

## Опыт применения различных протоколов индукционной терапии истощающими антителами при трансплантации почки

С.В. Арзуманов, Д.В. Типцов, А.Е. Митиш, А.К. Грамотнев  
 НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина –  
 филиал ГБУ «Национальный медицинский радиологический центр» МЗ РФ  
 Контакты: Алексей Константинович Грамотнев, dr.gramotnev@gmail.com

**Цель исследования:** анализ эффективности и безопасности используемых в нашей клинике протоколов индукционной терапии, основанных на применении лимфоцитоистощающих поликлональных антител (атгам, тимоглобулин).

**Материал и методы.** В исследование были включены 107 несенсибилизированных пациентов, перенесших первичную аллотрансплантацию почки в период с января 2012 по март 2014 г. Больные были разделены на три группы в зависимости от проводимой индукционной иммуносупрессивной терапии: 1-я группа – пациенты, получавшие препарат атгам ( $n = 67$ ); 2-я группа – тимоглобулин ( $n = 30$ ); 3-я группа – получавшие комбинацию введения базиликсимаба и атгама ( $n = 10$ ). Всем пациентам назначали трехкомпонентную базисную иммуносупрессивную терапию: такролимус, микофеноловую кислоту, метилпреднизолон.

**Результаты.** Частота острого отторжения составила в 1-й группе – 7,5%, во 2-й группе – 0%, в 3-й группе – 0% ( $p = 0,15$ ). Частота развития тяжелой тромбоцитопении в 1-й группе – 2,7%, во 2-й группе – 0%, в 3-й группе – 10% ( $p < 0,05$ ). Частота ЦМВ-виремии составила в 1-й группе – 6,16%, во 2-й группе – 6,6%, в 3-й группе – 10% ( $p > 0,05$ ). Во 2-й и 3-й группах зарегистрировано по одному случаю ЦМВ-пневмонии в раннем послеоперационном периоде.

**Заключение.** Использование истощающих поликлональных антител в качестве препаратов выбора для проведения индукционной терапии при первичной трансплантации почки у несенсибилизированных больных является оправданным. Необходимы дальнейшие исследования для оценки 5- и 10-летних результатов.

**Ключевые слова:** лимфоцитоистощающие антитела, острое отторжение, индукционная терапия, цитомегаловирус.

## Different induction therapy protocols experience based on depleting antibodies for kidney transplantation

S.V. Arzumanov, D.V. Tiptsov, A.E. Mitish, A.K. Gramotnev  
 Research Institute of Urology and Interventional Radiology named N.A. Lopatkin –  
 branch of the state budget organization  
 «National Medical Radiological Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation

**Aim.** To analyze the efficacy and safety of different induction therapy protocols experience based on depleting antibodies for kidney transplantation (ATGAM, Timoglobulin).

**Material and methods.** The study included 107 non-sensitized patients who underwent primary kidney allotransplantation in the period from January 2012 to March 2014. Patients were divided into 3 groups according to the ongoing induction immunosuppressive therapy. Group I, patients receiving the drug ATGAM ( $n = 67$ ). Group II – Timoglobulin ( $n = 30$ ). Group III, patients received a combination of the introduction of basiliximab and ATGAM ( $n = 10$ ). All patients received basic triple immunosuppressive therapy: tacrolimus, mycophenolic acid, methylprednisolone tapering.

**Results.** The incidence of acute rejection in group I – 7,5%, in group II – 0%, in group III – 0% ( $p = 0,15$ ). The incidence of severe thrombocytopenia in group I – 2,7%, in group II – 0% ( $p < 0,05$ ), in group III – 10%. Incidence of CMV viremia in group I – 6,16%, in group II – 6,6%, in the group III – 10%, respectively ( $p > 0,05$ ). In the 2-nd and 3-rd group registered one case of CMV pneumonia in the early postoperative period.

**Conclusion.** Use of exhaustible polyclonal antibodies as drugs of choice for renal transplantation induction therapy in primary unsensitized patients is warranted. Further research is needed for evaluation of 5- and 10-year results.

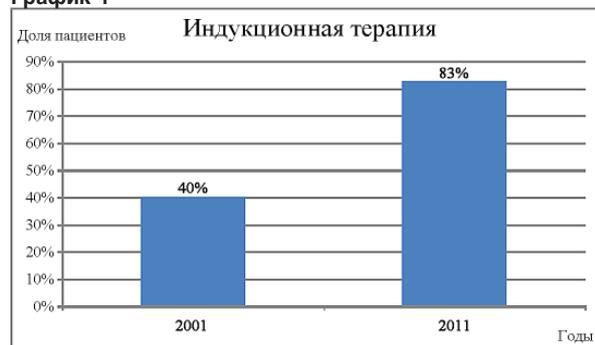
**Keywords:** lymphocyte-depleting antibodies, acute rejection, induction therapy, cytomegalovirus.

**Введение**

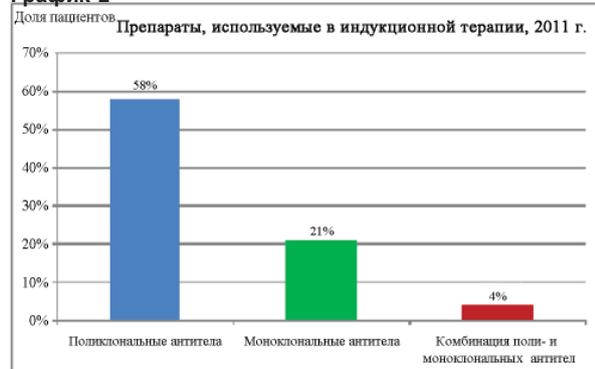
Трансплантация солидных органов заняла прочные позиции в лечении многих хронических заболеваний в терминальной стадии. Ее эффективность была бы невысока без применения препаратов, направленных на подавление аллоиммунитета. С внедрения в клиническую практику в середине 80-х годов прошлого века Миннесотского антилимфоцитарного иммуноглобулина (MALG) индукционная терапия рассматривается как один из главных факторов успеха при трансплантации солидных органов наряду с применением ингибиторов кальциневрина.

По данным научного регистра трансплантированных больных в США (SRTR), за последние 10 лет частота назначения индукционной терапии выросла вдвое – с 40 до 83% (рис. 1, график 1). Так, в 2011 г. 58% больных получили истощающую терапию поликлональными антителами, 21% – моноклональными антителами к рецептору интерлейкина-2, 4% – их комбинацией (рис. 1, график 2). Важно отметить, что данный рост обусловлен увеличением частоты применения поликлональных антител [5].

**График 1**



**График 2**



**Рис. 1. Данные научного регистра трансплантированных больных в США (SRTR), 2011**

Нельзя не отметить экономическую целесообразность применения индукционной терапии, которая определяется не столько стоимостью применяемых биологических агентов, сколько ценой лечения возможных осложнений, связанных с процессом трансплантации аллогенного органа, без достаточной индукционной терапии, таких как острое, хроническое отторжение и вероятный возврат к дорогостоящей заместительной почечной терапии диализом, а также возможных осложнений иммуносупрессивной терапии [3].

Целью нашего исследования является анализ эффективности и безопасности используемых в нашей клинике протоколов индукционной терапии, основанных на применении лимфоцитостощающих поликлональных антител (атгам, тимоглобулин).

**Материал и методы**

В исследование были включены 107 несенсибилизированных пациентов, перенесших первичную аллотрансплантацию почки в период с января 2012 по март 2014 г., в том числе 37 трупных трансплантаций и 70 трансплантаций от живого родственного донора. Мужчины составили 63% всех наблюдений, женщины – 37%. Основными заболеваниями, приведшими к терминальной хронической почечной недостаточности, явились: хронический гломерулонефрит неуточненной морфологической формы (n = 75); сахарный диабет 1-го и 2-го типов (n = 10); аномалии развития мочеполовой системы и дисфункции мочевого пузыря, приведшие к рефлюкс-нефропатии (n = 7); поликистоз почек (n = 4); мочекаменная болезнь (n = 5); амилоидоз почек (n = 1); синдром Гудпасчера (n = 1); гемолитико-уремический синдром (n = 2); синдром Альпорта (n = 2).

Средний возраст прижизненных доноров составил 56,2 года (от 25 до 62 лет). Средняя скорость клубочковой фильтрации у прижизненных доноров до момента изъятия органа – 82,4 мл/мин (MDRD), диапазон – 72–102 мл/мин.

Средний возраст посмертных доноров составил 43,4 года (от 19 до 61 года), основными причинами смерти явились: черепно-мозговая травма – 40,5% и острое нарушение мозгового кровообращения – 54%. Медиана периода холодной ишемии составила 18,5 часа, диапазон – 12–23 часа.

Все пациенты получали трехкомпонентную базисную иммуносупрессивную терапию.

Такролимус в обычной или пролонгированной форме назначали в стартовой дозе 2 мг/кг/сут. За целевую концентрацию такролимуса в первый месяц после оперативного вмешательства принимали уровень 8–12 нг/мл крови. Микофеноловую кислоту назначали в дозе 1440 мг/сут в течение 2 недель с последующим снижением до 720 мг/сут (n = 81). В 19 случаях вместо микофеноловой кислоты применяли азатиоприн в дозе 1 мг/кг массы тела. Метилпреднизолон назначали независимо от массы тела в стартовой дозировке 16 мг/сут с последующим постепенным снижением до 4 мг ко 2-му месяцу после операции.

Пациенты были разделены на три группы в зависимости от проводимой индукционной иммуносупрессивной терапии (табл. 1): 1-я группа – больные, получавшие препарат атгам в дозировке 10 мг/кг в течение 4–7 суток (n = 67); 2-я группа – тимоглобулин в дозе 1 мг/кг в течение 3–7 суток (n = 30); 3-я группа – получавшие комбинацию двукратного введения базиликсимаба 20 мг и 4-кратного введения атгама 250 мг/сут (n = 10). Первое введение препаратов осуществляли интраоперационно до начала реперфузии органа.

**Таблица 1. Протокол ведения индукционной иммуносупрессивной терапии в нашей клинике**

Группа	Препарат	Суточная доза	Продолжительность терапии, сут
1-я	Атгам	10 мг/кг	4–7
2-я	Тимоглобулин	1 мг/кг	3–7
3-я	Комбинация (базиликсимаб + атгам)	20 мг + 250 мг	2–4

Всем пациентам на 1–2-е сутки начинали профилактику инфекции валганцикловиром (180 суток). Антибактериальную терапию проводили в течение 4–6 суток, включая день операции, цефалоспоридами 2-го поколения или ципрофлоксацином. В амбулаторном периоде всем пациентам назначали профилактику пневмоцистной пневмонии ко-тримоксазолом в течение 90 суток.

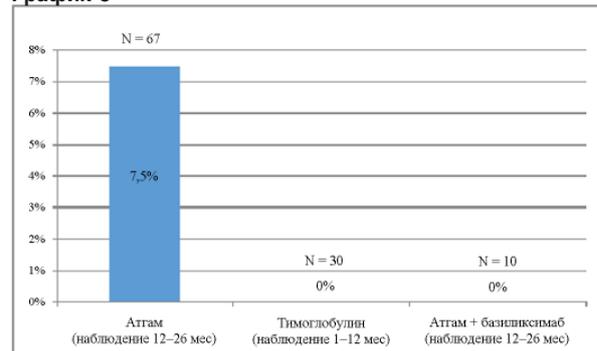
В случаях дисфункции почечного трансплантата выполняли пункционную биопсию с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованием биоптата.

### Результаты

Частота развития острого отторжения в 1-й группе (атгам) составила 7,5% (n = 5), во 2-й группе (тимоглобулин) – 0%, в 3-й группе (атгам +

базиликсимаб) – 0% (p > 0,05). Четыре случая острого отторжения в 1-й группе наблюдались на 2–3-й неделе после операции. Все случаи острого отторжения были подтверждены морфологическим и иммуногистохимическим исследованием пункционных биоптатов трансплантированной почки. Срок наблюдения в 1-й и 3-й группах составил от 12 до 26 месяцев после операции, во 2-й группе – от 1 до 12 месяцев (рис. 2, график 3).

**График 3**



**Рис. 2. Частота развития острого отторжения (p > 0,05)**

Частота острой реакции отторжения в 1-й группе в течение первого года после трансплантации составила 5,3%.

Развитие отсроченной функции трансплантата наблюдалось в 50% случаев всех трупных трансплантаций и не имело зависимости от протокола индукционной терапии. Медиана продолжительности отсроченной функции также не имела различий в трех группах и составила 16 суток (p < 0,05). По одному случаю первично-нефункционирующего трансплантата зарегистрировано в 1-й и 2-й группах среди трупных трансплантаций в результате предсуществующей донорской патологии.

В 1-й группе отмечена высокая частота развития тромбоцитопении – 62,7%, которая оценивалась нами как снижение числа тромбоцитов ниже 100 тыс/мл, включая в 8,3% случаев тромбоцитопению средней тяжести (число тромбоцитов – 30–50 тыс/мл) и в 2,7% – угрожающую жизни тяжелую тромбоцитопению (число тромбоцитов < 30 тыс/мл). В группе пациентов, которые получали индукцию препаратом тимоглобулин, транзиторная тромбоцитопения отмечена только в 26% наблюдений без развития тяжелой степени (p < 0,05). В 3-й группе частота тромбоцитопении составила 60%, включая в 10% случаев тромбоцитопению тяжелой степени (n = 2). Необходимо

отметить, что количество тромбоцитов в периферической крови восстанавливалось до исходных цифр в течение недели после отмены препаратов индукции (рис. 3, график 4).

График 4

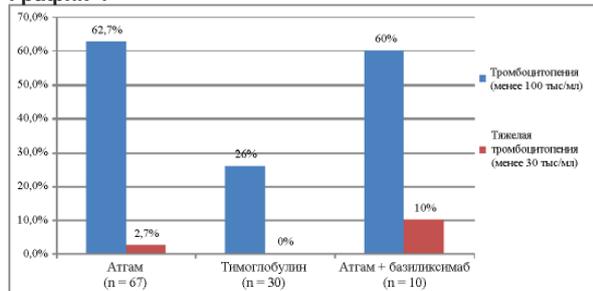


Рис. 3. Частота развития тромбоцитопении (p < 0,05)

Частота развития нежизнеугрожающей инфекции (рис. 4, график 5), включая инфекцию нижних мочевых путей и раневую инфекцию, в 1-й, 2-й и 3-й группах составила 16,7%, 13,3% и 20% соответственно (p > 0,05).

График 5

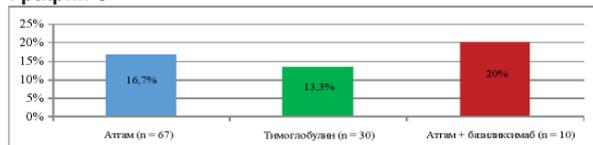


Рис. 4. Частота развития нежизнеугрожающей инфекции (p > 0,05)

Нами не отмечено существенного количества случаев ЦМВ-виремии во всех группах: 6,16%, 6,6% и 10% соответственно (p > 0,05). Во 2-й и 3-й группах зарегистрировано по одному случаю ЦМВ-пневмонии в раннем послеоперационном периоде, несмотря на проводимую профилактику. У одного пациента, получавшего атгам в качестве индукционной терапии, на 4-м месяце после трансплантации развилась пневмоцистная пневмония, успешно купированная курсом ко-тримоксазола, однако данный пациент умер от рецидива пневмонии на 6-м месяце после трансплантации (рис. 5, график 6).

Синдром выброса цитокинов при введении препаратов индукционной терапии был отмечен в 1-й группе у 15,5% больных, во 2-й группе – у 6% (p < 0,05). Также был зарегистрирован один случай тяжело корригируемой гиперкалиемии при хорошей функции трансплантата на фоне введения тимоглобулина.

График 6

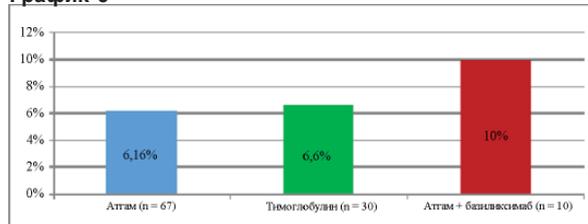


Рис. 5. Число случаев ЦМВ-виремии (p > 0,05)

Средняя курсовая доза тимоглобулина из расчета массы тела 70 кг составила 229,31 мг на пациента, атгама – 2511,36 мг. Таким образом, курсовая стоимость тимоглобулина составила 229,31/25 x 10 040,00 = 92 090,89 руб., атгама – 2511,36/250 x 47 008,07/5 = 94 443,34 руб. Курсовая стоимость комбинации симулект + атгам: 42 871,17 x 2 + 47 008,07/5 x 4 = 123 348,79 руб. (табл. 2).

Таблица 2. Курсовая стоимость препаратов индукционной иммуносупрессивной терапии

Препарат	Курсовая стоимость, руб.
Тимоглобулин	92 090,89
Атгам	94 443,34
Симулект + атгам	123 348,79

## Обсуждение

Как видно из результатов нашего исследования, все применяемые нами протоколы индукционной терапии оказались эффективными в профилактике острого отторжения трансплантата. Отсутствие зарегистрированных эпизодов острого отторжения при использовании тимоглобулина и комбинации симулект + атгам, возможно, свидетельствует о более высоком потенциале данных протоколов для профилактики иммунологического конфликта, однако малые сроки наблюдения и небольшая когорта пациентов пока не позволяют сделать однозначные выводы.

Таким образом, невысокая частота инфекционных осложнений и ЦМВ-виремии как в раннем, так и в позднем послеоперационном периоде дает возможность с уверенностью сказать, что выбранные режимы дозирования препаратов атгам и тимоглобулин были одинаково эффективны и безопасны. Однако применение атгама, по нашим наблюдениям, приводило к проявлению синдрома выброса цитокинов достоверно более часто, хотя тяжелых анафилактических реакций зарегистрировано не было. В публикациях нет

данных о значимых преимуществах тимоглобулина перед атгамом, но в 10-летнем исследовании Университета Миссури (США) при одинаковой выживаемости трансплантатов отмечены более низкая частота отторжения (11%) и заболеваемость всеми видами рака (8%) при назначении тимоглобулина, против 42% и 21% соответственно при назначении атгама [9].

Не столь однозначными были результаты применения двойной индукции. В наших наблюдениях отмечена высокая частота инфекционных осложнений и тяжелой тромбоцитопении, что вызывает настороженность. С другой стороны, есть данные о безопасности данной стратегии даже у пациентов пожилого возраста [10]. Нужно отметить экономическую составляющую применения этих трех протоколов индукции, и здесь комбинация симулект + атгам оказывается самой дорогостоящей, не предоставляя значимых преимуществ для больного.

Важным преимуществом индукционной терапии является возможность отсроченного назначения ингибиторов кальциневрина и применения их в меньших дозах. Это имеет особенно важное значение для снижения нефротоксично-

сти при получении трансплантатов, компрометированных вследствие ишемии-реперфузии в случаях посмертного донорства, с одной стороны, или при выполнении родственной трансплантации от возрастных доноров со сниженной скоростью клубочковой фильтрации, с другой [11].

Необходимо помнить, что в условиях резкого дефицита донорских органов и недостаточной обеспеченности пациентов другими видами заместительной почечной терапии стратегия назначения иммуносупрессивной терапии должна быть направлена на сохранение функции любого пересаженного органа как залога выживаемости реципиента.

### **Заключение**

Выбранная нами тактика использования истощающих поликлональных антител в качестве препаратов выбора для проведения индукционной терапии при первичной трансплантации почки у несенсибилизированных больных является оправданной. Необходимы дальнейшие исследования для оценки 5- и 10-летних результатов.

Литература

1. Арзуманов, С.В. Трансплантология. Фармакотерапия без ошибок / С.В. Арзуманов, В.М. Захаревич, И.Г. Ким; Под ред. С.В. Готье, Я.Г. Мойсюк. – М.: E-noto, 2014. – С. 81–106, 131–146.
2. Очерки клинической трансплантологии / Под ред. С.В. Готье. – М. – Тверь: Триада, 2009. – С. 88–93.
3. Колбин, А.С. Клинико-экономический анализ тимоглобулина для профилактики и лечения отторжения трансплантата при пересадке почки / А.С. Колбин, А.А. Курылёв, А.В. Прасолов // Качество клинической практика. – 2013. – № 1. – С. 15–26.
4. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients / Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group // Am. J. Transplant. – 2009. – Vol. 9, Suppl. 3. – S1–S155.
5. Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTR) [Electronic resource]. – Режим доступа: <http://www.srtr.org>. – Загол. с экрана. (Дата обращения 30 марта 2014 г.).
6. Государственный реестр предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx>. – Загол. с экрана (по состоянию на 30.03.2014).
7. Antithymocyte globulin induction in living donor renal transplant recipients: final report of the TAILOR registry. Thymoglobulin Antibody Immunosuppression in Living Donor Recipients Investigators / A.O. Gaber, A.J. Matas, M.L. Henry [et al.] // Transplantation. – 2012. – Vol. 94, N.4. – P. 331–337.
8. Induction antibody therapy in renal transplantation using early steroid withdrawal: long-term results comparing anti-IL2 receptor and anti-thymocyte globulin / A.B. Libório, T.R. Mendoza, R.M. Esmeraldo [et al.] // Int. Immunopharmacol. – 2011. – Vol. 11, N.11. – P. 1832–1836.
9. A prospective, randomized, double-blinded comparison of thymoglobulin versus Atgam for induction immunosuppressive therapy: 10-year results / K.L. Hardinger, S. Rhee, P. Buchanan [et al.] // Transplantation. – 2008. – Vol. 86, N.7. – P. 947–952.
10. Induction with basiliximab plus thymoglobulin is effective and safe in old-for-old renal transplantation: six-month results of a prospective clinical study / E. Favi, A. Gargiulo, G. Spagnoletti [et al.] // Transplant. Proc. – 2010. – Vol. 42, N.4. – P. 1114–1117.
11. Thiyagarajan, U.M. Thymoglobulin and its use in renal transplantation: a review / U.M. Thiyagarajan, A. Ponnuswamy, A. Bagul // Am. J. Nephrol. – 2013. – Vol. 3, N.6. – P. 586–601.

References

1. Arzumanov S.V., Zakharevich V.M., Kim I.G.; Gautier S.V., Moysyuk Ya.G., eds. Transplantologiya. Farmakoterapiya bez oshibok [Transplantation. Pharmacotherapy without errors]. Moscow: E-noto Publ., 2014. 81–106, 131–146. (In Russian).
2. Gautier S.V., ed. Ocherki klinicheskoy transplantologii [Essays clinical transplantation]. Moscow–Tver': Triada Publ., 2009. 88–93. (In Russian).
3. Kolbin A.S., Kurylev A.A., Prasolov A.V. Kliniko-ekonomicheskij analiz Timoglobullina dlya profilaktiki i lecheniya ottorzheniya transplantata pri peresadke pochki [Clinical and economic analysis Timoglobullina for the prevention and treatment of transplant rejection in the kidney transplant]. Kachestvennaya klinicheskaya praktika. 2013; 1: 15–26. (In Russian).
4. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. Am. J. Transplant. 2009; 9 Suppl. 3: S1–S155.
5. Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTR). Available at: <http://www.srtr.org>. (Accessed 30 March 2014).
6. Gosudarstvennyy reestr predel'nykh отпускnykh tsen proizvoediteley na lekarstvennyye preparaty, vkluchennyye v perechen' zhiznenno neobkhodimykh i vazhneyshikh lekarstvennykh preparatov [State register limit ex-works prices of medicines included in the list of vital and essential medicines]. Available at: <http://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx>. (Accessed 30 March 2014). (In Russian).
7. Gaber A.O., Matas A.J., Henry M.L., et al. Antithymocyte globulin induction in living donor renal transplant recipients: final report of the TAILOR registry. Thymoglobulin Antibody Immunosuppression in Living Donor Recipients Investigators. Transplantation. 2012; 94 (4): 331–337.
8. Libório A.B., Mendoza T.R., Esmeraldo R.M., et al. Induction antibody therapy in renal transplantation using early steroid withdrawal: long-term results comparing anti-IL2 receptor and anti-thymocyte globulin. Int. Immunopharmacol. 2011; 11 (11): 1832–1836.
9. Hardinger K.L., Rhee S., Buchanan P., et al. A prospective, randomized, double-blinded comparison of thymoglobulin versus Atgam for induction immunosuppressive therapy: 10-year results. Transplantation. 2008; 86 (7): 947–952.
10. Favi E., Gargiulo A., Spagnoletti G., et al. Induction with basiliximab plus thymoglobulin is effective and safe in old-for-old renal transplantation: six-month results of a prospective clinical study. Transplant. Proc. 2010; 42 (4): 1114–1117.
11. Thiyagarajan U.M., Ponnuswamy A., Bagul A. Thymoglobulin and its use in renal transplantation: a review. Am. J. Nephrol. 2013; 3 (6): 586–601.