

НОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ.

Литература

1. Ермоленко В.М. Фосфорно-кальциевый обмен. Нефрология. Руководство для врачей. Под редакцией И.Е. Тареевой. РАМН. М.: Медицина 2000: 62–75.
2. Лондон Ж. Ремоделирование артерий и артериальное давление у больных с уреемией (перевод Е. Захаровой). Нефрология и диализ 2000; 2; 3: 4–12.
3. Руководство по диализу. Ред. Даугирдас Д., Блейк П., Инг Т. 3-е изд. Пер. с англ. под ред. Денисова А.Ю. и Шилю В.Ю. Тверь: ООО «Издательство «Триада» 2003: 528–546.
4. Шилю В.Ю., Гендлин Г.Е., Перекокин А.Ю., Денисов А.Ю., Сторожак Г.И. Кальциноз структур сердца у больных на программном гемодиализе: связь с факторами риска и показателями внутрисердечной гемодинамики. Нефрология и диализ 2003; 5: 1 (приложение 1): 58–67.
5. Benetos A., Adamopoulos C., Bureau J.-M. Determinants of Accelerated Progression of Arterial Stiffness in Normotensive Subjects and in Treated Hypertensive Subjects Over a 6-Year Period. Circulation 2002; 105: 1202–1207.
6. Blacher J., Guerin A.P., Pannier B., Marchais S.J., London G.M. Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. Hypertension 2001 Oct; 38 (4): 938–942.
7. Blacher J., Safar M.E., Guerin A.P., Pannier B., Marchais S.J., London G.M. Aortic pulse wave velocity index and mortality in end-stage renal

disease. Kidney Int 2003 May; 63 (5): 1852–1860.

8. Boutouyrie P., Laurent S., Girerd X., Benetos A., Lacolley P., Abergel E. et al. Common carotid artery stiffness and patterns of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. Hypertension 1995; 25 (part 1): 651–659.

9. Hartley C.J., Taffet G.E., Michael L.H., Pham T.T., Entman M.L. Noninvasive Determination of Pulse-wave Velocity in Mice. American Journal of Physiology 1997; 273: H42–47.

10. Kosch M., Levers A., Barenbrock M. et al. Acute effects of haemodialysis on endothelial function and large artery elasticity. Nephrol Dial Transplant 2001; 16: 1663–1668.

11. Millasseau S.C., Kelly R.P., Ritter J.M., Chowieniczuk P.J. Determination of age-related increases in large artery stiffness by digital pulse contour analysis. Clinical Science 2002; 103: 371–377.

12. O'Rourke M.E. Mechanical principles in arterial disease. Hypertension 1995; 26: 2–9.

13. Safar M.E., London G.M. Therapeutic studies and arterial stiffness in hypertension: recommendations of the European Society of Hypertension. The Clinical Committee of Arterial Structure and Function. Working Group on Vascular Structure and Function of the European Society of Hypertension. J Hypertens 2000 Nov; 18 (11): 1527–1535.

Мофетила микофенолат в профилактике острого отторжения почечного трансплантата и лечении хронической трансплантационной нефропатии

Е.О. Щербакова, Е.И. Прокопенко, А.В. Ватазин, Е.Е. Круглов, С.А. Пасов, Н.Е. Будникова, С.Ю. Гулимова

Отделение хронического гемодиализа и трансплантации почки МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, г. Москва

Mycophenolate mofetil in prevention of acute renal allograft rejection and treatment of chronic allograft nephropathy

E.O. Scherbakova, E.I. Prokopenko, A.V. Vatazin, E.E. Krouglov, S.A. Passov, N.E. Boudnikova, S.Yu. Goulimova

Ключевые слова: мофетила микофенолат, трансплантация почки, острое отторжение, хроническая трансплантационная нефропатия, профилактика, лечение, побочные эффекты.

Мофетила микофенолат (ММФ) – мощный иммуносупрессивный препарат, способный снижать частоту кризов отторжения при трансплантации почки и замедлять прогрессирование хронической трансплантационной нефропатии (ХТН). Целью исследования было изучение эффективности ММФ для профилактики острого отторжения почечного трансплантата и для лечения ХТН, а также оценка побочных эффектов препарата. Группа из 47 реципиентов ренального трансплантата, принимавших 1,0–2,0 г/сут ММФ в сочетании с циклоспорином А (ЦсА) и стероидами в течение 6 месяцев после трансплантации, сравнивалась с

Адрес для переписки: 129110, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2. МОНИКИ, отделение гемодиализа
Телефон: 284-57-91, 284-56-86. Будникова Наталья Евгеньевна, Прокопенко Елена Ивановна

группой из 47 больных, получавших 3-компонентную иммуносупрессию, включавшую азатиоприн (Аза). Девять пациентов, составивших отдельную группу, принимали ММФ с целью лечения ХТН.

При использовании ММФ частота кризов отторжения была достоверно меньше, чем при приеме Аза, – 32,6% против 57,45% соответственно, $p = 0,022$. У больных группы ММФ среднее АД через 12 месяцев после трансплантации было значимо ниже, чем у пациентов группы Аза ($AD_{\text{сист.}} = 135,00 \pm 2,57$ мм рт. ст. в сравнении с $145,90 \pm 2,00$ мм рт. ст. соответственно, $p = 0,001$; $AD_{\text{диаст.}} = 84,81 \pm 1,95$ мм рт. ст. в сравнении с $91,03 \pm 1,63$ мм рт. ст. соответственно, $p = 0,017$). Частота побочных эффектов была сравнимой в обеих группах, при этом общая частота инфекционных осложнений (включая инфекции мочевой системы) была ниже у больных, принимавших ММФ: 72,3% в группе ММФ и 93,6% в группе Аза, $p = 0,012$. У больных с ХТН ММФ вызвал снижение уровня креатинина плазмы и протеинурии. У 7 из 9 пациентов наблюдалось улучшение или стабилизация функции трансплантата. По нашему мнению, ММФ является эффективным и безопасным препаратом для профилактики острого отторжения почечного трансплантата и лечения ХТН.

Mycophenolate mofetil (MMF) is a potent immunosuppressant which can reduce an incidence of acute rejection in renal allograft recipients and slow progression of chronic allograft nephropathy (CAN). The aim of our study was to evaluate the effectiveness of MMF in acute transplant rejection and in treatment of CAN and to estimate the adverse effects. A group of renal transplant recipients ($n = 47$) receiving MMF (1,0–2,0 g/day) with cyclosporine A (CsA) and steroids during 6 months after transplantation was compared with a group ($n = 47$) taking triple immunosuppression protocol including azathioprine (Aza). Separate group of patients ($n = 9$) received MMF for treatment of CAN.

Acute rejection rate was statistically lower in MMF group comparing with Aza group – 32,6% versus 57,45%, respectively, $p = 0,022$. In patients receiving MMF mean arterial pressure 12 months after transplantation was lower comparing with patients taking Aza – systolic pressure was $135,00 \pm 2,57$ mm Hg in MMF group versus $145,90 \pm 2,00$ mm Hg in Aza group, $p = 0,001$; diastolic pressure – $84,81 \pm 1,95$ mm Hg versus $91,03 \pm 1,63$ mm Hg, respectively, $p = 0,017$. Incidence of adverse effects was similar in both groups. Total rate of infection episodes (including urinary tract infections) was lower in MMF group than in Aza group – 72,3% versus 93,6%, respectively, $p = 0,012$. Using of MMF in renal transplant recipients with CAN decreased serum creatinine level and proteinuria. In 7 of 9 patients MMF improved or stabilized allograft function. To our mind, MMF is effective and safe drug to prevent of renal allograft acute rejection and to treat CAN.

Мофетила микофенолат (ММФ) – мощный иммуносупрессивный препарат, относящийся к классу ингибиторов синтеза нуклеотидов. ММФ уже достаточно широко применяется как в клинической трансплантологии, так и в нефрологии. Заслуженная популярность препарата объясняется его несомненными достоинствами – высокой селективностью действия и отсутствием нефротоксичности (в отличие, например, от ингибиторов кальцинейрина).

В многоцентровых исследованиях доказана эффективность ММФ в профилактике острого отторжения трансплантированной почки [13, 37]. По данным американских авторов, использование ММФ вместо азатиоприна (Аза) в трехкомпонентной схеме иммуносупрессии, включавшей также циклоспорин А (ЦсА) и стероиды, не только существенно снижало частоту гистологически подтвержденного острого отторжения почечного трансплантата (с 33,0 до 15,1%), но и уменьшало долю стероидорезистентных кризов. В этом же исследовании в группе больных, получавших ММФ, в сравнении с лечеными Аза реципиентами статистически значимо снижалась продолжительность первичной госпитализации, общая продолжительность стационарного лечения за первые 6 месяцев после трансплантации, а также стоимость иммуносупрессивной терапии за счет сокращения использования антилимфоцитарных антител [39]. D. Di Landro и соавторы получили аналогичные результаты – снижение частоты острого отторжения и улучшение выживаемости трансплантатов при использовании ММФ вместо Аза в традиционном трехкомпонентном протоколе [10]. Использование ММФ у больных, перенесших острое отторжение трансплантата, позволяет предотвратить

развитие повторных эпизодов отторжения, по крайней мере, в течение 1 года после трансплантации почки [41].

Известно, что пациенты с положительным флуоцитометрическим кросс-матчем относятся к группе высокого риска развития острого отторжения. При использовании схемы ММФ + ЦсА у таких больных частота эпизодов отторжения оказалась существенно ниже в сравнении со схемой ЦсА + стероиды + индукция ОКТ₃. Более того, на фоне применения ММФ частота острого отторжения статистически не различалась между группами реципиентов с положительным и отрицательным флуоцитометрическим кросс-матчем [20].

ММФ в сочетании с АТГ и стероидами у реципиентов, получивших почечный трансплантат от субоптимального донора или имеющих риск отсроченной функции из-за продолжительной холодовой ишемии, позволяет избежать раннего применения ЦсА у 70% больных и добиться невысокой частоты острого отторжения и хорошей выживаемости трансплантатов и реципиентов [16].

Окончательно не решен пока вопрос об оптимальной продолжительности использования ММФ. Имеются данные, что замена ММФ на Аза через 6 месяцев после трансплантации у стабильных пациентов безопасна в отношении риска острого отторжения и ухудшения функции трансплантата [35, 44]. Результаты недавно проведенного проспективного многоцентрового рандомизированного исследования показали, что использование ММФ (в сочетании с микроэмульсией ЦсА и стероидами) в течение 3 месяцев с последующим переходом на Аза сравнимо по эффективности и безопасности с применением ММФ в течение 12 месяцев [33]. В то же время H.U. Meier-Kriesche и соавторы

обнаружили, что длительный (в течение 12 месяцев после трансплантации) прием ММФ обеспечивал протективный эффект в отношении снижения функции трансплантата в отдаленные сроки. Применение ММФ в течение 24 месяцев еще больше снижало риск ухудшения почечной функции [25].

Получены положительные результаты использования ММФ в составе современных схем иммуносупрессивной терапии: ММФ и даклизумаб в сочетании с ЦсА и стероидами [1], ММФ в составе трехкомпонентной иммуносупрессии в сочетании с индукцией базиликсимабом [22], ММФ и такролимус [5], ММФ в сочетании с даклизумабом и микроэмульсией ЦсА без стероидов [7]. Препарат входит также в протокол, предусматривающий начальное прерывание иммуносупрессии (концепция WOFIE), способствующее, по данным немецких авторов, усилению эффекта ингибиторов кальцинейрина, снижению частоты кризов отторжения и ранней отмене стероидов [11]. В последнее время активно развивается концепция иммуносупрессии без ингибиторов кальцинейрина, например, иммуносупрессивные протоколы, включающие сиролимус и ММФ [14, 32].

Учитывая серьезные побочные эффекты ЦсА, многие трансплантологи стремятся к снижению дозы или отмене этого препарата в различные сроки после трансплантации, особенно у реципиентов с ЦсА-нефротоксичностью. Использование ММФ позволяет безопасно осуществить конверсию ЦсА без существенного повышения риска острого отторжения, при этом наблюдается улучшение функции почечного трансплантата, улучшение липидного профиля, снижение АД [3, 18, 29]. D. Ducloux с соавторами получили существенное и длительное улучшение почечной функции у пациентов с хронической трансплантационной нефропатией (ХТН) после отмены ЦсА с одновременной заменой Аза на ММФ [12]. На фоне лечения ММФ и ингибиторами кальцинейрина удается отменить преднизолон у значительной части больных, что ведет к значимому снижению связанных со стероидами побочных эффектов [40, 43].

По данным ряда исследований, ММФ может быть эффективен при лечении острого отторжения, в том числе отторжения, рефрактерного к другим иммуносупрессивным препаратам [26, 36]. При остром гуморальном отторжении, имеющем обычно неблагоприятный прогноз, применение ММФ, такролимуса и плазмафереза значимо улучшало выживаемость трансплантата [30]. Интересны сообщения об успешном лечении ММФ возвратного гломерулонефрита трансплантата, включая случаи волчаночного нефрита и иммунокомплексного нефрита с полулуниями [4, 9, 17]. Данные разных авторов об эффективности ММФ при хроническом отторжении ренального трансплантата противоречивы. Glicklich и соавторы показали, что добавление ММФ к поддерживающей иммуносупрессии у больных с хроническим отторжением не улучшало функцию трансплантата [15]. С другой стороны, в более поздних исследованиях ММФ у большинства больных с хроническим отторжением снижал уровень сывороточного креатинина, существенно (с 40 до 100%) повышал годовую выживаемость трансплантатов при хроническом отторжении, подтвержденном обнаружением депозитов С4d в перитубулярных капиллярах транс-

плантата [23]. Т.Р. Theruvath и соавторы обнаружили, что применение ММФ и такролимуса у реципиентов с хроническим отторжением подавляло продукцию донор-специфических анти-HLA-антител, уменьшало отложение С4d в перитубулярных капиллярах [38].

К основным побочным эффектам ММФ относятся лейкопения, желудочно-кишечные осложнения, повышение частоты оппортунистических инфекций. В 2002 г. появилось сообщение о повышении частоты анемии в позднем посттрансплантационном периоде у реципиентов, переведенных с Аза на ММФ, в сравнении с общей популяцией реципиентов [45]. Побочные эффекты ММФ частично являются дозозависимыми и чаще наблюдаются при приеме препарата в дозе 3 г/сут по сравнению с дозой 2 г/сут [42]. Однако следует учитывать, что фармакокинетика микофеноловой кислоты (МФК), активного метаболита ММФ, весьма вариабельна. Выявлены существенные различия концентрации в крови и площади под кривой «концентрация–время» (AUC) у разных больных при одной и той же дозе ММФ [6]. Поэтому ряд авторов считает, что для оценки иммуносупрессии и прогнозирования побочных эффектов необходим фармакокинетический мониторинг ММФ [6, 27, 28]. С целью упрощения процедуры фармакокинетического исследования и снижения его стоимости предложены стратегии «ограниченного числа проб крови», использующие различные математические модели для расчета AUC [21, 31]. В то же время P.J. Smak Gregoog и соавторы обнаружили статистически значимую зависимость между индивидуальным уровнем МФК и дозой ММФ [34]. V.C. Cox и M.H. Ensom [8] считают, что многие вопросы фармакокинетического мониторинга ММФ (значение верхней границы терапевтического уровня, взаимосвязь между концентрацией МФК, эффективностью, токсичностью и др.) требуют дальнейшего уточнения. Производители препарата в настоящее время не считают необходимым использование мониторинга фармакокинетики в клинической практике.

Целесообразность назначения ММФ пожилым пациентам некоторыми авторами подвергается сомнению. Имеются данные о том, что применение ММФ у реципиентов старше 60 лет коррелирует с более высокой (по сравнению с Аза) частотой инфекционных осложнений [24]. В исследовании D.W. Jonson с соавторами при использовании ММФ вместо Аза в трехкомпонентной схеме у пациентов старше 55 лет значимо повышалась частота оппортунистических инфекций. Выживаемость в течение 2 лет реципиентов ММФ-группы была ниже, чем больных Аза-группы, при этом основной причиной смерти больных были инфекционные осложнения [19].

В нашем центре ММФ появился недавно, но мы уже накопили определенный опыт использования этого препарата. Целью нашей работы была оценка эффективности ММФ в профилактике острого отторжения почечного трансплантата и лечении хронической трансплантационной нефропатии, а также изучение побочных эффектов ММФ.

Материалы и методы

В ретроспективное исследование включены 94 пациента, которые были разделены на 2 группы: 1-ю группу составили 47 больных, которым была выпол-

нена аллотрансплантация трупной почки (АТПП) до введения в иммуносупрессию ММФ (до 2000 г.), во 2-ю группу вошли 47 пациентов, которые были оперированы в 2000–2001 гг. после включения в протокол ММФ. Всем больным на операционном столе перед реваскуляризацией трансплантата внутривенно вводился метилпреднизолон (МП) в дозе 500 мг. Введение МП повторялось на 2-й и 4-й день после операции в дозе 250 мг. Больные обеих групп получали ЦСА в стартовой дозе 4–4,5 мг/кг веса/сут, преднизолон – 0,5 мг/кг веса/сут с постепенным снижением дозы начиная с 15-го дня после АТПП и кетоконазол 100 мг/сут с целью повышения концентрации в крови ЦСА. Оптимальной минимальной концентрацией ЦСА в крови считалась в первый месяц после ТП концентрация 150–200 нг/мл, в дальнейшем – 100–150 нг/мл. Группы различались третьим компонентом базисной иммуносупрессии – реципиенты 1-й группы принимали Аза – 50–100 мг/сут под контролем количества лейкоцитов периферической крови, а больные 2-й группы – ММФ (селлсепт, «Хоффманн-Ля Рош Лтд.») в дозе 1,0–2,0 г/сут, разделенной на 2 приема, в течение 6 месяцев после трансплантации.

Острое отторжение диагностировали по клиническим признакам (биопсия не выполнялась): кризом отторжения считалось ухудшение функции трансплантата при исключении других причин снижения функции, требовавшее лечения, по меньшей мере, «пульсами» стероидов. При тяжелых кризах вводились антилимфоцитарные препараты (АТГ «Фрезениус» или IgГ3).

В обеих группах оценивалась функция трансплантата, частота острого отторжения, хронической трансплантационной нефропатии, побочных эффектов иммуносупрессии, выживаемость трансплантатов и реципиентов.

У небольшого числа больных (9 пациентов), оперированных в разные годы, ММФ был использован в дозе 1,0–2,0 г/сут с целью лечения ХТН. До назначения ММФ реципиенты получали ЦСА, Пред, Аза и кетоконазол, при включении ММФ в терапию Аза отменялся. В данной группе больных оценивалась функция почечного трансплантата (креатинин плазмы, СКФ, протеинурия) до и после лечения ММФ, осложнения терапии и отдаленные результаты лечения.

Статистический анализ. Показатели, подчиняющиеся нормальному распределению, были представлены в виде $M \pm SEM$ (среднее значение \pm стандартная ошибка среднего); показатели с распределением, отличающимся от нормального, описывались при помощи медианы и диапазона колебаний; качественные показатели – в долях (процентах), либо в абсолютных значениях. Статистический межгрупповой анализ данных проводился с помощью двухстороннего критерия Стьюдента, внутригрупповой – с применением парного критерия Стьюдента. Для оценки достоверности различия качественных признаков (долей в группах) использовался точный критерий Фишера (для двух параметров) и χ^2 -критерий (для трех и более параметров). Сравнение долей в группах выполнялось с использованием

точного критерия Фишера. Сравнение кривых выживаемости проводилось с помощью логрангового критерия с поправкой Йейтса. В качестве критического уровня достоверности различий был принят уровень 0,05.

Результаты

Группа больных, получавших Аза, и группа получавших ММФ не отличались достоверно по основным характеристикам – полу, возрасту, длительности лечения диализом, доле пациентов с повторной трансплантацией почки, основному заболеванию, числу HLA-несовпадений (табл. 1). Единственным признаком, по которому группы различались статистически значимо, было время холодовой ишемии. У больных, получавших Аза, этот показатель оказался существенно ниже в сравнении с больными, принимавшими ММФ – $17,49 \pm 0,81$ ч против $20,13 \pm 0,72$ ч, $p = 0,017$.

Средняя доза ММФ во 2-й группе составила $1,502 \pm 0,083$ г/сут, то есть у части больных была ниже рекомендуемой суточной дозы 2 г/сут. Средняя продолжительность применения ММФ была $6,381 \pm 0,923$ месяцев.

Доля больных с ОКН и продолжительность периода олигоанурии были сходными в сравниваемых группах (табл. 2), но продолжительность периода нормализации креатинина плазмы в группе ММФ была достоверно больше по сравнению с группой Аза ($16,40 \pm 1,92$ сут против $10,84 \pm 1,38$ сут, $p = 0,018$), что во многом связано с большей продолжительностью холодовой ишемии в группе ММФ.

Частота развития острого отторжения трансплантата в группе больных, получавших ММФ, была статистически значимо ниже, чем у больных группы Аза – 32,60% в сравнении с 57,45%, $p = 0,022$. В группе ММФ также меньше была доля больных с повторным кризом отторжения, доля кризов, леченных антилимфоцитарными антителами, доля больных с развитием ХТН в течение 2 лет после АТПП, хотя различия между группами и не достигали степени статистической значимости. Возможно, это объясняется недостаточным числом больных в группах, вошедших в исследование.

Таблица 1

Характеристика больных

Параметр	Группа Аза (n = 47)	Группа ММФ (n = 47)	p
Пол, м/ж	30/17	30/17	1,000
Возраст, лет	$37,99 \pm 1,51$	$36,28 \pm 1,56$	0,433
Продолжительность диализа, мес.	$24,15 \pm 4,70$	$25,74 \pm 4,04$	0,798
Трансплантация почки в анамнезе	7 (14,9%)	9 (19,1%)	0,785
Заболевание почек			
Хронический гломерулонефрит	35	37	0,639
Амфилоидоз почек	3	3	
Полкистоз почек	4	3	
Аномалии развития мочевой системы	2	2	
Почечно-каменная болезнь	0	1	
Хронический пиелонефрит	1	0	
Прочие	2	1	
Число несовпадений по HLA-A, B	$3,18 \pm 0,72^*$	$2,87 \pm 0,66^*$	0,184
Число несовпадений по HLA-DR	$1,26 \pm 0,45^*$	$1,25 \pm 0,70^*$	0,078
Время холодовой ишемии, ч	$17,49 \pm 0,81$	$20,13 \pm 0,72$	0,017

* Приведена условная стандартная ошибка среднего, качественные признаки оценивались критерием χ^2 .

Таблица 2
Функция почечного трансплантата и частота отторжения у больных групп Аза и ММФ

Параметр	Группа Аза	Группа ММФ	p
Доля больных с острым канальцевым некрозом, %	29,79	36,17	0,661
Продолжительность олигоанурии, сут	14,00 ± 2,45	13,69 ± 2,08	0,924
Время нормализации Кр плазмы после АТПП, сут	10,84 ± 1,38	16,40 ± 1,92	0,018
Суточная доза метилпреднизолона в/в, г	2,024 ± 0,097	2,138 ± 0,154	0,535
Доля больных с острым отторжением, %	57,45	32,60	0,022
Доля больных с повторным кризом, %	10,64	6,38	0,714
Доля поздних кризов (после 3 мес), %	22,22	0,00	0,073
Доля кризов, леченных АТГ или IoxT3, %	51,9	40,3	0,531
Частота ХТН в первые 2 года после АТПП, %	21,28	8,51	0,411
Кр плазмы через 1 год после АТПП, ммоль/л	0,145 ± 0,014	0,137 ± 0,008	0,632
СКФ через 1 год после АТПП, мл/мин	58,71 ± 3,66	61,12 ± 5,55	0,718
Суточная протеинурия через 1 год после АТПП, г	0,529 ± 0,183	0,262 ± 0,079	0,211
АД сист. через 1 год после АТПП, мм рт. ст.	145,90 ± 2,00	135,00 ± 2,57	0,001
АД диаст. через 1 год после АТПП, мм рт. ст.	91,03 ± 1,63	84,81 ± 1,95	0,017

Таблица 3
Частота инфекционных и желудочно-кишечных осложнений в группах Аза и ММФ

Параметр	Группа Аза	Группа ММФ	p
Инфекционные осложнения в целом, %	93,6	72,3	0,012
Вирусные инфекции, %	59,6	53,2	0,678
Бактериальные инфекции, %	70,2	55,3	0,200
Желудочно-кишечные осложнения в целом, %	27,7	14,9	0,207
Хронический панкреатит, обострение, %	2,1	4,3	0,193
Хронический гастрит, обострение, %	8,5	4,3	
Язвенная болезнь, обострение, %	4,3	2,1	
Хронический холецистит, обострение, %	2,1	2,1	
Хронический колит, обострение, %	2,1	0,0	
Сочетание заболеваний ЖКТ, %	8,5	0,0	
Диарея, требовавшая снижения дозы препарата, %	0,0	2,1	

Функция трансплантата (креатинин плазмы, СКФ) через 1 год после трансплантации была лучше, хотя и недостоверно, в группе ММФ. Имелась также тенденция к более низкому уровню суточной протеинурии у пациентов, получавших ММФ.

Нам представляются важными выявленные межгрупповые различия в уровне АД – показателя, влияющего как на продолжительность функционирования трансплантатов, так и на выживаемость реципиентов. Через 12 месяцев после АТПП уровень АД с высокой степенью достоверности был ниже у больных, получавших ММФ, по сравнению с больными группы Аза (АД_{сис.} 135,00 ± 2,57 мм рт. ст. против 145,90 ± 2,00 мм рт. ст., p = 0,001; АД_{диаст.} 84,81 ± 1,95 мм рт. ст. против 91,03 ± 1,63 мм рт. ст., p = 0,017), хотя претрансплантационный уровень АД и гипотензивная терапия после АТПП не различались между группами.

Инфекционные осложнения (в целом) у пациентов группы ММФ встречались реже, чем у больных, принимавших Аза (табл. 3). Более низкая частота инфекционных осложнений обусловлена в основном снижением частоты бактериальных инфекций у больных, получавших ММФ, хотя различия по вирусным и бактериальным инфекциям в отдельности не были статистически значимыми. Следует подчеркнуть, что в группу бактериальных осложнений были включены все бактериальные инфекции – раневая и бронхолегочная инфекция, инфекции мочевой системы (в том числе

бессимптомная бактериурия).

Частота желудочно-кишечных осложнений была несколько выше (статистически незначимо) у больных, получавших Аза, в сравнении с пациентами, принимавшими ММФ (27,7% против 14,9%, p = 0,207). Следует отметить, что у 8,5% больных группы Аза было сочетание заболеваний ЖКТ, отличавшееся нередко достаточно тяжелым течением, например сочетание язвенной болезни и обострения хронического панкреатита или эрозивного гастрита и обострения хронического холецистита. В группе ММФ таких пациентов не было. Только у одного больного, получавшего ММФ (2,1%), была специфическая диарея, прекратившаяся после снижения дозы препарата.

Как видно из рис. 1, после трансплантации почки в обеих группах количество лейкоцитов периферической крови существенно не изменяется, в то же время происходит закономерное нарастание количества эритроцитов, тромбоцитов и уровня гемоглобина. Между группами по показателям количества эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов периферической крови, содержания гемоглобина через 1, 3 и 6 месяцев после АТПП статистически значимой разницы нет.

Мы не получили достоверных различий выживаемости трансплантатов и выживаемости реципиентов через 1 и 2 года после АТПП (табл. 4). Не отличались группы и по показателю смерти больных с функционирующим трансплантатом. Длительность первичной госпитализации была больше в группе ММФ в сравнении с группой Аза (47,17 ± 2,82 сут против 36,98 ± 2,02 сут, p = 0,004), однако общая продолжительность стационарного лечения за первый год после АТПП и число госпитализаций были значимо ниже у больных, получавших ММФ (67,51 ± 5,58 сут в группе ММФ против 82,41 ± 6,09 сут в группе ММФ, p = 0,013; 1,85 ± 0,10 против 1,38 ± 0,10 госпитализаций за 1 год соответственно, p = 0,002).

Самостоятельной частью исследования было изучение эффективности ММФ в лечении хронической дисфункции трансплантата. Группа из 9 пациентов получала ММФ с целью торможения прогрессирования ХТН. В этой группе было 6 мужчин и 3 женщины, средний возраст больных составил 39,28 ± 3,67 лет. У 3 пациентов настоящая трансплантация почки была второй по счету. Из 9 больных четверо перенесли криз отторжения трансплантата, трое пациентов получали для лечения криза антилимфоцитарные препараты. Причиной назначения ММФ было нарастание суточ-

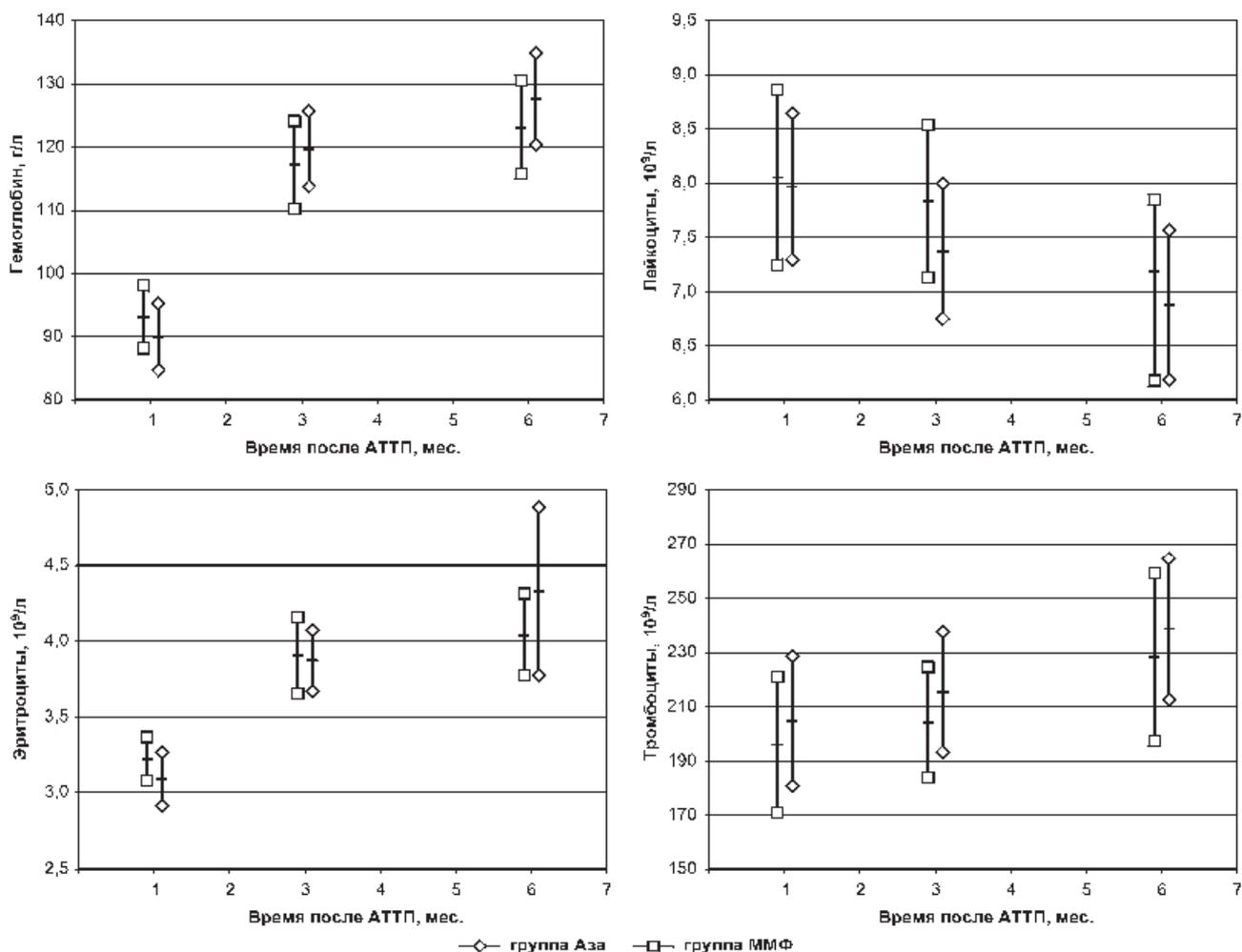


Рис. 1. Динамика показателей гемограммы после АТПП у больных групп ММФ и Аза (M ± 2*SEM, где M – средняя; 2*SEM – удвоенная ошибка средней)

ной протеинурии и постепенный рост креатинина плазмы, которые нельзя было объяснить другими причинами кроме ХТН. ММФ назначался в различные сроки после АТПП – от 5,8 до 105,3 месяца (медиана 48,3 месяцев). Средняя доза препарата составила 1,69 ± 0,12 г/сут, средняя продолжительность приема – 8,47 ± 2,03 месяцев.

Из 9 реципиентов с ХТН хорошо ответили на лечение ММФ 7 больных, у них были отмечены стабилизация или улучшение функции почечного трансплантата, снижение суточной протеинурии, снижение или прекращение роста уровня креатинина. Один пациент ответил на лечение частично – сначала креатинин плазмы стабилизировался и значительно снизилась протеинурия, но в последующем функция трансплантата снова начала ухудшаться. Один пациент из 9 условно отнесен нами к не ответившим на лечение, хотя причиной дальнейшего ухудшения функции трансплантата, возврата на гемодиализ и смерти было серьезное инфекционное

осложнение – туберкулезное поражение центральной нервной системы. К моменту написания статьи из 9 пациентов, получивших лечение ММФ по поводу ХТН, 6 имеют функционирующий трансплантат, 1 больной (частично ответивший на лечение) вернулся на гемодиализ, 1 пациент вернулся на гемодиализ и через 1 месяц умер от туберкулеза ЦНС, 1 больной (из числа ответивших на лечение) умер с функционирующим трансплантатом от обострения хронического панкреатита.

Таблица 4
Выживаемость трансплантатов и реципиентов, продолжительность стационарного лечения в группах Аза и ММФ

Параметр	Группа Аза	Группа ММФ	p
1-год овья выживаемость трансплантатов, %	78,7	72,3	0,711*
1-год овья выживаемость реципиентов, %	93,6	93,6	1,000*
Смерть с функционирующим трансплантатом в течение 1 года, %	4,2	4,2	1,000*
2-год овья выживаемость трансплантатов, %	68,1	70,2	0,751*
2-год овья выживаемость реципиентов, %	89,4	85,1	0,700*
Смерть с функционирующим трансплантатом в течение 2 лет, %	8,5	6,4	1,000*
Длительность первичной госпитализации, сут	36,98 ± 2,02	47,17 ± 2,82	0,004
Длительность госпитализации за 1 год, сут	82,41 ± 6,09	67,51 ± 5,58	0,013
Число госпитализаций за 1 год после АТПП	1,85 ± 0,10	1,38 ± 0,10	0,002

* Логранговский критерий с поправкой Йейтса.

тита с панкреонекрозом. Следует отметить, что у пациента, умершего с функционирующим трансплантатом, развитие панкреонекроза не связано с использованием ММФ, поскольку это фатальное осложнение развилось через 16 месяцев после прекращения приема препарата.

Влияние ММФ на протеинурию и уровень креатинина у реципиентов с ХТН представлено на рис. 2, 3. На фоне лечения средний уровень креатинина плазмы снизился с $0,243 \pm 0,034$ до $0,180 \pm 0,030$ ммоль/л ($p = 0,101$ – различие почти достигает степени статистической достоверности), суточная протеинурия достоверно снизилась с $0,806 \pm 0,293$ до $0,309 \pm 0,127$ г ($p = 0,041$). При анализе динамики показателей у больных, ответивших на лечение ($n = 7$), отмечено достоверное снижение и креатинина плазмы и суточной протеинурии: соответственно с $0,246 \pm 0,044$ до $0,147 \pm 0,252$ ммоль/л, $p = 0,023$; с $0,613 \pm 0,152$ до $0,160 \pm 0,473$ г, $p = 0,024$.

Обсуждение

В нашем исследовании ММФ в сочетании с ЦсА и стероидами оказался значительно эффективнее в предотвращении острого отторжения почечного трансплантата по сравнению с Аза, хотя мы применяли невысокие дозы препарата (у части больных доза составляла 1,25–1,5 г). Использование таких доз объясняется отчасти нашим клиническим интересом, отчасти отсутствием в то время собственного опыта применения ММФ. В настоящее время большинство наших пациентов после АТПП получает препарат в дозе 2 г/сут.

Достаточно большая доля наших больных с кризом отторжения в обеих группах получала антилимфоцитарные препараты. По-видимому, данное явление можно объяснить тем, что у большей части больных основным заболеванием был быстро прогрессирующий гломерулонефрит, кроме того, в группах было немало пациентов, имевших трансплантацию почки в анамнезе. Тем не менее в группе ММФ АТГ и I α ГЗ применялись реже. У пациентов, получавших ММФ в составе поддерживающей иммуносупрессии, реже (хотя и статистически недостоверно) развивалась ХТН и лучше была функция трансплантата через 12 месяцев после АТПП. Уровень АД через 1 год после трансплантации у реципиентов, принимавших ММФ, был статистически значимо более низким по сравнению с больными группы Аза, что может оказать положительное влияние на частоту сердечно-сосудистых осложнений.

Использование ММФ не сопровождается, по нашему мнению, развитием серьезных побочных эффектов: препарат не вызывает выраженной лейкопении, анемии, не дает частых желудочно-кишечных и инфекционных осложнений, в целом даже реже, чем при использовании Аза.

1-летняя выживаемость трансплантатов статистически не отличалась между группами, даже была несколько ниже (недостоверно), у больных, принимавших ММФ. Это связано, возможно, с более выраженной реперфузионной травмой – напомним, что в группе ММФ холодная ишемия была существенно продолжительнее, чем в группе Аза, что не могло не сказаться на судьбе транс-

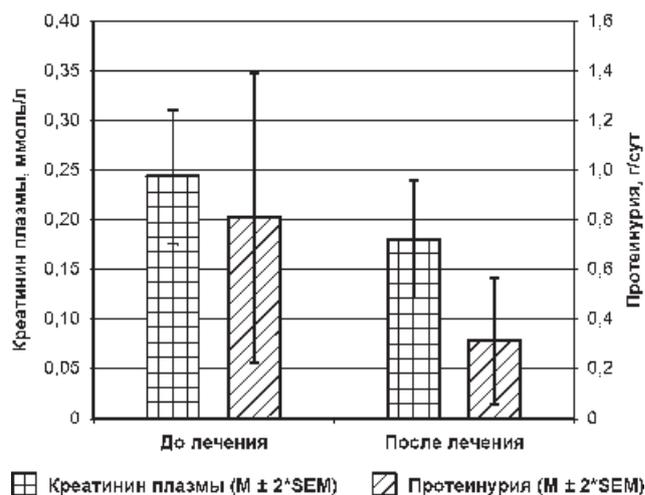


Рис. 2. Суточная протеинурия и Кр плазмы до и после лечения ММФ у больных с хронической трансплантационной нефропатией

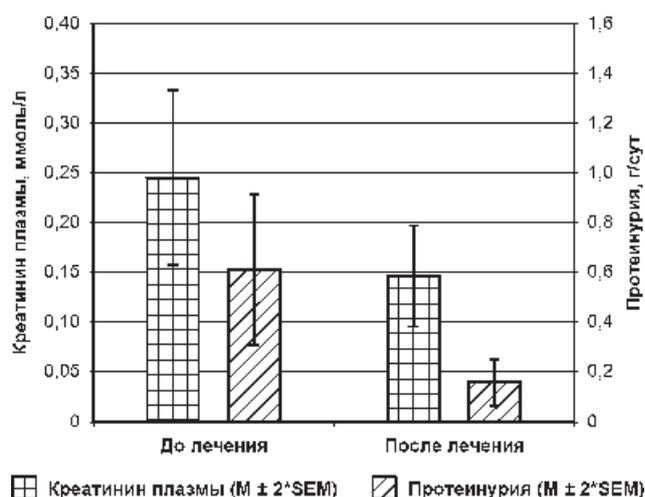


Рис. 3. Суточная протеинурия и Кр плазмы до и после лечения ММФ у больных с ХТН, ответивших на лечение ММФ

плантата. Мы считаем, что применение ММФ позволило сгладить различия в выживаемости трансплантатов между исследуемыми группами, обусловленные изначально более высоким «качеством» донорских органов в группе Аза. Использование ММФ благоприятно влияло и на некоторые организационные факторы: несмотря на то, что длительность первичной госпитализации у больных группы ММФ была несколько больше, чем в группе Аза, частота госпитализаций за первый год и их общая продолжительность у пациентов, получавших ММФ, была меньше. Затраты на приобретение ММФ компенсируются меньшей стоимостью антикризисового лечения за счет снижения частоты острого отторжения и более редкого применения дорогостоящих антилимфоцитарных препаратов, меньшей стоимостью лечения инфекционных осложнений.

У пациентов с ХТН, получавших ММФ, применение препарата вызвало снижение суточной протеинурии и креатинина плазмы, что согласуется с данными отечественных авторов [2]. У большинства больных произошло улучшение или стабилизация функции

трансплантата на фоне использования небольших доз препарата – не более 2 г/сут.

Наш опыт использования ММФ у реципиентов почечного трансплантата дает основание сделать вывод, что этот препарат эффективен в профилактике острого отторжения трансплантата и лечения ХТН и обладает хорошим профилем безопасности.

Литература

1. Горбунов В.В., Мойсюк Я.Г., Корсаков В.В. и др. Эффективность комбинации зенапакса и селлсепта на этапе индукции после трансплантации почки. Вестник трансплантологии и искусственных органов 2002; 3: 50–51.
2. Каабак М.М., Горайнов В.В., Молчанова Е.А. Применение мопетила микофенолата у реципиентов аллогенных почек в различные сроки после трансплантации. Нефрология и диализ 2001; 3: 1: 52–56.
3. Abramowicz D, Manas D, Lao M. et al. Cyclosporine withdrawal from a mofetil-containing immunosuppressive regimen in a stable kidney transplant recipients: a randomized, controlled study. *Transplantation* 2002; 74 (12): 1725–1734.
4. Adams P.L., Iskandar S.S., Robr M.S. Biopsy-proven resolution of immune complex-mediated crescentic glomerulonephritis with mycophenolate mofetil therapy in an allograft. *Am J Kidney Dis* 1999; 33 (3): 552–554.
5. Absan N, Jonson C, Gomwa T. et al. Randomized trial of tacrolimus plus mycophenolate mofetil or azathioprine versus cyclosporine oral solution (modified) plus mycophenolate mofetil after cadaveric kidney transplantation: results at 2 years. *Transplantation* 2001; 72 (2): 245–250.
6. Cattaneo D, Gaspari F, Ferrari S. et al. Pharmacokinetics help optimizing mycophenolate mofetil dosing in kidney transplant patients. *Clin Transplant* 2001; 15 (6): 402–409.
7. Cole E, Landsberg D, Russel D. et al. A pilot study of steroid-free immunosuppression in the prevention of acute rejection in renal allograft recipients. *Transplantation* 2001; 72 (5): 845–850.
8. Cox V.C., Ensom M.H. Mycophenolate mofetil for solid organ transplantation: does the evidence support the need for clinical pharmacokinetic monitoring? *Ther Drug Monit* 2003; 25 (2): 137–157.
9. Denton M.D., Galvanek E.G., Singh A, Sayegh M.H. Membranous lupus nephritis in a renal allograft: response to mycophenolate mofetil therapy. *Am J Transplant* 2001; 1 (3): 288–292.
10. Di Landro D., Sarzo G., Marchini F. New immunosuppressive treatment in kidney transplantation. *Clin Nephrol* 2000; 53 (4), suppl: 23–32.
11. Dresske B, Zavazava N, Jenisch S. et al. WOFIE synergizes with calcineurin-inhibitor treatment and early steroid withdrawal in kidney transplantation. *Transplantation* 2003; 75 (8): 1286–1291.
12. Ducloux D, Motte G, Billerey C. et al. Cyclosporin withdrawal with concomitant conversion from azathioprine to mycophenolate mofetil in renal transplant recipients with chronic allograft nephropathy: a 2-year follow-up. *Transpl Int* 2002; 15 (8): 387–392.
13. European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group. Placebo-controlled study of mycophenolate mofetil combined with cyclosporine and corticosteroids for prevention of acute rejection. *Lancet* 1995; 345: 1321–1325.
14. Flechner S.M. Minimizing calcineurin inhibitor drugs in renal transplantation. *Transplant Proc* 2003; 35 (3 Suppl): S118–S121.
15. Glicklich D., Gupta B., Schurter-Frey G. et al. Chronic renal allograft rejection: no response to mycophenolate mofetil. *Transplantation* 1998; 66 (3): 398–399.
16. Grinyo J.M., Gil-Vernet S, Seron D. et al. Primary immunosuppression with mycophenolate mofetil and antithymocyte globulin for kidney transplant recipients of a suboptimal graft. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 (10): 2601–2604.
17. Harzallah K., Badid S., Fouque D. et al. Efficacy of mycophenolate mofetil on recurrent glomerulonephritis after renal transplantation. *Clin Nephrol* 2003; 59 (3): 212–216.
18. Houde I, Isenring P, Boucher D. et al. Mycophenolate mofetil, an alternative to cyclosporine A for long-term immunosuppression in kidney transplantation? *Transplantation* 2000; 70 (8): 1251–1253.
19. Jonson D.W., Nicol D.L., Purdie D.M. et al. Is mycophenolate mofetil less safe than azathioprine in elderly renal transplant recipients? *Transplantation* 2002; 73 (7): 1158–1163.
20. Kimball P, Wagner B, King A. et al. Comparison of two drug regimens upon clinical outcome among renal transplant recipients with positive flow cytometric crossmatches. *Clin Transplant* 2002; 16 (4): 290–294.
21. Le Guellec C, Buchler M, Giraudeau B. et al. Simultaneous estimation of cyclosporin and mycophenolic acid areas under the curve in stable renal transplant patients using a limited sampling strategy. *Eur J Clin Pharmacol* 2002; 57 (11): 805–811.
22. Lebranchu Y, Bridoux F, Buchler M. et al. Immunoprophylaxis with basiliximab compared with antithymocyte globulin in renal transplant patients receiving MMF-containing triple therapy. *Am J Transplant* 2002; 2 (1): 48–56.
23. Mauyyedi S, Pelle P.D., Saidman S. Chronic humoral rejection: identification of antibody-mediated chronic renal allograft rejection by C4d deposits in peritubular capillaries. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12 (3): 574–582.
24. Meier-Kriesche H.U., Friedman G, Jacobs M. et al. Infectious complications in geriatric renal transplant patients: comparison of two immunosuppressive protocols. *Transplantation* 1999; 68 (10): 1496–1502.
25. Meier-Kriesche H.U., Steffen B.J., Hochberg A.M. et al. Mycophenolate mofetil versus azathioprine therapy is associated with a significant protection against long-term renal allograft deterioration. *Transplantation* 2003; 75 (8): 1341–1346.
26. Morris-Stiff G., Jurewicz W.A. Single centre experience with mycophenolate mofetil for refractory rejection in cadaveric renal transplantation. *Transpl Int* 1998; 11 (3): 204–207.
27. Mourad M., Malaise J., Chaib Eddour D. Correlation of mycophenolic acid pharmacokinetic parameters with side effects in kidney transplant patients treated with mycophenolate mofetil. *Clin Chem* 2001; 47 (1): 88–94.
28. Neumann I., Haidinger M., Jager H. et al. Pharmacokinetics of mycophenolate mofetil in patients with autoimmune disease compared renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14 (3): 721–727.
29. Pascual M., Curtis J., Delmonico F.L. et al. A prospective randomized clinical trial of cyclosporine reduction in stable patients greater than 12 months after renal transplantation. *Transplantation* 2003; 75 (9): 1501–1505.
30. Pascual M., Saidman S., Tolkoff-Rubin N. et al. Plasma exchange and tacrolimus-mycophenolate rescue for acute humoral rejection in kidney transplantation. *Transplantation* 1998; 66 (11): 1460–1464.
31. Pawinski T., Hale M., Korecka M. et al. Limited sampling strategy for the estimation of mycophenolic acid area under the curve in adult renal transplant patients treated with concomitant tacrolimus. *Clin Chem* 2002; 48 (9): 1497–1504.
32. Pescovitz M.D., Govani M. Sirolimus and mycophenolate mofetil for calcineurin-free immunosuppression in renal transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 2001; 38 (4 Suppl 2): S16–21.
33. Sadek S., Medina J., Arias M. et al. Short-term combination of mycophenolate mofetil with cyclosporine as a therapeutic option for renal transplant recipients. A prospective, multicenter, randomized study. *Transplantation* 2002; 74 (4): 511–517.
34. Smak Gregoor P.J., van Gelder T., van Besouw N.M. Mycophenolic acid trough levels after kidney transplantation in a cyclosporine-free protocol. *Transpl Int* 2000; 13 (Suppl 1): S333–S335.
35. ter Meulen C.G., Gregoor P.J., Weimar W., Hilbrands L.B. Elective withdrawal of mycophenolate mofetil in renal transplant recipients treated with mycophenolate mofetil, cyclosporine, and prednisone. *Transpl Int* 2001; 14 (2): 99–102.
36. The Mycophenolate Mofetil Renal Refractory Rejection Study Group. Mycophenolate mofetil for the treatment of refractory acute cellular renal transplant rejection. *Transplantation* 1996; 61: 722–732.
37. The Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group. A blind, randomized clinical trial of mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 1996; 61: 1029–1037.
38. Theruvath T.P., Saidman S.L., Mauyyedi S. Control of antidonor antibody production with tacrolimus and mycophenolate mofetil in renal allograft recipients with chronic rejection. *Transplantation* 2001; 72 (1): 77–83.
39. Triemer H.L., Pearson T.C., Odom K.L., Larsen C.P. Analysis of single-center experience with mycophenolate mofetil based immunosuppression in renal transplantation. *Clin Transplant* 2000; 14: 413–420.
40. Vanrenterghem Y., Lebranchu Y., Hene R. et al. Double-blind comparison of two corticosteroid regimens plus mycophenolate mofetil and cyclosporine for prevention of acute renal allograft rejection. *Transplantation* 2000; 70 (9): 1352–1359.

41. Vasquez E.M., Sifontis N.M., Pollak R., Benedetti E. Impact of mycophenolate mofetil on recurrent rejection in kidney transplant recipients. Clin Transplant 2001; 15 (4): 253–257.

42. Wiesel M., Carl S. A placebo controlled study of mycophenolate mofetil used in combination with cyclosporine and corticosteroids for the prevention of acute rejection in renal allograft recipients: 1-year results. The European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group. J Urol 1998; 159 (1): 28–33.

43. Wlodarczyk Z., Walaszewski J., Perner F. et al. Freedom from rejection and stable kidney function are excellent criteria for steroid withdrawal in tacrolimus-treated kidney transplant recipients. Ann Transplant 2002; 7 (3): 28–31.

44. Wuthrich R.P., Cicvara S., Ambuhl P.M., Bingswanger U. Randomized trial of conversion from mycophenolate mofetil to azathioprine 6 months after renal allograft transplantation. Nephrol Dial Transplant 2000; 15 (8): 1228–1231.

45. Yorgin P.D., Scandling J.D., Belson A. et al. Late post-transplant anemia in adult renal transplant recipients. Am J Transplant 2002; 2 (5): 429–435.

Заместительная почечная терапия у детей после радикальной коррекции сложных врожденных пороков сердца

М.Б. Ярустовский, Р.Г. Григорьянц, М.В. Абрамян, О.В. Томаровский, Р.А. Гептнер, Л.Г. Балыкбаева
НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, г. Москва

Renal Replacement Therapy after the correction of complex congenital heart diseases in children

M.B. Yarustovsky, R.G. Grigorianz, M.V. Abramian, O.V. Tomarovsky, R.A. Heptner, L.G. Balikbaeva

Ключевые слова: кардиохирургические операции, искусственное кровообращение, дети, врожденные пороки сердца, острая почечная недостаточность, интенсивная терапия, заместительная почечная терапия, перитонеальный диализ, гемодиализация.

Учитывая анатомо-физиологические особенности детского организма, выраженную тяжесть и быстрое прогрессирование полиорганных нарушений после операций на сердце и сосудах в условиях ИК, проблема показаний и своевременного начала ЗПТ является ключевой и определяющей результаты лечения у детей, перенесших операции на сердце и сосудах.

Целью настоящего сообщения является определение показаний и анализ эффективности применения ЗПТ в послеоперационном периоде у детей после кардиохирургических операций. Метод ПД был использован у 139 детей, из них 53 – первого года жизни. Экстракорпоральные методы были применены у 23 детей, включая 5 новорожденных. Возраст пациентов колебался от 9 дней до 16 лет, масса тела – от 2,9 до 48 кг. Течение ближайшего послеоперационного периода у всех больных осложнилось развитием синдрома ПОН. Основным показанием к началу проведения ПД, прежде всего, явилось развитие олигоанурии, гиперволемии, отеочного синдрома с прогрессированием сердечной и дыхательной недостаточности. К 4–5-м суткам комплексной интенсивной терапии, включающей проведение ПД, была отмечена существенная положительная динамика в клиническом состоянии 66% детей. Выживаемость в исследуемой группе составила 37%, причем у всех этих пациентов наблюдалось восстановление функции почек. При проведении ГДФ в 100% случаев был достигнут отрицательный суточный баланс жидкости. Уже в первые часы процедуры отмечалось достоверное снижение уровня ЦВД и Длп в пределах 10–15% при параллельном повышении АДср и ФВлж, позволившем к окончанию процедуры существенно снизить дозу кардиотонических препаратов. В настоящем исследовании ЗПТ позволяла у всех детей вначале стабилизировать рост, а затем и существенно снизить уровень азотемии. Процент летальности в исследуемой группе больных составил 63%, хотя ни один летальный исход не был непосредственно связан с осложнениями ЗПТ и прогрессированием почечной недостаточности, а чаще всего был обусловлен нарастанием степени дисфункции других жизненно важных органов.

Taking into consideration anatomical and physiological particularities of puerile organism, marked severity and rapid progress of multiorgan failure after cardiac and vascular surgery, the problem of indication and well-timed begin-