Резюме

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

Каабак М.М., Самсонов Д.В., Бабенко Н.Н., Шереметьева Г.Ф., Морозова М.М., Куракина Ж.И., Чепрасова Т.Ю.

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 дня отсутствует летальность и нет потерь трансплантатов. Одному пациенту рапамицин был отменен на 19 сутки в связи 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.

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

Abstract

Rational use of rapamycin (Sirolimus) in contemporary multicomponent immunosupression after kidney transplantation.

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

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 with mean follow-up 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 and MMF.

Key words: rapamycin, immunosupression, kidney transplantation, acute rejection.

Список использованных сокращений.
AR = острое отторжение.
ATG = антитимоцитарный глобулин.
CAN = хроническая трансплантационная нефропатия.
CsA = циклоспорин А.
M = среднее арифметическое.
m = стандартное отклонение.
MMF = микофенолата мофетил.
MMP2 = матриксная металлопротеиназа 2.
pCr = креатинин крови.
TGFβ = трансформирующий фактор роста бетта.
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.
Список сокращений:
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.

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

Каабак М.М., Самсонов Д.В., Бабенко Н.Н., Шереметьева Г.Ф., Морозова М.М., Куракина Ж.И., Чепрасова Т.Ю.

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 кальциневрина, 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 ингибировании пролиферации Т-клеток [1,2,3].

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 [4,5]. 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 не существенно – 14,9% в группе с циклоспорином (три эпизода острого отторжения за период с 1 по 3 год) и 20,5% в группе без циклоспорина (один эпизод острого отторжения за период с 1 по 3 год), p=0,164.

При сравнении качества жизни, оцениваемого пациентами 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 (имеется ввиду 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 + стероиды с 3 по 24 месяц не изменили уровня жизненной активности, в то время как пациенты принимающие рапамицин + циклоспорин + стероиды существенно снизили этот показатель [6].

Рапамицин усиливает нефротоксическое действие циклоспорина, а циклоспорин, в свою очередь усиливает такие побочные действия рапамицина, как миелодепрессия и дислипидемии [7]. Именно поэтому большинство протоколов предусматривает одновременное применение препаратов в течение небольшого промежутка времени.

До сегодняшнего дня не было сведений о прямом нефротоксическом действии рапамицина. Однако Barone GW и соавторы (2003 год) опубликовали сообщение о развитии тромботической микроангиопатии в почечном аллотрансплантате у пациента, который никогда не получал ингибиторы кальциневрина – иммуносупрессия состояла из тимоглобулина и рапамицина, и тромботическая микроангиопатия не была причиной гибели собственных почек [8].

В рандомизированном исследовании по изучению возможности использования рапамицина для лечения хронической трансплантационной нефропатии (ХТН) сравнивались результаты (динамика клубочковой фильтрации) и молекулярные маркеры ХТН (TGFβ1, 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 [9].

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 [11]. При трансплантации легких было

обнаружено повышение риска несостоятельности анастомозов воздушных путей при использовании рапамицина [12].

В литературе имеются сведения о гепатотоксичности рапамицина – в результате его использования у пациентов после трансплантации почки наблюдалось умеренное повышение уровня трансаминаз, появление признаков холестаза [13].

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 [14]. Имеющиеся сведения о применении рапамицина в педиатрии позволяют надеяться на отсутствие этого побочного эффекта у детей [15].

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 [16].

Сведения о возможной пневмотоксичности рапамицина – развитии облитерирующего бронхиолита – исходят главным образом из Франции [17] и Канады [18].

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 Hopital Necker содержит следующую информацию. Циклоспорин был отменен и рапамицин назначен 50 пациентам, оперированным с 1997 по 2001 год, у которых имелись признаки ХТН. 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 [19].

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 vs 4,16 нг/мл) [20]. 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 таблице 1. На момент трансплантации все пациенты получали почечно-заместительную терапию, девять – гемодиализ, один – перитонеальный диализ.

Таблица 1.

Демографические характеристики пациентов, получавших рапамицин.

№ пациента	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	M	m
Пол пациента	ж	м	м	м	м	м	м	м	ж	м		
№ Тх	1	1	1	1	1	2	1	1	2	1		
Длит-ть диализа до Тх (месяцы)	508	334	252	457	365	14	499	450	291	453	362	151
Возраст при Тх	47	30	26	41	31	6	47	39	25	41	33	12
Вес при Тх	50,5	57,3	75,5	65,2	75,0	16,5	69,2	64,0	49,0	65,7		
Рост при Тх	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	ГП	ХГН	ХГН	ХГН	ХГН		
ЛЦТ, %	100	5	0	40	0	30	0	0	0	0	25	18

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

Таблица 2.

Демографические характеристики доноров.

№ пациента	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	M	m
Пол донора	М	м	ж	М	м	ж	м	м	м	м		
Возраст донора (годы)	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/DR)	3/2	3/2	2/1	3/1	3/?	3/1	3/1	3/?	3/?	3/1		

? = типирование донора по локусу DR не проводилось.

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 получать 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) 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 таблице 3.

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 Тх	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

У пациента №4 рапамицин был отменен на 19 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 отсутствует протеинурия, уровень креатинина крови – 1.4 мг%, клубочковая фильтрация 104 мл/мин, АД 130/80 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 таблице 4. В таблице представлены морфологическое заключение, а также значение каждого из 10 индексов классификации Banff 97 по трехбалльной шкале.

Таблица 4

Результаты биопсий.

№ п-та	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 CsA нефротокс-ть	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	75	AR 1b	3	0	3	0	0	0	0	0	0	0

AR = острое отторжение.
CAN = хроническая трансплантационная нефропатия.
CsA = циклоспорин А.

Для лечения морфологически верифицированного острого отторжения пульс-терапия метилпреднизолоном применялась только один раз, у пациента №6 (ребенок 6-ти 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 таблице 5.

Таблица 5.

Текущая иммуносупрессия и ее изменения.

№ п-та	День п/о	Заключение	Текущая иммуносупрессия	Изменения иммуносупрессии
1	68	Пограничные изменения	Рапа (8 нг/мл), CsA (4113 нг/мл/час), стероиды (2,5 т)	Рапа (32 нг/мл), CsA (941 нг/мл/час), Стероиды (2,5 т)
	95	Пограничные изменения	Рапа (32 нг/мл), CsA (941 нг/мл/час), Стероиды (2,5 т)	Рапа (20 нг/мл), CsA отменен, MMF 2 грамма, Стероиды (2,5 т)
2	65	Пограничные изменения	Рапа (8,4 нг/мл), CsA (4109 нг/мл/час), 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/час), Стероиды (4 т)	Рапа отменен, CsA (3651 нг/мл/час), MMF 2 грамма, Стероиды (2,5 т)
5	20	AR 1a	Рапа (5,9 нг/мл), CsA (3136 нг/мл/час), Стероиды (5 т)	Рапа отменен, CsA (3425 нг/мл/час), MMF 2 грамма, Стероиды (4,5 т)
	179	CAN 1	CsA (3460 нг/мл/час), MMF 2 грамма, Стероиды (2,5 т)	CsA (3238 нг/мл/час), MMF 2 грамма, Стероиды (2 т)
6	37	AR 1b	CsA отменен на 20 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/час), Стероиды (2,5 т)	Рапа (15,5 нг/мл) CsA (3858 нг/мл/час), MMF 2 грамма, Стероиды (2,5 т)
	81	Пограничные изменения	Рапа (15,5 нг/мл) CsA отм на 71 сутки, MMF 2 грамма, 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/час), Стероиды (3,5 т)	Рапа (15,6 нг/мл), CsA отменен, MMF 2 грамма Стероиды (3 т)

	74	Пограничные изменения	Рапа (15,6 нг/мл), CsA отменен, MMF 2 грамма Стероиды (3 т)	Рапа отменен, CsA (3842 нг/мл/час), MMF 2,25 грамма, Стероиды (2 т)
9	61	Норма	Рапа (4,2 нг/мл), CsA (5104 нг/мл/час), 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/час), 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 грамма Стероиды (1,5 т)

Рапа = рапамицин (резидуальная концентрация*).
CsA = циклоспорин А (площадь под кривой концентрация/время*).
* = Для рапамицина и циклоспорина приведенные цифры концентрации препаратов являются средними значениями из трех определений непосредственно до биопсии (в столбце «текущая иммуносупрессия») и после биопсии (в столбце «изменения иммуносупрессии»).

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 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 (таблица 8).

У пациента №7 острое отторжение (степень 1а) было обнаружено при пункционной биопсии, выполненной на 47 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 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 (1/10000 до трансплантации и на 77 сутки после нее) и стабильном уровне трансаминаз (1,5-2 нормы) были расценены как избыточная иммуносупрессия и позволили отменить циклоспорин на 77 сутки, а после повторной биопсии на 88 сутки отменить СеллСепт.

На повторной биопсии обнаружено снижение степени тубулита с 2 до 1 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 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/сутки, 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 таблице № 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 тубулита с 2.5 до 0.5, степени интерстициальной инфильтрации с 2.0 до 0.5. При этом появились гиалиноз артериол и атрофия канальцев 1 степени. Клиническая картина на момент повторной биопсии характеризовалась незначительным снижением креатинина крови до 1.9-2.2 мг%, протеинурии до 287 мг/сутки.

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 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[10,11,12], 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^{O}C, через 12 дней выросла протеинурия (с 230 до 960 мг/сутки), вырос уровень креатинина крови (с 1,6 до 2,3 мг%). При повторной биопсии, выполненной через 16 дней после первой, обнаружено острое отторжение 1b (не смотря на высокую концентрацию рапамицина - 25,8 нг/мл), и в схему иммуносупрессии был включен СеллСепт в дозе 2 грамма в сутки. При последнем контрольном обследовании (107 суток после трансплантации, 32 дня после второй биопсии) отмечена положительная динамика: максимальная температура 37.4^{O}C, протеинурия 211 мг/сутки, 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 таблицы 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 таблице 6.

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 Тх		0-18	5,4±5,8	31-225	103±73
Холестерин (ХС)	До 5,7 ммоль/л	2,2-6,4	4,4±1,5	5,6-10,3	7,6±2
Триглицериды	До 1,7 ммоль/л	0,4-6	2±1,7	1,3-4,7	3±1,6
ХС-ЛПВП	>1,4 ммоль/д	0,7-1,7	1,1±0,3	1,1-1,7	1,5±0,2
ХС-ЛПНП	До 3,9 ммоль/л	1,3-4,2	2,3±1	3,4-7,1	4,8±1,4
ХС-ЛПОНП		0,2-1,5	0,7±1,4	0,6-1,1	0,8±0,2
Коэффициент атерогенности	3,0 – 3,5	1,7-6,4	3±1,5	2,7-6,2	4,3±1,5

Как видно из таблицы 6, назначение рапамицина привело к наибольшему увеличению уровня липопротеидов низкой плотности – более чем в два раза (с 2,3±1 до 4,8±1,4 ммоль/л). В меньшей степени вырос уровень общего холестерина – с 4,4±1,5 до 7,6±2 ммоль/л. Коэффициент атерогенности увеличился в среднем в 1,5 раза (с 3±1,5 до 4,3±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 таблице 7.

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

Как уже было сказано ранее, пациентам при обнаружении морфологических признаков острого отторжения изменялся текущий режим иммуносупрессии (циклоспорин + рапамицин + стероиды) и не проводилась пульс-терапия. С целью оценить эффективность и безопасность такого подхода к лечению острого отторжения, были проанализированы клинические данные

пациентов, которым рапамицин был заменен на СеллСепт (таблица 8).

Как видно из таблицы 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.

Таблица 8.

Основные критерии функции трансплантата у пациентов с морфологической картиной острого отторжения.

№ пациента	3		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/сутки	243	63	308	109
Минимальный уровень протеинурии до биопсии, мг/сутки	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

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. Не смотря на хорошую функцию трансплантата, морфологическое

исследование выявило острое отторжение с тубулитом 2 степени, интерстициальной инфильтрацией 2-3 степени. Кроме признаков острого отторжения в морфологической картине присутствовал артериологиалиноз 2 степени, интерстициальная инфильтрация 1 степени. Изменение схемы иммуносупрессии – замена рапамицина на СеллСепт – привело не только к улучшению функции трансплантата и снижению артериальной гипертензии (таблица 8), но и к улучшению морфологической картины. При повторной биопсии на 179 сутки степень тубулита и интерстициальной инфильтрации уменьшились до 1 степени (таблица 4). Любопытно, что степень выраженности артериологиалиноза также снизилась до 1 степени, что отражает известный факт усиления нефротоксического действия циклоспорина при одновременном назначении рапамицина[7].

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) отсутствует 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 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, позволил 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. Morris RE. Mechanisms of action of new immunosuppressive drugs. ***Ther Drug Monitor***, Vol 17, pp 564-569, 1995.
2. Brazelton TR, Morris RE. Molecular mechanisms of action of new xenobiotic immunosuppressive drugs: tacrolimus (FK506), sirolimus (rapamycin), mycophenolate mofetil and leflunomide. ***Curr Opin Immunol.*** Vol 8, pp 710-720, 1996.
3. Dumont FJ, Staruch MJ, Koprak SL et al. Distinct mechanisms of suppression of murine T cell activation by the related macrolides FK-506 and rapamycin. ***J Immunol.*** V 144, pp 251-258, 1990.
4. Johnson RWG, Kreis H, Oberbauer R et al. Sirolimus allows early cyclosporine withdrawal in renal transplantation resulting in improved renal function and lower blood pressure. ***Transplantation***. Vol 72, pp 777-786, 2001.
5. 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, Vol 74 (4), abs 254, 2002.
6. Oberbauer R, Hutchison B, Eris J, Arias M, Claesson K, Mota A, Kreis H, Kleinman L, Wang F, Chen J, and Dennis A. Revicki. 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***. Vol 75, 1277-1285, №8, 2003.
7. Stepkowski SM. Preclinical results of sirolimus treatment in transplant models. ***Transplant Proc.*** Vol 35(3 Suppl), pp S219-226, 2003.
8. Barone GW, Gurley BJ, Abul-Ezz SR, Gokden N. Sirolimus-induced thrombotic microangiopathy in a renal transplant recipient. ***Am J Kidney Dis***. Vol 42(1), pp 202-206, 2003.
9. Saunders RN, Bicknell GR, Nicholson ML. The impact of cyclosporine dose reduction with or without the addition of rapamycin on functional, molecular, and histological markers of chronic allograft nephropathy. ***Transplantation***. Vol 75(6) pp 772-780. 2003
10. Lo A, Egidi MF, Gaber LW, Gaber AO. Observations on the use of sirolimus and tacrolimus in high-risk renal transplant recipients. ***Transplant Proc.*** Vol 35(3 Suppl), S105-108, 2003.
11. Guilbeau JM. Delayed wound healing with sirolimus after liver transplant. ***Ann Pharmacother***. Vol 36(9), pp 1391-1395, 2002.
12. King-Biggs MB, Dunitz JM, Park SJ, Kay Savik S, Hertz MI. Airway anastomotic dehiscence associated with use of sirolimus immediately after lung transplantation. ***Transplantation***. Vol 75(9), pp 1437-1443, 2003
13. 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.*** Vol 72(5), pp 777-786, 2001
14. Morrisett JD, Abdel-Fattah G, Kahan BD. Sirolimus changes lipid concentrations and lipoprotein metabolism in kidney transplant recipients. ***Transplant Proc***. Vol 35(3 Suppl):S143-50, 2003.
15. R. El-Sabrout, R. Weiss, F. Butt, V. Delaney, M. Qadir, P. Hanson and K. Butt. Rejection-free protocol using sirolimus-tacrolimus combination for pediatric renal transplant recipients. ***Transplant Proc.*** Vol 34(5), pp 1942-1943, 2002
16. 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.*** Vol 289(2), pp 800-806, 1999.

17. 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***. Vol 72(5), pp 787-790, 2001

18. Mahalati K.; Murphy D.M.; West M.L. Bronchiolitis obliterans and organizing pneumonia in renal transplant recipients. ***Transplantation.*** Vol 69(7), pp 1531-1532, 2000

19. E. Morelon and H. Kreis. Sirolimus therapy without calcineurin inhibitors: Necker Hospital 8-year experience. ***Transplant Proc.*** Vol 35(3), Suppl 1, pp S52-S57, 2003

20. Flechner, Stuart M; Goldfarb, David; Modlin, Charles; Feng, Jingyuan; Krishnamurthi, Venkatesh; Mastroianni, Barbara; Savas, Kathy; Cook, Daniel J; Novick, Andrew C. Kidney transplantation without calcineurin inhibitor drugs: a prospective, randomized trial of sirolimus versus cyclosporine. ***Transplantation.*** Vol74(8), pp 1070-1076, 2002