

УДК 616.61-089.819.843-085-097

**В.В. Захаров, С.О. Варібрус, О.В. Захарова***Трансплантаційний центр**Донецького обласного клінічного територіального медичного об'єднання***ЕФЕКТИВНІСТЬ НОВИХ ПРОТОКОЛІВ  
ІНДУКЦІЙНОЇ ІМУНОСУПРЕСИВНОЇ ТЕРАПІЇ  
ПІСЛЯ АЛОТРАНСПЛАНТАЦІЇ ТРУПНОЇ НИРКИ**

Проаналізовано результати 176 алотрансплантацій трупної нирки, виконаних у трансплантаційному центрі ДОКТМО. Перша досліджувана група складалася з 61 пацієнта, які отримували Cell-септ; друга — з 60 пацієнтів, які приймали Зенапакс; третя — з 55 осіб, які отримували азатіоприн. Дана оцінка ефективності протоколів індукційної імуносупресивної терапії після алотрансплантації трупної нирки.

**Ключові слова:** трансплантація нирки, імуносупресивна терапія, селл-септ, зенапакс.

Основною метою імуносупресивної терапії після трансплантації нирки є профілактика епізодів гострого відторгнення, що залишається найбільш частим ускладненням раннього післяопераційного періоду, що несприятливо впливає на віддалені результати трансплантації нирки.

Мета дослідження — провести порівняльний аналіз ефективності нових протоколів трьох- та чотирьохкомпонентної імуносупресії, що включає комбінацію зенапакса і селл-септа в сполученні з циклоспорином А і стероїдами.

**Матеріал і методи.** У дослідження включений аналіз результатів 176 алотрансплантацій трупної нирки (АТТН), виконаних у відділенні трансплантації Донецького обласного клінічного територіального медичного об'єднання за період з 1995 по 2009 р.

Досліджувану групу I, що одержала трьохкомпонентну імуносупресивну терапію з листопада 1998 року, склав 61 реципієнт ниркового алотрансплантата. Усі пацієнти досліджуваної групи I одержували базисну імуносупресивну терапію, що включає циклоспорин А (CsA), селл-септ (Cell-sept) і стероїди (Мр). Досліджувану групу II, що одержала чотирьохкомпонентну імуносупресивну терапію з листопада 2000 року, склали 60 реципієнтів ниркового алотрансплантата. Усі пацієнти цієї досліджуваної групи одержували базисну імуносупресивну терапію, що включає циклоспорин А (CsA),

селл-септ (Cell-sept) і стероїди (Мр) та індукційний курс препаратом «Зенапакс» (Zenapax). Контрольну групу склали 55 реципієнтів, які одержували стандартну початкову імуносупресивну терапію, що складається з циклоспорину А (CsA), азатіоприну (Aza) і стероїдів (Мр), у період з січня 1995 року по листопад 1998 року. Період спостереження склав 12 місяців після операції. Досліджувані і контрольна групи пацієнтів були подібні за статтю, віком, первинним захворюванням нирок, номером АТТН, часом холодової ішемії трансплантата, гістосумісністю за системою HLA і середнім рівнем передіснуючих антитіл.

Серед пацієнтів 98 (55,7 %) склали чоловіки і 78 (44,3 %) жінки. Вік реципієнтів коливався від 16 до 68 років, середній вік склав (41,5±3,7) року. Найбільш частою причиною термінальної стадії ХНН, що викликала необхідність трансплантації нирки, був хронічний гломерулонефрит. Він був діагностован у 42 (68,85 %) пацієнтів досліджуваної групи I, у 41 (68,3 %) пацієнта досліджуваної групи II і у 37 (67,27 %) пацієнтів контрольної групи. Хронічний пієлонефрит зустрічався з меншою частотою: у 6 (9,83 %) пацієнтів досліджуваної групи I, у 7 (11,66 %) пацієнтів досліджуваної групи II і у 5 (9,09 %) пацієнтів контрольної групи. Полікістоз нирок діагностовано у 3 (4,92 %) хворих досліджуваної групи I, у 3 (5,0 %) — у досліджуваній групі II і у 4

© В.В. Захаров, С.О. Варібрус, О.В. Захарова, 2011

(7,27 %) — у контрольній групі. Крім того, було встановлено різні аномалії розвитку, що спостерігалися в 7 (11,47 %) пацієнтів досліджуваної групи I, в 6 (10,0 %) пацієнтів досліджуваної групи II й у 6 (10,91 %) пацієнтів контрольної групи. Діабетична нефропатія зустрічалася в 3 (4,91 %) пацієнтів досліджуваної групи I, у 3 (5,0 %) пацієнтів досліджуваної групи II й у 3 (5,45 %) пацієнтів контрольної групи.

Усі хворі до трансплантації одержували лікування програмним гемодіалізом. За показниками проводилася симптоматична терапія.

Донорами ниркових алотрансплантатів стали особи у віці від 18 до 62 років, причиною смерті яких були необоротні зміни головного мозку внаслідок черепно-мозкової травми, порушення мозкового кровообігу або злоякісні новоутворення головного мозку. Вилучення нирок з їх подальшою перфузією і консервацією розчином «Евроколінз» або «Кустодіол» проводилося за стандартною методикою в донорів після зупинки серця.

Час холодової ішемії трансплантата в середньому становив  $(18,3 \pm 1,3)$  години у досліджуваній групі I,  $(17,7 \pm 1,3)$  години у досліджуваній групі II і  $(16,7 \pm 1,1)$  години у контрольній групі. Більшість операцій були первинними трансплантаціями нирки в досліджуваній групі I — у 51 (83,6 %), в досліджуваній групі II — у 51 (85,0 %) і в контрольній групі — у 45 (81,81 %). Селекція пар донор–реципієнт здійснювалася за результатами прямої перехресної проби і типування за системою HLA (A, B, Dr). Рівень передіснуючих цитотоксичних антитіл варіював від 0 до 60 % у досліджуваній групі і від 0 до 45 % — у контрольній, в середньому складав 7,2 і 6,5 % відповідно. Коливання

сумісності за HLA складали від 0 до 5 антигенів, у середньому  $2,45 \pm 0,23$ .

Алотрансплантація донорської трупної нирки здійснювалася за загальноприйнятою методикою. Формувалися анастомози між судинами ниркового алотрансплантата і клубовими судинами реципієнта, цілісність сечовивідних шляхів досягалася шляхом анастомозу між сечоводом трансплантата та сечовим міхуром реципієнта.

**Результати та їх обговорення.** Порівняльний аналіз ефективності імуносупресивної терапії в досліджуваній і контрольній групах показав, що однорічна виживаємість пацієнтів у досліджуваних і контрольній групах вірогідно не розрізнялася і складала 93,3 % (група II) та 91,8 % (група I) проти 85,5 % (контрольна група),  $p > 0,05$  (таблиця).

Однорічна виживаємість ниркових трансплантатів у досліджуваних і контрольній групах була трохи нижче, але розходження також не досягли статистичної значущості і склали 85,0 % (група II) та 83,6 % (група I) проти 74,5 % (контрольна група),  $p > 0,05$  (таблиця).

Нами виявлено значне зменшення частоти розвитку епізодів гострого відторгнення у пацієнтів досліджуваних груп у порівнянні з частотою у пацієнтів контрольної групи. При цьому ми брали до уваги всі епізоди гострого відторгнення, підтвержені і не підтвержені пункційною біопсією ниркового трансплантата (ПБНТ). Ми вважаємо, що ПБНТ треба робити завжди, коли є підозра на розвиток епізоду гострого відторгнення. Однак у ряді випадків ПБНТ не виконувалася, у таких випадках діагноз ставився на підставі клінічних даних і розглядався як передбачуване відторгнення.

Розвиток 1 епізоду гострого відторгнення відмічався у 28 (45,9 %) з 61 пацієнта до-

*Характеристика гострих кризів відторгнення та результати АТТН через 12 місяців після операції*

Показник	Контрольна група (n=55)	Досліджувана група I (n=61)	Досліджувана група II (n=60)
Частота епізодів гострих кризів відторгнення	36 (65,5 %)	28 (45,9 %)	16 (26,6 %)
Частота стероїдорезистентного відторгнення	16 (29,0 %)	6 (9,8 %)	4 (6,7 %)
Відстрочена функція ниркового трансплантата	37 (67,3 %)	21 (34,4 %)	23 (38,3 %)
Середня доза в/в Мр на 1 хворого, мг	1500	760	650
Використання антилімфоцитарних препаратів	14 (25,5 %)	5 (8,2 %)	6 (9,8 %)
Виживаємість реципієнтів	47 (85,5 %)	56 (91,8 %)	56 (93,3 %)
Виживаємість ниркових трансплантатів	41 (74,5 %)	51 (83,6 %)	51 (85,0 %)

*Примітка.* Показники достовірні по відношенню до значень у пацієнтів контрольної групи.

сліджуваної групи I та у 16 (26,6 %) з 60 пацієнтів досліджуваної групи II протягом 1 року після операції, тоді як у контрольній групі 36 (65,5 %) пацієнтів з 55 перенесли 1 епізод гострого відторгнення за той же період. При цьому розвиток повторних епізодів гострого відторгнення спостерігався в 3 (10,7 %) з 28 пацієнтів досліджуваної групи I, у 1 (7,1 %) з 14 пацієнтів досліджуваної групи II та у 8 (22,2 %) з 36 пацієнтів контрольної групи.

Таким чином, частота розвитку епізодів гострого відторгнення протягом 1 року після трансплантації в досліджуваних групах склала 28 (45,9 %) випадків у досліджуваній групі I, 16 (26,6 %) — у досліджуваній групі II і 36 (65,5 %) — у контрольній групі та була у досліджуваних групах приблизно у 2 рази нижче, ніж у контрольній ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, індукційна терапія у пацієнтів досліджуваних груп вірогідно знижує частоту гострого відторгнення в порівнянні з трьохкомпонентною імуносупресивною терапією, що складається з циклоспорину А, імурану і кортикостероїдів у пацієнтів контрольної групи.

Відповідно до стандартних схем, лікування першого або повторного епізодів гострого відторгнення починали з внутрішньовенного призначення пульс-терапії метилпреднізолоном.

В досліджуваній групі I 28 (45,9 %) пацієнтів одержали один повний курс пульс-терапії стероїдами, в досліджуваній групі II — 16 (26,6 %), в контрольній групі — 36 (65,5 %) пацієнтів ( $p < 0,05$ ). Два курси пульс-терапії метилпреднізолоном проводилося 3 (10,7 %) хворим із досліджуваної групи I, 1 (7,1 %) хворому із досліджуваної групи II, 8 (22,2 %) хворим з контрольної групи.

Усі пацієнти, які перенесли гострий криз відторгнення, одержали повний курс пульс-терапії кортикостероїдами. З урахуванням великої кількості побічних ефектів стероїдної терапії, таких як шлунково-кишкові кровотечі, артеріальна гіпертензія, стероїдний діабет і остеопороз, а також збільшення частоти розвитку інфекційних ускладнень зниження частоти використання внутрішньовенних кортикостероїдів у 2 рази в досліджуваних групах у порівнянні з такою у контрольній групі є особливо важливим.

Відсоток розвитку ускладнень у результаті застосування стероїдних гормонів залежить від їхньої дози. Тому зниження сумарних доз внутрішньовенного метилпреднізолону для лікування гострого відторгнення

є актуальним напрямком сучасної трансплантології.

Стероїдорезистентний характер мали 6 (9,8 %) епізодів гострих кризів відторгнення в досліджуваній групі I та 4 (6,7 %) — у досліджуваній групі II, що визначило необхідність призначення антилімфоцитарних препаратів, у той час як у контрольній групі частота стероїдорезистентних кризів гострого відторгнення була вірогідно вище і склала 16 (29,0 %),  $p < 0,05$ . При лікуванні стероїдорезистентних кризів гострого відторгнення розходжень у застосуванні різних антилімфоцитарних препаратів між досліджуваними і контрольною групами не спостерігалось. Для лікування стероїдорезистентних гострих кризів відторгнення використовувалися препарати поліклональних антитіл («Тимоглобулін», «АТГАМ»). У досліджуваних групах всі гострі кризи відторгнення мали зворотний характер. У контрольній групі було вилучено 3 (5,4 %) трансплантати у зв'язку з його розвитком на тлі незворотного відторгнення і застосування антилімфоцитарних препаратів. Таким чином, у досліджуваних групах спостерігалася 100 % зворотність епізодів гострого відторгнення, у той час як у контрольній групі — 94,6 %. Слід зазначити, що всі епізоди стероїдорезистентного відторгнення мали місце в ранньому післяопераційному періоді, не пізніше 3 місяців після АТТН.

Таким чином, у досліджуваних групах спостерігається зниження не тільки частоти розвитку епізодів гострого відторгнення, а й їхньої тяжкості в порівнянні з показниками контрольної групи, оскільки знижується частота епізодів гострого відторгнення, резистентного до стероїдів. При цьому частка стероїдорезистентного відторгнення в досліджуваних і контрольній групах складає 9,8; 6,7 і 29,0 % відповідно, що веде до значного зниження використання антикризової терапії та, відповідно, дози внутрішньовенних кортикостероїдів і антилімфоцитарних препаратів більш ніж у 2 рази.

Частота відстроченої функції ниркових трансплантатів у реципієнтів досліджуваної групи I дорівнює 34,4 %, у реципієнтів досліджуваної групи II — 38,3 %, тоді як у пацієнтів контрольної групи — 67,3 % (таблиця).

Дане розходження є статистично достовірним ( $p < 0,05$ ). Отримані дані можна пояснити зниженням нефротоксичності імуносупресивної терапії у пацієнтів і більш ефективною профілактикою субклінічних

форм гострого відторгнення в досліджуваних групах, особливо у пацієнтів з використанням зенапаксу.

Результати раніше проведених закордонних досліджень свідчать про більш високу ефективність комбінації зенапаксу і селл-септу в сполученні з циклоспорином А і стероїдами, ніж отримані нами дані.

Дана невідповідність пояснюється тим, що в наші досліджувані групи ввійшли як

10 (16,4 %) і 10 (16,7 %) пацієнтів високого імунологічного ризику (PRA>20 %), так і 12 (20 %) і 12 (19,7 %) пацієнтів із відстроченим призначенням циклосорину А на тлі тяжкого ішемічного ушкодження НТ. Це визначається величезним дефіцитом донорських органів у нашій країні і, як наслідок, використанням субоптимальних донорів і низьким ступенем гістосумісності пари донор–реципієнт.

#### Список літератури

1. Low toxicity regimens in renal transplantation: a country subset analysis of Symphony study / Alper Demirbas, Christian Hugo, Josep Grinyo [et al.] // European Society for Organ Transplantation. — 2009. — V. 22, issue 12. — P. 1172–1181.
2. Reduced exposure to calcinerium inhibitors in renal transplantation / H. Ekberg, H. Tedesco-Silva, A. Demirbas [et al.] // NEJM. — 2007. — V. 357 (25). — P. 2562–2575.
3. Transplant practice in Europe: selection of patents / T. Kafka, J. Y. De Vos, M. Elseviers [et al.] // EDTNA/ERCA J. — 2006. — V. 32 (1). — P. 33–37.
4. Mortality after kidney transplantation: a comparison between the United States and Canada / S. J. Kim, D. E. Schaubel, S. S. Fenton [et al.] // Am. J. Transplant. — 2006. — V. 6 (1). — P. 109–114.

*V.V. Zakharov, S.A. Varibrus, O.V. Zakharova*

#### ЭФФЕКТИВНОСТЬ НОВЫХ ПРОТОКОЛОВ ИНДУКЦИОННОЙ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ ПОСЛЕ АЛЛОТРАНСПЛАНТАЦИИ ТРУПНОЙ ПОЧКИ

Проанализированы результаты 176 аллотрансплантаций трупной почки, выполненных в трансплантационном центре ДОКТМО. Первая исследуемая группа состояла из 61 пациента, которые получали Cell-sept; вторая — из 60 пациентов, принимавших Zенаракс; третья — из 55 человек, получавших азатиоприн. Дана оценка эффективности протоколов индукционной иммуносупрессивной терапии после аллотрансплантации трупной почки.

**Ключевые слова:** трансплантация почки, иммуносупрессивная терапия, селл-септ, зенапакс.

*V.V. Zakharov, S.A. Varibrus, O.V. Zakharova*

#### EFFICIENCY OF THE NEW PROTOCOLS FOR INDUCTION IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY AFTER CADAVERIC KIDNEY TRANSPLANTATION

The results of 176 allotransplantations of a cadaveric kidney executed in the Donetsk transplantation centre is analyzed. The first investigated group consisted from 61 patients who received Cell-sept; the second group — from 60 patients accepting Zenapax; the third group — from 55 persons received Azatioprin. The estimation of efficiency of reports of induction therapy of immunosuppression after allotransplantation of a cadaveric kidney is given.

**Key words:** kidney transplantation, immunosuppression, Cell-Sept, Zenapax.