

В.А. Горяйнов, М.М. Каабак, Н.Н. Бабенко, А.К. Зокоев, Е.А. Молчанова, Л.А. Шишло, М.М. Морозова

Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского РАМН, Москва

Применение антиtimoцитарного глобулина у детей при аллотрансплантации почек. Ретроспективный анализ

Контактная информация:

Горяйнов Виктор Андреевич, ведущий научный сотрудник отделения трансплантации почки Российского научного центра хирургии им. академика Б.В. Петровского РАМН

Адрес: 119435, Москва, Абрикосовский пер., д. 2, тел.: 8 (499) 248-13-44, e-mail: vik-kid@mail.ru

Статья поступила: 22.11.2010 г., принята к печати: 16.12.2010 г.

В статье приводятся результаты собственного исследования по оценке влияния индукционной иммуносупрессии с помощью антиtimoцитарного глобулина (АТГ) на течение посттрансплантационного периода после пересадки почки. Авторы проанализировали 260 аллотрансплантаций трупных почек у 215 детей (части детей проводилась повторная трансплантация почки). У части детей ($n = 25$) АТГ применяли для индукционной терапии, у части ($n = 10$) — с целью подавления стероидрезистентного отторжения. Пациентам контрольной группы ($n = 180$) АТГ не назначали. Наиболее высокая актуарная выживаемость (как трансплантатов, так и пациентов) была в группе детей, в которой АТГ применяли для индукционной терапии, а не только лечения реакции отторжения.

Ключевые слова: индукционная терапия, аллотрансплантация почки, антиtimoцитарный глобулин, выживаемость, дети.

Поликлональные антитела, к числу которых относится антиtimoцитарный глобулин (АТГ), начали применять для иммуносупрессивной терапии при пересадке почек с 1971 г., что позволило повысить результаты данной операции [1–4]. Антиtimoцитарные глобулины применяют как для профилактической (индукционной) иммунодепрессии в виде курсового назначения с первого посттрансплантационного дня в течение 1,5–2 нед в дозе 1,5–2 мг/кг массы тела больного, так и для экстренной (подавления стероидрезистентного эпизода отторжения). Во многих центрах трансплантации введение АТГ использовали не только для плановой, но и экстренной

терапии. Вопрос о том, какой протокол использования АТГ является наиболее эффективным, продолжает оставаться спорным по сей день [4–6]. Что же касается применения АТГ при пересадках почки у детей, то в доступных нам публикациях, посвященных данной проблеме, отзывы о влиянии данного препарата на результаты пересадки только положительные [7, 8].

Чтобы уяснить эту позицию, нами был проанализирован собственный клинический материал. Цель исследования — оценить влияние индукционной иммунодепрессии с помощью АТГ на течение последующего посттрансплантационного периода.

V.A. Goryainov, M.M. Kaabak, N.N. Babenko, A.K. Zokoev, E.A. Molchanova, L.A. Shishlo, M.M. Morozova

B.V. Petrovsky Russian Research Center of Surgery of RAMS, Moscow

Application of antithymocyte globulin in children after cadaver kidney transplantation. Retrospective analysis

The article provides results of in-house research to assess the impact of induction immunosuppression using antithymocyte globulin (ATG) on the clinical course of post-transplantation period after kidney transplantation. The authors analysed 260 allotransplantations of cadaver kidneys (215 children). In some children ($n = 25$) the medicine was used for induction therapy, in some ($n = 10$) to suppress steroid-resistant rejection. Patients in the control group ($n = 189$) were not administered ATG. The highest actuarial survival rate (both transplants and patients) was recorded in the group of children where ATG was used for induction therapy, rather than just for treatment of rejection.

Key words: induction therapy, allotransplantation of kidney, antithymocyte globulin, survival rate, children.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В основу настоящей работы положены результаты анализов 260 аллотрансплантаций трупных почек 215 детям (133 мальчикам и 82 девочкам в возрасте от 6 до 18 лет, в среднем $13,97 \pm 3,11$) с терминальной стадией хронической почечной недостаточности (ХПН), выполненных в отделении трансплантации почки РДКБ с марта 1990 по июнь 2000 гг. Донорами почек были 205 мужчин и 55 женщин в возрасте от 8 до 57 лет (в среднем $34,12 \pm 9,78$). В 15 случаях причиной смерти было поражение сосудов мозга, в 10 — опухоль головного мозга, в 4 — асфиксия, в остальных случаях — черепно-мозговая травма.

АТГ вводили 35 больным — исследуемая группа (группа 1) — в возрасте от 9 до 18 лет (в среднем $14,44 \pm 2,71$). Мальчиков было 14, девочек — 21. Причины ХПН у больных представлены в табл. 1.

В группе больных, которым вводили АТГ, можно выделить следующие подгруппы: 1а — 25 пациентов (10 мальчиков, 15 девочек) в возрасте 9,9–20,8 лет (в среднем $14,56 \pm 2,87$), у которых АТГ использовали только для

индукционной иммунодепрессии (табл. 2). 1б — 10 больных (3 мальчика, 7 девочек) в возрасте 9–15 лет (в среднем $13,85 \pm 2,03$), которым АТГ вводили для подавления острого отторжения в сроки от 1 до 9 мес после трансплантации ($4,33 \pm 2,83$). Двум больным данной подгруппы АТГ первоначально использовали для индукции, а в посттрансплантационном периоде его вводили и для подавления стероидрезистентного отторжения. Восемью больным (3 мальчика, 5 девочек) в возрасте 9–16 лет (в среднем $13,56 \pm 3,11$) АТГ вводили в связи с острым стероидрезистентным отторжением, развившимся через 1–9 мес после пересадки. Причины ХПН у больных данной подгруппы представлены в табл. 3.

Индукцию с использованием АТГ проводили по следующему протоколу: 1-ю инфузию АТГ осуществляли интраоперационно, в дозе 1–2 мг/кг массы тела больного. Затем АТГ вводили на протяжении 1-й нед после трансплантации в той же суточной дозе.

В контрольную группу (группа 2) вошли 180 больных в возрасте от 6 до 18 лет (в среднем $13,42 \pm 2,75$). Причины ХПН данной группы представлены в табл. 4.

Таблица 1. Причины хронической почечной недостаточности у больных ($n = 35$), которым вводили антилимфоцитарный глобулин

Диагноз	Число больных	%
Хронический гломерулонефрит	10	28,57
Пузырно-мочеточниковый рефлюкс	7	20,00
Гипоплазия почек	7	20,00
Дисплазия почек	5	14,28
Поликистоз почек	2	5,71
Фокально-сегментарный гломерулосклероз	1	2,86
Синдром Альпорта	1	2,86
Оксалоз	1	2,86
Ренальный тубулярный ацидоз	1	2,86

Таблица 2. Причины хронической почечной недостаточности у больных ($n = 25$), которым антилимфоцитарный глобулин использовали только для индукции

Диагноз	Число больных	%
Хронический гломерулонефрит	4	15,38
Пузырно-мочеточниковый рефлюкс	5	19,23
Гипоплазия почек	6	23,08
Дисплазия почек	5	19,23
Поликистоз почек	1	3,85
Фокально-сегментарный гломерулосклероз	1	3,85
Синдром Альпорта	1	3,85
Оксалоз	1	3,85
Тубулярный ацидоз	1	3,85

Таблица 3. Причины хронической почечной недостаточности у больных ($n = 10$), которым антилимфоцитарный глобулин вводили по поводу острого отторжения

Диагноз	Число больных	%
Хронический гломерулонефрит	5	50
Поликистоз почек	2	20
Гипоплазия почек	2	20
Пузырно-мочеточниковый рефлюкс	1	10

Таблица 4. Причины хронической почечной недостаточности у больных контрольной группы ($n = 180$)

Диагноз	Число больных	%
Гипоплазия почек	42	23,33
Хронический гломерулонефрит	41	22,77
Пузырно-мочеточниковый рефлюкс	19	10,55
Дисплазия почек	20	11,11
Поликистоз почек	15	8,33
Уретеро-гидронефроз	11	6,11
Синдром Альпорта	6	3,33
Гемолитико-уремический синдром	6	3,33
Геморрагический васкулит	6	3,33
Фокально-сегментарный гломерулосклероз	4	2,22
Оксалоз	3	1,66
Посттравматическое удаление почек	3	1,66
Системная красная волчанка	2	
Врожденная аномалия развития почек	2	

Для проведения сравнительного анализа были использованы следующие параметры: число HLA-A, В-несовместимостей, степень протеинурии, частота острого отторжения, количество «пульсов» метипреда для подавления эпизодов отторжения, длительность консервации донорских органов, актуарная выживаемость реципиентов и трансплантатов у пациентов с АТГ и без него. Полученные данные были подвергнуты статистической обработке с использованием критериев Стьюдента и Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Сведения о больных, включенных в программу исследования, представлены в табл. 5. Данные таблицы свидетельствуют, что возраст пациентов, их вес и рост, а также продолжительность консервации донорских органов практически одинаковы. Что же касается числа HLA-A, В-несовпадений, то оно различно. Больше всего число несовпадений в группе больных, которым АТГ использовали только для индукционной иммунодепрессии, меньше всего — у больных контрольной группы. Стоит отметить, что разница чисел HLA-A, В-несовпадений между контрольной группой и больными, которым АТГ вводили для индукционной иммунодепрессии, статистически достоверна ($t = 2,37; p < 0,05$). Интересные данные были получены при анализе результатов больных группы 1б. Цель этого анализа — определить эффективность введения АТГ в зависимости от сро-

ка после операции. Показанием к введению АТГ служило наличие признаков острого отторжения. У 5 больных данной группы острое отторжение диагностировано в ранние сроки после трансплантации (на 19–55 сут после пересадки почки), у остальных оно проявилось спустя 6 мес после операции. Сравнение показало, что у больных с ранними эпизодами острого отторжения продолжительность наблюдения за больными с функционирующим трансплантатом составляла $2842,8 \pm 1399,9$ дней; а у больных с более поздними сроками развития этого осложнения — $1580,2 \pm 1343,24$ дней, однако, разница между этими величинами статистически недостоверна ($t = 0,18; p > 0,05$). Зато в группе с ранними эпизодами острого отторжения только один больной погиб на 389 сут после операции при функционирующем трансплантате. В группе больных с более поздними эпизодами отторжения умерли 2, а у двух пациентов трансплантат перестал функционировать. Следовательно, у больных с ранними эпизодами острого отторжения актуарная выживаемость трансплантатов и реципиентов значительно выше, чем у больных с поздним отторжением (рис. 1). Данные по определению эффективности использования АТГ при пересадке почки у детей представлены в табл. 6. Они свидетельствуют, что различие по таким параметрам, как продолжительность функции трансплантата, уровень креатинина крови через 1 год после пересадки и при последнем исследовании, а также среднее число пульсовых введений метилпреднизолона не существенно, поскольку разница между перечисленными параметрами статистически недостоверна ($t = 0,203–1,128; p > 0,05$). Считается, что степень протеинурии косвенно отражает состояние иммунной напряженности организма реципиента. В табл. 6 четко видно, что наибольшая степень протеинурии наблюдается в группе 1б, где АТГ вводили для подавления острого отторжения. Однако математический анализ показал, что разница между этими группами статистически недостоверна ($t = 0,051–0,237; p > 0,05$). Обнаружено, что процент пациентов с острым отторжением, которым проводили пульс-терапию, был самым низким в группе 1а (АТГ-индукция), а самым высоким — в группе 1б. Математический анализ показал, что между группами 1а и 2 разница статистически достоверна ($t = 3,41; p < 0,05$); разница между группами 1а и 1б статистически не достоверна ($t = 2,61; p > 0,05$). Таким образом, процент пульс-положительных больных в каждой из представленных групп показал, что использование АТГ для индукционной иммунодепрессии приводит к снижению иммунной напряженности, о чем свидетельству-

Рис. 1. Сравнение актуарной выживаемости больных с функционирующими трансплантатами в группах с ранним и поздним отторжением

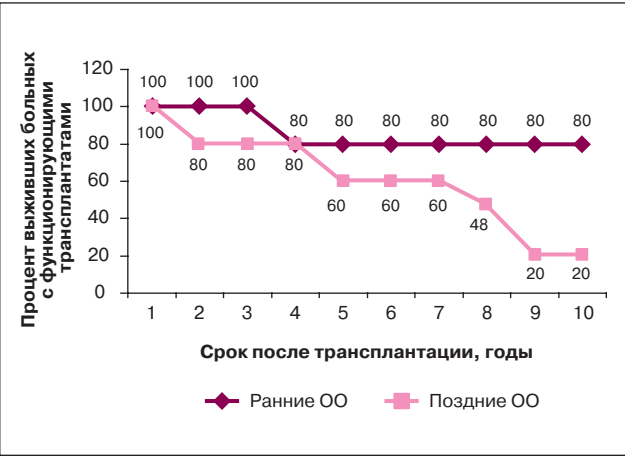


Таблица 5. Параметры, использованные для проведения сравнительного анализа по применению антилимфоцитарного глобулина (АТГ)

Параметры	Индукция АТГ (группа 1а)	Контрольная группа (группа 2)	АТГ по поводу острого отторжения и для индукции (группа 1б)	Т-тест
Число больных	25	189	10	–
М/Ж	10/15	95/94	3/7	–
Возраст	14,44 ± 2,71	13,42 ± 2,75	13,85 ± 2,03	p > 0,05
Число HLA-несовпадений	2,96 ± 0,93	2,34 ± 0,73	2,50 ± 1,51	p _{1а-2} < 0,05
Продолжительность консервации	18,5 ± 4,76	14,35 ± 9,94	17,50 ± 4,19	p > 0,05
Рост (последний)	150,03 ± 12,37	153,3 ± 10,43	148,79 ± 8,93	p > 0,05
Вес (последний)	45,92 ± 11,87	50,63 ± 3,21	47,94 ± 8,13	p > 0,05

Таблица 6. Параметры, использованные для оценки эффективности использования антитимоцитарного глобулина (АТГ) при разных протоколах иммунодепрессии

Параметры	Индукция АТГ (группа 1а)	Контрольная группа (группа 2)	АТГ для подавления острого отторжения и для индукции (группа 1б)	Т-тест
Число больных	25	189	10	
Продолжительность наблюдения за больными с функционирующими трансплантатами (в днях)	1979,6 ± 1392,68	1559,1 ± 1520,1	2211,5 ± 1449,86	$p > 0,05$
Креатинин крови через 1 год	136,77 ± 88,97	107,88 ± 34,48	169,05 ± 101,84	$p > 0,05$
Креатинин крови последний	135,17 ± 205,57	297,28 ± 246,83	322,67 ± 321,29	$p > 0,05$
Число пульсов метилпреднизолона на одного больного	0,52 ± 0,87	1,25 ± 1,15	1,70 ± 1,57	$p > 0,05$
Число больных с эпизодами острого отторжения и без него 00+ / 00–	7/18* (38,89%)	99/ 90* (51,61%)	10 / 0*(100,0%)	$p < 0,05$
Суточная протеинурия при последнем исследовании (мг/24 ч)	231,75 ± 451,60	588,04 ± 1497,53	766,90 ± 1283,60	$p > 0,05$

Примечание. * — разница статистически достоверна между группами 1а–2, 1б–2б.

Таблица 7. Осложнения и побочные явления, развившиеся на фоне АТГ-терапии

Осложнения или побочные явления	Число больных	%	Исход
Инфекционные осложнения: Раневая инфекция (2) Пиелонефрит (2) Пневмония (1)	7	20,0	Устранены после проведения антибактериальной терапии
Негемолитическая анемия	9	25,715	Ликвидирована после прекращения введения АТГ и проведения терапии эритропоезином
Агранулоцитоз	4	11,43	Купирован через 2–3 мес после прекращения АТГ-терапии и проведения лечения стимуляторами лейкопоэза
Итого	20	28,57	Во всех случаях результат положительный

ет низкий процент реципиентов, которым проводилась пульс-терапия.

Из 35 больных, которым вводили АТГ, вызываемые им побочные действия или осложнения наблюдались в общей сложности у 20 пациентов (57,14%). Спектр этих явлений представлен в табл. 7.

Уровень актуарной выживаемости трансплантатов и пациентов оценивали для каждой из перечисленных групп. Основопологающим является сравнение выживаемости трансплантатов и реципиентов между группами 1а и 2. На рис. 2 представлены результаты вычисления актуарной выживаемости между упомянутыми группами. Наглядно показано, что актуарная выживаемость аллотрансплантатов в группе 1а (индукция с помощью АТГ) значительно выше, чем у больных контрольной группы (группа 2). Статистическая обработка с использованием критерия Фишера показала, что, начиная с 4-го года после пересадки почки, разница между этими показателями становится статистически достоверной ($p < 0,05$). Это свидетельствует о том, что индукция с помощью АТГ обеспечивает более надежное подавление трансплантационного иммунитета и, следовательно, способствует повышению актуарной выживаемости пересаженных

почек. То же самое можно сказать и о сравнении актуарной выживаемости пациентов, представленной на рис. 3. С течением времени разница в уровнях актуарной выживаемости пациентов между 1 и 2 группами также становится статистически достоверной.

Обращает на себя внимание, что актуарная выживаемость пациентов в контрольной группе (группа 2) на протяжении первых 3 лет несколько выше, чем у больных группы 1а (АТГ-индукция), но разница эта статистически недостоверна ($p > 0,05$). Индукционная иммунодепрессия с помощью АТГ позволила создать у данных пациентов благоприятный иммунный фон, что дало возможность прибегать к меньшим дозам кортикостероидов при плановой иммунодепрессии и, таким образом, снизить частоту вызываемых ими осложнений, приводящих иногда к летальному исходу.

Начиная с 4-го года, картина в корне меняется: актуарная выживаемость пациентов в исследуемой группе продолжает оставаться на прежнем уровне до 10 лет после трансплантации (79,4%), в то время как в контрольной группе она продолжает снижаться до 68,3% и разница между этими параметрами становится статистически достоверной, начиная с 5-го года после операции.

Рис. 2. Сравнение актуарной выживаемости трансплантатов в группах 1 и 2

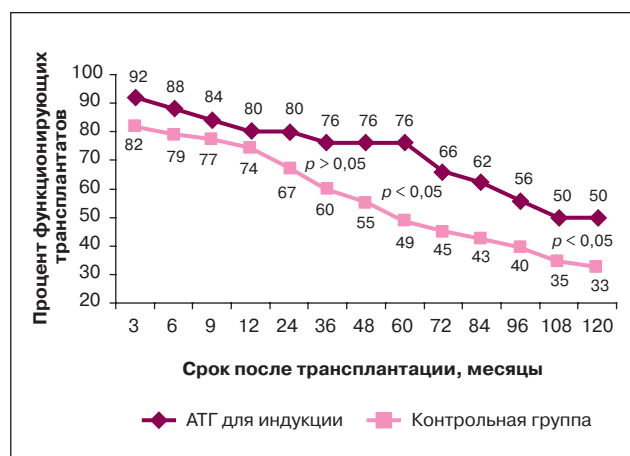
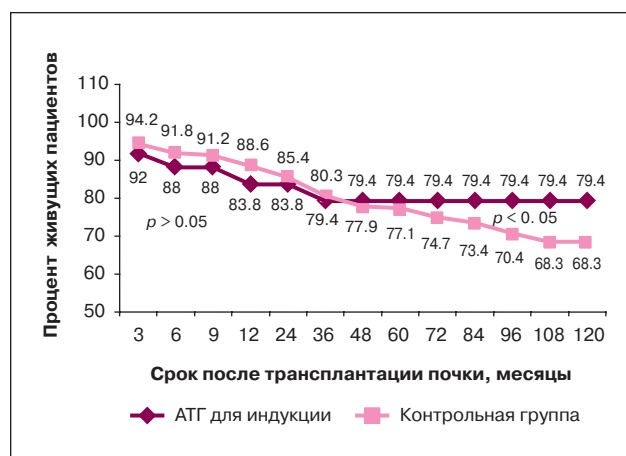


Рис. 3. Сравнение актуарной выживаемости пациентов в группах 1 и 2



Сравнение актуарной выживаемости пациентов и трансплантатов между группами 1а и 1б показало, что разница между этими показателями незначительна и, следовательно, статистически недостоверна.

Итак, проведенное нами исследование показало, что использование АТГ для индукционной иммунодепрессии при пересадке почек у детей благотворно влияет на результаты данной операции. Это полностью согласуется с данными других авторов [9–12].

Индукционная иммунодепрессия с помощью АТГ у 92,59% пациентов оказалась эффективной, и процент больных с острым отторжением в данной группе был значительно ниже, чем в остальных. На момент написания статьи наибольшая продолжительность жизни больных в группе 1б (с отторжением) достигает 3445 дней. Как показали приведенные выше данные, наиболее высокая актуарная выживаемость (как трансплантатов, так и пациентов) была в группе 1а.

У 2 пациентов, несмотря на АТГ-индукцию, развились эпизоды отторжения, потребовавшие введения АТГ для их подавления. Можно предполагать, что доза

АТГ, использованная для индукции, оказалась недостаточной и это привело к необходимости дополнительного введения АТГ уже для подавления острого отторжения. Число вводимых метипред-пульсов в среднем на одного больного было самым низким в группе 1а ($0,52 \pm 0,71$), в той же группе самым низким был процент больных с острым отторжением. Все это указывает на значительно меньшую выраженность данных эпизодов отторжения, что стало возможным благодаря АТГ-индукции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, накопленный опыт дает нам право утверждать, что индукционная иммунодепрессия у детей с применением АТГ положительно влияет на результаты операции трансплантации почки. Тот факт, что у 2 больных АТГ-индукция не была достаточно эффективной, может свидетельствовать лишь о том, что вводимые дозы АТГ были недостаточными. Следовательно, необходим поиск более гибкого алгоритма подбора дозы АТГ для проведения индукционной иммунодепрессии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Кулагин А.Д., Лисуков И.А., Милосердов И.А. и др. Поликлональный кроличий антииммуноцитарный глобулин (тимоглобулин): иммуномодулирующие эффекты и новые аспекты клинического использования // *Терапевтический архив*. — 2010; 82 (7): 65–72.
- Woodruff M.F.A., Forman B. Effects of antilymphocyte serum on suspension of lymphocytes in vitro // *Nature*. — 1951; 168 (4262): 36.
- Starzl T.E. Heterologous antilymphocyte globulin // *N. Engl. J. Med.* — 1968; 279 (13): 700–703.
- Hardinger K.L., Schnitzler M.A., Koch M.J. et al. Thymoglobulin induction is safe and effective in live-donor renal transplantation: a single center experience // *Transplantation*. — 2006; 81 (9): 1285–1289.
- Goggins W.C., Pascual M.A., Powelson J.A. et al. A prospective, randomized clinical trial of intraoperative versus postoperative Thymoglobulin in adult cadaveric renal transplant recipients // *Transplantation*. — 2003; 76 (5): 798–802.
- Szczeczek L.A., Berlin J.A., Feldman H.I. et al. The effect of antilymphocyte induction therapy on renal allograft survival. A meta-analysis of individual patient-level data. Anti-Lymphocyte

- Antibody Induction Therapy Study Group // *Ann. Intern. Med.* — 1998; 128: 817–826.
- Ellis D., Shapiro R., Moritz M. et al. Renal transplantation in children managed with lymphocyte depleting agents and low-dose maintenance tacrolimus monotherapy // *Transplantation*. — 2007; 83 (12): 1563–1570.
- Shapiro R., Ellis D., Tan H.P. et al. Antilymphoid antibody preconditioning and tacrolimus monotherapy for pediatric kidney transplantation // *J. Pediatr.* — 2006; 148: 813–8.
- Agha J.A., Rueda J., Alvarez A. et al. Short-course induction immunosuppression with Thymoglobulin for renal transplant recipients // *Transplantation*. — 2002; 73: 473–475.
- Starzl T.E., Murase N., Abu-Elmagd K. et al. Tolerogenic immunosuppression for organ transplantation // *Lancet*. — 2003; 361: 1502–1510.
- Ault B.H., Honaker M.R., Gaber A.O. et al. Short-term outcomes of Thymoglobulin induction in pediatric renal transplant recipients // *Pediatric Nephrology*. — 2002; 17: 815–8.
- Cecka J.M., Gjertson D.W., Terasaki P.I. Pediatric renal transplantation: A review of UNOS-data. United Network for Organ Sharing // *Pediatric Transplantation*. — 1997; 1: 55–64.