

## Влияние протокола индукционной иммунодепрессивной терапии на состояние аллотрансплантированной почки

В.А. Горяйнов, М.М. Каабак, Н.Н. Бабенко, М.М. Морозова, А.Г. Аганесов, Е.Н. Платова, О.В. Дымова, В.В. Панин

ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Россия

Контактная информация: Виктор Андреевич Горяйнов, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения пересадки почки РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского, Москва, Россия, e-mail: vik-kid@mail.ru

Дата поступления статьи: 25.10.2016

**Цель:** оценить влияние Экулизумаба на функцию пересаженной почки в непосредственном и раннем послеоперационном периодах.

**Материал и методы:** 33 пациентам при пересадке почек вводили Экулизумаб в сочетании с Алемтузумабом (группа 1). Для сравнительного анализа были отобраны 38 больных (группа 2), которым индукционную иммунодепрессию осуществляли с помощью Алемтузумаба и плазмафереза. Для анализа были использованы следующие параметры: диурез в первые 24 часа после операции, срок снижения креатинина крови до 3 мг% (сут), суточная протеинурия через 30 дней после операции, скорость клубочковой фильтрации через 30 дней после операции, морфология биоптатов аллопочек через месяц после операции.

**Результаты.** В группе 1 суточная протеинурия была значительно ниже, а скорость клубочковой фильтрации в 1,9 раза выше, чем в группе 2. Срок субнормализации креатинина крови в группе 1 был значительно ниже. Во всех случаях разница была статистически значимой ( $p = 0,002-0,003$ ).

**Заключение.** Функция пересаженной почки в группе 1 была значительно лучше, чем в группе 2. Следовательно, комбинация Экулизумаба и Алемтузумаба более благоприятно воздействует на функцию и морфологию трансплантированной почки в непосредственном и раннем послеоперационном периодах, чем сочетание Алемтузумаба и плазмафереза.

**Ключевые слова:** пересадка почки, индукционная иммунодепрессия, Экулизумаб, Алемтузумаб, функция аллогенной почки.

DOI:10.23873/2074-0506-2017-9-1-7-11

## The effect of the applied induction immunosuppressive therapy protocol on the allografted kidney condition

V.A. Goryaynov, M.M. Kaabak, N.N. Babenko, M.M. Morozova, A.G. Aganesov, E.N. Platova, O.V. Dymova, V.V. Panin

Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia

Correspondence to: Viktor A. Goryaynov, Dr. Med. Sci., Leading Researcher of the Kidney Transplant Department at Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia, e-mail: vik-kid@mail.ru

Received: 25 October 2016

**Aim:** To assess the Eculizumab effect on the allografted kidney function in the immediate and early postoperative period.

**Materials and methods:** In kidney transplantation, 33 patients received Eculizumab in combination with Alemtuzumab (group 1). Other 38 patients (group 2) were enrolled for a comparative analysis. They received their induction immunosuppressive therapy with Alemtuzumab and plasmapheresis sessions. The following parameters were used for analysis: the urine output in the first 24 hours after surgery, the period of creatinine level drop to 3 mg/dL, a 24-hour protein excretion at day 30 after surgery, a glomerular filtration rate at day 30 after transplantation, histology of kidney allograft biopsy at 1 month post surgery.

**Results:** A comparative analysis has demonstrated much lower values of 24 hour proteinuria in group 1 than in group 2. As to the glomerular filtration rate, it was 1.9 times higher in group 1 than in group 2. The period of blood creatinine subnormalization was significantly shorter in group 1. The differences were statistically significant in all studied parameters ( $p=0.002-0.003$ ).

**Conclusion:** The allografted kidney function was much better in group 1 than in group 2. Thus, the combination of Eculizumab + Alemtuzumab had a more favorable effect on the function and morphology of allografted kidneys in the immediate and early postoperative periods compared to that of Alemtuzumab + plasmapheresis combination.

**Keywords:** kidney transplantation, induction immunosuppression, Eculizumab, Alemtuzumab, allografted kidney function.

**Введение**

Цель индукционной иммунодепрессивной терапии (ИИДТ) состоит в предупреждении угрозы отторжения. ИИДТ при пересадке почки представляет собой интенсивную иммунодепрессию, проводимую в течение первых дней после трансплантации почки. Для выполнения ИИДТ использовали кортикостероиды, моноклональные и поликлональные антитела, ингибиторы калликреина, антагонисты интерлейкина-2, антилимфоцитарные глобулины и др. [1–7]. Появившийся на фармацевтическом рынке препарат Экулизумаб (Солирис) подавляет эффекторные функции системы комплемента и представляет собой прорыв в медикаментозной терапии пароксизмальной ночной гемоглобинурии или атипичного гемолитико-уремического синдрома (ГУС).

В декабре 2012 г. мы неожиданно обнаружили мощное действие Экулизумаба на течение реперфузионной травмы, когда при трансплантации трупной почки полторагодовалому мальчику ввели препарат в операционной, заподозрив сверхострое отторжение. Последующие твердофазные иммунологические исследования опровергли наше предположение о сверхостром отторжении, однако быстрое восстановление трансплантата не оставило никаких сомнений по поводу влияния Экулизумаба на реперфузионное повреждение [8].

С 1998 по 2013 г. для коррекции реперфузионной травмы мы применяли плазмаферез [9]. После упомянутого случая вместо плазмафереза мы стремились в максимальной степени использовать Экулизумаб.

Дополнительным аргументом в пользу Экулизумаба является отсутствие необходимости компенсировать потери других индукционных препаратов с удаляемой в ходе плазмафереза плазмой, в частности Алемтузумаба, который приходилось вводить во время плазмафереза со скоростью 180 мг/ч.

В доступной нам отечественной и зарубежной литературе мы встретили лишь редкие публикации, в которых описывались единичные случаи пересадки почки больным с атипичным ГУС. Нами не было найдено никаких работ, в которых бы приводили анализ клинического материала. Это, по всей вероятности, является следствием чрезвычайно высокой стоимости препарата. В связи с этим мы проанализировали накопленный нами опыт в данном вопросе и изложили его в настоящей работе.

**Клинический материал и методы исследования**

Сравнивали два протокола ИИДТ: Алемтузумаб + плазмаферез без компенсации (группа 2, сравнения) и Экулизумаб + Алемтузумаб (группа 1, исследуемая). Цель исследования – выявить влияние характера протокола ИИДТ на функцию трансплантированной почки в непосредственном и раннем послеоперационном периодах. Использовать комбинацию Алемтузумаба и Экулизумаба мы начали с января 2013 г. Всего за прошедший период таким образом были пролечены 33 пациента. Возраст больных составил от 2 до 19 лет ( $7,76 \pm 5,01$ ). Мальчиков было 13, девочек – 20. Почки от живых родственных доноров были пересажены 19 пациентам, от трупных доноров – 14.

Причины хронической почечной недостаточности (ХПН) у больных данной группы представлены в табл. 1.

**Таблица 1. Причины терминальной стадии хронической почечной недостаточности у больных группы 1**

Диагноз	Число больных	%
Гипоплазия + дисплазия почек	11	33,34
Нефротический синдром	6	18,18
ГУС	4	12,12
ПМР	4	12,12
Поликистоз почек	3	9,09
Нефронофтиз Фанкони	1	3,03
Синдром Дениса–Драша	1	3,03
Хронический пиелонефрит	1	3,03
Мегауретер справа, ХПН	1	3,03
Хронический гломерулонефрит	1	3,03
ИТОГО	33	100

Примечание: ПМР – пузырно-мочеточниковый рефлюкс.

Суммарная доза вводимого Экулизумаба варьировала от 300 до 1200 мг в зависимости от площади поверхности тела. Ее определяли по формуле:  $700 \times \text{поверхность тела (м}^2\text{)}$ . При родственной трансплантации первую дозу Экулизумаба вводили за 2–3 недели до трансплантации, вторую дозу – в день операции до начала перфузии, третью дозу – на 4-е сутки после трансплантации. При трупных пересадках первое введение Экулизумаба выполняли до начала реперфузии, второе – на 4-е сутки после пересадки.

Что касается Алемтузумаба, то первое введение препарата осуществляли за 2–3 недели до операции, а второе – в день операции до начала реперфузии. Иногда вводили третью дозу препарата на 4-е сутки после пересадки почки. Алемтузумаб у пациентов группы 1 применяли подкожно в дозе 1 мг/кг, но не более 30 мг. При трупных пересадках первое введение Алемтузумаба осуществляли до начала реперфузии, второе – на 4-е сутки после операции.

В группу 2 вошли 38 пациентов в возрасте от 3 до 60 лет ( $21,11 \pm 16,44$ ). Детей было 24, взрослых – 14, из них мужчин – 24, женщин – 14. Почки от живых родственных доноров были пересажены 22 пациентам, от трупных доноров – 16. Причины почечной недостаточности представлены в табл. 2.

Таблица 2. Причины терминальной стадии хронической почечной недостаточности у больных группы 2

Диагноз	Число больных	%
Хронический гломерулонефрит	10	26,35
Гипоплазия + дисплазия	8	21,05
ПМР	7	18,82
Поликистоз почек	6	15,38
ГУС	3	7,88
Сахарный диабет	2	5,26
Фокальный сегментарный гломерулосклероз	1	2,63
Синдром Альпорта	1	2,63
ИТОГО	38	100

Алемтузумаб у пациентов группы 2 применяли подкожно по 1 мг/кг, но не более 30 мг суммарно. При родственных пересадках первую дозу Алемтузумаба вводили за 2–3 недели до операции, вторую – в день операции до начала реперфузии, а третью – на 4-е сутки после трансплантации. При пересадках почек от трупного донора первое введение Алемтузумаба в дозе 180 мг/ч осуществляли в день операции до начала реперфузии.

Для проведения сравнительного анализа были использованы следующие параметры: 1 – возраст реципиентов; 2 – срок снижения уровня креатинина в крови до 3 мг%; 3 – диурез в первые 24 часа после операции; 4 – число НЛА-несовпадений; 5 – выживаемость трансплантатов и реципиентов по Каплану–Мейеру; 6 – оценка суточной протеинурии на 30-е сутки после опе-

рации; 7 – скорость клубочковой фильтрации; 8 – количество эпизодов отторжения; 9 – количество эпизодов инфекции; 10 – характер морфологии аллопочечных биоптатов (АПБ).

Сравнительный анализ проводили с использованием критерия Манна–Уитни.

## Результаты

Поскольку нам важно было оценить влияние протокола ИИДТ на состояние функции трансплантированной почки, особое внимание было уделено следующим параметрам: срок снижения уровня креатинина в крови до 3 мг%; величина клубочковой фильтрации через 30 дней после операции; суточная экскреция белка с мочой. Результаты представлены в табл. 3.

Таблица 3. Динамика параметров функции аллопочки в зависимости от протокола индукционной иммунодепрессии

Параметр	Группа 1	Величина р	Группа 2
Срок снижения уровня креатинина в крови до 3 мг% (день после операции)	$0,7 \pm 1,07$	< 0,005	$4,89 \pm 8,82$
Скорость клубочковой фильтрации на 30-е сутки после операции	$90,97 \pm 36,11$	< 0,005	$48,16 \pm 35,80$
Суточная экскреция белка с мочой на 30-е сутки после операции	$0,12 \pm 0,15$	< 0,002	$0,51 \pm 0,65$

Разница была статистически значимой для следующих параметров: день снижения уровня креатинина в крови до 3 мг%; продолжительность наблюдения; суточная протеинурия на 30-е сутки после операции; скорость клубочковой фильтрации. В группе 1 намного раньше наступала нормализация креатинина в крови, а скорость клубочковой фильтрации была значительно выше. Суточная экскреция белка у больных группы 1 была значительно меньше, чем в группе 2. Вычисление выживаемости реципиентов и трансплантатов по Каплану–Мейеру показало, что в обеих группах она была практически одинаковой ( $p = 0,21$ ).

Сравнение результатов пункционной биопсии трансплантатов показало, что статистически значимое различие между группами наблюдалось только по параметру CV, который характеризует состояние сосудов биоптата. Сопоставление морфологии по данному параметру продемонстрировало, что в группе 1 количественное значение

этого показателя было равно нулю, в то время как в группе 2 –  $0,18 \pm 0,43$  (табл. 4).

**Таблица 4. Сравнение результатов пункционной биопсии аллопочек по параметру CV**

	Группа 1	Значение p	Группа 2
CV	0	0,020	$0,18 \pm 0,43$
Срок после операции (сутки)	$30 \pm 5$	> 0,5	$30 \pm 5$

По остальным параметрам морфология АПБ у больных обеих групп была практически одинаковой. Ни в одной из групп мы не наблюдали побочных действий со стороны используемых препаратов.

### Обсуждение

С самого начала внедрения пересадки почки в клиническую практику мы осуществляли ИИДТ, для чего использовали кортикостероиды в дозе от 500 до 1000 мг, которые вводили болюсно. Затем по мере появления новых иммунодепрессантов они заменили собой кортикостероиды.

Последним словом в сфере иммунодепрессии являются Кэмпас (Алемтузумаб) и Экулизумаб (Солирис). С тех пор, как мы начали использовать Экулизумаб, нас интересовал вопрос: каково влияние данного препарата на функцию трансплантированной почки в непосредственном и раннем послеоперационном периодах? Для этого мы и начали проводить данное исследование. Имеющееся у нас количество больных в обеих группах дало нам возможность выполнить сравнительный статистический анализ.

### Заключение

Таким образом, проведенное нами сравнительное исследование показало, что функция трансплантированных почек была лучше в группе 1. Следовательно, комбинация Экулизумаба и Алемтузумаба более благоприятно воздействует на функцию и морфологию трансплантированной почки в непосредственном и раннем послеоперационном периодах, чем сочетание Алемтузумаба и плазмафереза.

### Литература

1. Castro M.C., Araujo L.M., Nahan W.K. et al. Induction versus noninduction therapy in kidney transplantation: Considering different PRA levels and different induction therapies. *Transplant. Proc.* 2004; 36 (4): 874–876. PMID:15194299 DOI:10.1016/j.transproceed.2004.03.084
2. Cherikh W.S., Kauffman H.M., McBride M.A. et al. Association of the type of induction immunosuppression with posttransplant lymphoproliferative disorders, graft survival, and patient survival after primary kidney transplantation. *Transplantation.* 2003; 76 (9): 1289–1293. PMID:14627905 DOI:10.1097/01.TP.0000100826.58738.2B
3. Parolla V., Zhong X., Reed G.W., Mandelbrot D.A. Efficacy of anti-IL-2 receptor antibodies compared to no induction and to antilymphocyte antibodies in renal transplantation. *Am. J. Transplant.* 2007; 7 (7): 1832–1842. PMID:17564638 DOI:10.1111/j.1600-6143.2007.01860.x
4. Mourad G., Rostaing L., Legendre C. et al. Sequential protocols using basiliximab versus antilymphocyte globulins in renal-transplant patients receiving mycophenolate mofetil and steroids. *Transplantation.* 2004; 78 (4): 584–590. PMID:15446319
5. Ekberg H., Tedesco-Silva H., Demirbas A. et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357 (25): 2562–2575. PMID:18094377 DOI:10.1056/NEJMoa067411
6. Haro J.M., Kontodimas S., Negrin M.A. et al. Methodological aspects in the assessment of treatment effects in observational health outcomes studies. *Appl. Health. Econ. Health Policy.* 2006; 5 (1): 11–25. PMID:16774289
7. Buchanan P.M., Schnitzler M.A., Brennan D.C. et al. Novel methods for tracking long-term maintenance immunosuppression regimens. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008; 3 (1): 117–124. PMID:18077785 DOI:10.2215/CJN.02790707
8. Kaabak M.M., Babenko N., Kuznetsov O. et al. Eculizumab reverses the potentially fatal effects of kidney graft reperfusion injury. *Pediatr. Transplant.* 2014; 18 (2): E44–E47. PMID:24330127 DOI: 10.1111/petr.12206.
9. Каабак М.М., Горяйнов В.А., Зокоев А.К. и др. Десятилетний опыт применения раннего плазмафереза после пересадки почки. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2009; (1): 28–33.

References

1. Castro M.C., Araujo L.M., Nahan W.K., et al. Induction versus noninduction therapy in kidney transplantation: Considering different PRA levels and different induction therapies. *Transplant Proc.* 2004;36(4):874–876. PMID:15194299 DOI:10.1016/j.transproceed.2004.03.084
2. Cherikh W.S., Kauffman H.M., McBride M.A., et al. Association of the type of induction immunosuppression with posttransplant lymphoproliferative disorders, graft survival, and patient survival after primary kidney transplantation. *Transplantation.* 2003;76(9):1289–1293. PMID:14627905 DOI:10.1097/01.TP.0000100826.58738.2B
3. Parlolla V., Zhong X., Reed G.W., Mandelbrot D.A. Efficacy of anti-IL-2 receptor antibodies compared to no induction and to antilymphocyte antibodies in renal transplantation. *Am J Transplant.* 2007;7(7):1832–1842. PMID:17564638 DOI:10.1111/j.1600-6143.2007.01860.x
4. Mourad G., Rostaing L., Legendre C., et al. Sequential protocols using basiliximab versus antilymphocyte globulins in renal-transplant patients receiving mycophenolate mofetil and steroids. *Transplantation.* 2004;78(4):584–590. PMID:15446319
5. Ekberg H., Tedesco-Silva H., Demirbas A., et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med.* 2007;357(25):2562–2575. PMID:18094377 DOI:10.1056/NEJMoa067411
6. Haro J.M., Kontodimas S., Negrin M.A., et al. Methodological aspects in the assessment of treatment effects in observational health outcomes studies. *Appl Health Econ Health Policy.* 2006;5(1):11–25. PMID:16774289
7. Buchanan P.M., Schnitzler M.A., Brennan D.C., et al. Novel methods for tracking long-term maintenance immunosuppression regimens. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(1):117–124. PMID:18077785 DOI:10.2215/CJN.02790707
8. Kaabak M.M., Babenko N., Kuznetsov O., et al. Eculizumab reverses the potentially fatal effects of kidney graft reperfusion injury. *Pediatr Transplant.* 2014;18(2):E44–E47. PMID:24330127 DOI: 10.1111/ptr.12206
9. Kaabak M.M., Goryainov V.A., Zokoev A.K., et al. Ten-year experience with plasmapheresis early after kidney transplantation. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs.* 2009;(1):28–33. (In Russian).