

Острое отторжение в ранние сроки после трансплантации почки

Н.В. Шмарина, Р.В. Сторожев, О.Н. Ржевская, Н.В. Загородникова, А.В. Пинчук

НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва

Контакты: Н.В. Шмарина, e-mail: shmarina.nonna@mail.ru

Освещен пятилетний опыт лечения пациентов после трансплантации почки в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского. Приведены данные о развитии острого отторжения у реципиентов почечного трансплантата. Проанализирована частота утраты почечных трансплантатов в ранние сроки в результате некупируемого отторжения. Представлены варианты профилактики и лечения острого отторжения.

Ключевые слова: трансплантация почки, острое отторжение.

Early acute rejection after liver transplantation

N.V. Shmarina, R.V. Storozhev, O.N. Rzhevskaya, N.V. Zagorodnikova, A.V. Pinchuk

Sklifosovsky Institute for Emergency Medicine, Moscow

The paper presents a 5-year experience of the Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine in the treatment of patients after liver transplantation. The authors have reviewed the data on acute rejection in liver transplant recipients, analyzed the incidence of early liver transplant loss resulted from a non-controllable rejection, proposed prevention and treatment modalities for the cases of acute rejection.

Key words: liver transplantation, acute rejection.

Введение

Прогресс в фармакологии иммуносупрессивных препаратов, широкое внедрение в клиническую трансплантологию такролимуса, микофенолатов, гуманизированных моноклональных антител (даклизумаба и бизиликсимаба) позволили значительно сократить частоту ранних кризов отторжения в последнее десятилетие [6, 7]. Еще в начале 2000-х гг. частота развития этого осложнения достигала, по данным различных авторов, 50 %, в то время как сейчас – находится в пределах 12–17 % [1, 3]. Это закономерно привело к увеличению выживаемости трансплантатов в ранние сроки после операции [5, 9].

Цель – проанализировать частоту и характер острого отторжения почечного трансплантата в ранние сроки после операции.

Материалы и методы

Мы провели анализ случаев развития отторжения в раннем посттрансплантационном пери-

оде у 334 пациентов, которым в период с мая 2007 г. по декабрь 2011 г. в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского была выполнена трансплантация почки. Более половины больных были мужчины. Возраст реципиентов находился в пределах от 18 до 72 лет, средний возраст составил $43,1 \pm 8,8$ года (табл. 1). В зависимости от характера основного заболевания, приведшего к развитию V стадии хронической болезни почек (ХБП) (рис. 1, 2), хронический гломерулонефрит как причина терминальной стадии хронической почечной недостаточности (тХПН) отмечался наиболее часто, сахарный диабет оказался вторым, практически с такой же частотой отмечались хронические инфекции мочевой системы, развившиеся в результате врожденных аномалий или почечно-каменной болезни, далее шли поликистоз почек и системные заболевания (системная красная волчанка, системный васкулит, болезнь Бехтерева и т.п.).

У 334 больных было выполнено 339 трансплантаций почки (табл. 2). Подавляющему большинству реципиентов трансплантация почки

Таблица 1. Общая характеристика реципиентов ПАТ

Пациенты/год		2007	2008	2009	2010	2011	Сумма
Количество (n)		30	58	74	89	83	334
Средний возраст		39,6±10,5	44,1±8,1	42,4±10,2	45,7±9,6	43,1±9,5	43,1±8,8
Пол	М	Абс.	15	23	42	49	177
		%	50	39,7	56,8	53,9	53
	Ж	Абс.	15	35	32	34	157
		%	50	60,3	43,2	41	47

Таблица 2. Распределение ТП по номеру трансплантации и техническим особенностям

Показатель ТП		Годы					ИТОГО
		2007	2008	2009	2010	2011	
Количество ТП		30	58	75	91	85	339
Первая ТП	Абс.	28	57	67	84	78	314
	%	93,3	98,3	89,33	92,3	91,8	92,6
Вторая ТП	Абс.	2	1	7	7	7	24
	%	6,7	1,7	9,33	7,7	8,2	7,1
Третья ТП	Абс.	0	0	1	0	0	1
	%	0	0	1,33	0	0	0,3
Ранняя заменная РеАТТП	Абс.	0	0	1	2	2	5
	%			1,33	2,2	2,4	1,5
Сочетанная ТП и поджелудочной железы	Абс.	0	2	5	5	5	17
	%	0	3,4	6,7	5,5	5,9	5
Сочетанная ТП и печени	Абс.	1	2	0	0	0	3
	%	3,3	3,4	0	0	0	0,9



Рис. 1. Нозологические формы, приведшие к терминальной почечной недостаточности

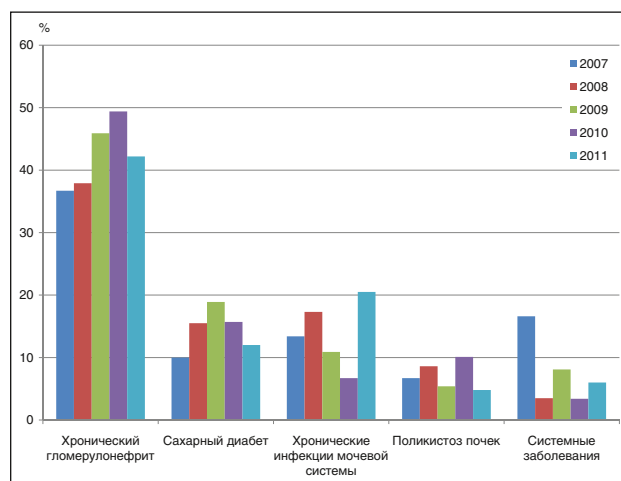


Рис. 2. Частота встречаемости заболеваний, приведших к тХПН

(ТП) была выполнена впервые. Повторная пересадка проведена у 7,1 % больных, при этом у 1,2 % из них операция представляла собой раннюю заменную ретрансплантацию в связи с некупируемым острым отторжением или первично не функционирующим предыдущим нефротрансплантатом. В одном случае (0,3 %) в ранние сроки после повторной ТП была выполнена третья ТП в качестве заменной ретрансплантации на фоне некупируемого криза отторжения.

При подборе оптимального реципиента трансплантата почки мы учитывали возрастные, иммунологические, в ряде случаев – антропометрические характеристики, а также длительность ожидания ТП и текущее состояние реципиентов. Средний miss-match по антигенам HLA-системы за исследуемый период составил 4,11. Закономерно, что степень гистосовместимости несколько увеличивалась с увеличением количества потенциальных реципиентов в листе ожидания:

Годы	2007	2008	2009	2010	2011
Средний показатель	1,47	1,79	1,96	1,93	1,99
HLA-совместимости					

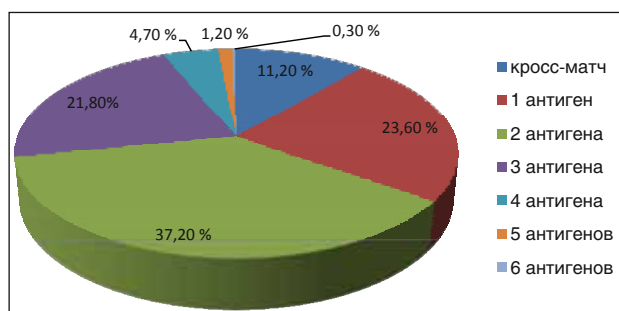


Рис. 3. Иммунологическая совместимость по HLA-антигенам между донором и реципиентом за пятилетний период

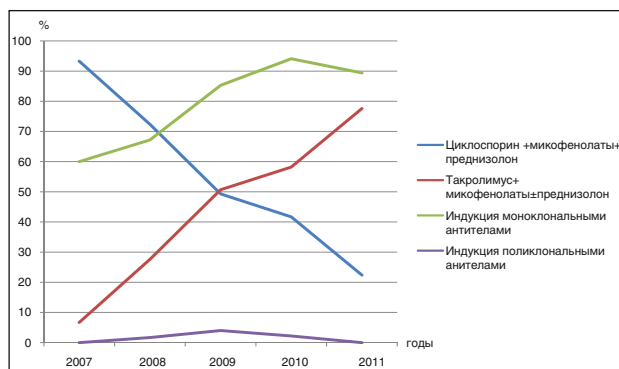


Рис. 5. Схемы применяемой иммуносупрессивной терапии

В большинстве случаев (37,2 %) совместимость по антигенам системы HLA составляла два совпадения, реже всего отмечалась полная идентичность исследуемых параметров (full-house) – в 0,3 % случаев (рис. 3, 4). У реципиентов почечного трансплантата использовались различные протоколы иммуносупрессивной терапии. Основным компонентом иммуносупрессии у всех пациентов являлись ингибиторы кальцийнейрина: такролимус (програф, адваграф) или циклоспорин А (неорал). Вторым и третьим компонентами были производные микофеноловой кислоты и кортикостероиды соответственно. У большинства пациентов для профилактики острого отторжения ПАТ применялись анти-CD25 моноклональные антитела (симулект, зенапакс), в редких случаях – поликлональные антилимфоцитарные антитела (АТГАМ и тимоглобулин). Необходимо отметить, что назначение иммуносупрессивной терапии не было рандомизированным. Так, исходно иммунологически активным пациентам с высоким риском развития острого отторжения (молодой возраст, высокий уровень предсуществующих антител, повторные

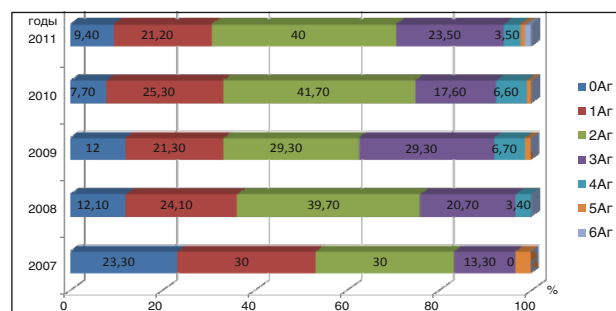


Рис. 4. Совместимость реципиента и донора по HLA в динамике

трансплантации, многократные гемотрансфузии в анамнезе, аутоиммунный характер основного заболевания) назначался такролимус, как обладающий большим иммуносупрессивным действием [8, 10]. Пациентам с невысоким иммунологическим риском (пожилые реципиенты, отсутствие предсуществующих антител, первичная трансплантация, высокий риск развития посттрансплантационного сахарного диабета) назначали циклоспорин.

В течение рассматриваемого периода 48,4 % реципиентов ПАТ получили комбинацию препаратов на основе циклоспорина, 51,6 % пациентов – на основе такролимуса. Индукционная иммуносупрессивная терапия анти-CD25 антителами использовалась у 83,5 % реципиентов, поликлональными антителами (АТГАМ, тимоглобулин) – у 1,8 % реципиентов. За последние 2 года использование такролимуса в сравнении с циклоспорином значительно увеличилось (практически в 3 раза), что обусловлено необходимостью в высокоэффективной иммуносупрессии и соответствует общемировой тенденции [2] (рис. 5).

Для диагностики острого отторжения нами комплексно использовались общепринятые клинические критерии, лабораторные данные, результаты ультразвукового исследования, доплерографии, динамической нефроангиосцинтиграфии и биопсии ПАТ.

Результаты и обсуждение

За исследуемый период у 18,28 % наших реципиентов было отмечено развитие острого отторжения в ранние сроки после ТП. В 9,73 % случаев острое отторжение было гормоночувствительным и в 8,55 % – гормонорезистентным. В четырех случаях (1,19 %) наблюдалось развитие ускоренного отторжения, рефрактерного

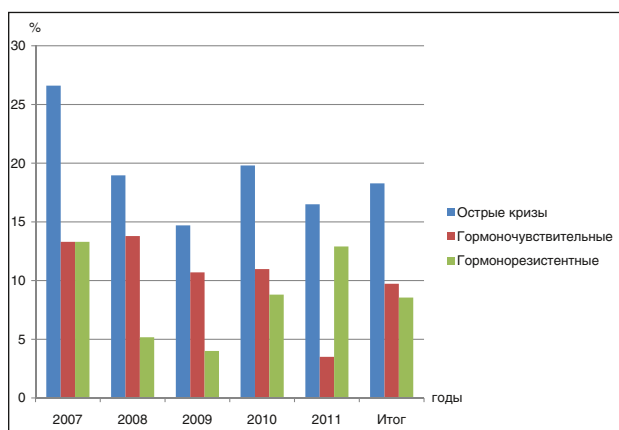


Рис. 6. Частота и варианты острого отторжения

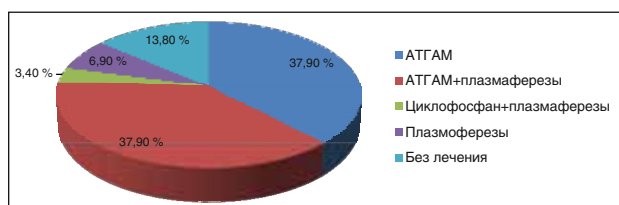


Рис. 8. Варианты терапии острого гормонорезистентного отторжения

к проводимой противокризисной терапии, приводившего к разрыву трансплантата и его утрате. В трех случаях (0,89 %) наблюдалось некупируемое острое отторжение (включая терапию поликлональными антителами и многократные процедуры плазмообмена) с последующим удалением нефротрансплантата. Таким образом, утрата трансплантата вследствие отторжения в ранние сроки после операции наблюдалась в семи случаях (2 %). Наибольшая частота острого отторжения наблюдалась в 2007 г. (рис. 6), что, на наш взгляд, было обусловлено менее частым применением индукционных препаратов и такролимуса, а наименьшая – в 2009 г. Мы объясняем это сменой стратегии иммуносупрессии в сторону большей агрессивности за счет все более частого использования такролимуса.

При использовании циклоспорина в качестве базового препарата (рис. 7) отторжение отмечалось в 17,7 % случаев, а при использовании такролимуса отторжение было диагностировано у 18,8 % реципиентов. Интересно, что при использовании такролимуса отмечалась также более высокая частота гормонорезистентного отторжения по сравнению с группой реципиентов, принимавших циклоспорин (10,3 против 6,7 % соответственно). Однако необходимо заметить, что

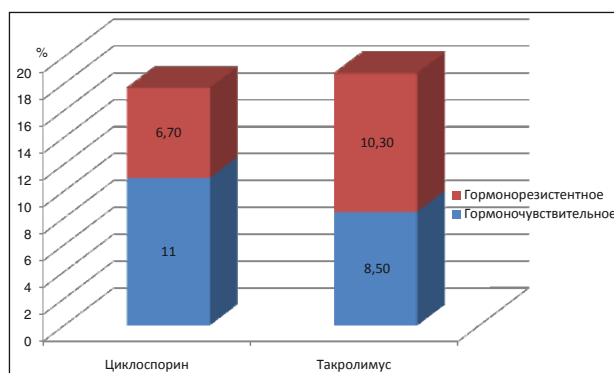


Рис. 7. Частота и характер острого отторжения в зависимости от основного компонента иммуносупрессивной терапии

подавляющее большинство пациентов с высоким иммунологическим риском находились именно в этой группе. В 50 % случаев острое отторжение развивалось на фоне отсроченной функции почечного трансплантата (32 случая из 64).

Терапия острого отторжения начиналась с классического курса стероидами. При выявлении донорспецифических антител или при резком нарастании уровня антител по 1-му и 2-му классам проводились сеансы плазмафереза. Для купирования гормоночувствительного отторжения в 54,5 % использовались только кортикостероиды. Сочетание кортикостероидов с сеансами плазмафереза применялось в 45,5 % случаев. При отсутствии эффекта гормонотерапии назначалась терапия поликлональными антителами или комбинированное лечение поликлональными антителами в сочетании с процедурами плазмафереза. В одинаковом количестве случаев (37,9 %) пациенты с острым гормонорезистентным отторжением получали монотерапию поликлональными антителами и сочетание поликлональных антител с процедурами плазмафереза (рис. 8). У одного пациента (3,4 %) нами был применен циклофосфан в сочетании с плазмаферезом из-за отсутствия поликлональных антител на тот момент. У двух реципиентов (6,9 %), уже получавших АТГАМ при предыдущей трансплантации, мы были вынуждены ограничиться только серией плазмообменов. В 13,8 % случаев всех гормонорезистентных кризов отторжения (у четверых больных), ввиду ускоренного варианта развития отторжения (в первые сутки, на фоне введения больших доз гормонов) и закончившегося разрывом почечного трансплантата, лечение не проводилось.

Выводы

Используемые в нашей клинике протоколы стартовой иммуносупрессии и комплексной противокризисовой терапии доказали высокую эффективность в профилактике и лечении острого отторжения в ранние сроки после ТП. Частота утраты почечного трансплантата в раннем послеоперационном периоде в связи с отторжением не превышает 2 %. При повышен-

ном риске развития отторжения предпочтительно использование иммуносупрессивной терапии на основе такролимуса, что позволяет достичь у этой категории пациентов сходного профиля иммунологической безопасности. К сожалению, в нашей работе не отражены данные по уровню предсуществующих антител у реципиентов ПАТ, поскольку эти исследования стали проводиться в нашей клинике на постоянной основе лишь с 2010 г.

Литература

1. Бирюкова, Л.С. Стратегия трансплантации почки и режимы иммуносупрессии / Л.С. Бирюкова // Нефрология и диализ. – 1999. – Т. 1, № 2–3.
2. Иммуносупрессия при трансплантации солидных органов / под ред. С.В. Готье. – М.: [Б. и.], 2011. – С. 47.
3. Мофетиламикофенолат в профилактике острого отторжения почечного трансплантата и лечении хронической трансплантационной нефропатии / Е.О. Щербакова [и др.] // Нефрология и диализ. – 2004. – Т. 6, № 1.
4. Conversion from Cyclosporine to Tacrolimus Improves Quality-of-Life Indices, Renal Graft Function and Cardiovascular Risk Profile / M.A. Artz [et al.] // Am. J. Transplant. – 2004. – 4 (6).
5. Advances in immunosuppression for renal transplantation / A. Durrbach [et al.] // Nat. Rev. Nephrol. – 2010. – Mar., 6 (3). – P. 160–167.
6. Helal, I. Steroid and calcineurin inhibitor-sparing protocols in kidney transplantation / I. Helal, L. Chan // Transplant. Proc. – 2011. – 43 (2). – P. 472–477.
7. Current immunosuppressive treatment after kidney transplantation / M. Kho [et al.] // Expert Opin Pharmacother. – 2011. – Jun., 12 (8). – P. 1217–1231.
8. A comparison of tacrolimus (Fk506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation / J.D. Pirsch [et al.] // Clin. Transplant. – 1997. – Vol. 63, I. 7. – P. 977–983.
9. Ponticelli, C. Present and future of immunosuppressive therapy in kidney transplantation / C. Ponticelli // Transplant. Proc. – 2011. – Jul-Aug., 43 (6). – P. 2439–2440.
10. Tacrolimus versus cyclosporine for early steroid withdrawal after renal transplantation / S. Sandrini // J. Nephrol. – 2012. – Vol. 25 (1). – P. 43–49.