

© Зограб'ян Р. О., 2010

Р. О. ЗОГРАБ'ЯН
ЗАСТОСУВАННЯ МОНОКЛОНАЛЬНИХ БЛОКАТОРІВ ІНТЕРЛЕЙКІН-2 РЕЦЕПТОРІВ
ЛІМФОЦИТІВ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ НИРКИ

R. O. ZOGRABIAN
MONOCLONAL LYMPHOCYTE INTERLEUKINE-2 RECEPTOR BLOCKERS
IN KIDNEY TRANSPLANTATION

Національний інститут хірургії та трансплантології
ім. О.О. Шалімова, НАМН України, м. Київ

Ключові слова: трансплантація нирки, імуносупресивна терапія, зенапакс.

Резюме. Предупреждение кризов острого отторжения является важным направлением в борьбе за повышение выживаемости почечного аллотрансплантата (ПАТ). Проведен ретроспективный анализ течения посттрансплантационного периода у 99 реципиентов ПАТ: 36 пациентов (исследуемая группа) получали 4-компонентную иммуносупрессивную терапию, в состав которой наряду с циклоспорином (сандиммун неорал), мофетила микофенолатом (селлсепт) и метилпреднизолоном входил моноклональный блокатор рецепторов к интерлейкину-2 даклизумаб (зенапакс), вводившийся внутривенно в дозе 1 мг/кг массы тела 3 – 5 раз с интервалом в 2 недели. Группу сравнения составили 63 реципиента ПАТ, которые получали 3-компонентную иммуносупрессивную терапию (те же препараты, кроме даклизумаба). Установлено, что даклизумаб уменьшает частоту и степень тяжести кризов острого отторжения ПАТ, о чем свидетельствуют меньшее количество ранних и повторных кризов, меньшая доза стероидов, необходимая для их купирования, а также тенденция к снижению частоты тяжелых необратимых и поздних кризов. Кроме того, даклизумаб способствовал повышению как одно-, так и 5-летней выживаемости ПАТ, улучшению показателей функции ПАТ через 1 и 5 лет, снижению частоты развития хронической дисфункции пересаженной почки. Достаточно эффективным было введение 3 доз препарата. Увеличения частоты инфекционных осложнений у больных исследуемой группы и побочного действия препарата во время и после его введения не отмечалось.

Summary. Prevention of acute rejection episodes is an important way to increase renal allograft survival. Retrospective study of posttransplant course was done in 99 renal transplant recipients: 36 patients (study group) got a 4-component immunosuppressive treatment with monoclonal interleukine-2 receptor blocker daclizumab (zenapax) given i.v. in a dose of 1 mg/kg body weight 3 – 5 times with a two weeks interval, cyclosporine, mofetil mycophenolate (cellcept) and methylprednisolon. Control group included 63 patients on triple immunosuppression with the same drugs but daclizumab). The results proved daclizumab to decrease the incidence and severity of renal allograft rejection episodes, the number of puls-dose corticosteroids needed for their treatment, to improve 1- and 5-year graft survival and renal function, to decrease the incidence of chronic allograft dysfunction. Three doses of daclizumab were effective enough, well tolerated and did not increase the incidence of infectious complications.

Вступ. Застосування циклоспорину А в складі 3-компонентної імуносупресивної терапії значно покращило результати алотрансплантації нирки (АТН). Незважаючи на це, кризи гострого відторгнення (ГВ) трансплантату залишаються важливою проблемою в трансплантології, значно погіршуючи як найближчі, так і віддалені результати цієї операції. Дослідженнями різних авторів, в тому числі і нашими, показано, що гостре відторгнення є фактором ризику розвитку хронічної нефропатії трансплантату та його втрати у віддаленому післятрансплантаційному

періоді. Доведено збільшення періоду напівжиття трансплантату в 2 рази та підвищення його функціональної активності, зменшення часу та витрат на післяопераційне лікування хворих в разі відсутності кризів ГВ після операції [1, 2].

Таким чином, профілактика кризів ГВ є важливим напрямком на шляху підвищення виживання ниркового алотрансплантату (НАТ). Але подальше посилення імуносупресії за рахунок підвищення доз препаратів, що використовуються, або введення додаткових компонентів зазвичай не призводить до покращення результатів, тому що при цьому зростає їх токсичність, а через неспецифічність традиційних препаратів розвивається надмірне пригнічення імунної системи, що сприяє розвитку інфекційних ускладнень та пухлин.

Доведено, що в імунологічних реакціях, які розвиваються в організмі під час ГВ, провідне значення має взаємодія інтерлейкіну-2 (ІЛ-2) з

Зограб'ян Рубен Овакимович
Тел. (050) 311-95-33

високоспецифічним рецептором інтерлейкіну-2 (ІЛ-2R), який експресується тільки на активованих лімфоцитах [3]. Розроблено препарат даклізумаб (зенапакс виробництва Hoffmann la Roche, Швейцарія) - гуманізоване моноклональне антитіло, яке відповідає людському імуноглобуліну G на 90 відсотків, дія якого направлена на специфічну альфа-субодиницю CD-25, що присутня лише на активованих Т-лімфоцитах. Таким чином, даклізумаб блокує специфічний рецептор до інтерлейкіну-2 та пригнічує специфічну імунну відповідь, яка призводить до гострої реакції відторгнення трансплантату.

Рядом досліджень вже показана ефективність Зенапаксу в профілактиці епізодів ГВ при трансплантації нирки [5, 6, 7]. З 2002 року в відділенні трансплантації нирки Інституту хірургії та трансплантології АМН України розпочато використання цього препарату у складі 4-х компонентної імуносупресивної терапії (ІСТ).

Метою даного дослідження став аналіз ефективності цієї схеми імуносупресивної терапії (ІСТ) (зенапакс, сандімум неорал, селсепт, стероїди) - вплив Зенапаксу на частоту та ступінь важкості епізодів ГВ, виживання та показники функції трансплантованої нирки у віддаленому післятрансплантаційному періоді, причини втрати НАТ та частоту розвитку ускладнень, оскільки точки зору авторів з цього приводу відрізняються [8, 9].

Матеріал та методи

Нами проведено ретроспективний аналіз перебігу післятрансплантаційного періоду в 2-х групах хворих, до складу яких увійшли 99 реципієнтів НАТ. Перша група хворих (дослідна) складалась з 36 осіб, які отримували чотирикомпонентну імуносупресію: даклізумаб (зенапакс),

мікроемальсійну форму циклоспорину (сандімум неорал), мофетилу мікофенолат (селсепт), метілпреднізолон. Друга група хворих, група порівняння, складалась з 63 осіб, які отримували трикомпонентну імуносупресивну терапію (ті самі препарати, виключаючи Зенапакс).

Зенапакс вводили внутрішньовенно крапельно протягом 15 хвилин за 4-24 години до включення нирки в кровообіг в дозі 1 мг/кг маси тіла хворого. Повторні введення здійснювали з інтервалом в 14 діб. Переважно хворі отримували по 3 дози препарату (30 реципієнтів) і лише 6 отримали по 5 доз. Сандімум неорал призначали хворим в дозі 8 мг/кг маси тіла на добу з подальшою корекцією дози для отримання мінімальної концентрації препарату в крові 200-250 нг/мл. Селсепт призначали в дозі 2 г/добу, а метілпреднізолон – 1-1,5 мг/кг маси тіла на добу і поступово знижували дозу до підтримуючої.

Діагностика кризів ГВ базувалась на комплексі клінічно-лабораторних ознак: підвищення температури тіла та артеріального тиску, зменшення діурезу, збільшення розмірів трансплантату (пальпаторно і по даним ультразвукового дослідження), біль під час пальпації та ущільнення трансплантату, підвищення азотемії та індексів судинного опору за даними доплерографії НАТ. В разі виникнення кризи призначалися болісні внутрішньовенні введення солу-медролу в дозі від 250 мг до 500 мг протягом 3-5 діб.

Дослідна і порівняльна групи були співставні за віком і статтю реципієнтів, характером первинного захворювання нирок, сумісністю по HLA-антигенам, рівню передопераційної підготовки (табл. 1). Співвідношення алотрансплантації нирки від родинних та трупних донорів в обох групах суттєво не відрізнялися. Техніка підготовки донорського органу та проведення операції були однакові в обох групах.

Таблиця 1

Характеристика основної та порівняльної груп реципієнтів НАТ

Показники	Основна група (n=36)	Група порівняння (n=63)	P
Середній вік хворих, роки	33,2±10	34,8±12	> 0,05
Стать хворих (чол./жін.), %	58,5/41,5	61,3/39,7	> 0,05
Співвідношення донорських органів: родинні/трупні, %	58,5/41,5	43/57	> 0,05
Первинне захворювання нирок:			
- хронічний гломерулонефрит	27 (75%)	48 (76,2%)	> 0,05
- хронічний пієлонефрит	6 (16,7%)	8 (12,7%)	> 0,05
- інші	3 (8,3%)	7 (11,1%)	> 0,05
Повторні трансплантації	3 (8,3%)	3 (4,8%)	> 0,05
Кількість несумісних HLA-антигенів в локусах A,B,Dr	4,2±0,7	3,8±0,8	> 0,05

Результати та їх обговорення

Результати аналізу (табл. 2) свідчать про те, що в групі зенапаксу частота кризів ГВ майже вдвічі нижча, ніж в групі порівняння (16,7% і 29,2% відповідно, $p < 0,05$). Сумарна доза солу-медролу, що була необхідна для припинення кризи, в дослідній групі була в 1,5 рази меншою,

ніж в групі порівняння (відповідно, $0,81 \pm 0,12$ г і $1,25 \pm 0,07$ г, $p < 0,05$). Також в дослідній групі не було жодного повторного КВ, в той же час в групі порівняння такі спостерігались, хоча і в невеликій кількості випадків (у 7,9% хворих). Частота незворотніх та пізніх кризів ГВ також мала тенденцію до зменшення (2,8% та 4,8% відповідно, $p < 0,1$).

Таблиця 2

Оцінка ефективності даклізумабу у попередженні кризів ГВ у реципієнтів НАТ

Показники	Основна група (I) (n=36)	Група порівняння (II) (n=63)
Частота кризів ГВ НАТ	16,7 (6/36)	30,2 (19/63)*
Сумарна доза солу-медрола, г	$0,81 \pm 0,12$	$1,25 \pm 0,07$ *
Незворотні кризи ГВ, %	2,8 (1/36)	4,8 (3/63)
Повторні кризи ГВ, %	0	7,9 (5/63)*
Пізні кризи ГВ, %	2,8 (1/36)	4,8 (3/63)
Вживання НАТ протягом 1 року, %	94,4 (34/36)	87,3 (55/63)
Причини втрати НАТ протягом 1 року:		
Відторгнення, %	2,8 (1/36)	4,8 (3/63)
смерть з функціонуючим НАТ, %	2,8 (1/36)	7,9 (5/63)
5-річне виживання НАТ, %	77,8 (28/36)	66,7 (42/63)
Частота розвитку ХДНА, %	11,4 (4/35)	16,4 (9/55)
Креатинін крові через 12 міс., ммоль/л	$0,116 \pm 7$	$0,124 \pm 8$
Креатинін крові через 60 міс., ммоль/л	$0,120 \pm 8$	$0,136 \pm 9$
Інфекційні ускладнення	25 (9/36)	27 (17/63)

Примітка: * – різниця між основною групою та групою порівняння статистично достовірна ($p < 0,05$).

У групі зенапаксу ми втратили протягом року лише два НАТ, в тому числі 1 – від незворотного кризу ГВ, тому річне виживання НАТ у цих хворих склало 94,4%. В групі порівняння за той же період було втрачено 8 НАТ, в тому числі 3 (4,8%) – внаслідок стероїдорезистентного кризу ГВ. Річне виживання НАТ в цієї групі склало 87,3%. П'ятирічне виживання НАТ в групі зенапакса склало 77,8% проти 66,7% в групі порівняння ($p < 0,1$). Тобто мала місце виражена тенденція до збільшення 1- та 5-річного виживання НАТ в дослідній групі. Частота розвитку хронічної дисфункції ниркового алотрансплантату (ХДНА) та рівні креатиніну сироватки крові через 12 та 60 місяців після АТН в дослідній групі також мали помітну тенденцію до зменшення. Інфекційні ускладнення зустрічались з однаковою частотою в обох групах.

Таким чином, з певною вірогідністю можна говорити, що даклізумаб (зенапакс) зменшує частоту і ступінь важкості кризів ГВ НАТ, про що свідчать менша кількість повторних кризів, менша доза стероїдів, що була необхідна для їх лікування, а також менша частота важких незворотніх та пізніх кризів. Також даклізумаб сприяв

підвищенню як одно-, так і 5-річного виживання НАТ, покращенню показників функції НАТ через 1 та 5 років, зниженню частоти розвитку ХДНА. Останнє можна легко пояснити, оскільки кризи ГВ є значним фактором ризику розвитку ХДНА та втрати його у віддаленому післятрансплантаційному періоді.

Більшість пацієнтів (30/36) основної групи отримала тільки 3 дози зенапаксу, що свідчить про достатню ефективність саме такої кількості введень препарату.

Застосування даклізумабу (зенапаксу) не призвело до збільшення частоти інфекційних ускладнень в основній групі хворих, що може бути обумовлено високою вибірковою дією препарату тільки на лімфоцити, що приймають участь в трансплантаційній реакції. Можливо в цьому плані має значення і зменшення доз глюкокортикостероїдів, що застосовувались у цих хворих для лікування кризів ГВ. Слід додати також і той факт, що в жодному випадку ми не спостерігали побічної дії зенапаксу під час і після його введення.

Ми проаналізували можливість зменшення дози циклоспорину А та його мінімальної кон-

центрації в крові до субтерапевтичного рівня у пацієнтів, які отримали в ранньому після трансплантаційному періоді 4-компонентну ІСТ. У 23 пацієнтів з без кризовим перебігом раннього після трансплантаційного періоду через 14-18 місяців після АТН дозу циклоспорину А було зменшено до мінімальної концентрації препарату в крові (в середньому 45 ± 7 мкг/л) з наступною повною відміною препарату у 4 хворих з морфологічно верифікованою циклоспорин А-асоційованою нефропатією. Термін спостереження за реципієнтами НАТ цієї групи склав від 9 до 43 місяців. У одного пацієнта на етапі зменшення дози циклоспорину А та у одного пацієнту після його повної відміни розвинувся криз ГВ, який в обох випадках вдалося ліквідувати стероїдною пульс-терапією.

Ефективність наших змін підтримуючої імуносупресії оцінювалась нами за співставленням таких параметрів як вміст у крові креатиніну, ШКФ, протеїнурія, показники ультразвукового дослідження НАТ з доплерометрією внутрішньониркового кровотоку, АГ у пацієнтів до та після зменшення дози циклоспорину або його відміни. Через 6 місяців після зниження дози/відміни циклоспорину А виявилось, що ШКФ мала тенденцію до підвищення з 51 ± 23 до 78 ± 13 мл/хв ($p < 0,1$); АТ мав тенденцію до зниження з $132 \pm 15/89 \pm 9$ до $122 \pm 19/89 \pm 6$ мм рт. ст. ($p < 0,1$). Подібна тенденція зміни цих показників спостерігалась і через 1 рік.

ВИСНОВКИ

1. Застосування чотирикомпонентної ІСТ, до складу якої входить моноклональний блокатор рецепторів до ІЛ-2 даклізумаб (зенапакс), циклоспорин А, мофетила мікофенолат (селсепт) і глюкокортикостероїди, є найефективнішою в попередженні розвитку кризів ГВ і підвищенні виживання НАТ, що має медичне і економічне значення.
2. Введення зенапаксу в до- і післятрансплантаційному періоді є абсолютно безпечним, не викликає побічних ефектів і не збільшує частоту інфекційних ускладнень.
3. Застосування 4-компонентної ІСТ дозволяє у реципієнтів з безкризовим перебігом раннього післятрансплантаційного періоду відносно безпечно зменшувати дозу циклоспорину А та його концентрацію в крові у віддаленому періоді після операції до субтерапевтичного рівня, що сприяє покращенню функції НАТ. Вразивникненняциклоспорин-асоційованої нефропатії можлива повна відміна циклоспорину А, але тільки за умови ретельного відбору кандидатів, та регулярного спостереження за ними. В разі розвитку кризи ГВ після відміни циклоспорину А показана стероїдна пульс-терапія.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Hariharan S.* Impact of first acute rejection episode and severity of rejection on cadaveric renal allograft survival / S. Hariharan [et al.] // Clin. Transplant. - 1996. - V. 10. - P. 538 - 541.
2. *Coll E.* Lessons from cyclosporine monotherapy in renal transplantation: the impact of acute rejection on long-term allograft outcome / E. Coll [et al.] // Transplantation proceedings. - 2004. - V. 36, N. 2S. - P. 114S-116S.
3. *Mathan A.* Interleukin 2 receptor expression in renal biopsies and the diagnosis of acute allograft rejection / A. Mathan // Indian Journal of Pathology and Microbiology. - 2006. - V. 49, N 1. - P. 12 - 16.
4. *Горбунов В. В.* Эффективность комбинации Зенапакса и Селлсепта на этапе индукции после трансплантации почки / В. В. Горбунов [и др.] // Трансплантология. - 2002. - Т. 3, № 1. - С. 93 - 96.
5. *Захаров В. В.* Результаты иммуносупрессивной индукционной терапии у реципиентов нирковых аллотрансплантатив з використанням комбінації Зенапаксу та Сел-септу / В. В. Захаров [та ін.] // Актуальні проблеми нефрології : зб. наук. праць (вип. 9) / За ред. Т. Д. Никули. - К. : Задруга, 2003. - С. 241 - 247.
6. *Горайнов В. А.* Зенапакс в комплексе иммунодепрессии при аллотрансплантации трупной почки / В. А. Горайнов [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. - 2003.- № 4.- С. 33 - 38.
7. *Горбунов В. В.* Зенапакс и Селлсепт: оптимальная индукционная иммуносупрессия после трансплантации почки / В. В. Горбунов [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. - 2003. - № 2. - С. 25 - 32.
8. *Taber D. J.* Long-term efficacy of induction therapy with anti-interleukin-2 receptor antibodies or thymoglobulin compared with no induction therapy in renal transplantation / D. J. Taber [et al.] // Transplantation Proceedings. - 2008. - V. 40, № 10. - P. 3401 - 3407.
9. *Cheung C. Y.* Can daclizumab reduce acute rejection and improve long-term renal function in tacrolimus-based primary renal transplant recipients? / Cheung C. Y. [et al.] // Nephrology (Carlton). - 2008. - V. 13, № 3. - P. 251 - 255.

Надійшла до редакції 11.05.10

Прийнята до друку 13.05.10