами первой линии при нефротическом синдроме, в частности при рефрактерных к ГК формам, либо при непереносимости или наличии противопоказаний к назначению ГК (сахарный диабет, психические нарушения, тяжелый остеопороз).

Ингибиторы кальциневрина особенно привлекательны для лечения протеинурических заболеваний почек, поскольку, в отличие от других иммунодепрессантов, обладают специфическими антипротеинурическими свойствами [12]. Они могут быть эффективны прежде всего при аутоиммунных формах гломерулонефрита [13]. Однако нефротоксичность ограничивает долгосрочное использование этих препаратов [14, 15]

ТЛ оказывает иммунодепрессивное действие путем ингибирования кальциневрина, предотвращая активацию Т-клеток [16, 17]. Активация Т-клеток играет ключевую роль в патогенезе аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит (РА), СКВ с поражением почек и миастения гравис (МГ), что делает ТЛ препаратом выбора при этих заболеваниях. В Южной Корее ТЛ зарегистрирован для «лечения некоторых случаев РА, когда существующие препараты неэффективны», а также одобрен для терапии ВН и МГ [18].

ЦС, проникая в клетку, связывается с цитоплазматическим белком циклофилином, образуя активный комплекс, который ингибирует кальциневрин. ТЛ достигает этой же цели, образуя активный комплекс с FK-506-связывающим белком 12 [11, 19]. 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 обеспечивать транскрипцию генов цитокинов интерлейкина (ИЛ) 2, ИЛ3, ИЛ4, ИЛ5, фактора некроза опухоли α , интерферона γ . Особенно важен эффект подавления экспрессии ИЛ2, уровень которого повышается при протеинурии и нормализуется при ремиссии нефротического синдрома. Кроме того, угнетение экспрессии ИЛ2 приводит к подавлению активации В-лимфоцитов и, как следствие, к снижению продукции антител. Таким образом, при назначении ингибиторов кальциневрина происходит угнетение как тканевого, так и гуморального иммунитета [11, 19, 20]. Оба препарата достигают пиковых концентраций в крови через 1–8 ч. Они липофильны и подвергаются обширному распределению. ЦС связывается в основном с липопротеинами, тогда как приблизительно 99% ТЛ – с белками в плазме [21, 22]. Оба препарата интенсивно метаболизируются ферментами CYP3A (цитохром P4503A) в печени. Р-гликопротеин предотвращает всасывание лекарств из кишечника, способствуя их оттоку в просвет кишечника. Затем они выводятся с желчью. Концентрация ТЛ в крови в значительной степени зависит от ферментов CYP3A5 (цитохром P4503A5). Более чем в 50 исследованиях показано, что среди пациентов, перенесших трансплантацию, экспрессоры CYP3A5 являются экстенсивными промежуточными метаболиторами (т. е. пациенты, несущие аллель *1, например, генотип CYP3A5*1/*1 или CYP3A5*1/*3), имеют значительно более низкие минимальные концентрации ТЛ с поправкой на дозу по сравнению с неэкспрессорами CYP3A5, которые являются слабыми метаболиторами (например, генотип CYP3A5*3/*3) [23]. Руководящие принципы внедрения клинической фармакогенетики предусматривают применение более высокой начальной дозы (в 1,5–2 раза выше стандартной) у пациентов, которые являются экстенсивными и промежуточными метаболиторами. Также существуют множественные лекарственные взаимодействия ингибиторов кальциневрина с другими препаратами. Ингибиторы CYP3A4, такие как колхицин и оральные контрацептивы, могут повышать их концентрацию в плазме, в то время как индукторы CYP3A4, такие как противосудорожные препараты и рифампицин, могут ее снижать [24].

Многокомпонентная терапия оказалась высокоэффективной у пациентов с ВН, и ТЛ часто используется совместно с ММФ и ЦФ [25–27]. Сочетание ТЛ с другими препаратами позволяет снизить дозы всех компонентов терапии, лекарственные повреждения органов и риск инфекций [28–30]. Многочисленные клинические исследования показали, что

схема лечения, включающая сочетание ТЛ с ММФ или ЦФ, оказывает значительное терапевтическое воздействие на почки у пациентов с ВН, которые не реагируют на монотерапию этими препаратами [31, 32]. ТЛ одобрен для лечения ВН в Японии и других азиатских странах [33].

В Японии проведено исследование долгосрочной безопасности и эффективности ТЛ в качестве поддерживающей терапии при ВН в условиях реальной практики (TRUST) [34]. В исследование было включено 1355 пациентов с ВН, которых наблюдали в течение 10 лет. Показано, что ТЛ хорошо переносится и эффективен в качестве поддерживающей терапии при ВН, почти половина пациентов (49,3%) продолжали принимать ТЛ в течение полных 10 лет наблюдения. При этом отмечалось значительное снижение средней суточной дозы ГК с $17,3 \pm 12,0$ до $10,6 \pm 5,3$ мг/сут через 1 год и до $7,2 \pm 4,4$ мг/сут через 10 лет. На протяжении всего срока наблюдения кумулятивная частота рецидивов составила 44,5%, а общая выживаемость – 96,5%, кумулятивная частота прогрессирования до почечной недостаточности – 12,2%, в то время как кумулятивная частота прогрессирования до диализа – 4,5%; кроме того, хорошо поддерживалась функция почек [34].

N. Miyasaka и соавт. [35] оценили эффективность и безопасность ТЛ у пациентов с ВН, получавших ГК. Они были рандомизированы для лечения ТЛ (3 мг/сут) или плацебо в течение 28 нед. Индекс активности ВН (LNDAI) при окончательной оценке снизился в среднем на $32,9 \pm 31,0\%$ в группе ТЛ ($n=28$) и увеличился на $2,3 \pm 38,2\%$ в группе плацебо ($n=35$). В группе ТЛ наблюдалось выраженное улучшение. У этих пациентов значительно снизилась суточная экскреция белка с мочой ($p < 0,001$), значительно повысился уровень С3-компонента комплемента ($p = 0,001$). НР, связанные с лечением, наблюдались у 92,9% пациентов группы ТЛ и у 80,0% группы плацебо (различия незначимы).

В открытом 24-недельном проспективном исследовании X. Li и соавт. [36] 60 пациентов с подтвержденным биопсией ВН (III, IV, V классы или их комбинация) были случайным образом распределены для получения ММФ, ТЛ или внутривенного введения ГК. Частота ответа через 24 нед составила 70% (14/20) в группе ММФ, 75% (15/20) в группе ТЛ и 60% (12/20) в группе ГК ($p > 0,05$). Частота полной ремиссии в трех группах также была сопоставима (40; 45 и 30% соответственно; $p > 0,05$). Случаев инфекции оказалось больше в группе ГК (8/20) и ММФ (8/20), чем в группе ТЛ (3/20), но различия не достигали статистической значимости. Протеинурия уменьшалась, а сывороточный уровень альбумина увеличивался быстрее у пациентов, получавших ТЛ ($p = 0,0051$ и $p = 0,048$).

В исследовании С.С. Mok и соавт. [37] пациенты с подтвержденным при биопсии диагнозом активного ВН (III/IV/V класс) были рандомизированы для получения преднизолона (0,6 мг/кг/сут в течение 6 нед с последующим снижением дозы) в сочетании с ТЛ (0,06–0,1 мг/кг/сут) или ММФ (2–3 г/сут) в течение 6 мес. 150 пациентов (92% женщины; средний возраст – $35,5 \pm 12,8$ года; в 81% случаев имелся ВН III/IV класса) были рандомизированы в две группы (76 получали ММФ, 74 – ТЛ). Через 6 мес частота НР составила 59% в группе ММФ и 62% в группе ТЛ ($p = 0,71$). Основные эпизоды инфекции зарегистрированы у 9,2% пациентов группы ММФ и у 5,4% группы ТЛ ($p = 0,53$). Поддерживающая терапия азатиоприном была назначена 79% пациентов.

В среднем через $60,8 \pm 26$ мес протеинурические и нефритические обострения развились в 24 и 18% случаев соответственно в группе ММФ, в 35% ($p = 0,12$) и 27% ($p = 0,21$) в группе ТЛ. Совокупная частота комбинированного результата со снижением клиренса креатинина на $\geq 30\%$, развитием ХБП 4–5-й стадии или смертью составила 21% в группе ММФ и 22% в группе ТЛ ($p = 0,35$).

Схожие данные приводят N. Kamanamool и соавт. [38], которые сравнивали результаты применения ТЛ и ММФ для индукционной и поддерживающей терапии ВН III–V класса, подтвержденного при биопсии. Пациенты должны были получать преднизолон (0,7–1,0 мг/кг/сут в течение 4 нед вводного периода с постепенным снижением дозы) и случайным образом были распределены для получения ТЛ (0,1 мг/кг/сут) или ММФ (1,5–2 г/сут) в качестве индукционной терапии в течение 6 мес. Двенадцать пациентов (28,57%) в группе ММФ и 10 (24,39%) в группе ТЛ достигли ремиссии заболевания. Оба режима обеспечивали значительное снижение активности СКВ по SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-2K) во время индукционной и поддерживающей терапии. В целом SLEDAI-2K в группе ММФ снизился больше, чем в группе ТЛ: в группе ММФ – в среднем с $11,6 \pm 4,8$ до $6,3 \pm 3,9$ после индукционной терапии и до $5,4 \pm 4,4$ после поддерживающей терапии; в группе ТЛ – с $9,0 \pm 3,7$ до $6,3 \pm 5,1$ и до $7,1 \pm 5,4$ соответственно. Следует отметить, что частота ремиссии заболевания была одинаковой в группах ММФ и ТЛ. M. Kawazoe и T. Nanki [39] обследовали 14 пациентов с ВН, которым ММФ был назначен в качестве индукционной и поддерживающей терапии (группа ММФ), и 10 пациентов с ВН, которым ежемесячно внутривенно вводились ГК в качестве индукционной терапии с последующей поддерживающей терапией ТЛ (группа ГК-ТЛ). Авторы оценивали воздействие каждого режима на почечные проявления и серологические показатели в течение 36 мес после начала лечения. Среднее отношение уровня белка к концентрации креатинина в моче в группах ММФ и ГК-ТЛ значительно снизилось: с 2,75 до 0,11 и с 3,26 до 0,22 г/сут соответственно. Выявленное улучшение иммунологических показателей (повышение сывороточного уровня С3- и С4-компонентов комплемента и снижение содержания антител к ДНК), уменьшение индекса активности СКВ и суточной дозы преднизолона наблюдались в обеих группах во время индукционной терапии и сохранялись во время поддерживающей терапии.

Современные рекомендации по лечению ВН предлагают использовать ингибиторы кальциневрина в качестве терапии второй линии для лучшего контроля протеинурии [40, 41]. В случаях стероидрезистентного нефротического синдрома ингибиторы кальциневрина применяются до получения результатов генетического тестирования [42]. Однако доза ТЛ в сочетании с другими препаратами остается спорной, и лишь в немногих исследованиях изучалась продолжительность использования ТЛ [28, 29]. Хотя предыдущие работы включали комбинации препаратов, редко оценивалось их сочетанное влияние на почечный ответ. S. Sun и соавт. [43] провели ретроспективное когортное исследование для изучения клинической эффективности ТЛ и его сочетания с ММФ или ЦФ у 244 китайских пациентов с СКВ. Было обнаружено, что доза ТЛ ≥ 4 мг/сут и применение ТЛ > 180 дней связаны с повышенной вероятностью ответа по сравнению с отсутствием такого лечения. Кроме того, синергическое действие было

впервые отмечено для комбинации ТЛ с ММФ или ЦФ, при использовании которой частота клинического ответа была выше, чем при назначении каждого препарата в отдельности. ТЛ эффективен в различных популяциях, что подтверждает его общее позитивное влияние на функцию почек. Авторы наблюдали значительный терапевтический эффект ТЛ у пациентов с артериальной гипертензией, сахарным диабетом, гиперлипидемией, опухолями и вторичным синдромом Шегрена.

Исследование R. Sakai и соавт. [44] показало, что комбинация ТЛ (3,0 мг/сут) и ЦФ позволила получить значительно более высокую частоту клинического ответа через 6 мес, чем монотерапия ЦФ. В этом исследовании приведено более четкое разделение доз ТЛ и подтверждено синергическое действие ТЛ и ЦФ, поскольку эти препараты могут подавлять продукцию как Т-, так и В-лимфоцитов.

Американское общество трансплантологии рекомендует использовать ТЛ во время беременности у реципиентов трансплантата [45]; 4450 беременных пациенток, принимавших ингибиторы кальциневрина (ТЛ или ЦС), имели более низкую частоту преэклампсии. В Европейских рекомендациях по передовой практике также указано, что беременные, перенесшие трансплантацию почки, могут продолжать использовать ТЛ, ГК и азатиоприн. Лечение ТЛ можно продолжать во время грудного вскармливания [46]. Ā. Vasi и соавт [47] оценивали исходы беременности на фоне применения ингибиторов кальциневрина, в частности ТЛ, у женщин с СКВ.

У 14 из 42 беременных в анамнезе имелся ВН, у 8 из 14 была незапланированная беременность. Три пациентки во время беременности принимали ЦС, а 2 – ТЛ, при этом беременность протекала без отклонений и обострения СКВ. Это исследование показывает, что ТЛ можно эффективно использовать при незапланированной беременности у больных СКВ, не опасаясь за благоприятные исходы для матери и плода.

В заключение следует отметить, что гидроксихлорохин и ГК являются стандартными препаратами для лечения СКВ, при обострениях к терапии добавляют различные иммунодепрессанты. Рефрактерное течение, поражение органов-мишеней, рецидивы заболевания, НР иммунодепрессантов, а также результаты, полученные при изучении патогенеза СКВ, способствовали внедрению в практику лечения таких пациентов генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) с целью снижения активности заболевания и повышения качества жизни. Поражение органов-мишеней может определять тактику лечения СКВ. Внедрение РТМ и белимуаба, ГИБП, нацеленных на В-клетки, открыло новую эру в лечении СКВ и расширило терапевтический спектр во всех подгруппах пациентов с этим заболеванием. Разрабатываются новые ГИБП и малые молекулы, нацеленные на различные патогенетические пути. Однако, несмотря на значительный прогресс, достигнутый в данной области, необходимы дополнительные исследования для включения новых разработок в лечение СКВ и улучшения качества жизни пациентов.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Козловская НЛ, Соловьев СК, Асеева ЕА и др. Обновленные рекомендации EULAR/ERA-EDTA 2019 г. по терапии волчаночного нефрита. Комментарии экспертов. Часть I. Современная ревматология, 2020;14(4):7-15. [Kozlovskaya NL, Solov'ev SK, Aseeva EA, et al. The 2019 updated EULAR/ERA-EDTA guidelines for the management of lupus nephritis. Expert comments. Part I. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*, 2020;14(4):7-15. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-4-7-15.
2. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol*. 2004 Feb;15(2):241-50. doi: 10.1097/01.asn.0000108969.21691.5d.
3. Mok CC, Kwok RC, Yip PS. Effect of renal disease on the standardized mortality ratio and life expectancy of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2013 Aug;65(8):2154-60. doi: 10.1002/art.38006.
4. Yap DY, Tang CS, Ma MK, et al. Survival analysis and causes of mortality in patients with lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Aug;27(8):3248-54. doi: 10.1093/ndt/gfs073.
5. Doria A, Gatto M, Zen M, et al. Optimizing outcome in SLE: treating-to-target and definition of treatment goals. *Autoimmun Rev*. 2014 Jul;13(7):770-7. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.055. Epub 2014 Jan 27.
6. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersson J, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Ann Rheum Dis*. 2024 Jan 2;83(1):15-29. doi: 10.1136/ard-2023-224762.
7. Van Vollenhoven RF, Mosca M, Bertias G, et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jun;73(6):958-67. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205139. Epub 2014 Apr 16.
8. Engwenyu LR, Anderson AS. A Comprehensive Review of Calcineurin Inhibitors Used for Immunosuppression in Cardiac Transplantation. *Handb Exp Pharmacol*. 2022;272:27-38. doi: 10.1007/164_2021_549.
9. Safarini OA, Keshavamurthy C, Patel P. *Calcineurin Inhibitors*. 2023 Nov 12. In: StatPearls. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2025.
10. Pal A, Kaskel F. History of Nephrotic Syndrome and Evolution of its Treatment. *Front Pediatr*. 2016 May 30;4:56. doi: 10.3389/fped.2016.00056.
11. Руденко ЕВ, Томилина НА, Захарова ЕВ. Применение циклоспорина А для лечения нефротических типов хронических гломерулонефритов – болезни минимальных изменений и фокального сегментарного гломерулосклероза. *Нефрология и диализ*. 2015;17(2):156-172. [Rudenko EV, Tomilina NA, Zakharova EV. The use of cyclosporine A for the treatment of neurotic types of chronic glomerulonephritis, a disease of minimal changes and focal segmental glomerulosclerosis. *Nefrologiya i dializ*. 2015;17(2):156-172. (In Russ.)].
12. Peleg Y, Bomback AS, Radhakrishnan J. The Evolving Role of Calcineurin Inhibitors in Treating Lupus Nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020 Jul 1;15(7):1066-1072. doi: 10.2215/CJN.13761119.
13. Malakasioti G, Iancu D, Tullus K. Calcineurin inhibitors in nephrotic syndrome secondary to podocyte gene mutations: a systematic review. *Pediatr Nephrol*. 2021 Jun;36(6):1353-1364. doi: 10.1007/s00467-020-04695-0.
14. Naesens M, Kuypers DR, Sarwal M. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009 Feb;4(2):481-508. doi: 10.2215/CJN.04800908.
15. Wu Q, Kuca K. Metabolic Pathway of Cyclosporine A and Its Correlation with Nephrotoxicity. *Curr Drug Metab*. 2019;20(2):84-90. doi: 10.2174/1389200219666181031113505.
16. Ong SC, Gaston RS. Thirty Years of Tacrolimus in Clinical Practice. *Transplantation*. 2021 Mar 1;105(3):484-495.

- doi: 10.1097/TP.0000000000003350.
17. Pallet N, Fernandez-Ramos AA, Lorient MA. Impact of Immunosuppressive Drugs on the Metabolism of T Cells. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2018;341:169-200. doi: 10.1016/bs.ircmb.2018.05.009.
 18. Yoo WH, Lee SI, Kim TH, et al. Safety of Tacrolimus in Autoimmune Disease: Results From Post-marketing Surveillance in South Korea. *J Rheum Dis*. 2021 Oct 1;28(4):202-215. doi: 10.4078/jrd.2021.28.4.202.
 19. Клим Ф. Такролимус при трансплантации почки. Сообщение I. Нефрология. 2007;11(2):7-25.
 - [Klim F. Tacrolimus during kidney transplantation. Message I. *Нефрология*. 2007;11(2):7-25. (In Russ.)].
 20. Arslansoyu Camlar S, Soylu A, Kavukcu S. Cyclosporine in Pediatric Nephrology. *Iran J Kidney Dis*. 2018 Nov;12(6):319-330.
 21. Liu F, Mao JH. Calcineurin inhibitors and nephrotoxicity in children. *World J Pediatr*. 2018 Apr;14(2):121-126. doi: 10.1007/s12519-018-0125-y.
 22. Mohamed ME, Saqr A, Staley C, et al. Pharmacomicrobiomics: Immunosuppressive Drugs and Microbiome Interactions in Transplantation. *Transplantation*. 2024 Sep 1;108(9):1895-1910. doi: 10.1097/TP.0000000000004926.
 23. Birdwell KA, Decker BS, Barbarino JM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for CYP3A5 genotype and tacrolimus dosing. *Clin Pharmacol Ther*. 2015 Jul;98(1):19-24. doi: 10.1002/cpt.113. Epub 2015 Jun 3.
 24. Chong KM, Jiang H, Lo EAG, et al. Therapeutic Drug Monitoring in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: Utility and Gaps. *J Clin Med*. 2024 Jan 13;13(2):451. doi: 10.3390/jcm13020451.
 25. Zhou T, Zhang X, Lin W, Lin S. Multitarget Therapy: An Effective and Safe Therapeutic Regimen for Lupus Nephritis. *J Pharm Pharm Sci*. 2019;22(1):365-375. doi: 10.18433/jpps30526.
 26. Terasaki M, Takahashi H, Sato R, et al. Successful Treatment With Multitarget Therapy of Mycophenolate Mofetil and Tacrolimus for Cyclophosphamide-Resistant Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Pauci-Immune Glomerulonephritis Developed Independently of Systemic Lupus Erythematosus. *J Clin Rheumatol*. 2021 Mar 1;27(2):e79-e80. doi: 10.1097/RHU.0000000000001255.
 27. Zhang X, Liu P, Zhang Z. Analysis of the Clinical Effects of the Combination of Mycophenolate Mofetil with Either Tacrolimus or Cyclophosphamide. *Clinics (Sao Paulo)*. 2020 Nov 11;75:e1820. doi: 10.6061/clinics/2020/e1820
 28. Watanabe H, Yamanaka R, Sada KE, et al. The efficacy of add-on tacrolimus for minor flare in patients with systemic lupus erythematosus: a retrospective study. *Lupus*. 2016 Jan;25(1):54-60. doi: 10.1177/0961203315600538.
 29. Squifflet JP, Backman L, Claesson K, et al. Dose optimization of mycophenolate mofetil when administered with a low dose of tacrolimus in cadaveric renal transplant recipients. *Transplantation*. 2001 Jul 15;72(1):63-9. doi: 10.1097/00007890-200107150-00014.
 30. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997 Sep;40(9):1725. doi: 10.1002/art.1780400928.
 31. Zhang H, Liu Z, Zhou M, et al. Multitarget Therapy for Maintenance Treatment of Lupus Nephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2017 Dec;28(12):3671-3678. doi: 10.1681/ASN.2017030263.
 32. Han SS, Kim DH, Lee SM, et al. Pharmacokinetics of tacrolimus according to body composition in recipients of kidney transplants. *Kidney Res Clin Pract*. 2012 Sep;31(3):157-62. doi: 10.1016/j.krcp.2012.06.007.
 33. Takeuchi T, Wakasugi N, Hashida T, et al. Long-Term Safety and Effectiveness of Tacrolimus in Patients With Lupus Nephritis in Japan: 10-Year Analysis of the Real-World TRUST Study. *J Rheumatol*. 2024 Jun 1;51(6):613-621. doi: 10.3899/jrheum.2023-0210.
 34. Takeuchi T, Wakasugi N, Uno S, Maki-no H. Long-term Safety and Effectiveness of Tacrolimus in Patients With Lupus Nephritis: 5-year Interim Postmarketing Surveillance Study in Japan (TRUST). *J Rheumatol*. 2021 Jan 1;48(1):74-81. doi: 10.3899/jrheum.191008.
 35. Miyasaka N, Kawai S, Hashimoto H. Efficacy and safety of tacrolimus for lupus nephritis: a placebo-controlled double-blind multicenter study. *Mod Rheumatol*. 2009;19(6):606-15. doi: 10.1007/s10165-009-0218-5. Epub 2009 Aug 18.
 36. Li X, Ren H, Zhang Q, et al. Mycophenolate mofetil or tacrolimus compared with intravenous cyclophosphamide in the induction treatment for active lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Apr;27(4):1467-72. doi: 10.1093/ndt/gfr484.
 37. Mok CC, Ying KY, Yim CW, et al. Tacrolimus versus mycophenolate mofetil for induction therapy of lupus nephritis: a randomised controlled trial and long-term follow-up. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jan;75(1):30-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206456
 38. Kamanamool N, Ingsathit A, Rattanasiri S, et al. Comparison of disease activity between tacrolimus and mycophenolate mofetil in lupus nephritis: a randomized controlled trial. *Lupus*. 2018 Apr;27(4):647-656. doi: 10.1177/0961203317739131.
 39. Kawazoe M, Nanki T. Comparison of efficacy of continuous mycophenolate mofetil with sequential cyclophosphamide and tacrolimus as maintenance therapy for lupus nephritis. *Lupus*. 2024 Apr;33(4):319-327. doi: 10.1177/09612033241228177.
 40. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lupus Nephritis Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the management of LUPUS NEPHRITIS. *Kidney Int*. 2024 Jan;105(1S):S1-S69. doi: 10.1016/j.kint.2023.09.002.
 41. Бобкова ИН, Буланов НМ, Захарова ЕВ и др. Клинические практические рекомендации KDIGO 2021 по лечению гломерулярных болезней. Нефрология и диализ. 2022;24(4):577-874.
 - [Bobkova IN, Bulanov NM, Zakharova EV, et al. KDIGO 2021 Clinical Practice guidelines for the treatment of glomerular diseases. *Нефрология и диализ*. 2022;24(4):577-874. (In Russ.)].
 42. Malakasioti G, Iancu D, Tullus K. Calcineurin inhibitors in nephrotic syndrome secondary to podocyte gene mutations: a systematic review. *Pediatr Nephrol*. 2021 Jun;36(6):1353-1364. doi: 10.1007/s00467-020-04695-0.
 43. Sun S, Zhang X, Guo Q, et al. Effect of tacrolimus with mycophenolate mofetil or cyclophosphamide on the renal response in systemic lupus erythematosus patients. *BMC Rheumatol*. 2024 Dec 18;8(1):68. doi: 10.1186/s41927-024-00439-x.
 44. Sakai R, Kurasawa T, Nishi E, et al. Efficacy and safety of multitarget therapy with cyclophosphamide and tacrolimus for lupus nephritis: a prospective, single-arm, single-centre, open label pilot study in Japan. *Lupus*. 2018 Feb;27(2):273-282. doi: 10.1177/0961203317719148.
 45. Saad AF, Pacheco LD, Saade GR. Immunosuppressant Medications in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2024 Apr 1;143(4):e94-e106. doi: 10.1097/AOG.0000000000005512.
 46. Wiles K, Chappell L, Clark K, et al. Clinical practice guideline on pregnancy and renal disease. *BMC Nephrol*. 2019 Oct 31;20(1):401. doi: 10.1186/s12882-019-1560-2.
 47. Vasi I, Yildirim D, Karda RC, et al. Calcineurin inhibitors in unplanned pregnancies with active lupus disease: A retrospective observational study. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2024 Jul;62(7):326-333. doi: 10.5414/CP204528.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

12.03.2025/18.05.2025/22.05.2025

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы (государственное задание № РК 125020501434-1).

Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The article was prepared within the framework of a research project (State Assignment №РК 125020501434-1).

There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Никишина Н.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-4160-7218>

Асеева Е.А. <https://orcid.org/0000-0002-1663-7810>

Соловьев С.К. <https://orcid.org/0000-0002-5206-1732>

Лиля А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

Дацина А.В. . <https://orcid.org/0000-0003-3051-219X>

Плетнёв Е.Т. <https://orcid.org/0009-0005-1269-5799>