

Рациональное использование рапамицина (сиролимуса) в современной многокомпонентной иммуносупрессии при трансплантации почки

**М.М. Каабак, Д.В. Самсонов, Н.Н. Бабенко, Г.Ф. Шереметьева,
М.М. Морозова, Ж.И. Куракина, Т.Ю. Чепрасова**
Российский научный центр хирургии РАМН, г. Москва

Rational use of rapamycin (sirolimus) in modern multicomponent immunosuppression after kidney transplantation

**M.M. Kaabak, D.V. Samsonov, N.N. Babenko, G.F. Sheremetieva,
M.M. Morozova, J.I. Kurakina, T.U. Cheprasova**

Ключевые слова: рапамицин, иммуносупрессия, трансплантация почки, острое отторжение.

Проведено исследование возможности использования рапамицина в составе протокола иммуносупрессии, позволяющего провести раннюю отмену циклоспорина у пациентов после трансплантации почки. Рапамицин был назначен 10 пациентам. При средней продолжительности наблюдения 179 ± 61 день отсутствует летальность и нет потерь трансплантатов. Одному пациенту рапамицин был отменен на 19-е сутки в связи с гастроинтестинальными побочными эффектами. Оставшимся 9 пациентам перед началом отмены циклоспорина выполняли пункционную биопсию. У пятерых обнаружены морфологические признаки острого отторжения, потребовавшие изменения протокола иммуносупрессии. Рапамицин является эффективным иммуносупрессантом, который может использоваться у пациентов после трансплантации почки вместо циклоспорина в комбинации со стероидами у 30% пациентов. Еще у 30% пациентов требуется комбинирование рапамицина, селлсепта и стероидов.

The possibility to use rapamycin in immunosuppressive protocol, allowing early cyclosporine withdrawal in kidney transplant recipients, was investigated. Rapamycin was administered in 10 patients. There were no patient's deaths and graft lost during follow-up period (179 ± 61 days). In one case rapamycin was stopped on day 19 because of gastrointestinal side effects. In the rest 9 cases before start of cyclosporine withdrawal graft biopsy was performed. In 5 patients morphological signs of acute rejection were found and demanded change of immunosuppressive drug combination. Rapamycin is effective immunosuppressive drug that can be used in kidney transplant recipients instead of cyclosporine in 30% of patients. Another 30% patients demand combination of rapamycin, MMF and steroids.

Список использованных сокращений

AR – острое отторжение;
ATG – антиtimoцитарный глобулин;
CAN – хроническая трансплантационная нефропатия;
CsA – циклоспорин А;
М – среднее арифметическое;
m – стандартное отклонение;
MMF – микофенолата мофетил;
MMP2 – матриксная металлопротеиназа 2;
pCr – креатинин крови;
TGF-β – трансформирующий фактор роста бета;
TIMP – тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы;
Z – зенапакс;
АД – артериальное давление;
ГМД – гемодиализ;

ГП – гипоплазия почек;
ИС – иммуносупрессия;
ЛЦТ – лимфоцитотоксические антитела;
ОМ – опухоль мозга;
Рапа – рапамицин;
СК – субарахноидальное кровоизлияние;
Тх – трансплантация;
УЗИ – ультразвуковое исследование;
ХГН – хронический гломерулонефрит;
ХС – холестерин;
ХС-ЛПВП – липопротеиды высокой плотности;
ХС-ЛПНП – липопротеиды низкой плотности;
ХС-ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности;
ХТН – хроническая трансплантационная нефропатия;
ЦДК – цветное доплеровское картирование;
ЧМТ – черепно-мозговая травма;
t – тубулит;
v – интимальный артериит;

Адрес для переписки: 119992, г. Москва, Абрикосовский пер., д. 2. РНЦХ РАМН, отделение трансплантации почки
Телефон: 248-11-12. Каабак Михаил Михайлович
E-mail: kaabak@botmail.com

i – интерстициальная инфильтрация;
mm – утолщение мезангиального матрикса;
ah – артериологиперплазия;
ci – склероз интерстиция;
g – гломерулит;
ct – атрофия канальцев;
cg – гломерулосклероз;
cv – артериосклероз.

Введение

Рапамицин – макролид, первый в классе mTOR (молекула-мишень рапамицина у млекопитающих) – ингибиторов. Рапамицин имеет новый механизм действия. Он блокирует пролиферацию клеток, не влияя на процесс фосфорилирования кальцинейрина, и поэтому не имеет побочных эффектов, характерных для циклоспорина и такролимуса. Рапамицин воздействует на иммунный ответ, взаимодействуя с пострецепторными сигналами интерлейкина-2. В результате цикл Т-клеток останавливается в фазах G1–S, что приводит к ингибированию пролиферации Т-клеток [2, 3, 14].

Рапамицин является иммуносупрессантом, претендующим на ведущую роль в поддерживающей иммуносупрессии при трансплантации почки. При средних сроках наблюдения 2–3 года за 430 пациентами, получавшими с момента трансплантации рапамицин в комбинации с циклоспорином и стероидами и через три месяца после трансплантации рандомизированно разделенными на две группы: первая – продолжающие получать низкие дозы рапамицина в комбинации с циклоспорином и стероидами, вторая – увеличение дозы рапамицина с отменой циклоспорина плюс стероиды, обнаружено, что 215 пациентов, которым циклоспорин был отменен, имеют существенно более высокую клубочковую фильтрацию и меньшую артериальную гипертензию при схожей частоте встречаемости острого отторжения [7, 17]. К одному году после трансплантации в группе с циклоспорином общее количество морфологически подтвержденных отторжений – 13,5%, в группе без циклоспорина – 20% ($p=0,93$). К трем годам наблюдения эти показатели изменились незначительно – 14,9% в группе с циклоспорином (три эпизода острого отторжения за период с 1-го по 3-й год) и 20,5% в группе без циклоспорина (один эпизод острого отторжения за период с 1-го по 3-й год) ($p=0,164$).

При сравнении качества жизни, оцениваемого по анкетному опросу, обнаружено, что пациенты, получающие рапамицин и стероиды, в сравнении с пациентами, получающими рапамицин, циклоспорин и стероиды, имеют меньшую слабость и лучше выглядят (имеются в виду характерные для циклоспорина гипертрихоз и гиперплазия десен). Отличий по физикальным симптомам, неуверенности и страху, эмоциональному состоянию обнаружено не было. Обнаружено отличие по динамике жизненной активности: пациенты, принимающие рапамицин и стероиды с 3-го по 24-й месяц не изменили уровня жизненной активности, в то время как пациенты, принимающие рапамицин, циклоспорин и стероиды, существенно снизили этот показатель [16].

Рапамицин усиливает нефротоксическое действие циклоспорина, а циклоспорин, в свою очередь, усиливает такие побочные действия рапамицина, как миело-

депрессия и дислипидемии [20]. Именно поэтому большинство протоколов предусматривает одновременное применение препаратов в течение лишь небольшого промежутка времени.

До сегодняшнего дня не было сведений о прямом нефротоксическом действии рапамицина. Однако G.W. Vagone и соавторы (2003 г.) опубликовали сообщение о развитии тромботической микроангиопатии в почечном аллотрансплантате у пациента, который никогда не получал ингибиторы кальцинейрина – иммуносупрессия состояла из тимоглобулина и рапамицина, и тромботическая микроангиопатия не была причиной гибели собственных почек [1].

В рандомизированном исследовании по изучению возможности использования рапамицина для лечения хронической трансплантационной нефропатии (ХТН) сравнивались результаты (динамика клубочковой фильтрации) и молекулярные маркеры ХТН (TGF- β 1, коллаген 3, TIMP-1, TIMP-2, MMP-2) у 31 пациента с диагностированной морфологически ХТН. Всем пациентам была снижена на 40% доза циклоспорина, и 16 из 31 пациента был назначен рапамицин в дозе 2 мг/сут. При контрольном обследовании через 6 месяцев было обнаружено, что в группе с рапамицином снижение функции почки было более значительным, равно как и наблюдалось повышение экспрессии молекулярных маркеров и морфологических признаков ХТН [18].

Одним из побочных эффектов рапамицина является его негативное воздействие на заживление ран, которое было обнаружено не только при трансплантации почки [10], но и при трансплантации печени [6]. При трансплантации легких было обнаружено повышение риска несостоятельности анастомозов воздушных путей при использовании рапамицина [9].

В литературе имеются сведения о гепатотоксичности рапамицина: в результате его использования у пациентов после трансплантации почки наблюдалось умеренное повышение уровня трансаминаз, появление признаков холестаза [8].

Рапамицин вызывает изменения липидного обмена, вероятно в результате негативного воздействия на сигнальные свойства инсулина. В результате повышается активность тканевых липаз и/или снижается активность липопротеиновых липаз, что приводит к увеличению в печени синтеза триглицеридов, повышению секреции липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и к гипертриглицеридемии [15]. Имеющиеся сведения о применении рапамицина в педиатрии позволяют надеяться на отсутствие этого побочного эффекта у детей [5].

Рапамицин, также как и циклоспорин, обладает нейротоксическим действием, причем при одновременном назначении наблюдается синергизм, возможно в результате того, что содержание циклоспорина в веществе мозга увеличивается в присутствии рапамицина [19].

Сведения о возможной пневмотоксичности рапамицина – развитии облитерирующего бронхоолита – исходят главным образом из Франции [13] и Канады [11].

Рапамицин широко используется для замены циклоспорина в протоколе иммуносупрессии у пациентов с ХТН. Однако его применение с этой целью далеко не всегда сопровождается успехом. В частности, отчет о 8-летнем использовании рапамицина в Nortal

Necker содержит следующую информацию. Циклоспорин был отменен и рапамицин назначен 50 пациентам, оперированным с 1997 по 2001 год, у которых имелись признаки ХГН. У 32 пациентов из 50 в первое время после отмены циклоспорина наблюдалось улучшение функции трансплантата – креатинин крови снизился с 219 до 118 мкмоль/л (средние значения), но затем у 20 из 32 пациентов вновь началось нарастание креатинина крови – в среднем до 160 мкмоль/л [12].

В рандомизированном исследовании, сравнивающем эффективность и безопасность рапамицина с циклоспорином, наблюдение проводилось за 61 пациентом после первичной трансплантации почки. Все пациенты получали индукцию симулектом, селлсепт и стероиды, из них 31 пациент получал рапамицин, 30 – циклоспорин. Помимо более хорошей функции трансплантата через 1 год после операции, схожих уровней выживания трансплантатов и пациентов и встречаемости острого отторжения, у пациентов, получающих циклоспорин, концентрация микофеноловой кислоты в крови оказалась значительно ниже, чем у пациентов, получающих рапамицин (1,93 против 4,16 нг/мл) [4]. Это подтверждает сведения о лекарственном взаимодействии циклоспорина и селлсепта, приводящему к снижению концентрации последнего, а возможно, является первым сообщением о взаимодействии рапамицина и селлсепта, приводящему к повышению концентрации микофеноловой кислоты.

Появление нового иммуносупрессанта в клинической практике делает актуальным поиск путей его рационального применения. С целью определения места рапамицина в палитре современных иммуносупрессантов был проанализирован наш первый опыт применения этого препарата.

Материалы и методы

Десяти пациентам, оперированным с сентября 2002 по март 2003 года, рапамицин назначался в соответствии с протоколом, рекомендуемым фирмой-производителем («Wyeth»). Демографические характеристики пациентов приведены в табл. 1. На момент трансплантации все пациенты получали почечно-заместительную терапию, девять – гемодиализ, один – перитонеальный диализ.

Демографические характеристики доноров приведены в табл. 2. Все трансплантации выполнялись от трупных доноров, во всех случаях в качестве консервирующего раствора использовался кустодиол. Один донор (пациент № 6) был мультиорганным.

Протокол подразумевает назначение рапамицина одновременно с циклоспорином в течение первых двух-трех месяцев. Рапамицин назначается в дозе 6 мг в сутки в качестве ударной дозы сразу же после трансплантации, затем 2 мг в сутки ежедневно. Далее доза подбирается таким образом, чтобы получить концентрацию препарата в крови от 4 до 12 нг/мл. Через два-три месяца начинается постепенное снижение дозы циклоспорина с наращиванием дозы рапамицина. Циклоспорин полностью отменяется в течение 4–8 недель, за это время доза рапамицина наращивается для получения концентрации 12–20 нг/мл.

Мы внесли в протокол одно изменение – всем пациентам как минимум один раз (перед началом отмены циклоспорина) выполнялась пункционная биопсия трансплантата. При обнаружении морфологических признаков острого отторжения текущий режим иммуносупрессии (циклоспорин + рапамицин + стероиды)

Таблица 1

Демографические характеристики пациентов, получавших рапамицин

| № пациента | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | М | м |
|-------------------------------------|--------|------|------|------|------|--------|------|------|------|------|-----|-----|
| Пол пациента | ж | м | м | м | м | м | м | м | ж | м | | |
| № Тх | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 1 | 1 | 2 | 1 | | |
| Длительность диализа до Тх (месяцы) | 508 | 334 | 252 | 457 | 365 | 14 | 499 | 450 | 291 | 453 | 362 | 151 |
| Возраст при Тх (лет) | 47 | 30 | 26 | 41 | 31 | 6 | 47 | 39 | 25 | 41 | 33 | 12 |
| Вес при Тх (кг) | 50,5 | 57,3 | 75,5 | 65,2 | 75,0 | 16,5 | 69,2 | 64,0 | 49,0 | 65,7 | | |
| Рост при Тх (см) | 158 | | 190 | 176 | 172 | 103 | 180 | 165 | 158 | 173 | | |
| Индукция ИС | Z, ATG | Z | Z | Z | Z | Z, ATG | Z | Z | Z | Z | | |
| Диагноз | ХГН | ХГН | ХГН | ХГН | ХГН | ПП | ХГН | ХГН | ХГН | ХГН | | |
| АЦТ (%) | 100 | 5 | 0 | 40 | 0 | 30 | 0 | 0 | 0 | 0 | 25 | 18 |

Таблица 2

Демографические характеристики доноров

| № пациента | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | М | м |
|------------------------------------|-----|-----|-----|-----|------|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|
| Пол донора | м | м | ж | М | м | ж | м | м | м | м | | |
| Возраст донора (лет) | 33 | 33 | 37 | 35 | 42 | 32 | 40 | 50 | 50 | 44 | 40 | 7 |
| Причина смерти | ЧМТ | ЧМТ | ОМ | ЧМТ | ЧМТ | СК | ЧМТ | ЧМТ | ЧМТ | ЧМТ | | |
| Первичная тепловая ишемия (минуты) | 35 | 35 | 30 | 20 | 20 | 1 | 35 | 15 | 15 | 15 | 22 | 11 |
| Срок консервации (часы) | 19 | 25 | 14 | 11 | 19,5 | 7 | 17 | 19 | 23 | 19 | 17 | 5 |
| Несовместимости по HLA (AB/DF) | 3/2 | 3/2 | 2/1 | 3/1 | 3/? | 3/1 | 3/1 | 3/? | 3/? | 3/1 | | |

Примечание. ? – титрование донора по локусу DR не проводилось.

рассматривался как неэффективный и проводилась его коррекция – замена циклоспорина или рапамицина (в зависимости от присутствия тех или иных побочных эффектов) на селлсепт или добавление селлсепта к текущему режиму иммуносупрессии (при отсутствии специфических побочных эффектов циклоспорина и рапамицина). В редких случаях проводилась пульс-терапия.

В исследуемой группе отсутствует летальность, все трансплантаты функционируют при сроке наблюдения от 107 до 274 дней (179 ± 61), поэтому эффективность и безопасность применения рапамицина оценивалась по динамике функции трансплантата (креатинин крови, скорость клубочковой фильтрации, протеинурия), степени артериальной гипертензии (средние цифры АД, количество гипотензивных препаратов), развитию характерных для рапамицина дислипидемий и потребности в назначении препаратов, снижающих уровень холестерина.

Результаты и обсуждение

Первичная функция трансплантатов у 9 пациентов из 10 была удовлетворительной, одному пациенту в течение первой недели после трансплантации было проведено 2 сеанса гемодиализа. Сведения о первичной функции трансплантатов приведены в табл. 3.

У пациента № 4 рапамицин был отменен на 19-е сутки в связи с органолептической непереносимостью, развитием стоматита и диареи. Этот пациент продолжил прием циклоспорина и стероидов, и при последнем контрольном обследовании через 211 дней у него от-

сутствует протеинурия, уровень креатинина крови – 1,4 мг%, клубочковая фильтрация – 104 мл/мин, АД – 130/80 мм рт. ст. при постоянном приеме двух гипотензивных препаратов (плендил + омник).

Остальные 9 пациентов получали рапамицин по меньшей мере в течение двух месяцев, до выполнения контрольной биопсии. Контрольная биопсия выполнялась перед началом снижения дозы циклоспорина. При появлении признаков дисфункции трансплантата (рост креатинина крови и/или протеинурии) биопсии выполнялись и в другие сроки. Всего у 9 пациентов выполнено 14 биопсий.

Результаты биопсий приведены в табл. 4. В таблице представлены морфологическое заключение, а также значение каждого из 10 индексов классификации Banff'97 по трехбалльной шкале.

Для лечения морфологически верифицированного острого отторжения пульс-терапия метил-преднизолоном применялась только один раз, у пациента № 6 (ребенок 6 лет) – после второй биопсии. У остальных пациентов морфологический диагноз острого отторжения рассматривался как признак неэффективности текущей иммуносупрессии и был поводом для смены комбинации препаратов. Текущая иммуносупрессия на момент биопсии и ее изменения по результатам морфологического исследования приведены в табл. 5.

Назначение селлсепта у пациента № 1 было связано с обнаружением в двух биопсиях начальных признаков интимального артериита на фоне исходно высокой сенсибилизации пациента – уровень предсуществующих антител в течение нескольких месяцев до трансплантации держался на уровне 100%. Функция

Таблица 3

Первичная функция трансплантатов

| № пациента | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | M | m |
|-------------------------------|----|-----|-----|---|-----|-----|----|----|---|-----|---|---|
| Диурез первые 24 часа (литры) | 1 | 2,7 | 8,1 | 5 | 3,4 | 0,3 | 10 | 2 | 9 | 2,6 | 4 | 3 |
| Число ГМД после Tx | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |
| День последнего ГМД | 4 | | | | | | | | | | | |
| День снижения pCr до 3 мг% | 11 | 15 | 7 | 2 | 18 | 4 | 3 | 11 | 3 | 9 | 8 | 5 |

Таблица 4

Результаты биопсий

| № пациента | День п/о | Заключение | t | v | i | mm | ah | ci | g | ct | cg | cv |
|------------|----------|---|------|------|-----|----|-----|-----|---|-----|-----|-----|
| 1 | 68 | пограничные изменения | 0,5 | 0,5 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0,5 |
| | 95 | пограничные изменения | 0,25 | 0,5 | 0,5 | 0 | 0 | 0,5 | 0 | 1 | 0 | 0,5 |
| 2 | 65 | пограничные изменения | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 3 | 32 | AR 1a | 2 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0,5 | 0 | 0,5 | 0 | 0 |
| 5 | 20 | AR 1a | 2 | 0 | 2,5 | 0 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 179 | CAN 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| 6 | 37 | AR 1b | 3 | 0,25 | 3 | 0 | 0,5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 73 | AR 1b | 3 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0,5 | 0 | 0 | 0,5 | 0 |
| 7 | 47 | AR 1a | 2 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0,5 | 0 | 0,5 | 0 | 0,5 |
| | 81 | пограничные изменения | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 |
| 8 | 41 | AR 1a | 2,5 | | 2 | 0 | 0 | 0,5 | 0 | 0 | 0 | |
| | 74 | пограничные изменения | 0,5 | 0 | 0,5 | 0 | 1 | 0,5 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 9 | 61 | норма | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 10 | 59 | пограничные изменения, острая C ₃ A-нефротоксичность | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 75 | AR 1b | 3 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Примечание. AR – острое отторжение; CAN – хроническая трансплантационная нефропатия; C₃A – циклоспорин А.

Таблица 5

Текущая иммуносупрессия и ее изменения

| № пациента | День п/о | Заключение | Текущая иммуносупрессия | Изменения иммуносупрессии |
|------------|----------|---|--|--|
| 1 | 68 | Пограничные изменения | Рапа (8 нг/мл), CsA (4113 нг/мл/ч), стероиды (2,5 т.) | Рапа (32 нг/мл), CsA (941 нг/мл/ч), стероиды (2,5 т.) |
| | 95 | Пограничные изменения | Рапа (32 нг/мл), CsA (941 нг/мл/ч), стероиды (2,5 т.) | Рапа (20 нг/мл), CsA отменен, MMF (2 г), стероиды (2,5 т.) |
| 2 | 65 | Пограничные изменения | Рапа (8,4 нг/мл), CsA (4109 нг/мл/ч), стероиды (3 т.) | Рапа (20,9 нг/мл), CsA отменен, стероиды (3 т.) |
| 3 | 32 | AR 1a | Рапа (12,6 нг/мл), CsA (3215 нг/мл/ч), стероиды (4 т.) | Рапа отменен, CsA (3651 нг/мл/ч), MMF (2 г), стероиды (2,5 т.) |
| 5 | 20 | AR 1a | Рапа (5,9 нг/мл), CsA (3136 нг/мл/ч), стероиды (5 т.) | Рапа отменен, CsA (3425 нг/мл/ч), MMF (2 г), стероиды (4,5 т.) |
| | 179 | CAN 1 | CsA (3460 нг/мл/ч), MMF (2 г), стероиды (2,5 т.) | CsA (3238 нг/мл/ч), MMF (2 г), стероиды (2 т.) |
| 6 | 37 | AR 1b | CsA отменен на 20-е сутки (острая нефро- и нейротоксичность), MMF (750 мг), стероиды (3,5 т.) | Рапа (12,8 нг/мл), MMF (750 мг), стероиды (2,5 т.) |
| | 73 | AR 1b | Рапа (12,8 нг/мл), MMF (750 мг), стероиды (2,5 т.) | Пульс-терапия, Рапа (11,8 нг/мл), MMF (1250 мг), стероиды (1,75 т.) |
| 7 | 47 | AR 1a | Рапа (6,5 нг/мл), CsA (4916 нг/мл/ч), стероиды (2,5 т.) | Рапа (15,5 нг/мл), CsA (3858 нг/мл/ч), MMF (2 г), стероиды (2,5 т.) |
| | 81 | Пограничные изменения | Рапа (15,5 нг/мл), CsA отменен на 71-е сутки, MMF (2 г), стероиды (2,5 т.) | Рапа (18,7 нг/мл), MMF отменен, стероиды (2 т.) |
| 8 | 41 | AR 1a | Рапа (5,6 нг/мл), CsA (3871 нг/мл/ч), стероиды (3,5 т.) | Рапа (15,6 нг/мл), CsA отменен, MMF (2 г), стероиды (3 т.) |
| | 74 | Пограничные изменения | Рапа (15,6 нг/мл), CsA отменен, MMF (2 г), стероиды (3 т.) | Рапа отменен, CsA (3842 нг/мл/ч), MMF (2,25 г), стероиды (2 т.) |
| 9 | 61 | Норма | Рапа (4,2 нг/мл), CsA (5104 нг/мл/ч), стероиды (3,5 т.) | Рапа (19 нг/мл), CsA отменен, стероиды (1,5 т.) |
| 10 | 59 | Пограничные изменения, острая CsA-нефротоксичность | Рапа (15,8 нг/мл), CsA (3872 нг/мл/ч), стероиды (2,5 т.) | Рапа (25,8 нг/мл), CsA отменен, стероиды (1,5 т.) |
| | 75 | AR 1b | Рапа (25,8 нг/мл), стероиды (1,5 т.) | Рапа (10,7 нг/мл), MMF (2 г), стероиды (1,5 т.) |

Примечание. Рапа – рапамицин (резидуальная концентрация); CsA – циклоспорин A (площадь под кривой концентрация/время); для рапамицина и циклоспорина приведенные цифры концентрации препаратов являются средними значениями из трех определенных непосредственно до биопсии (в столбце «Текущая иммуносупрессия») и после биопсии (в столбце «Изменения иммуносупрессии»).

трансплантата в течение всего послеоперационного периода была удовлетворительной, а после отмены циклоспорина уровень клубочковой фильтрации не

снижался ниже 90 мл/мин.

Пациенты № 2 и № 9 прошли строго в соответствии с протоколом фирмы «Wyeth».

У пациентов № 3 и № 5 острое отторжение развилось при нормальных концентрациях рапамицина и циклоспорина. Не исключено, что при более высоких концентрациях препаратов удалось бы подавить отторжение с использованием той же комбинации, однако такой подход, скорее всего, привел бы и к большим побочным эффектам каждого из препаратов. Мы считаем более рациональным использовать невысокие дозы иммуносупрессантов и искать их эффективные сочетания. Результативность проведенных маневров в иммуносупрессии (замена рапамицина на селлсепт) у этих пациентов обсуждается ниже (табл. 8).

У пациента № 7 острое отторжение (степень 1a) было обнаружено при пункционной биопсии, выполненной на 47-е сутки для выяснения причины роста протеинурии (с 287 до 1105 мг/сутки) и уровня креатинина крови (с 1,6 до 1,9 мг%). Артериальное давление оставалось нормальным (120/80) на фоне приема двух гипотензивных препаратов (атенолол + энап). К текущей иммуносупрессии был добавлен селлсепт (2 грамма в сутки), концентрация рапамицина была повышена более чем в 2 раза (с 6,5 до 15,5 нг/мл). Дальнейшее течение послеоперационного периода характеризовалось нарастанием уровня протеинурии до нефротического уровня (5–7 грамм в сутки), снижением креатинина крови до 1,6 мг%, снижением АД до уровня 100/60 при постоянном приеме энапа 2,5 мг/сутки. Появление субфебрильной температуры, обнаружение на 77-е сутки после трансплантации РНК HCV в крови в титре 1/10 (до трансплантации РНК HCV отсутствовала при наличии anti-HCV-антител) при стабильном уровне ДНК-HBV (1/10 000 до трансплантации и на 77-е сутки после нее) и стабильном уровне трансаминаз (1,5–2 нормы) были расценены как избыточная иммуносупрессия и позволили отменить циклоспорин на 77-е сутки, а после повторной биопсии на 88-е сутки отменить селлсепт. На повторной биопсии обнаружено снижение степени тубулиты со 2-й до 1-й степени, исчезновение интерстициальной инфильтрации и тубулярной атрофии, появление гломерулита и нарастание степени интерстициального склероза. Высокий уровень протеинурии у этого пациента наряду с гломерулитом мы трактуем как проявление нефрита. Исходное заболевание у пациента – гломерулонефрит, который протекал с высокой артериальной гипертензией до 200/150 мм рт. ст. и протеинурией не выше 1 грамма в сутки. В настоящее время у пациента нет артериальной гипертензии, а протеинурия достигает нефротического уровня. Поэтому мы полагаем, что нефрит трансплантата у этого пациента не является рецидивом исходного заболевания и, возможно, ассоциирован с вирусами (HBV и HCV), поэтому мы стремимся к минимизации иммуносупрессии.

У пациента № 8 клиника острого отторжения проявлялась в нарастании суточной протеинурии с 71 до 424 мг/сут, уровень креатинина крови колебался от 2,1 до 2,4 мг%. Артериальное давление в течение всего послеоперационного периода оставалось в пределах 120–140/70–80 мм рт. ст. на фоне постоянного приема двух препаратов (адалат и атенолол). Морфологические характеристики острого отторжения представлены в табл. 4. Острое отторжение было подавлено заменой циклоспорина на селлсепт, увеличением дозы рапамицина. В течение 33 дней пациент получал комбинацию

рапамицина, селлсепта и стероидов. При контрольной биопсии обнаружена значительная положительная динамика: снижение степени тубулиты с 2,5 до 0,5, степени интерстициальной инфильтрации с 2,0 до 0,5. При этом появились гиалиноз артериол и атрофия канальцев 1-й степени. Клиническая картина на момент повторной биопсии характеризовалась незначительным снижением креатинина крови до 1,9–2,2 мг%, протеинурии до 287 мг/сут.

В данном случае артериологиалиноз и тубулярная атрофия не могли быть связаны с циклоспорином, появление этих морфологических изменений было расценено как следствие затруднения оттока мочи (трансплантат у этого пациента имел 4 артерии и 2 мочеточника, и через 3–4 недели после трансплантации при УЗИ с ЦДК было обнаружено нарастающее сдавление нижнего отдела мочеточника одной из артерий). Отмена рапамицина у пациента № 8 после второй биопсии была связана с необходимостью выполнения реконструктивной урологической операции. Рапамицин ухудшает течение репаративных процессов [6, 9, 10], поэтому с целью снижения риска несостоятельности анастомоза препарат был отменен. В дальнейшем возобновить прием рапамицина пациент не смог в связи с отсутствием препарата по месту жительства.

У пациента № 10 при контрольной биопсии, выполняемой перед началом отмены циклоспорина, была обнаружена острая циклоспориновая нефротоксичность (изометрическая вакуолизация эпителия проксимальных канальцев), поэтому отмена циклоспорина этому пациенту была проведена в форсированном режиме (за 2 дня). Однако через 9 дней после отмены циклоспорина у пациента появилась гипертермия 38,0–38,5 °С, через 12 дней выросла протеинурия (с 230 до 960 мг/сут), вырос уровень креатинина крови (с 1,6 до 2,3 мг%). При повторной биопсии, выполненной через 16 дней после первой, обнаружено острое отторжение 1b (несмотря на высокую концентрацию рапамицина – 25,8 нг/мл), и в схему иммуносупрессии был включен селлсепт в дозе 2 г/сут. При последнем контрольном обследовании (107 суток после трансплантации, 32 дня после второй биопсии) отмечена положительная динамика: максимальная температура 37,4 °С, протеинурия 211 мг/сут, креатинин крови 1,5 мг%.

У пациента № 10 острое отторжение также развилось при высокой концентрации рапамицина и было подавлено при существенно более низкой концентрации рапамицина в комбинации с селлсептом.

Комбинирование разных иммуносупрессантов в небольших дозах позволяет подобрать индивидуальный, наиболее эффективный режим иммуносупрессии конкретному пациенту и минимизировать проявления побочных эффектов препаратов.

Как видно из табл. 5, шесть пациентов продолжают прием рапамицина.

Для оценки характерных изменений липидного обмена пациентам, продолжающим прием рапамицина, было проведено исследование динамики липидного профиля. Сравнивались результаты анализов сразу после трансплантации и через несколько месяцев приема препарата.

Исходное состояние липидного обмена оценивалось в первые дни после трансплантации, то есть

уже на фоне приема рапамицина, в связи с тем, что у пациентов с терминальной ХПН имеются исходные нарушения уровня липидов и тяжесть этих изменений прямо пропорциональна продолжительности диализа. Поскольку все трансплантации были трупными, то есть экстренными, было невозможно сделать анализ непосредственно перед трансплантацией, поэтому мы сочли разумным в качестве исходного состояния липидного обмена рассматривать анализ, сделанный в первые дни после трансплантации. Сведения об изменениях уровня липидов приведены в табл. 6.

Как видно из табл. 6, назначение рапамицина привело к наибольшему увеличению уровня липопротеидов низкой плотности – более чем в два раза (с $2,3 \pm 1$ до $4,8 \pm 1,4$ ммоль/л). В меньшей степени вырос уровень общего холестерина – с $4,4 \pm 1,5$ до $7,6 \pm 2$ ммоль/л. Коэффициент атерогенности увеличился в среднем в 1,5 раза (с $3 \pm 1,5$ до $4,3 \pm 1,5$). В силу небольшого числа наблюдений ни по одному из параметров различие не достигло статистической достоверности. Двум пациентам с максимальными сроками наблюдения (пациент № 1 – 274 дня, пациент № 2 – 276 дней) назначены препараты, снижающие холестерин.

У шести пациентов, продолжающих прием рапамицина после отмены циклоспорина, было проведено изучение динамики функции почечных аллотрансплантатов и уровня артериальной гипертензии. Сравнивались такие показатели, как суточная протеинурия, креатинин крови, скорость клубочковой фильтрации, калий крови и натрий крови, артериальное давление, количество гипотензивных препаратов. Результаты анализа приведены в табл. 7.

Как уже было сказано ранее, пациентам при обнаружении морфологических признаков острого оттор-

жения изменялся текущий режим иммуносупрессии (циклоспорин + рапамицин + стероиды) и не проводилась пульс-терапия. С целью оценки эффективности и безопасности такого подхода к лечению острого отторжения были проанализированы клинические данные пациентов, которым рапамицин был заменен на селлсепт (табл. 8).

Как видно из табл. 5, таких пациентов было два – № 3 и № 5. Пациенту № 8 рапамицин был отменен не по причине острого отторжения, а в связи с выполнением реконструктивной урологической операции. На момент отмены рапамицина острое отторжение у пациента № 8 было подавлено, что документировано морфологически.

У пациента № 3 острое отторжение было заподозрено клинически на основании субфебрилитета и артериальной гипертензии. Уровень протеинурии и креатинина крови в день биопсии был незначительно выше минимальных значений. Клубочковая фильтрация в день биопсии была 74,2 мл/мин. Несмотря на хорошую функцию трансплантата, морфологическое исследование выявило острое отторжение с тубулитом 2-й степени, интерстициальной инфильтрацией 2–3-й степени. Кроме признаков острого отторжения, в морфологической картине присутствовал артериологический ангиоз 2-й степени, интерстициальная инфильтрация 1-й степени. Изменение схемы иммуносупрессии – замена рапамицина на селлсепт – привело не только к улучшению функции трансплантата и снижению артериальной гипертензии (табл. 8), но и к улучшению морфологической картины. При повторной биопсии на 179-е сутки степень тубулита и интерстициальной инфильтрации уменьшились до 1-й степени (табл. 4).

Таблица 6

Изменения липидного обмена на фоне приема рапамицина

| | Нормы | Исходный уровень | | На фоне рапамицина | |
|---------------------------|----------------|------------------|---------------|--------------------|---------------|
| | | min-max | M ± m | min-max | M ± m |
| День после Tx | | 0-18 | $5,4 \pm 5,8$ | 31-225 | 103 ± 73 |
| Холестерин (ХС) | до 5,7 ммоль/л | 2,2-6,4 | $4,4 \pm 1,5$ | 5,6-10,3 | $7,6 \pm 2$ |
| Триглицериды | до 1,7 ммоль/л | 0,4-6 | $2 \pm 1,7$ | 1,3-4,7 | $3 \pm 1,6$ |
| ХС-ЛПВП | >1,4 ммоль/л | 0,7-1,7 | $1,1 \pm 0,3$ | 1,1-1,7 | $1,5 \pm 0,2$ |
| ХС-ЛПНП | до 3,9 ммоль/л | 1,3-4,2 | $2,3 \pm 1$ | 3,4-7,1 | $4,8 \pm 1,4$ |
| ХС-ЛПОНП | | 0,2-1,5 | $0,7 \pm 1,4$ | 0,6-1,1 | $0,8 \pm 0,2$ |
| Коэффициент атерогенности | 3,0-3,5 | 1,7-6,4 | $3 \pm 1,5$ | 2,7-6,2 | $4,3 \pm 1,5$ |

Таблица 7

Динамика функции трансплантатов и артериальной гипертензии у пациентов после отмены циклоспорина

| | CsA + Рапа | | После отмены циклоспорина | | p |
|-------------------------------------|------------|------------------|---------------------------|------------------|-------|
| | min-max | M ± m | min-max | M ± m | |
| День после Tx | 22-44 | 33 ± 9 | 107-276 | 182 ± 74 | 0,002 |
| Суточная протеинурия, мг/сут | 64-1336 | 483 ± 427 | 0-2000 | $474 \pm 757,3$ | 0,5 |
| Клубочковая фильтрация, мл/мин | 14,4-74,8 | $54 \pm 21,2$ | 52,6-90,1 | $69,4 \pm 16,9$ | 0,01 |
| Креатинин крови, мг% | 1,1-2,0 | $1,7 \pm 0,4$ | 0,8-1,5 | $1,2 \pm 0,3$ | 0,02 |
| Калий крови, ммоль/л | 4,0-6,7 | $4,6 \pm 1,0$ | 3,6-4,7 | $4,3 \pm 0,4$ | 0,2 |
| Натрий крови, ммоль/л | 136-142 | $138 \pm 2,6$ | 136-143 | $138 \pm 3,3$ | 0,8 |
| Систолическое АД, мм рт. ст. | 115-145 | $126,7 \pm 10,8$ | 100-150 | $118,3 \pm 17,2$ | 0,5 |
| Диастолическое АД, мм рт. ст. | 80-82,5 | $80,4 \pm 1,0$ | 60-80 | $73 \pm 8,0$ | 0,02 |
| Количество гипотензивных препаратов | 1-2 | $1,7 \pm 0,5$ | 0-3 | $1,3 \pm 1,2$ | 0,3 |
| Стероиды, таблетки | 3,0-4,0 | $3,4 \pm 0,4$ | 1,25-1,75 | $1,5 \pm 0,16$ | 0,001 |
| Циклоспорин, мг/сут | 150-350 | $240 \pm 74,2$ | | | |
| Рапамицин, мг/сут | 2,0-8,0 | $3,6 \pm 2,5$ | 2,6-9,0 | $6,27 \pm 2,54$ | 0,07 |

Таблица 8

Основные критерии функции трансплантата у пациентов с морфологической картиной острого отторжения

| | Пациент № 3 | | Пациент № 5 | |
|--|-------------------|--------------------|-------------------|--------------------|
| | Острое отторжение | Последний контроль | Острое отторжение | Последний контроль |
| День после Тх | 32 | 220 | 20 | 214 |
| Степень отторжения (Banff'97) | AR 1a | | AR 1a | |
| Суточная протеинурия, мг/сут | 243 | 63 | 308 | 109 |
| Минимальный уровень протеинурии до биопсии, мг/сут | 226 | | 100 | |
| Креатинин крови, мг% | 2,1 | 1,5 | 2,2 | 2,4 |
| Минимальный уровень креатинина крови до биопсии, мг% | 1,9 | | 2,4 | |
| Клубочковая фильтрация, мл/мин | 74,2 | 63,7 | 52,77 | 62,5 |
| Калий крови, ммоль/л | 4,3 | 4,1 | 5,1 | 4,7 |
| Натрий крови, ммоль/л | 143 | 143 | 142 | 139 |
| Систолическое АД, мм рт. ст. | 140 | 110 | 150 | 125 |
| Диастолическое АД, мм рт. ст. | 90 | 70 | 100 | 80 |
| Количество гипотензивных препаратов | 2 | 0 | 3 | 1 |
| Стероиды, таблетки | 4,0 | 2,5 | 5,0 | 2 |

Любопытно, что степень выраженности артериологического алиноза также снизилась до 1-й степени, что отражает известный факт усиления нефротоксического действия циклоспорина при одновременном назначении рапамицина [20].

У пациента № 5 острое отторжение было заподозрено на основании роста протеинурии. Замена рапамицина на селлсепт привела к снижению протеинурии до исходного уровня и снижению артериальной гипертензии.

Заключение

В группе из десяти пациентов, которым был назначен рапамицин в соответствии с протоколом, позволяющим провести раннюю отмену циклоспорина, при сроке наблюдения от 107 до 274 дней (179 ± 61) отсутствовала летальность и не было потерь трансплантатов. У пяти пациентов были обнаружены морфологические признаки острого отторжения, потребовавшие изменения протокола иммуносупрессии – двоим добавлен селлсепт, одному добавлен селлсепт и проведена пульс-терапия, двоим рапамицин отменен и продолжен циклоспорин. Одному пациенту рапамицин отменен на 19-е сутки в связи гастроинтестинальными побочными эффектами. Один пациент не смог продолжить прием рапамицина в связи с отсутствием препарата по месту жительства. Трое пациентов получают комбинацию рапамицин + стероиды.

Применение подхода, который заключается в поиске эффективной комбинации небольших доз разных иммуносупрессантов, позволило добиться стабильно хорошей функции трансплантатов и минимальных проявлений побочных эффектов у всех 10 пациентов и является, с нашей точки зрения, наиболее рациональным.

Выводы

Рапамицин является эффективным иммуносупрессантом, который может использоваться у пациентов после трансплантации почки вместо циклоспорина в

комбинации со стероидами у 30% пациентов. Еще у 30% пациентов требуется комбинирование рапамицина, селлсепта и стероидов.

Литература

1. Barone G.W., Gurley B.J., Abul-Ezz S.R., Gokden N. Sirolimus-induced thrombotic microangiopathy in a renal transplant recipient. *Am J Kidney Dis* 2003; 42 (1): 202–206.
2. Brazelton T.R., Morris R.E. Molecular mechanisms of action of new xenobiotic immunosuppressive drugs: tacrolimus (FK506), sirolimus (rapamycin), mycophenolate mofetil and leflunomide. *Curr Opin Immunol* 1996; 8: 710–720.
3. Dumont F.J., Staruch M.J., Koprak S.L. et al. Distinct mechanisms of suppression of murine T-cell activation by the related macrolides FK-506 and rapamycin. *J Immunol* 1990; 144: 251–258.
4. Flechner S.M., Goldfarb D., Modlin C., Feng J., Krishnamurthi V., Mastroianni B., Savas K., Cook D.J., Novick A.C. Kidney transplantation without calcineurin inhibitor drugs: a prospective, randomized trial of sirolimus versus cyclosporine. *Transplantation* 2002; 74 (8): 1070–1076.
5. El-Sabrou R., Weiss R., Butt F., Delaney V., Qadir M., Hanson P., Butt K. Rejection-free protocol using sirolimus-tacrolimus combination for pediatric renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2002; 34 (5): 1942–1943.
6. Guilbeau J.M. Delayed wound healing with sirolimus after liver transplant. *Ann Pharmacother* 2002; 36 (9): 1391–1395.
7. Johnson R.W.G., Kreis H., Oberbauer R. et al. Sirolimus allows early cyclosporine withdrawal in renal transplantation resulting in improved renal function and lower blood pressure. *Transplantation* 2001; 72: 777–786.
8. Johnson R.W., Kreis H., Oberbauer R., Brattström C., Claesson K., Eris J. Sirolimus allows early cyclosporine withdrawal in renal transplantation resulting in improved renal function and lower blood pressure. *Transplantation* 2001; 72 (5): 777–786.
9. King-Biggs M.B., Dunitz J.M., Park S.J., Kay Savik S., Hertz M.I. Airway anastomotic dehiscence associated with use of sirolimus immediately after lung transplantation. *Transplantation* 2003; 75 (9): 1437–1443.
10. Lo A., Egidio M.F., Gaber L.W., Gaber A.O. Observations on the use of sirolimus and tacrolimus in high-risk renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2003; 35 (3 Suppl): S105–S108.
11. Mahalati K., Murphy D.M., West M.L. Bronchiolitis obliterans and organizing pneumonia in renal transplant recipients. *Transplantation* 2000; 69 (7): 1531–1532.
12. Morelon E., Kreis H. Sirolimus therapy without calcineurin inhibitors: Necker Hospital 8-year experience. *Transplant Proc* 2003; 35 (3); (Suppl 1): S52–S57.
13. Morelon E., Stern M., Israël-Biet D., Correas J.M., Danel C., Mamzer-Bruneel M.F., Peraldi M.N., Kreis H. Characteristics of sirolimus-associated

interstitial pneumonitis in renal transplant patients. *Transplantation* 2001; 72 (5): 787–790.

14. *Morris RE.* Mechanisms of action of new immunosuppressive drugs. *Ther Drug Monitor* 1995; 17: 564–569.

15. *Morrisett JD, Abdel-Fattab G, Kaban BD.* Sirolimus changes lipid concentrations and lipoprotein metabolism in kidney transplant recipients. *Transplant Proc* 2003; 35 (3 Suppl): S143–S150.

16. *Oberbauer R, Hutchison B, Eris J, Arias M, Claesson K, Mota A, Kreis H, Kleinman L, Wang F, Chen J, Revicki DA.* Health-related quality-of-life outcomes of sirolimus-treated kidney transplant patients after elimination of cyclosporine A: results of a 2-year randomized clinical trial. *Transplantation* 2003; 75; 8: 1277–1285.

17. *Oberbauer R, Kreis H, Johnson RWG.* et al. Long-term improvement in renal function is shown in patients treated with sirolimus (Rapamune®) and cyclosporine withdrawal: 2-year results of the Rapamune® Maintenance Regimen Trial. *Transplantation* 2002; 74 (4): abs 254.

18. *Saunders RN, Bicknell GR, Nicholson ML.* The impact of cyclo-

sporine dose reduction with or without the addition of rapamycin on functional, molecular, and histological markers of chronic allograft nephropathy. *Transplantation* 2003; 75 (6): 772–780.

19. *Serkova N, Litt L, James TL, Sadee W, Leibfritz D, Benet LZ, Christians U.* Evaluation of individual and combined neurotoxicity of the immunosuppressants cyclosporine and sirolimus by *in vitro* multinuclear NMR spectroscopy. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 289 (2): 800–806.

20. *Stepkowski SM.* Preclinical results of sirolimus treatment in transplant models. *Transplant Proc* 2003; 35 (3 Suppl): S219–S226.

Прогностические факторы исходов острой почечной недостаточности

Л.И. Котова, В.И. Совалкин

**Омская областная клиническая больница,
Омская государственная медицинская академия, г. Омск**

Prognostic factors of outcome in acute renal failure

L.I. Kotova, V.I. Sovalkin

Ключевые слова: острая почечная недостаточность, выжившие и невыжившие пациенты, прогностические факторы.

Обследовано 169 пациентов с синдромом острой почечной недостаточности (ОПН), лечившихся гемодиализом. По исходу заболевания выделены 2 группы больных: выжившие (n = 82) и невыжившие (n = 87). Рассмотрена встречаемость факторов, способных влиять на исход в каждой группе. Прогностически неблагоприятными факторами явились: шок и сепсис в этиологии ОПН, ОПН в рамках полиорганной недостаточности. Возраст, пол, преморбидный фон, уровень азотемии не влияли на выживаемость. Предикторами благоприятного исхода явились изолированная ОПН, неолигурическая ОПН, ОПН вследствие нефротоксического воздействия веществ и обструкции мочевыводящих путей.

In the present study 169 patients with acute renal failure (ARF) on hemodialysis, were examined. The groups of survived (n = 82) and non-survived (n = 87) patients were analysed. Factors which could influence on the outcome in each group were examined. The prognostic unfavourable factors were: shock, sepsis in the etiology of ARF, ARF in multiple organ failure. Age, gender, premorbid condition and level of azotemia did not influence the outcome of ARF. Predictors of the favourable outcome were: isolated ARF, ARF without oliguria, ARF resulting from renal toxicity and obstruction of the urinary tract.

Введение

Синдром острой почечной недостаточности (ОПН) – угрожающее жизни состояние, которое возникает у больных, значительно отягощая течение основного заболевания и его исход. ОПН представляется как потенциально обратимое, развивающееся в течение нескольких часов или дней нарушение гомеостатической функции почек, чаще всего ишемического или

токсического генеза [1].

В неселективной популяции частота ОПН приближается к 200 случаев на 1 млн населения, у пациентов, госпитализированных в отделения интенсивной терапии, ОПН встречается в 7–23% случаев [1]. Согласно общепринятой классификации выделяют преренальную, ренальную и постренальную ОПН, однако за последнее десятилетие ОПН все чаще является не моноорганной патологией, а составляющей синдрома полиорганной недостаточности (ПОН) [1,

Адрес для переписки: 644111, г. Омск, ул. Березовая, д. 3. Областная клиническая больница, отделение нефрологии и гемодиализа
Телефон: (3812) 24-10-24. Л.И. Котова