

---

## ДАКЛИЗУМАБ (ЗЕНАПАКС) И ФУНКЦИОНАЛЬНО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ АЛЛОТРАНСПЛАНТИРОВАННОЙ ПОЧКИ

*В.А. Горяйнов, М.М. Морозова, М.М. Каабак  
РНИЦ хирургии РАМН, Москва*

Даклизумаб (зенапакс) («Hoffman – La Roche», Швейцария) был первым гуманизированным моноклональным препаратом, который был введен в протокол иммунодепрессии в декабре 1997 г. [4]. Будучи антагонистом рецепторов интерлейкина-2 (ИЛ-2), зенапакс подавляет активацию лимфоцитов и блокирует иммунный ответ на антигенную нагрузку. Его эффективность и безопасность установлена в результате многочисленных клинических исследований [1, 3, 5, 6]. В статьях, посвященных применению этого препарата, единодушно высказывается мнение, что зенапакс уменьшает частоту острого отторжения (ОО) и, таким образом, способствует улучшению результатов пересадки не только почки, но и других органов [2, 4, 7]. Фирма-производитель зенапакса рекомендует вводить препарат не менее 5 раз, и большинство центров трансплантации придерживаются этого правила. Однако в отдельных публикациях высказывается мнение о том, что можно ограничиться двумя введениями препарата, достигнув улучшения результатов пересадки трупной почки [2].

В связи с противоречивостью данных литературы, мы сочли целесообразным проанализировать собственный материал, поскольку у наших больных количество введений зенапакса варьировало от 1 до 11.

Цель настоящей работы – оценить влияние зенапакса на течение послеоперационного периода. Чтобы достичь этой цели была поставлена следующая задача: определить влияние данного препарата на морфологическое и функциональное состояние трансплантата и некоторые клинические параметры в раннем и отдаленном послеоперационном периоде.

Для оценки состояния трансплантата использовались следующие методы:

- динамический контроль уровня креатинина крови (КК), клубочковой фильтрации (КФ) и протеинурии;
- пункционная биопсия трансплантата (ПБТ) для оценки морфологического статуса аллопочек;
- количество стероидных пульс-терапий в раннем послеоперационном периоде, а также сравнение доз других иммунодепрессивных препаратов – кортикостероидов (КС), циклоспорина А (ЦсА), селлсепта (СС).

С апреля 2000 по сентябрь 2004 г. были прооперированы 65 больных в возрасте от 7 до 65 лет ( $36,75 \pm 3,2$ ). У 79,5% из них причиной хронической почечной недостаточности (ХПН) был хро-

нический гломерулонефрит. Практически всем пациентам перед пересадкой проводили либо программный гемодиализ, либо перитонеальный диализ. Почки были трансплантированы от трупных доноров. В зависимости от протокола иммунодепрессивной терапии все больные были разделены на две группы.

В группу 1 вошли 48 пациентов, которым вводили зенапакс, больные были оперированы с 19.10.2000 по 26.09.2004 г. в отделении трансплантации почки РНЦХ РАМН. Возраст пациентов – от 10 до 54 лет ( $35,6 \pm 3,66$ ), мужчин было 26, женщин – 22. Согласно рекомендации фирмы «Hoffman – La Roche», препарат вводили в дозе 1 мг/кг. Хотя фирма-производитель рекомендует не менее 5 введений препарата для достижения эффективной и устойчивой иммунодепрессии и насыщения рецепторов интерлейкина-2, количество введений у наших пациентов варьировало от 1 до 11 (в среднем –  $3,29 \pm 0,48$ ). Количество введений зенапакса зависело от абсолютного числа CD-25-позитивных лимфоцитов – очередное введение зенапакса выполняли при нарастании или отсутствии снижения уровня CD-25. Более пяти раз зенапакс вводили больным с массивной протеинурией или лимфореей, когда имелись потери препарата с мочой или раневым отделяемым (см. табл. 1).

Таблица 1

**Распределение больных в зависимости от числа введений зенапакса**

Количество введений зенапакса	Число пациентов (n=48)
6 и более	6
5	34
4	4
3	2
2	1
1	1

В качестве контрольной группы (группа 2) взяты 17 пациентов, оперированных в этот же период времени, которым зенапакс не вводили. Возраст пациентов – от 26 до 58 лет ( $38,1 \pm 2,87$ ). Мужчин было 12, женщин – 5. Для большей наглядности характеристики обеих групп представлены в табл. 2. Пациентам группы 2 (12 человек) в качестве индукции вводили АТГ в дозе 2-5 мг/кг. Продолжительность курса АТГ варьировала от 3 до 10 дней.

## Сравнительная характеристика пациентов

Показатель	Группа 1 (n=48)	Группа 2 (n=17)
Возраст (лет)	35,6±3,57	37,1±2,83
Пол (м/ж)	38 / 33	12 / 5
Число HLA-AB-совпадений	3,29±0,48	3,34±0,63
Возраст донора (лет)	39,92±2,75	38,00±2,45
Консервация (час)	13,8±1,41	14,8±0,17
Титр лимфоцитотоксических антител	8,9±4,5	10,8±6,9

Из таблицы видно, что обе группы практически идентичны по всем параметрам. В обеих группах протокол плановой иммунодепрессивной терапии состоял из назначения КС, начальная доза которых составляла 1,5 мг/кг массы тела больного. Темп последующего снижения дозы КС зависел от характера течения посттрансплантационного периода. Если пересаженная почка функционировала адекватно с первого дня после операции, ЦсА назначали в дозе 2-5 мг/кг массы тела больного, дальнейшую коррекцию дозы проводили в зависимости от показателей Т-0, Т-1, Т-3, АUC и от характера функции аллопочки. Селлсепт назначали в соответствии с рекомендацией фирмы-производителя и, как правило, доза составляла 2000 мг/сут. Все полученные данные были подвергнуты статистической обработке методом малой выборки с использованием критериев  $\chi^2$  и Стьюдента.

Ни у кого из реципиентов, которым вводили зенапакс, мы не наблюдали каких-либо связанных с ним осложнений или побочных действий.

Однолетняя актуарная выживаемость трансплантатов в обеих группах была одинаковой и составляла 100%, так что мы не можем судить о влиянии зенапакса на выживаемость реципиентов с функционирующими трансплантатами, но зато можем оценить влияние зенапакса на функционально-морфологическое состояние аллопочек, а также на артериальную гипертензию. С этой целью был проведен сравнительный анализ результатов ПБТ, динамика уровня КК и КФ, уровень протеинурии. О степени иммунологической напряженности мы можем косвенно судить по количеству проведенных эпизодов стероидной пульс-терапии на одного больного, а также по дозировке других иммунодепрессантов (КС, ЦсА, СС).

Результаты морфологического исследования биоптатов аллопочек показали, что имеется большая разница в морфологической картине между группами. Для подтверждения этого высказывания приводим результаты морфологического исследования биоптатов.

При сравнении суточной протеинурии у больных обеих групп на момент выписки (через 15-30 дней после операции) было отмечено, что у больных 1-й группы она была в 2 с лишним раза выше, чем у больных группы 2 ( $361,6 \pm 425,4$  и  $126,0 \pm 97,8$  мг/24 часа соответственно). Однако при сравнении этих параметров через год картина совершенно иная, о чём наглядно свидетельствует график (рис. 1).

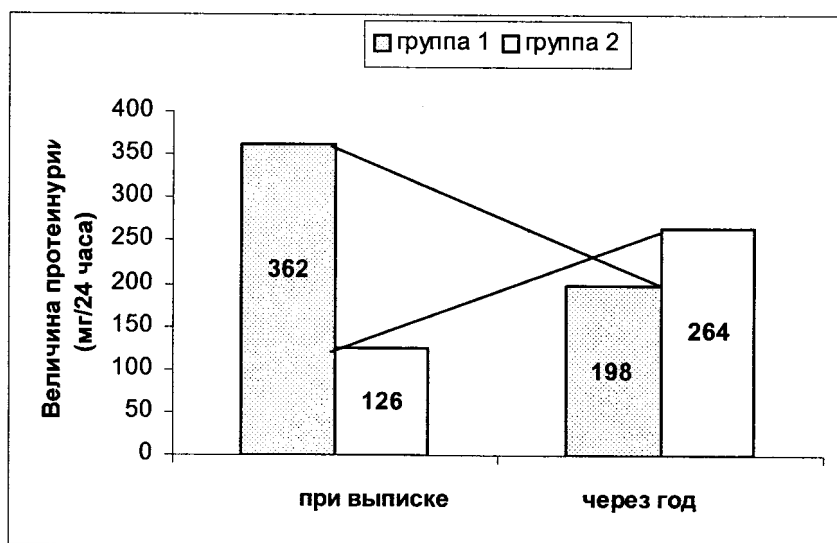


Рис. 1. Сравнительная динамика протеинурии в разные сроки после трансплантации.

У больных группы 1 на момент выписки КК был ниже, чем у больных группы 2 ( $1,43 \pm 0,5$  и  $1,55 \pm 0,38$ ), через год после операции у больных группы 1 наблюдалось, пусть незначительное, но всё же снижение этого показателя; у больных группы 2 – наоборот, КК несколько повысился. И хотя, как в случае с протеинурией, разница статистически недостоверна, всё же, как свидетельствует рис. 2, тенденция налицо.

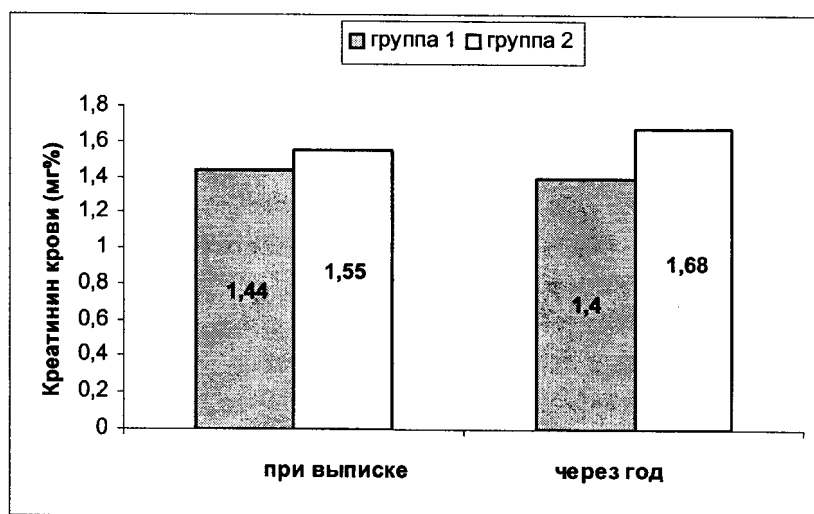


Рис. 2. Динамика креатинина крови в зависимости от протокола иммунодепрессии в разные сроки после операции.

Что касается величины клубочковой фильтрации, то на момент выписки у больных группы 1 она была несколько выше, чем у больных группы 2 ( $62,6 \pm 27,8$  и  $50,7 \pm 11,7$  мл/мин соответственно). С течением времени уровень клубочковой фильтрации несколько повысился у больных обеих групп, но у больных группы 1 он сохранялся на более высоком уровне, чем у больных группы 2 ( $73,3 \pm 31,5$  и  $64,8 \pm 29,1$  мл/мин соответственно).

Для оценки влияния зенапакса на дозировку иммунодепрессантов мы сравнили следующие параметры: число пульс-терапий стероидами, доза пероральных КС, ЦсА и СС. Можно заметить, что в группе 1 их было в 4 с лишним раза меньше, чем в группе 2 ( $0,2 \pm 0,6$  и  $0,89 \pm 0,9$  соответственно). Интересный факт отмечен при сравнении дозы перорально назначенных КС: при выписке в группе 1 доза была выше, чем в группе 2 ( $4,12 \pm 2,67$  и  $3,54 \pm 0,7$  табл/сут соответственно), через год после операции это соотношение меняется, о чём наглядно свидетельствует рис. 3.

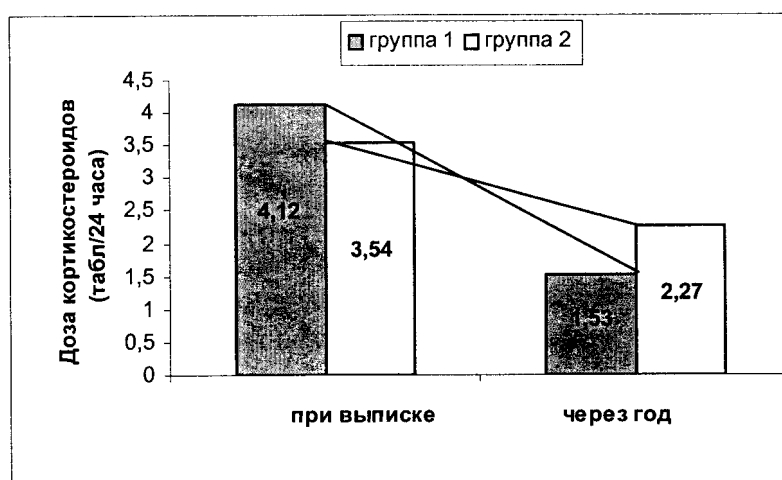


Рис. 3. Динамика дозировки кортикостероидов.

Следовательно, зенапакс позволяет более интенсивно снижать дозу пероральных КС, что является косвенным свидетельством более стойкого иммунного благополучия в группе 1. Дозы ЦсА и СС были практически одинаковыми у больных обеих групп.

Динамика АД у пациентов 1-й и 2-й группы также отличалась в зависимости от характера иммунодепрессий. Через год после операции у больных группы 1 наблюдалось снижение АД, у больных группы 2 – наоборот (рис. 4).

Первая ПБТ у пациентов 1-й группы была выполнена в сроки от 9 до 63 дней после операции ( $24,2 \pm 9,14$ ). У пациентов 2-й группы данное исследование проводилось от 13 до 84 дня после операции ( $41,1 \pm 6,2$ ). Статистическая обработка показала, что разница статистически недостоверна ( $t=1,53, p>0,05$ ). Следовательно, проведение сравнительного анализа между этими группами правомочно.

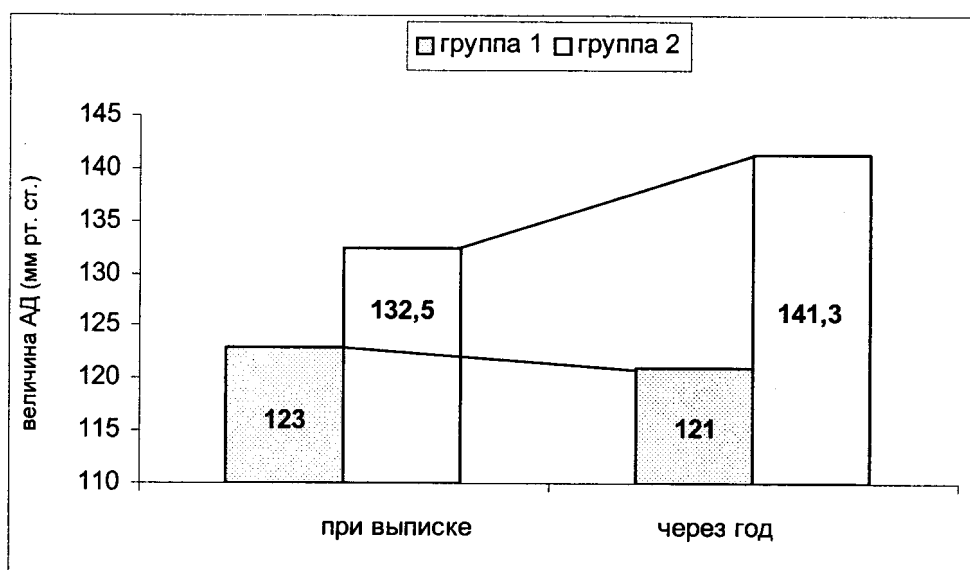


Рис. 4. Динамика АД в зависимости от характера иммунодепрессии.

В группе 1 ПБТ осуществлена у 46 больных из 48. У 17 больных при морфологическом исследовании биопсийного материала была получена картина нормальной паренхимы, у 14 – картина острого отторжения (ОО) (1а-1б), у 3 – умеренные ишемические изменения (ИИ), у 4 – картина хронической нефропатии трансплантата (ХНТ), у 7 – пограничные изменения (ПИ).

В группе 2 у 13 больных из 17 выполнена ПБТ, показаниями к её проведению были те или иные их дисфункции. Только у 1 больного ПБТ провели в порядке планового обследования. Были получены следующие результаты: картина нормальной паренхимы наблюдалась у 1 больного, у 5 – картина ОО (1а-2а), у 3 – ПИ, у 1 пациента – ХНТ (см. табл. 3).

Таблица 3

### Результаты морфологического исследования биоптатов трансплантированных почек

Результат морфологического исследования биоптатов	Группа 1 (n=46)	Группа 2 (n=13)
Норма	17 (37%)	1 (7,7%)
Острое отторжение	14 (1а-1б); (30,4%)	5 (1а-2а); (38,5%)
СуА-нефропатия	1 (2,2%)	2 (15,4%)
Пограничные изменения	7 (15,2%)	3 (23,1%)
Признаки ишемии	3 (6,5%)	1 (7,7%)
Хроническая нефропатия	4 (8,7%)	1 (7,7%)

Примечание: срок после операции (дни) в 1-й группе –  $24,2 \pm 9,1$ ; во 2-й –  $41,1 \pm 6,2$ .

Анализ показал, что у больных группы 2 иммунореактивность выражена значительно больше, чем у больных группы 1. Процент ОО в 1-й группе был ниже, чем у больных группы 2 (30,4% и 38,5%), также была ниже и доля ПИ (15,2% и 23,1% соответственно), нормальная паренхима выявлялась в 5 с лишним раз чаще у больных группы 1. Математическая обработка с использованием критерия  $\chi^2$  показала, что различие в частоте нормы статистически достоверно ( $p < 0,05$ ), а разница в частоте ОО и ПИ – статистически недостоверна ( $p = 0,833$  и  $0,676$ ).

Исходя из того, что рекомендованное число введений зенапакса составляет 5, все больные были поделены на три группы, где точкой отсчёта было 5 введений, больные, у которых было менее 5 введений, 5 введений, а также 6 и более введений (табл. 4). Анализ подвергались только иммуноопределяемые состояния: нормальная паренхима, ОО и ХНТ.

Таблица 4

**Зависимость морфологического спектра почечных биоптатов от количества введений зенапакса**

Результат морфологического исследования	Количество введений зенапакса		
	1 – 4 (n=8)	5 (n=33)	6 – 11 (n=5)
Норма	2 (25,0%)	14 (42,4%)	1 (20,0%)
Острое отторжение	3 (37,5%)	9 (27,3%)	1 (20,0%)
Пограничные изменения	1 (12,5%)	6 (18,2%)	1 (20,0%)
Хроническая нефропатия	2 (25,0%)	3 (9,1%)	–
СуА-нефропатия	–	1 (2,1%)	–
Ишемия	–	–	2 (40,0%)

Примечание: срок после операции (нед.) составлял:  $3,18 \pm 1,4$ ;  $8,45 \pm 4,7$ ;  $11,23 \pm 6,3$  в 1-й, 2-й и 3-й группах соответственно.

Из представленной таблицы видно, что наиболее высок процент ОО при 4 и менее введениях (37,5%), наименьший – при 6 и более (20,0%). Статистическая обработка показала, что имеется чёткая обратная корреляция между числом введений зенапакса и частотой ОО ( $r = -0,98$ ). Что касается нормы, то здесь мы не обнаружили взаимосвязи между частотой этого состояния и числом введений зенапакса ( $r=0,33$ ). Слишком малое число наблюдений не позволяет нам прибегнуть к математическому анализу ПИ и ХНТ.

Сравнение показывает, что в биопсийном материале группы 1 проявления ОО в виде тубулита, интерстициальной инфильтрации и интимального артериита выявлялись реже, чем в группе больных, которым не вводили зенапакс. В этой же группе такие показатели, как тубулярная атрофия, интерстициальный фиброз

---

и склероз интимы мелких артерий отсутствовали. Несколько реже обнаруживали PAS-положительные депозиты в стенках артериол.

Учитывая то обстоятельство, что сроки проведения ПБТ были практически одинаковыми (см. табл. 4), дозы КС и ЦсА были идентичными, а полученная морфологическая картина в двух приведенных группах отличалась существенно, можно с полной уверенностью утверждать, что различие в морфологической картине обусловлено зенапаксом. Проведенный сравнительный морфологический анализ почечных биоптатов позволяет высказать предположение, что введение зенапакса в протокол иммунодепрессии позволит в дальнейшем использовать такие иммунодепрессанты, как КС, СС и ЦсА в меньших дозах.

Таким образом, проведенный анализ нашего клинического материала показал, что зенапакс (даклизумаб) обладает четко выраженным направленным иммунодепрессивным действием. Причём, он способен обеспечить иммунологическое благополучие не только в ранние, но и в отдалённые сроки после операции. Об этом свидетельствует приведенная выше положительная динамика со стороны суточных показателей протеинурии, КК, АД. В пользу этого говорит и меньший процент морфологически определяемого ОО у больных, получавших данный препарат, более высокий процент норм при ПБТ, несмотря на то, что у них более интенсивно снижали дозы КС. Как уже было сказано, количество введений препарата варьировало от 1 до 11. Слишком малое число больных для каждого количества введений зенапакса не позволяет провести математический корреляционный анализ между количеством введений препарата и морфологической количественной характеристикой трансплантатов. Следовательно, зенапакс обеспечивает более стабильную иммунодепрессию.

Проведенные исследования позволяют сделать следующие выводы:

1. Зенапакс является эффективным иммунодепрессивным препаратом, позволяющим добиться стойкого подавления трансплантационного иммунитета, не дающим каких-либо побочных действий или же осложнений.

2. Одно-четырёхкратное введение зенапакса обладает меньшей иммунодепрессивной активностью, чем пяти- и более кратное его введение, о чём косвенно свидетельствует наибольшая частота морфологической картины трансплантата у больных с количеством введений зенапакса менее 5.

3. Проведение индукции зенапаксом позволило более интенсивно уменьшать дозы таких иммунодепрессивных препаратов, как КС и ЦсА и, тем самым, снизить риск развития вызываемых ими осложнений.



---

## ЛИТЕРАТУРА

1. Basadonna G., Matas A.J., Gillingham K. et al. / In: Terasaki P.I., Cecka J.M., eds. Clinical transplantation, 1992. – Los Angeles: UCLA Tissue Typing Laboratory, 1992. – P. 227.
2. Deierhoi M.N., Hudson S.L., Gaston R.S. // Abstracts of XVIII International congress of the transplantation Society, Rome. – 2000, 27 aug. – 1 sept. – P. 27.
3. Hirschi M.M., Heinz G., Sunder-Plassmann G. et al. // Amer. J. Kidney Dis., 1992. – V. 20. – P. 564.
4. Morris J.A., Hanson J.E., Steffen B.J. et al. // Clin. Transplant., 2005 DOI. – V. 10, № 1111. – P. 1399-0012.
5. Shaffer D., Simpson M.A., Madras P.N. et al. // Arch. Surg., 1995. – V. 130. – P. 283.
6. Tkaczuk J., Milford E.L., Yu C.L. et al. // Abstracts XVIII International congress of the transplantation society, Rome, 2000, 27 aug. – 1 sept. – P. 55.
7. Vincenti F. // Abstracts of XVIII International congress of the transplantation society. – Rome, 2000, 27 aug.–1 sept. – P. 125.

## ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ С БОЛЕЕ ЧЕМ ОДНОЙ АРТЕРИЕЙ

*А.К. Зокоев, Н.Н. Бабенко, Е.Н. Платова, М.М. Каабак  
РНИЦ хирургии РАМН, Москва*

В течение последних десяти лет улучшение результатов пересадки почки объясняется, главным образом, успешной профилактикой и лечением наиболее грозных осложнений трансплантации – отторжения и травмы, ишемии-реперфузии. В настоящее время в течение трех лет функционируют более 90% трансплантатов, а ожидаемая полужизнь почек, пересаженных в 1997-1998 гг., составляет 13-17 лет. Встречаемость стеноза артерии почечного трансплантата (САПТ) до 1985 г. варьировала от 1 до 12%, однако в более поздних наблюдениях достигала 23% [6]. Эта цифра зависит от используемых диагностических методов и критериев. В более поздних наблюдениях использование цветного доплерографирования как скринингового метода в ближайшем послеоперационном периоде, ежемесячно в течение первого года и затем ежегодно, привело к диагностированию стеноза артерии трансплантата у 12,4% больных. До внедрения этого метода частота выявления стеноза составляла 2,4% [7].

Наиболее частым клиническим признаком САПТ является тяжелая артериальная гипертония, сопровождающаяся или нет дисфункцией трансплантата и появляющаяся, как правило, в промежутке от 3 месяцев до 2 лет после пересадки почки, хотя может начинаться в любое время после трансплантации [4, 6]. Точная диагностика важна, так как это осложнение, с одной стороны, является причиной тяжелой артериальной гипертонии и может привести к потере трансплантата, с другой стороны, в большинстве случаев его можно устранить. Наличие шума не имеет большой