DOI: 10.15825/1995-1191-2016-1-53-57

СЛУЧАЙ ОСТРОЙ ТАКРОЛИМУС-ИНДУЦИРОВАННОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНОГО ПОСЛЕ ОРТОТОПИЧЕСКОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА

Д.В. Доронин, А.М. Чернявский, А.В. Фомичев, М.Н. Дерягин, В.Н. Горбатовых
ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения имени академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, Новосибирск, Российская Федерация

В последние годы успехи трансплантологии связаны прежде всего с широким использованием в клинической практике ингибиторов кальциневрина циклоспорина и такролимуса, ставших основой различных протоколов иммуносупрессивной терапии. Эти препараты, несмотря на эффективность в профилактике отторжения трансплантата, обладают серьезными побочными эффектами. Важнейшим из них признается нефросклероз вследствие хронического нефротоксического эффекта ингибиторов кальциневрина. Но наряду с хроническими нефротоксическими эффектами существует и острое повреждение почек на фоне применения ингибиторов кальциневрина. В статье представлено клиническое наблюдение, демонстрирующее развитие тяжелой обратимой нефропатии на фоне приема «стандартной» дозы такролимуса пациентом после трансплантации сердца (ТС).

Ключевые слова: трансплантация сердца, ингибиторы кальциневрина, нефротоксичность.

ACUTE TACROLIMUS-INDUCED KIDNEY INSUFFICIENCY IN PATIENT AFTER HEART TRANSPLANTATION

D.V. Doronin, A.M. Chernyavskiy, A.V. Fomichev, M.N. Deryagin, V.N. Gorbatykh
E.N. Meshalkin Novosibirsk State Research Institute of Circulation Pathology,
Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation

In recent years the success of transplantation is associated primarily with extensive use of calcineurin inhibitors (CNIs) – cyclosporine and tacrolimus which became the basis of the various immunosuppressive therapy protocols. These drugs despite their effectiveness in the prevention of transplant rejection have serious side effects. Nephrosclerosis due to chronic nephrotoxic effect is recognized as the most important of them. But along with chronic nephrotoxic effects there are cases of acute kidney injury on the background of calcineurin inhibitors usage. The article presents a clinical case demonstrating the development of severe reversible nephropathy in a patient after heart transplantation receiving tacrolimus in standard dose.

Key words: heart transplantation, inhibitors of calcineurin, nephrotoxicity.

ВВЕДЕНИЕ

Прогрессирующая сердечная недостаточность – ведущая причина смерти в развитых странах [1, 4]. Наиболее эффективным методом лечения терминальной стадии сердечной недостаточности остается трансплантация сердца. Только этот метод лечения может обеспечить наилучшее качество жизни пациентов. Но современная трансплантология неотделима от иммуносупрессивной терапии для предупреждения реакции отторжения трансплантата. В последние годы успехи трансплантологии

связаны прежде всего с широким использованием в клинической практике ингибиторов кальциневрина (CNI) циклоспорина (CyA) и такролимуса (ТАК), ставших основой различных протоколов иммуносупрессивной терапии [4, 9]. Их действие основано на подавлении активации и дифференцировки Т-лимфоцитов. Эти препараты, несмотря на эффективность в профилактике отторжения трансплантата, все же не являются «идеальными» иммуносупрессантами и обладают серьезными побочными эффектами, что требует тщательного и постоянного

Для корреспонденции: Доронин Дмитрий Владиславович. Адрес: 630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, д. 15.
Тел.: 8 (383) 347-60-99, доп. 0-1217; 8-905-957-79-86. E-mail: d_doronin@mail.ru.

For correspondence: Doronin Dmitriy Vladislavovich. Address: 15, Rechkunovskaja str., Novosibirsk, 630055, Russian Federation.
Tel.: 8 (383) 347-60-99, доп. 0-1217; 8-905-957-79-86. E-mail: d_doronin@mail.ru.

Таблица 1

Показатели центральной гемодинамики больного К. на момент трансплантации сердца**Patient K. Central hemodynamics at the time of heart transplantation**

КДО ЛЖ, мл	КСО ЛЖ, мл	ФВ ЛЖ, %	КДО ПЖ, мл	КСО ПЖ, мл	ФВ ПЖ, %	СрдЛА, мм рт. ст.	СВ, л/мин	ЛСС, ед. Вуда
205	151	26	124	96	23	44	2,6	6

терапевтического контроля концентрации в крови [6, 7]. Важнейшим из них признается нефросклероз вследствие хронического нефротоксического эффекта ингибиторов кальциневрина (циклоспорина или такролимуса) [6, 8]. Но наряду с хроническими нефротоксическими эффектами, характерным признаком которых является CNI-ассоциированная артериопатия с сопутствующим склерозом интерстиция [13], существует и острое повреждение почек на фоне применения ингибиторов кальциневрина, причины которого более сложны и опасны в прогностическом плане. В статье представлено клиническое наблюдение, демонстрирующее развитие тяжелой обратимой нефропатии на фоне приема «стандартной» дозы такролимуса пациентом после трансплантации сердца (ТС).

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Больному К. 23 лет выполнена ортотопическая трансплантация сердца. Предоперационный диагноз: «дилатационная кардиомиопатия; относительная митральная и трикуспидальная недостаточность ХСН II Б ст. III ФК (NYHA)».

При поступлении по результатам эхокардиографии (ЭХО КГ) отмечалась выраженная дилатация левых отделов сердца: конечный диастолический объем левого желудочка (КДО ЛЖ) – 205 мл; конечный систолический объем левого желудочка (КСОЛЖ) – 151 мл; фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) – 26%. При инвазивном мониторинге перед трансплантацией сердца среднее давление в легочной артерии (СрдЛА) составляло 44 мм рт. ст., легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) – 6 ед. Вуда, без динамики при пробе с оксидом азота (табл. 1). При этом в биохимических показателях крови не выявлялось существенных отклонений (табл. 2).

ТС выполнялась бикавальным способом [14]. Время искусственного кровообращения составило 170 мин, время ишемии трансплантата – 105 мин. Индукция иммуносупрессии выполнялась введением 20 мг Симулекта (базиликсимаб) перед операцией и на 4-е сутки после ТС, в сочетании с болюсным введением 1000 мг метилпреднизолона перед снятием зажима с аорты.

Ранний послеоперационный период после ТС протекал с явлениями сердечной слабости, обусловленной высоким сосудистым сопротивлени-

Таблица 2

Биохимические показатели у больного К. перед трансплантацией сердца**Patient K. Biochemical parameters before heart transplantation**

Показатели	Результат
Билирубин, ммоль/л	21,5
Билирубин кон., ммоль/л	6,1
Общий белок, г/л	76
Глюкоза, ммоль/л	4,8
АСТ, МЕ	23
АЛТ, МЕ	14
Мочевина, ммоль/л	4,1
Креатинин, мкмоль/л	80
Калий плазмы, ммоль/л	3,9
Натрий плазмы, ммоль/л	137
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин	110,6

ем малого круга у реципиента. Для поддержания адекватного сердечного выброса проводилась продолжительная многокомпонентная кардиотропная стимуляция (адреналин 0,2 мкг/кг/мин, норадреналин 1,5 мкг/кг/мин, допамин 10 мкг/кг/мин, добутамин 5 мкг/кг/мин, мезатон 5 мг в сутки). С целью снижения сопротивления малого круга кровообращения больной получал силденафил (в суточной дозе 60 мг) в сочетании с ингаляциями Вентависа (ингаляции в дозе 5 мкг каждые 3 часа) с помощью небулайзера. Базовая иммуносупрессия начата на 3-и сутки после операции. Наряду с индукционной терапией она включала терапию такролимусом в дозе 0,05 мг/кг/сут в сочетании с микофенолатом натрия в суточной дозе 1440 мг и преднизолоном по убывающей схеме. Уже через сутки после начала терапии такролимусом отмечено резкое снижение диуреза до анурии, несмотря на массивную стимуляцию лазиксом (до 80 мг/ч), рост азотемии в 3 раза за 24 часа, диагностирована острая почечная недостаточность. При выполнении лекарственного мониторинга выявлено значительное превышение предельно допустимой концентрации такролимуса $C_{\min}$ (38,8 нг/мл) в крови. При ультразвуковом доплеровском исследовании почечного кровотока выявлен выраженный отек пирамидок, отсутствие кровотока в междолевых артериях, обусловленное острым канальцевым некрозом. В связи с развитием острой почечной недостаточности проводилась постоянная заместительная почечная терапия, кор-

Рис. 1. Динамическая сцинтиграфия почек больного К. через 6 и 9 недель от возникновения ОПН (улучшение показателей фильтрационной функции правой и левой почек)

Fig. 1. Patient K. Dynamic renal scintigraphy after 6 weeks and 9 weeks of ARF development (improvement in filtration function of right and left kidney)

Рис. 2. Динамика показателей азотемии в послеоперационном периоде

Fig. 2. Azotemia in postoperative period

рекция суточной дозы такролимуса со снижением до 0,025 мг/кг/сут при постоянном лекарственном мониторинге. При этом C_{min} концентрация такролимуса в цельной крови была снижена до минимальной терапевтической 3,5–4 нг/мл. По результатам протокольной биопсии данных за острое отторжение трансплантата не выявлено.

На фоне проводимой комплексной терапии отмечалось постепенное купирование проявлений сер-

дечной слабости, восстановление мочевыделительной функции почек, нормализация биохимических показателей. Инотропная поддержка полностью прекращена к 25-м суткам. По данным ЭХО КГ отмечалась нормальная функция сердца без инотропной поддержки. По результатам инвазивного мониторинга среднее давление в легочной артерии (ЛА) постепенно снизилось с 48 до 38 мм рт. ст. к 30-м суткам после операции (табл. 3). По данным перфу-

Таблица 3

**Показатели
центральной гемодинамики у больного К.
после трансплантации**

**Patient K. Central hemodynamics
after heart transplantation**

Показатели	1 неде- ля	2 неде- ли	3 неде- ли	1 ме- сяц	2 ме- сяца
КДО ЛЖ, мл	40,7	64,1	67,6	71,2	64
ФВ ЛЖ, %	73	65	75	70	66
СрДЛА, мм рт. ст.	48	43	40	38	33

Таблица 4

**Динамика почечного кровотока
по результатам триплексного УЗИ
почечных артерий**

**Renal blood flow on triplex ultrasound
of the renal arteries**

	Правая почка		Левая почка	
	Долевые	ИПС	Долевые	ИПС
1-я неделя	Кровоток не определяется		Кровоток не определяется	
3-я неделя		0,99		0,99
1 месяц	0,34	0,61	0,17	0,53
7 недель	0,23	0,69	0,39	0,78
11 недель	0,12	0,67	0,23	0,65

зионной сцинтиграфии в динамике выявлено улучшение фильтрационной функции почек (рис. 1).

Показатели азотемии нормализовались через 7 недель после операции (рис. 2).

По результатам динамического мониторинга почечного кровотока выявлено постепенное восстановление кровотока, снижение индекса сосудистого сопротивления к 50-м суткам после возникновения ОПН (табл. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

В типичных случаях кальциневрин-обусловленная нефротоксичность развивается на фоне повышенной экспозиции ингибиторов кальциневрина. Характерным признаком поражения почек на фоне приема ингибиторов кальциневрина является СNI-ассоциированная артериолопатия с сопутствующим склерозом интерстиция [9–11].

В представленном наблюдении острая почечная недостаточность проявилась уже через сутки после назначения средней терапевтической дозы такролимуса.

Какие явления могли изменить фармакодинамику препарата и спровоцировать нарастание концентрации такролимуса до токсических значений, способных вызвать острый канальцевый некроз, и как следствие, острую почечную недостаточность?

Имеющиеся литературные данные показывают, что одновременный прием веществ, ингибирующих или индуцирующих CYP3A4, может повлиять на метаболизм такролимуса, и соответственно, снижать или повышать концентрацию такролимуса в плазме крови [2]. Среди этих препаратов антибиотики, противогрибковые препараты, блокаторы ионной помпы и т. д. Но в нашем случае отсутствует явное лекарственное взаимодействие, т. к. пациент не получал никаких из перечисленных медикаментов.

Кроме того, терапия ингибиторами кальциневрина была начата на фоне течения тяжелой правожелудочковой недостаточности, протекающей с явлениями выраженного венозного застоя, и как следствие, выраженной печеночной дисфункции. С целью купирования явлений дисфункции трансплантата проводилась массивная инотропная стимуляция, а одним из побочных проявлений действия катехоламинов является стойкий спазм сосудов брыжейки и почечных артериол [2]. Эти явления могли нарушить нормальную работу цитохрома P450 (CYP3A4), который, как известно, локализован на апикальных мембранах энтероцитов тонкой кишки и гепатоцитах [3] и является важнейшим звеном в метаболизме и фармакодинамике такролимуса [2].

Таким образом, одна из проблем, связанная с применением ингибиторов кальциневрина, заключается в том, что данные препараты имеют узкое терапевтическое окно, в котором обеспечивается адекватный уровень супрессии Т-лимфоцитов при минимальном риске развития побочных эффектов [2, 16]. Кроме того, любые нестандартные клинические ситуации могут приводить к существенным изменениям фармакодинамики этих препаратов, провоцируя побочные реакции. Эта проблема повышает роль терапевтического мониторинга и делает его ключевым инструментом в проведении иммуносупрессивной терапии у больных после трансплантации [15].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Даниелян МО. Прогноз и лечение хронической сердечной недостаточности (данные 20-летнего наблюдения): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2001. *Danielyan MO. Prognoz i lechenie hronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti (dannye 20-letnego nablyudeniya): Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M., 2001.*
2. Государственный реестр лекарственных средств. Официальное издание: в 2 т. М.: Медицинский совет, 2009. Т. 2, ч. 1 – 568 с.; ч. 2 – 560 с. *Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv. Oficial'noe izdanie: v 2 t. M.: Medicinskij sovet, 2009. T. 2, ch. 1 – 568 s.; ch. 2 – 560 s.*
3. Кобляков ВА. Цитохромы семейства P-450 и их роль в активации проканцерогенов. М.: Изд-во ВИНТИ, 1990. Т. 35. С. 1–190. *Koblyakov VA. Citohromy se-*

- mejstva R-450 i ih rol' v aktivacii prokancerogenov. M.: Izd-vo VINITI, 1990. T. 35. S. 1–190.
4. Чернявский АМ, Ефремова ОС, Рuzматов ТМ, Эфендиев ВУ. Предикторы отдаленной летальности больных ишемической болезнью сердца с выраженной левожелудочковой дисфункцией. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2015; 19 (2): 49–54. Chernyavskij AM, Efremova OS, Ruzmatov TM, Efendiev VU. Prediktory otдалennoj letal'nosti bol'nyh ishemicheskoy bolezni'syu serdca s vyrazhennoj levozheludochkovoj disfunkciej. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiohirurgiya*. 2015; 19 (2): 49–54.
 5. Kahan BD. Cyclosporine. *N Engl J Med*. 1989; 321: 1725–1738.
 6. Myers BD, Ross J, Newton L, Luetscher J, Perlroth M. Cyclosporine-associated chronic nephropathy. *N Engl J Med*. 1984; 311: 699–705.
 7. McLaren AJ, Fuggle SV, Welsh KI et al. Chronic allograft failure in human renal transplantation: a multivariate risk factor analysis. *Ann Surg*. 2000; 232: 98–103.
 8. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med*. 2003; 349: 2326–2333.
 9. Naesens M, Lernt E, Damme BV et al. Tacrolimus Exposure and Evolution of Renal Allograft Histology in the First Year After Transplantation. *Am J Transplant*. 2007; 7: 2114–2123.
 10. Nizze H, Mihatsch MJ, Zollinger HU et al. Cyclosporine-associated nephropathy in patients with heart and bone marrow transplants. *Clin Nephrol*. 1988; 5: 248–260.
 11. Ojo AO, Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Leichtman AB, Young EW, Arndorfer J, Christensen L, Merion RM. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med*. 2003; 349: 931–940.
 12. Olyaei AJ, de Mattos AM, Bennett WM. Nephrotoxicity of immunosuppressive drugs: New insight and preventive strategies. *Curr Opin Crit Care*. 2001; 7: 384–389.
 13. Palestine AG, Austin HA, III, Balow JE, Antonovych TT, Sabnis SG, Preuss HG, Nussenblatt RB. Renal histopathologic alterations in patients treated with cyclosporine for uveitis. *N Engl J Med*. 1986; 314: 1293–1298.
 14. Sarsam MA, Campbell CS, Yonan NA et al. An alternative technique in orthotopic cardiac transplantation. *J Card Surg*. 1993; 8: 344–349.
 15. Uchida K, Nakanisi N, Yamada N et al. Cyclosporine nephrotoxicity can be minimized by careful monitoring of whose blood trough levels. *Dev Toxicol Environ Sci*. 1986; 14: 163–166.
 16. Van Gelder T. Drug interactions with tacrolimus. *Drug Saf*. 2000; 25: 707–712.

Статья поступила в редакцию 4.12.2015 г.
The article was submitted to the journal on 4.12.2015