

Снижение дозы и отмена циклоспорина у пациентов после трансплантации почки на фоне назначения мофетила микофенолата или рапамицина*

М.М. Каабак, Н.Н. Бабенко, Ж.И. Куракина
Российский научный центр хирургии Российской академии медицинских наук,
г. Москва

Dose reduction or complete cyclosporine withdrawal conveyed by MMF or rapamycin administration in kidney allograft recipients

M.M. Kaabak, N.N. Babenko, J.I. Kurakina

Ключевые слова: хроническая трансплантационная нефропатия, циклоспорин, СеллСепт.

У 31 реципиента почечных аллотрансплантатов было осуществлено постепенное снижение дозы циклоспорина ниже терапевтического диапазона на фоне назначения ММФ или рапамицина. Всем больным перед началом отмены циклоспорина выполнялась пункционная биопсия трансплантата, которая у семи больных выявила отсутствие патологии, у остальных – разнообразные патологические изменения. У 23 пациентов циклоспорин был отменен полностью, и продолжительность наблюдения после отмены циклоспорина составила от 56 до 638 дней (284 ± 153). После отмены циклоспорина был потерян 1 трансплантат вследствие прогрессирования ХТН. У остальных пациентов обнаружено снижение креатинина крови, увеличение клубочковой фильтрации, статистически достоверное снижение мочевины крови и артериального давления.

In 31 kidney allograft recipients cyclosporine (CsA) dosage was gradually reduced below a 'therapeutic window' conveyed by MMF or Rapamycin administration. A graft biopsy performed before the start of the CsA withdrawal revealed a normal picture in 7 patients and different pathological disturbances in the rests. CsA was withdrawn in 23 patients who were followed up for further 284 ± 153 days. One graft was lost after the CsA withdrawal due to CAN progression. In other patients an increase in glomerular filtration rate ($p < 0,05$) and a decrease in blood urea, creatinine level, and blood pressure were found. The decrease in blood urea and arterial blood pressure were statistically significant.

Десять лет назад в распоряжении трансплантологов не было альтернативных препаратов, позволяющих эффективно предотвращать отторжение и не обладающих нефротоксичностью. В настоящее время существуют режимы иммуносупрессии, позволяющие отказаться от циклоспорина в отдаленном послеоперационном периоде. Отказ от длительного применения циклоспорина связан со стремлением избежать его постоянного нефротоксического действия. Именно нефротоксичность циклоспорина А, по мнению ряда ученых, является одним из факторов, сдерживающих улучшение отдаленных результатов трансплантации почки.

Так у крыс, получавших различные дозы цикло-

спорина перорально в течение 14 дней, наблюдается четкая зависимость между побочными эффектами, связанными с циклоспорином, и экспозицией препарату. Степень увеличения концентрации мочевины и уменьшения магния в сыворотке четко зависит от площади под 24-часовой кривой концентрация/время и, таким образом, от экспозиции препарата [7].

Следовательно, циклоспорин подчиняется основным правилам фармакологии, причем наблюдается взаимосвязь между его эффектами на организм и биодоступностью. Это явление легко продемонстрировать на животных, когда можно использовать дозы, вызывающие токсичность, однако более трудно про-

* Работа выполнена при поддержке Регионального общественного фонда содействия отечественной медицине (исполнительный директор – д.м.н. О.Р. Мота).

Адрес для переписки: 119992, г. Москва, Абрикосовский пер., д. 2. РНЦХ РАМН, отделение трансплантации почки
Телефон: 248-13-44. Каабак Михаил Михайлович
E-mail: kaabak@botmail.com

демонстрировать у человека, где такие высокие дозы использовать нельзя.

Сделаем анализ отрицательных эффектов циклоsporина на функцию почки.

Эти эффекты, а именно – увеличение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке и снижение концентрации магния в сыворотке, отражают изменение двух различных процессов. Повышение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке отражает в основном снижение клубочковой фильтрации в связи с нарушением внутривенной гемодинамики, а снижение концентрации магния в сыворотке – нарушения в канальцевой системе почек, что определяется транспортными характеристиками клеток канальцев. Кроме того, циклоsporин может вызывать структурные изменения в почке. В биоптатах почки больных, получающих циклоsporин, могут обнаруживаться патологические изменения в канальцах и сосудах. Изменения структуры могут затрагивать как систему канальцев, так и систему сосудов почек, но, кроме того, возможны и изменения почек, функциональные по своей природе. Воздействие циклоsporина на почку может быть представлено в виде так называемой «решетки два на два», отражающей все возможные варианты изменений.

Это сделано на схеме М. Moran (табл. 1) [14].

Дисфункция канальцев и тубулопатия, выявляемая морфологически, наблюдаются довольно часто, но они не имеют серьезного клинического значения, более того, они обратимы. Более серьезные повреждения канальцев встречаются довольно редко и при более высоких дозах, и они также обратимы. Дисфункция сосудов также встречается часто, и она более важна в клиническом плане, хотя также обратима. Наконец, васкулопатии с сопутствующими изменениями интерстиция возникают часто и при более высоких дозах циклоsporина. Эти изменения после своего появления уже необратимы. Таким образом, разные нарушения структуры и функции микроструктур трансплантата встречаются не только с разной частотой, но и имеют различное клиническое значение.

Существуют веские основания для того, чтобы разграничивать различные типы почечных побочных эффектов циклоsporина. Таким образом, можно избежать некоторых концептуальных трудностей, возникающих в связи с использованием слова «нефротоксичность» для сборного описания этих эффектов на почки.

Н. Хие et al. выделили четыре особенно часто встречающиеся суждения, отражающие определенную путаницу относительно природы и значения побочных эффектов циклоsporина на почки. Два таких суждения имеют хождение в экспериментальной области, а два связаны с клинической практикой [24].

Первое заключается в том, что без модели «нефро-

токсичности» на животном невозможно идентифицировать более безопасные производные циклоsporина. Действительно, производные циклоsporина, вызывающие меньшие повреждения и ренальную дисфункцию у животных, должны вызывать меньшее повреждение почек и у человека.

Второе суждение заключается в том, что производные циклоsporина, которые являются менее «нефротоксичными», могут идентифицироваться на основании роста или переживания клеток канальцев в культуре. Однако в таких исследованиях невозможно оценить действие циклоsporина на сосуды, которые сильнее всего повреждаются циклоsporинном.

Третье, на наш взгляд, некорректное суждение существует уже в клинической практике. Оно заключается в том, что «нефротоксичность», проявляющаяся в нарушении работы почки, указывает на ее перманентное повреждение и связана со структурными повреждениями почечной ткани. Однако чаще всего почечная дисфункция в виде повышения уровня креатинина, мочевины и мочевой кислоты сыворотки крови, иногда повышения калия плазмы и снижения в ней магния полностью обратима и не связана с какими-либо тяжелыми структурными повреждениями почки.

Наконец, серьезное заблуждение, связанное с клинической практикой, заключается в том, что больные, у которых наблюдались «нефротоксические» эпизоды, а функция почек в последующем нормализовалась в результате снижения дозы или отмены препарата, не имеют стойкого органического повреждения почек. Структурные повреждения в почках могут возникать и протекать субклинически, выявляясь только при пункционной биопсии почки. Структурные изменения почки не обязательно должны сопровождаться снижением ее функции. Более того, после прекращения терапии циклоsporинном, даже при имеющихся структурных изменениях, функция почки может улучшиться, поскольку ее снижение обусловлено преимущественно функциональными, а не структурными нарушениями.

Соответственно при оценке почечных побочных эффектов циклоsporина в ходе их экспериментального изучения или при оценке риска для больного важно определить, о каком типе побочного эффекта идет речь. Побочные эффекты, вызванные экспериментально, имеют различное клиническое значение и не в одинаковой степени важны для безопасности больного. Объединение их в общее понятие «нефротоксичность» без дополнительного разграничения может привести к неадекватным выводам из экспериментальных исследований и дать некорректные оценки в отношении безопасности больного.

Побочные действия на почку на структурном уровне проанализированы и резюмированы Р. J. Morris et al. [15] (табл. 2).

Изменения канальцевой системы, главным образом, связаны с клетками проксимальных отделов канальцев. При этом наиболее часто встречаются изометрические вакуоли. Реже отмечаются наличие телец, представляющих собой гигантские митохондрии, или некроз единичных клеток. Кроме того, может наблюдаться микрокальцификация канальцев. Эти изменения в значительной степени обратимы при снижении доз или полной отмене препарата.

Таблица 1

Влияние циклоsporина на почки

Изменения канальцев		Изменения сосудов	
Дисфункция канальцев	Тубулопатия (проксимальные отделы канальцев)	Дисфункция сосудов	Васкулопатия афферентной артериолы
Обратима	Обратима	Обратима	Редко и необратима

Таблица 2

Структурные изменения почек

Тубулопатия (проксимальные канальцы)	Васкулопатия (афферентные артериолы)
Изометрические вакуоли, гигантские митохондрии, некротические клетки, являющиеся кальцификацией	Эндотелиальные нарушения, повреждение мышечной стенки, окклюзия артерий, облитерация сосудов
	Гломерулярный склероз, локальная ишемия, атрофия канальцев, полосовидный интерстициальный фиброз
В основном обратимо	В основном необратимо

Таблица 3

Функциональные изменения

Дисфункция канальцев	Дисфункция сосудов
Снижение реабсорбции ионов Mg и секреции ионов K ⁺ и H ⁺ , снижение выделения мочевой кислоты	Вазоконстрикция, снижение перфузии почки и скорости клубочковой фильтрации
Снижение Mg в сыворотке, повышение K ⁺ и H ⁺ в плазме крови, повышение мочевой кислоты в сыворотке крови	Повышение креатинина и мочевины сыворотки крови
Полная обратимость	Полная обратимость

Сосудистые проблемы связаны с афферентными артериолами. Повреждение эндотелиальных и гладкомышечных клеток может приводить к окклюзии и облитерации артериол. За этим следует коллапс и, в конечном счете, склероз соответствующего клубочка, в результате чего развивается местная ишемия ткани. Следствием последней может быть также атрофия канальца и интерстициальный фиброз, таким образом, указанные эффекты могут представлять собой ответ ткани на местную ишемию. Это наиболее серьезные побочные эффекты циклоспорина, поскольку они носят постоянный характер и необратимы.

Резюме о побочных эффектах на почки, связанных с функциональными нарушениями, сделал Дж. Мейсон с соавт. в 1994 году [13] (табл. 3).

Функциональные изменения канальцев включают, главным образом, снижение реабсорбции ионов магния. Механизм этого явления остается неясным. Отмечается снижение выделения ионов калия и водорода, а иногда также снижение выделения мочевой кислоты. Указанные канальцевые эффекты приводят к характерным изменениям химического состава плазмы крови, включая снижение концентрации магния и бикарбоната и небольшое увеличение концентрации калия и мочевой кислоты. Все эти явления обратимы и проходят после отмены или снижения дозы препарата.

Васкулопатический эффект циклоспорина проявляется наиболее заметно вазоконстрикцией, не ограничивающейся почечными сосудами, но и вызывающей повышение тонуса сосудистой стенки на системном уровне, что может приводить к гипертонии.

Большое количество данных указывает на то, что повреждение сосудов циклоспорином возникает исходно в афферентных артериолах [18]. Полагают, что циклоспорин, вероятнее всего, прямо воздействует на эндотелиальные клетки и это сопровождается спазмом

афферентных артериол с дальнейшим нарастающим структурным повреждением их стенок. Следствием как функциональных, так и структурных компонентов этого эффекта является сужение просвета сосудов. Это, в свою очередь, приводит к одному из трех состояний в расположенном «ниже по течению» кровеносном русле гломерул: некоторые из них подвергаются ишемическому коллапсу, в других развивается склероз, третьи выглядят нормально [18, 19]. Увеличение предгломерулярного афферентного сопротивления снижает фильтрационное давление в клубочках, и в результате снижается скорость клубочковой фильтрации [19, 20]. Насколько мы знаем, только этот функциональный вазоспастический компонент индуцированного циклоспорином повреждения почек является потенциально обратимым. Потеря фильтрационной площади, обусловленная коллапсом гломерул или их облитерацией за счет склерозирования, вызывает дальнейшее снижение скорости клубочковой фильтрации. Этот компонент повреждения безусловно является необратимым. Судя по атрофии соответствующего канальца и фиброзу окружающего интерстиция, не только клубочок, но и весь связанный с ним нефрон подвергается абляции [18–20].

Р.А. Keown при изучении хронической нефропатии, связанной с лечением циклоспорином, выяснил, что она проявляется в виде маловыраженной азотемии (что отражает пониженную клубочковую фильтрацию), а также в форме артериальной гипертензии. Уровень азотемии остается относительно постоянным в течение длительного времени, создавая впечатление, что нефропатия не прогрессирует. Однако серийные биоптаты почек при этом показывают нарастающее облитерирование кортикальных микрососудов (артериол и гломерулярных капилляров) [11]. Морфологическое исследование показывает, что немногочисленные остающиеся гломерулы, вероятно, подвергаются гипертрофии. Гипертрофированные гломерулы обеспечивают компенсацию прогрессирующей потери поврежденных клубочков. После того как доля поврежденных гломерул начинает превышать определенный порог, показатель клубочковой фильтрации, измеренной обычно применяемыми в клинике методами, начинает снижаться. Только на этой поздней, декомпенсированной стадии нефропатии азотемия начинает нарастать вплоть до развития терминальной почечной недостаточности.

Даже при наличии развившегося структурного повреждения почки именно функциональные изменения сосудов, проявляющиеся вазоконстрикцией, ответственны за дисфункцию почки в ходе лечения циклоспорином. Лишь в случаях тяжелейшего структурного повреждения за снижение почечных функций отвечает потеря функционирующих гломерул. Поскольку довольно ясно, что изменения в структуре и функции сосудов почки являются наиболее значительными побочными эффектами циклоспорина, важно выяснить механизмы, лежащие в их основе. Так как степень вазоконстрикции в почке у человека обладает прогностической ценностью в отношении развития сосудистых и интерстициальных нарушений, изучение механизма вазоконстрикции у животных может прояснить механизм, ведущий к повреждению сосудов у человека.

В одной из гипотез, предложенной В.Д. Kahan для объяснения вазоконстрикции вследствие действия

циклоспорина, ведущая роль была отведена увеличению продукции тромбоксана и снижению продукции простаглицлина. Это предположение было основано на наблюдении, что выделение тромбоксана повышено, а выделение простаглицлина снижено в моче крыс, получающих циклоспорин [9]. Однако другие исследования показали (Kremer S.G., 1988), что функция почек снижается после пяти дней введения циклоспорина в различных дозах, тогда как выделение тромбоксана и простаглицлина в этот период остается без изменений [12]. Через десять дней лечения выделение тромбоксана действительно возрастает, однако одновременно увеличивается и выделение простаглицлина. Таким образом, повышенная продукция тромбоксана или сниженная продукция простаглицлина вряд ли вызывают раннюю дисфункцию почек, хотя они и могут оказать влияние на развитие поздних нарушений.

В качестве еще одного механизма (Cooper P), возможно участвующего в развитии вазоконстрикции, рассматривается увеличение уровня внутриклеточного кальция под влиянием циклоспорина в ответ на стимуляцию веществами, вызывающими вазоконстрикцию. Так, в гладкомышечных клетках пик кальция в ответ на стимуляцию ангиотензином или вазопрессинном резко увеличивается в присутствии циклоспорина [5]. Эти сократимые клетки могут, таким образом, становиться гиперактивными в присутствии циклоспорина и сокращаться в большей степени в ответ на любое стимулирование, вызываемое тем или иным вазоконстриктором.

Дополнительный механизм (Kaskel F.J.), который, возможно, стимулирует вазоконстрикцию, – это снижение объема плазмы, наблюдаемое у животных, получающих циклоспорин. У крыс объем плазмы уменьшается примерно на 20% после нескольких недель применения циклоспорина по сравнению с контролем. Методами с введением радиоактивного альбумина было установлено, что исчезновение альбумина из кровотока происходит гораздо быстрее у животных, получающих циклоспорин, по сравнению с контрольными животными. Поэтому создается впечатление, что эндотелий становится проницаемым для альбумина, что сопровождается снижением объема плазмы. Вазоконстрикцию в этом случае можно отчасти объяснить физиологически адекватным ответом, нацеленным на то, чтобы компенсировать уменьшение объема плазмы [10].

Наконец, еще один механизм (Muller-Schweinitzer), вызывающий вазоконстрикцию, может состоять в активации ренина в почке. Показано, что сужение почечных артерий свиньи в ответ на ангиотензин-1 или ангиотензин-2 возникает независимо от присутствия или отсутствия циклоспорина. Однако вазоконстрикторная реакция на ангиотензиноген, то есть субстрат ренина, является значительно более мощной в присутствии циклоспорина, чем в его отсутствии. Поскольку ответ на ангиотензин-1 или ангиотензин-2 не меняется, повышенная реакция на субстрат ренина позволяет думать об активации ренина и повышенном образовании ангиотензина-1 и ангиотензина-2. Этот механизм местной внутрипочечной активации ренина и повышенной продукции ангиотензиногена в стенке сосуда может объяснять преобладание вазоконстрикции в богатых ренином сосудах почки [16].

Итак, циклоспорин оказывает множественное

действие на почку. В его эффекте присутствуют компоненты, воздействующие как на канальцы, так и на сосудистое звено, вызывающие как функциональные, так и структурные повреждения. Известно, что побочные эффекты циклоспорина обусловлены вызываемой им блокадой кальцинеина, то есть неизбежно сопряжены с его иммунодепрессивным действием. За последние несколько лет появились другие препараты, не обладающие нефротоксичностью. К таким препаратам относится СеллСепт (ММФ). Не будучи нефротоксичным, СеллСепт в то же время сопоставим по мощности иммуносупрессивного действия с циклоспоринном.

ММФ – ингибитор пролиферации Т- и В-лимфоцитов, который оказывает более сильное иммуносупрессивное действие, чем азатиоприн, при сходном с последним уровне токсичности. Хотя ММФ существенно снижает частоту острого отторжения, оценить его влияние на отдаленное выживание трансплантата труднее. Несколько клинических исследований других новых препаратов (рапамицина, блокаторов рецепторов интерлейкина-2) также выявили достоверное уменьшение частоты острого отторжения аллотрансплантата почки. Однако до настоящего времени не удавалось продемонстрировать статистически достоверное улучшение отдаленных результатов в условиях их применения. Вероятно, невозможность выявить такое преимущество вызвана небольшим числом пациентов и недостаточными сроками наблюдения.

Помимо доказанного положительного влияния ММФ на острое отторжение, экспериментальные и клинические исследования позволяют предполагать, что он имеет дополнительные преимущества, которые могут сглаживать течение хронической нефропатии трансплантата.

Эффективность и безопасность этого препарата в комбинации с малыми дозами циклоспорина и кортикостероидами была изучена в ряде клинических исследований. В частности, анализ Европейского клинического исследования по применению ММФ для профилактики острого отторжения [17] продемонстрировал, хотя и статистически недостоверную, тенденцию к улучшению трехлетней выживаемости больных, получавших ММФ в дозе 2–3 г/сут (81,2 и 84,8% соответственно), по сравнению с теми, кто получал плацебо (78%, $p=0,12$). При проведении последующего анализа процента гибели трансплантатов через 3 года (исключая случаи смерти самих пациентов) был выявлен благоприятный эффект ММФ (13,2% в группе ММФ в дозе 2 грамма в сутки и 22% в группе плацебо, $p=0,03$).

Проведенный в США на популяции в 66 774 больных анализ отдаленной выживаемости трансплантата (с исключением случаев смерти пациентов) показал, что при лечении ММФ 4-летнее выживание трансплантатов было достоверно лучше, чем при лечении азатиоприном (85,6 и 81,9% соответственно, $p < 0,0001$). Анализ выживания пациентов, переживших первые 6 месяцев после трансплантации, продемонстрировал лучшее 4-летнее выживание при лечении ММФ по сравнению с таковым при лечении азатиоприном (91,4 и 89,8%, $p=0,002$) [21].

Мировой опыт снижения дозы циклоспорина на фоне назначения ММФ в настоящее время невелик. В доступной нам литературе мы нашли небольшое коли-

чество публикаций на эту тему. В каждой из работ отмена циклоспорина производилась у небольшого числа пациентов – от 12 до 70. Общее количество больных – 156. Ниже приводится краткое описание этих работ.

Schrama et al. (2000) проанализировали группу из 17 больных со сниженной функцией почки (в сроки не менее 6 месяцев после трансплантации) [23]. После начала приема ММФ в дозе по 1 г 2 раза в сутки дозу циклоспорина снижали от стандартной до низкой (медиана минимальных концентраций соответственно 130 и 45 мкг/л) с последующей полной отменой. Терапия преднизолоном продолжалась (7,5 мг/сут).

На этапе снижения дозы циклоспорина у одного пациента развилась диарея, потребовавшая отмены ММФ и возвращения прежней дозы циклоспорина. У другого пациента также на этапе снижения дозы циклоспорина развилось острое отторжение, купированное стероидами. Прием ММФ был прекращен и доза циклоспорина возвращена к исходной, после чего функция почки восстановилась.

Полная отмена циклоспорина была произведена у 15 больных и сопровождалась снижением среднесуточного систолического АД с 152 ± 13 до 145 ± 13 ($p < 0,01$), диастолического АД с 93 ± 9 до 89 ± 12 ($p < 0,05$), повышением скорости клубочковой фильтрации с $46,6 \pm 8,8$ до $58 \pm 10,5$ ($p < 0,01$). Наблюдение за больными продолжалось в течение трех лет. Двое больных прекратили прием ММФ через год после полной отмены циклоспорина, один – из-за развития саркомы Капоши, другой – из-за рецидивирующих инфекций.

Было отмечено, что отмена циклоспорина не привела к отрицательным последствиям, более того, постепенная замена циклоспорина на ММФ оказалась безопасной и в большинстве случаев эффективной. Она положительно влияла на артериальное давление, клубочковую гемодинамику и липидный профиль. Было отмечено также снижение частоты сердечно-сосудистых заболеваний.

Houde и et al. в 2000 году описали результаты лечения 17 взрослых пациентов, перенесших трансплантацию почки. Во всех этих случаях иммуносупрессия, включавшая циклоспорин А и преднизолон, была изменена на сочетание ММФ и преднизолона, что было обусловлено выявлением при биопсии трансплантатов признаков нефротоксического действия циклоспорина в виде атрофии канальцев и гиалиноза артериол. После замены циклоспорина на ММФ у всех пациентов уровень креатинина в сыворотке снизился в среднем на $26 \pm 17\%$. Период наблюдения за пациентами составил 20 ± 8 месяцев после отмены циклоспорина. В течение этого периода сохранялось указанное выше снижение креатинина и не было эпизодов острого отторжения. Это исследование показывает, что ММФ и преднизолон могут быть использованы как эффективная альтернативная схема иммуносупрессии у пациентов после трансплантации почки, у которых циклоспорин оказывает нефротоксический эффект [8].

Aleksic et al. (2000) также продемонстрировали эффективность частичной замены циклоспорина на ММФ. Двенадцати больным, перенесшим трансплантацию почки и получавшим схему иммуносупрессии, основанную на циклоспорине (плюс азатиоприн и/или стероиды) и имевшим средний уровень креатинина плазмы 2,5

мг% в сроки от 211–1813 дней, начали терапию ММФ в суточной дозе 2 грамма в сутки. Прием азатиоприна прекращали, а дозу циклоспорина медленно снижали до получения минимальной концентрации 70–120 мкг/л. Проводили мониторинг клиренса креатинина, уровня креатинина, азота мочевины и мочевой кислоты крови. В результате была отмечена положительная динамика уровня креатинина, который снизился с $2,5 \pm 0,8$ до $1,9 \pm 0,6$ мг/дл ($p = 0,04$).

Эти авторы в сроки до 1 года после перехода на ММФ наблюдали один случай отторжения степени 1b, который купировали увеличением пероральной дозы стероидов. Еще один пациент, давший согласие на участие в исследовании, был исключен из-за побочных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта, однако в то же самое время у него развился стероидный психоз. Авторы отмечают, что случаев цитомегаловирусной инфекции в этой группе больных не было [4].

Итак, исследования у реципиентов почечных трансплантатов, получающих лечение ММФ, продемонстрировали положительные результаты полной или частичной отмены циклоспорина в виде улучшения функции трансплантированной почки.

Cristopher R.K. Dudley [6] утверждает, что характерным признаком поздней дисфункции трансплантата является постоянно прогрессирующе увеличивающийся креатинин сыворотки крови. Отмена нефротоксичных ингибиторов кальцинейрина, таких, как циклоспорин, способна стабилизировать или улучшить функцию трансплантата. Целью специального рандомизированного мультицентрового контролируемого исследования было оценить эффект добавления ММФ к иммуносупрессивному режиму после отмены циклоспорина у пациентов с хронической трансплантационной нефропатией, подтвержденной морфологически. 143 пациента были включены в исследование и разделены на группы с постепенной отменой циклоспорина ($n = 73$) или продолжающих терапию циклоспорином ($n = 70$). В течение полутора лет наблюдения в группе пациентов, получавших ММФ, у 58% больных функция почек стабилизировалась или улучшилась по сравнению с 28% в группе пациентов, получавших циклоспорин ($p = 0,002$). В группе пациентов, получавших циклоспорин, продолжал расти уровень креатинина крови, в то время как у пациентов, получавших ММФ, он снизился. У двух больных в группе циклоспорина и у одного в группе ММФ развился эпизод острого отторжения. Два случая гибели трансплантата зарегистрированы только в группе циклоспорина, три летальных исхода были в группе ММФ (сепсис, печеночная недостаточность, инфаркт миокарда). Таким образом, замена циклоспорина на ММФ у пациентов с возрастающим уровнем креатинина после трансплантации безопасна и существенно тормозит дальнейшее ухудшение функции почек.

P. Schnuelle et al. [22] опубликовали результаты открытого рандомизированного контролируемого исследования, проведенного в Германии. Было показано, что длительное применение циклоспорина ассоциируется с различными побочными эффектами, такими, как артериальная гипертензия, гиперлипидемия, нефротоксичность, что может обуславливать развитие хронической трансплантационной нефропатии и рост сердечно-сосудистой смертности. Для ответа на вопрос

о соотношении риска токсичности длительной иммуносупрессии и развития ранних кризов отторжения в исследовании сравниваются режимы поддерживающей терапии ММФ и стероидами без циклоспорина и комбинации циклоспорина с кортикостероидами после ранней конверсии с трехкомпонентной схемой: циклоспорин, ММФ и КС. 84 пациента со стабильной функцией трансплантата, получавших ММФ, КС и циклоспорин, распределялись на 2 группы с отменой циклоспорина (n = 44) или с отменой ММФ (n = 40) спустя 3 месяца после трансплантации. Конечная точка исследования – состояние функции почек через год. Другими параметрами эффективности были выбраны выживание пациента и трансплантата, частота раннего острого отторжения, артериальное давление, уровень липидов в сыворотке крови.

В начале исследования характеристика групп была сходной по демографическим показателям, состоянию функции почек, дозы циклоспорина, уровню артериального давления и объему сопутствующей терапии. К концу исследования клиренс-показатели клубочковой фильтрации в группе ММФ значительно улучшились (71,7 vs 60, 9 мл/мин и 73,2 vs 61,9 мл/мин соответственно). Перевод на терапию ММФ сопровождался снижением систолического и диастолического артериального давления (128/76 vs 139/82 мм рт. ст.) и более благоприятным липидным профилем. Не отмечено различий в выживании трансплантата (97,7 vs 100%) и пациентов (100%). Ранние эпизоды острого отторжения отмечались чаще после полной отмены циклоспорина, но различие было статистически недостоверным.

Кроме плановой отмены циклоспорина, в литературе встречаются описания случаев, когда отмена CsA была произведена в связи с отсутствием препарата в отдаленные сроки после операции и сопровождалась длительным хорошим выживанием трансплантата [3].

Таким образом, накопленные к настоящему времени данные позволяют считать, что ММФ занял прочное место в арсенале современной иммуносупрессии при трансплантации органов, более того, изменение схемы иммуносупрессии с постепенной отменой циклоспорина позволило улучшить отдаленное выживание почечного аллотрансплантата.

Наш первый опыт отмены циклоспорина на фоне назначения ММФ или рапамицина был опубликован ранее [1, 2]. Настоящая работа посвящена дальнейшему изучению эффективности и безопасности отмены циклоспорина на фоне назначения ММФ или рапамицина.

Материалы и методы

У 31 реципиента почечного аллотрансплантата (18 мужчин и 13 женщин) в возрасте от 6 до 58 лет (30 ± 17) было осуществлено постепенное снижение дозы циклоспорина ниже терапевтического диапазона. У 23 пациентов циклоспорин был отменен полностью, и продолжительность наблюдения после отмены циклоспорина составила от 56 до 638 дней (284 ± 153).

Срок после трансплантации у больных к началу снижения дозы циклоспорина колебался от 6 до 83 месяцев (18 ± 24). Всем больным перед началом отмены циклоспорина выполнялась пункционная биопсия трансплантата (далее по тексту «исходная биопсия»).

Результаты этих биопсий сведены в табл. 4.

Под циклоспорин-ассоциированными изменениями понимались артериологипертензия, артериосклероз, полосовидный интерстициальный фиброз, а также острая циклоспориновая нефротоксичность. Эти изменения были доминирующими и выявлены при изучении биоптатов 9 пациентов.

Семи больным отмена циклоспорина проводилась с целью профилактики развития хронической трансплантационной нефропатии (ХТН), при исходной биопсии патологии у них не выявлено. У восьми больных к моменту принятия решения о конверсии уже имелась хроническая нефропатия. У 6 больных она была в 1-й стадии, в том числе у одного больного в сочетании с острым отторжением 1b и у другого – с острым отторжением 1a (в обоих случаях острое отторжение было субклиническим). У 1 больного диагностирована 2-я стадия нефропатии трансплантата. У одного пациента имелись отчетливые признаки ХТН, но их выраженность не достигала 1-й степени. У одного больного при исходной биопсии было выявлено субклиническое острое отторжение 1a, у 6 пациентов – пограничные изменения. Еще у одного больного единственной патологией при исходной биопсии был склероз артерий (cv1).

При анализе табл. 1 обращает на себя внимание увеличение срока после трансплантации при ХТН и при циклоспорин-ассоциированных изменениях, что отражает роль длительного действия циклоспорина в патогенезе этих осложнений.

Семнадцать пациентов на момент принятия решения уже получали ММФ, и снижение дозы циклоспорина проводилось поэтапно, с тем чтобы полностью отменить препарат за несколько месяцев. У 12 больных снижению дозы циклоспорина предшествовало постепенное введение ММФ. Снижение дозы циклоспорина начиналось после того, когда была установлена хорошая переносимость ММФ. Двум пациентам отмена циклоспорина проводилась на фоне назначения рапамицина.

Начальная доза ММФ у взрослых составляла 2 грамма в сутки, у детей – 1200 мг/м² в сутки. В дальнейшем

Таблица 4

Результаты исходных биопсий (Banff-97)

Морфологический диагноз	Количество больных	Срок после трансплантации, дни			
		min	max	M	m
Норма	7	186	409	335	78
Пограничные изменения	6	39	396	209	155
CAN 1	4	184	1179	561	476
CsA-ассоциированные изменения	9	51	3278	626	1003
AR 1a	1	397			
AR 1b, CAN 1	1	878			
CAN 0-1	1	404			
CAN 2	1	1163			
CAN 1, AR 1a	1	373			

Примечание. AR – острое отторжение (acute rejection); CAN – хроническая трансплантационная нефропатия (chronic allograft nephropathy); CsA – циклоспорин A; M – среднее арифметическое, m – стандартная ошибка средней.

доза препарата корректировалась в зависимости от побочных эффектов. Рапамицин назначался в дозе 6 мг в сутки в первый день, затем 2 мг в сутки ежедневно. Далее доза подбиралась таким образом, чтобы получать концентрацию препарата в крови от 4 до 12 нг/мл при комбинации с циклоспорином и 12–20 нг/мл после отмены циклоспорина.

Результаты и обсуждение

У 23 пациентов циклоспорин был отменен полностью. Срок наблюдения за пациентами после отмены циклоспорина находился в диапазоне от 56 до 638 дней (284 ± 153). Один трансплантат был потерян через 6 месяцев после отмены циклоспорина вследствие прогрессирования ХТН. У этой пациентки исходный диагноз – поликистоз почек. В течение года перед трансплантацией произошел тромбоз пяти последовательно сформированных артериовенозных фистул. В течение 10 месяцев после трансплантации имела место хорошая функция пересаженной почки: креатинин крови $1,0 \pm 0,2$ мг%, клубочковая фильтрация 104 ± 23 мл/мин, протеинурия 61 ± 15 мг/сут. Через 12 месяцев после трансплантации выявилось снижение функции трансплантата: креатинин крови повысился до 2,6 мг%, клубочковая фильтрация снизилась до 42 мл/мин. Протеинурия составляла 99 мг/сут. При пункционной биопсии – острое отторжение 1a + ХТН 1-й степени (t2, v0, i1, mm < 1, ah1, ci1, g0, ct2, cg0, cv1). Иммуносупрессия в это время включала CsA и стероиды. Пациентке был назначен ММФ, и в течение 2 месяцев отменен циклоспорин. Дисфункция трансплантата нарастала: через 2 месяца после отмены циклоспорина креатинин крови 4,2 мг%, клубочковая фильтрация 23 мл/мин, протеинурия 360 мг/сут. При пункционной биопсии, выполненной в этот момент, признаков острого отторжения не выявлено, констатировано увеличение степени ХТН (t0, v0, i2, mm1, ah1, ci3, g0, ct3, cg0, cv < 1). Нарастание степени атрофии канальцев заставило предположить наличие гидронефроза, однако при УЗИ признаков расширения полостной системы трансплантата обнаружено не было. Единственная аномалия, выявленная при УЗИ, – уменьшение количества сосудов в трансплантате при удовлетворительных спектральных характеристиках кровотока.

У 4 пациентов после отмены циклоспорина было диагностировано острое отторжение. Ниже приводится описание пациентов с острым отторжением после конверсии.

У одного из них острое отторжение развилось в течение месяца после отмены циклоспорина и проявилось себя повышением креатинина на 20% от базового уровня. Диагноз был подтвержден морфологически (острое отторжение 2b). Отторжение было купировано назначением прежней дозы циклоспорина в течение 2 месяцев, что также было подтверждено морфологически. В последствии (через 1,5 года) циклоспорин у этого пациента был отменен повторно, и при наблюдении в течение последующего года у него отмечается стабильная функция трансплантата: креатинин крови $1,9 \pm 0,24$ мг%, клубочковая фильтрация 51 ± 13 мл/мин, протеинурия 159 ± 68 мг/сут.

У другого пациента отмена циклоспорина была прове-

дена в ранние сроки после трансплантации (20-е сутки) в связи с острой нейро- и нефротоксичностью. Острое отторжение диагностировано на 41-е сутки на основании двукратного роста креатинина крови и подтверждено морфологически (1b). К терапии был подключен рапамицин, однако улучшения функции трансплантата не произошло и при контрольной биопсии на 66-е сутки уровень отторжения остался прежним (1b). Была проведена пульс-терапия метилпреднизолоном, что привело к полному восстановлению функции трансплантата. В дальнейшем в течение 8 месяцев этот пациент получал трехкомпонентную иммуносупрессию (ММФ + рапамицин + стероиды), затем был отменен преднизолон. Функция трансплантата в течение месяца после отмены стероидов остается стабильно удовлетворительной: креатинин крови $0,6 \pm 0,1$ мг%, клубочковая фильтрация 141 ± 23 мл/мин, протеинурия отсутствует.

У третьей пациентки острое отторжение развилось через 6 месяцев после отмены циклоспорина и спустя 2 месяца после отмены стероидов и снижения дозы ММФ до 750 мг/сут. Столь значительное снижение иммуносупрессии было связано с рецидивирующей герпетической и HCV-инфекцией. Отторжение проявляло себя двукратным ростом креатинина крови и было полностью подавлено увеличением дозы ММФ до 2 грамм в сутки и назначением преднизолона в дозе 1,5 таблетки в сутки. В настоящее время (6 месяцев после эпизода отторжения, 3 года после трансплантации) функция трансплантата удовлетворительная: креатинин крови $0,8 \pm 0,1$ мг%, клубочковая фильтрация 91 ± 18 мл/мин, протеинурия отсутствует.

У четвертой пациентки отторжение развилось через год после отмены циклоспорина и было спровоцировано несанкционированной отменой стероидов. Отторжение проявило себя ростом креатинина крови с 0,9 до 2,3 мг% и было подтверждено морфологически (1a). После пульс-терапии креатинин крови вернулся к исходному уровню. Впоследствии этой пациентке ММФ был отменен и вновь назначен циклоспорин по двум причинам: в связи с планируемой беременностью и в связи с нашим желанием иметь возможность контролировать прием медикаментов этой молодой женщиной (возможность определения концентрации).

Еще у двух пациентов в разные сроки после отмены циклоспорина при контрольной биопсии было обнаружено острое отторжение, не сопровождавшееся ухудшением функции трансплантата. У одной пациентки (субклиническое отторжение обнаружено через месяц после отмены циклоспорина) доза ММФ была увеличена до 2,5 грамма в сутки, у другой пациентки (субклиническое отторжение диагностировано через 10 месяцев после отмены циклоспорина) базовая иммуносупрессия была изменена и исходная (ММФ + рапамицин + стероиды) заменена на CsA + ММФ + стероиды. Возврат циклоспорина этой пациентке был мотивирован высоким уровнем сенсибилизации: уровень предсуществующих антител в течение 5 лет перед трансплантацией колебался от 90 до 100%.

Эффективность наших изменений иммуносупрессии оценивалась по сопоставлению у больных таких параметров, как креатинин и мочевины крови, клубочковая фильтрация, протеинурия, ультрасонография трансплантата с доплерометрией внутривисцерального

кровотока, артериальная гипертензия, многократно зафиксированных до начала снижения дозы циклоsporина, со значениями этих показателей после того, когда доза была снижена более чем на 50%, а также после полной отмены препарата. Эти сведения приведены в табл. 5. Статистическая обработка проводилась по методу Стьюдента.

Как видно из приведенных данных, обнаружены определенные положительные изменения. Причем год назад, когда мы анализировали наш первый опыт по снижению дозы циклоsporина на фоне назначения ММФ, статистически достоверным было только увеличение скорости клубочковой фильтрации и снижение артериального давления [18]. Теперь, с увеличением как продолжительности наблюдения, так и числа больных, анализировалась статистическая достоверность различий после более чем двукратного снижения циклоsporина и после полной его отмены. Обнаружено уменьшение уровня мочевины крови, достоверное как после двукратного снижения циклоsporина, так и после его отмены. Клубочковая фильтрация существенно не изменилась, повысившись достоверно только после двукратного снижения циклоsporина, но далее точно так же после двукратного снижения циклоsporина отмечено хотя и небольшое, но достоверное снижение индекса резистивности на почечной артерии. Как и при первом анализе, обнаружено значительное снижение артериального давления. Недостоверным было только снижение диастолического АД, определенного в домашних условиях, в результате двукратного снижения дозы CsA. Не изменилась значимо также потребность в гипотензивных препаратах после полной отмены CsA.

Заключение

Постепенная отмена циклоsporина на фоне назначения СеллСепта позволяет улучшить функцию трансплантата и снизить артериальное давление у пациента. Снижение артериального давления позволяет рассчитывать на значительное улучшение отдаленного выживания трансплантатов, поскольку известно, какую роль играет артериальная гипертензия в патогенезе хронической трансплантационной нефропатии. Кроме того, снижение артериального давления позволяет рассчитывать на снижение частоты сердечно-сосудистых заболеваний – основной причины смерти больных с функционирующим трансплантатом.

Наш первый опыт, а также данные литературы свидетельствуют об известной безопасности такого маневра при условии тщательного наблюдения за больными. Мы полагаем, что при этом потери трансплантатов как у нас, так и у других авторов остаются на приемлемом уровне. Более того, складывается впечатление о том, что без конверсии уровень выживания трансплантатов ниже. При развитии острого отторжения после отмены циклоsporина оно легко подвергается обратному развитию.

Литература

1. Каабак М.М., Самсонов Д.В., Бабенко Н.Н., Шереметьева Г.Ф., Морозова М.М., Куракина Ж.И., Чепрасова Т.Ю. Рациональное использование рапамицина (сиролимуса) в современной многокомпонентной иммуносупрессии при трансплантации почки. *Нефрология и диализ* 2003; 5; 4: 379–387.
2. Каабак М.М., Куракина Ж.И. Частичная или полная отмена циклоsporина у пациентов после трансплантации почки на фоне

Таблица 5

Динамика клинико-функциональных и фармакокинетических параметров после снижения дозы или полной отмены циклоsporина

	Доза циклоsporина 100% (M ± m)	Доза циклоsporина <50% (M ± m)	p ¹	Доза циклоsporина 0	p ²
Число пациентов	31	31		23	
Срок после трансплантации (дни)	553 ± 706	940 ± 977	<0,05	1064 ± 945	<0,05
Доза ММФ (мг/сут)	1224 ± 785	1722 ± 454	<0,05	1864 ± 408	<0,05
Доза CsA (мг/сут)	228 ± 98	102 ± 54	<0,05	0	<0,05
Концентрация циклоsporина А	T ₀ (нг/мл)	135 ± 51	<0,05	0	<0,05
	T ₁ (нг/мл)	565 ± 232	<0,05	0	<0,05
	T ₂ (нг/мл)	543 ± 128	<0,05	0	<0,05
	AUC (нг/мл/ч)	3867 ± 1064	<0,05	0	<0,05
Стероиды (таблетки)	2,9 ± 1,6	2,5 ± 1,5	<0,05	2,3 ± 1,9	Ns
Мочевина крови (мг%)	52 ± 21	46 ± 16	<0,05	37 ± 12	<0,05
Креатинин крови (мг%)	1,6 ± 0,8	1,5 ± 0,6	Ns	1,3 ± 0,4	Ns
Клубочковая фильтрация (мл/мин)	60 ± 23	71 ± 28	<0,05	68 ± 21	Ns
Толщина почки	5,07 ± 0,67	4,9 ± 0,5	Ns	5,07 ± 1,4	Ns
Толщина коры	0,68 ± 0,15	0,73 ± 0,15	Ns	0,73 ± 0,12	Ns
RI, междольные артерии	0,71 ± 0,13	0,72 ± 0,14	Ns	0,7 ± 0,14	Ns
RI, дуговые артерии	0,71 ± 0,13	0,71 ± 0,14	Ns	0,71 ± 0,13	Ns
RI, почечная артерия	0,77 ± 0,11	0,75 ± 0,12	<0,05	0,76 ± 0,12	Ns
Протеинурия (мг/сут)	199 ± 195	279 ± 366	Ns	172 ± 211	Ns
Систолическое АД дома	131 ± 15	125 ± 17	<0,05	117 ± 10	<0,05
Диастолическое АД дома	82 ± 10	78 ± 9	Ns	72 ± 7	<0,05
Систолическое АД на приеме	128 ± 12	122 ± 14	<0,05	117 ± 11	<0,05
Диастолическое АД на приеме	79 ± 9	75 ± 9	<0,05	72 ± 7	<0,05
Число гипотензивных препаратов	1,7 ± 1,0	1,5 ± 1,0	<0,05	1,3 ± 1,0	Ns

Примечание. Ns – статистически недостоверно; p¹ – «Доза циклоsporина 100%» против «Доза циклоsporина <50%»; p² – «Доза циклоsporина <50%» против «Доза циклоsporина 0»; RI – индекс резистивности.

назначения ММФ. Нефрология и диализ 2002; 4; 3: 191–195.

3. Щербак Е.О., Прокопенко Е.И., Ватазин А.В., Полякова Г.А., Пасов С.А., Будникова Н.Е., Гулимова С.Ю. Пieloneфрит нефункционирующего почечного аллотрансплантата, потребовавший выполнения трансплантатэктомии через 23 года после пересадки почки. Нефрология и диализ 2003; 5; 4: 401–404.

4. Aleksic I., Baryalei M., Pieske B., Scorn B., Strauch J., Sorbu H., Dalibau H. The amelioration of a deteriorated function of allografted kidneys in patients receiving Mycophenolate Mofetil and small doses of Sandimmune. Transplantation 2000; 70: 1586–1590.

5. Cooper P., Mason J., Donatsch P. et al. Calcium antagonist therapy prevents chronic cyclosporine nephrotoxicity after renal transplantation: a prospective study. Kidney Int 1990; 37: 595.

6. Dudley Christopher R.K. The MMF «creeping creatinine» study group. MMF substitution for CsA is effective and safe treatment of chronic allograft dysfunction; results of a multi-center randomized controlled study. Am J Transplant April, 2002; 2; 1 S3: 148, abs 41.

7. English J., Pilepich M.V., Sicard G.A. The effect of cyclosporine on warm ischemic kidneys in rats. Transplantation 1987; 44: 135–141.

8. Houde L., Isenring P., Boucher D., Noel R., Lachance J.-G. Mycophenolate Mofetil – alternative to cyclosporine A for long term immunosuppression in kidney transplantation. Transplantation 2000; 70: 1251–1253.

9. Kaban B.D. Immunosuppressive therapy with cyclosporine for renal transplantation. Circulation 1987; 75 (1): 40.

10. Kaskel F.J., Devarajan P., Arbeit L.A., Moore L.C. Effects of cyclosporine on renal hemodynamics and autoregulation in rats. Transplant 1988; Proc 20 (3 Suppl. 3): 603–696.

11. Keown P.A., Stiller C.R., Wallace A.C. In: Williams G.M., Burdick J.F., Solez K. (eds): Daily renal hypoperfusion induced by cyclosporine in patients with renal transplantation. New York Marcel Dekker: Kidney Transplant Rejection 1986.

12. Kremer S.G., Margolis B., Goldberg H. et al. Cyclosporine A – a phase I clinical trial and pilot rescue study. Kidney Int 1988; 33: 361.

13. Mayson J., Thiel G., Spichtin H.P. et al. The year in review. Transplantation 1994; 15: 2821.

14. Moran M., Mozes M.F., Maddux M.S. et al. Pharmacokinetic strategies for cyclosporine therapy in organ transplantation. N Engl J Med 1990; 322 (17): 1183.

15. Morris P.J., Chapman J.R., Allen R.D. et al. Immunological and non immunological factors with Neoral in renal transplant recipients: an interim report. Lancet 1989; 1: 586.

16. Muller-Schweinitzer E., Mason J., Olea Baza I. Mechanisms of cyclosporine-induced hypertension. Kidney Int 1990; 37: 598.

17. Mycophenolate Mofetil in renal transplantation: 3-year results from the placebo-controlled trial. European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group. Transplantation 1999; 68: 391.

18. Myers B.D., Newton L., Boskos C. et al. Studies on morphological outcome of cyclosporine-associated arteriolopathy after discontinuation of cyclosporine in renal allografts. Transplantation 1988; 46: 694.

19. Myers B.D., Sibley R., Newton L. et al. Cyclosporine A treatment and

evaluation of glomerular filtration rate in patients with a transplanted kidney. Kidney Int 1988; 33: 590.

20. Myers B.D. The use of cyclosporine in renal recipients. Kidney Int 1986; 30: 964.

21. Ojo A.O., Meier-Kriesche H.U., Hanson J.A., Leichtman A.B., Cibrik D., Magee J.C., Wolfe R.A., Agodoa L.Y., Kaplan B. MMF reduces late renal allograft loss independently of acute rejection. Transplantation 2000; 69: 2405–2409.

22. Schnuelle P. et al. Open randomized trial comparing early withdrawal of either Cyclosporine or Mycophenolate Mofetil in stable renal transplantation recipients initially treated with a triple Drug regimen. J Am Soc Nephrol 2002; 13: 536–543.

23. Schrama Y., Joles J., van Tol A., Boer P., Koomas H., Hen R. Conversion to MMF according with gradual cyclosporine withdrawal in stable kidney graft recipients. Transplantation 2000; 69: 376–383.

24. Xue H., Bukoski R.D., McCarron D.A. et al. Diagnosis of renal transplant rejection in the cyclosporine era. Transplantation 1987; 43: 715.

Комментарий главного редактора

Статья М.М. Каабака, Н.Н. Бабенко и Ж.И. Куракиной «Снижение дозы и отмена циклоспорина у пациентов после трансплантации почки на фоне назначения мифеприлола или рапамицина» печатается в порядке дискуссии, и заключение авторов не совпадает с мнением редакции.

Действительно, проблема нефротоксического эффекта циклоспорина А (ЦиА-нефротоксичности) и его влияния на отдаленные результаты трансплантации почки в настоящее время широко обсуждается в литературе. Не вызывает сомнения, что хроническое нефротоксическое действие этого препарата может быть одной из составляющих хронической трансплантационной нефропатии (ХТН, или CAN, как она обозначена в статье М.М. Каабака и соавт.), то есть патологии, которая весьма существенно сокращает срок «жизни» пересаженной почки.

По общему признанию, однако, ХТН является патологией комплексной природы, и не менее и даже, как полагают, более важную роль в ее патогенезе играют перенесенные кризы отторжения, особенно если они возникают в поздние сроки после трансплантации. Поэтому важнейшим элементом профилактики ХТН является предупреждение кризов отторжения.

Кроме того, срок функции пересаженной почки ограничивается также хроническим отторжением, то есть поражением трансплантата, которое возникает вследствие специфического ответа иммунной системы реципиента на трансплантационные антигены донора. На подавление формирования этой патологии направлена поддерживающая посттрансплантационная иммуносупрессия, базисным компонентом которой на современном этапе развития трансплантологии в большинстве центров является ЦиА.

Высокая иммуносупрессивная эффективность ЦиА, с одной стороны, и опасность хронической ЦиА-нефротоксичности, с другой стороны, определяют необходимость тщательного мониторинга терапии этим препаратом. Именно поэтому в настоящее время широко проводятся разнообразные, в том числе фармакокинетические исследования, направленные на оптимизацию мониторинга ЦиА-терапии. Ряд побочных действий этого препарата, наиболее серьезными из которых являются артериальная гипертония и гиперлипидемия, можно рассматривать как дополнительные аргументы в пользу актуальности таких исследований.

Необходимость полной отмены ЦиА после трансплантации, тем не менее, по данным мировой литературы, возникает крайне редко. Она может быть продиктована таким редким вариантом его нефротоксического эффекта, как тромботическая микроангиопатия, угрожающая быстрым прекращением функции трансплантированной почки. В других случаях чаще всего ограничиваются коррекцией (снижением) дозы ЦиА с включением в комплексную иммуносупрессию селлсепта (ММФ).

В статье М.М. Каабака и соавт. приводятся аргументы

в пользу целесообразности полной отмены ЦиА в отдаленные сроки после трансплантации почки. Поскольку рапамицин, который может рассматриваться как хорошая альтернатива ЦиА, в настоящее время в России отсутствует, единственным вариантом конверсии в таких случаях в наших условиях может быть замена ЦиА на селлсепт.

Авторы статьи приводят аргументы в пользу безопасности такой конверсии. Однако из приведенных ими данных следует, что у 7 из 23 больных, у которых ЦиА был полностью отменен (то есть в 30,4% случаев), развились поздние кризы отторжения, что, по общему признанию, резко повышает вероятность формирования ХТН и/или хронического отторжения трансплантата. В наблюдениях авторов один трансплантат из 23 после отмены ЦиА был «потерян», у четырех больных развились клинически очевидные, а у двух – субклинические кризы отторжения. Поскольку срок последующего наблюдения этих пациентов относительно невелик, утверждение авторов о безопасности отмены ЦиА вызывает большие сомнения.

Обобщая сказанное, следует еще раз подчеркнуть, что высокая в наблюдениях авторов частота поздних кризов отторжения, которые, по общему признанию, играют важнейшую роль в формировании ХТН, не согласуется с общемировым опытом и противоречит утверждению авторов о безопасности предлагаемой ими конверсии ЦиА.

Необходимо отметить также, что обоснования к отмене иммуносупрессии ЦиА носят умозрительный характер: только у 9 из 23 больных морфологически определялись изменения, ассоциированные с действием ЦиА, тогда как у остальных больных уменьшение дозы и прекращение введения препарата представляются необоснованными.

Что касается утверждения об улучшении функции трансплантата после отмены ЦиА, то они, по представленным в статье данным, незначимы как по существу, так и статистически. Можно согласиться с авторами в том, что прекращение введения ЦиА сопровождалось снижением АД. Это, безусловно, могло бы иметь положительное значение, если бы не тот факт, что этому эффекту в значительной мере противостоит высокая вероятность последующих ХТН и/или хронического отторжения. Поэтому тактика, предлагаемая авторами, представляется мало оправданной.

Тем не менее решение редакции опубликовать статью мотивируется тем, что она заостряет внимание читателей на таком важном аспекте проблемы посттрансплантационной иммуносупрессии, как хронический нефротоксический эффект ЦиА, и сами авторы, добросовестно излагая собственный материал, приводят весьма настораживающие данные об опасных последствиях полной отмены ЦиА.

Проф. Н.А. Томилина