

Применение такролимуса с целью профилактики острого отторжения почечных трансплантатов у sensibilized пациентов

О.Н. Ржевская, А.В. Пинчук, Р.В. Сторожев, И.В. Дмитриев

НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва; кафедра трансплантологии и искусственных органов МГМСУ

Use of tacrolimus to prevent acute kidney graft rejection in sensitized patients

O.N. Rzhetskaya, A.V. Pinchuk, R.V. Storozhev, I.V. Dmitriev

N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Care, Moscow;

Department of Transplantology, Moscow State University of Medicine and Dentistry

The emergence of new immunosuppressants, such as the macrolide drug tacrolimus (prograf), has recently become one of the most important advances in transplantology. Tacrolimus belongs to calcineurin inhibitors and differs from cyclosporine in a rapider and uniform bile acid-independent absorption, causing a reduction in the individual variability of the blood concentration of the active ingredient. On renal transplantation in sensitized patients and/or repeated allografting, the use of tacrolimus makes it possible to reduce the percentage of hormone-resistant crises by more than twice and to prevent intractable acute rejection crisis.

Key words: allografting, immunosuppressants, calcineurin inhibitors, tacrolimus, cyclosporine, acute rejection crisis.

Введение

До настоящего времени острое отторжение донорских органов остается актуальной проблемой в трансплантологии. Одним из важных достижений трансплантологии в последние годы стало появление ряда новых иммунодепрессантов. Одним из таких препаратов является макролидный препарат такролимус (Програф, «Астеллас», Япония). Такролимус относится к ингибиторам кальциневрина и отличается от циклоспорина (Неорал) более быстрой и равномерной абсорбцией, не зависящей от присутствия желчных кислот, что способствует уменьшению индивидуальной вариабельности концентрации действующего вещества в крови. В настоящее время после пересадки почки возможно назначение такролимуса в качестве основного препарата иммуносупрессивной терапии одновременно с микофенолата мофетилем и кортикостероидами.

Такролимус (Програф) и циклоспорин обладают схожим механизмом внутриклеточного действия [1], при этом на молекулярном уровне Програф в 10–100 раз активнее. После проникновения в клетку оба препарата связываются с соответствующими им иммунофилинами цитоплазмы: циклоспорин — с циклофилином, а такролимус — с FK 506-связывающими белками — FK BP-12 и FK BP-52 (компонент комплекса глюкокортикоидного рецептора). Комплекс, образованный ксенобиотиком и соответствующим иммунофилином, связывается с ферментом кальциневрином, экспрессирующимся во всех клетках, и ингибирует его активность. В результате прерывается кальцийзависимый путь передачи сигнала в Т-клетках. Ингибирование кальциневрина приводит к нарушению переноса в ядро различных ядерных факторов, вовлеченных в транскрипцию генов цитокинов, таких как цитоплазматическая субъединица ядерного фактора активированных Т-клеток, а также препятству-

ет взаимодействию факторов транскрипции. В результате ингибирования кальциневрина подавляется транскрипция генов ранней активации Т-клеток, образование интерлейкина (ИЛ) ИЛ-2, ИЛ-3, γ -интерферона, TNF α и др. Различия в механизмах действия такролимуса и циклоспорина в следующем: первый способен ингибировать примированные и непримированные Т-клетки, тогда как второй ингибирует только непримированные Т-клетки (т.е. те клетки, которые не имели контакта с антигеном) [2]. В патогенезе острой реакции отторжения определенную роль играют антитела. У пациентов, получавших Програф, наблюдался существенно более низкий уровень образования антител. Такролимус способствует высвобождению глюкокортикоидного рецептора из комплекса с FK BP-52 при более низких концентрациях кортикостероидов («стероидсберегающий» эффект) и, вероятно, при отсутствии кортикостероидов («кортикостероид-миметический» эффект). При этом свободный глюкокортикоидный рецептор может мигрировать в ядро, реализуя свои биологические эффекты. Существуют различия и в отношении трансформирующего фактора роста β (TGF β). Так, например, Програф не повышает уровень TGF β и, следовательно, не активирует сигнальную продукцию, опосредованную рецептором TGF β первого типа. Повышение уровня активного TGF β ассоциируется с фиброзом, атеросклерозом и хронической дисфункцией почечного трансплантата, с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (гиперлипидемией и гипертензией), гиперплазий слизистой оболочки десен. Кроме того, прием Прографа ассоциируется с уменьшением агрегации тромбоцитов [3].

Материал и методы

Целью исследования явилась оценка эффективности Прографа в составе 3-компонентной схемы иммуносупрессии у пациентов с высоким риском развития остро-

го криза отторжения (ОКО) в ранние сроки после аллотрансплантации трупной почки (АТП). Всего в исследовании участвовало 72 сенсibilизированных пациента с высоким титром предсуществующих антител (от 40 до 85%) после повторных АТП, имевших массивные переливания крови в анамнезе. Все реципиенты были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 39 реципиентов, которые получали Програф в дозе 0,2—0,4 мг/кг/сут под контролем концентрации препарата в крови. В течение первых 2 нед после АТП концентрацию Прографа в крови поддерживали на уровне 12—15 нг/мл, снижая в течение 2—5-й недели до 10—12 нг/мл, а через 5 нед после операции — до 8—10 нг/мл. Во 2-ю (контрольную) группу вошли 23 пациента, которым в послеоперационном периоде назначался циклоспорин в дозе 8—10 мг/кг/сут. В первые 2 нед после пересадки почки концентрация препарата в крови не превышала 250 нг/мл перед очередным приемом препарата и 1300—1500 нг/мл через 2 ч после приема очередной дозы лекарства. В последующие 2 нед эти уровни не превышали 200 и 1250 нг/мл соответственно. Кроме ингибитора кальциневрина всем пациентам назначался Майфортик в дозе 1,44 г/сут и преднизолон в начальной дозе 0,8 мг/кг/сут (с постепенным снижением дозы до 10 мг/сут спустя 6—8 нед после проведенной операции). Клинический эффект представленных схем иммуносупрессии оценивался по наличию ОКО, срокам нормализации функции трансплантата (адекватный диурез, нормализация уровней креатинина и мочевины в крови). Функциональное состояние почечного трансплантата (ПТ) изучали также с помощью радионуклидного исследования — динамической нефросцинтиграфии (ДСГ) и ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) до и после проведения антикризовой терапии в 1-е и 7-е сутки после АТП.

Группы больных были сопоставимы по полу, возрасту, совместимости трансплантата, срокам нахождения на заместительной почечной терапии. Однако по характеру основного заболевания, приведшего к терминальной хронической почечной недостаточности, и соматическому статусу, наиболее тяжелые пациенты были представлены в 1-й группе. В частности, у 41,4% реципиентов 1-й группы отмечались признаки недостаточности кровообращения (НК) IIБ—III степени и артери-

альная гипертензия, тогда как в контрольной группе таких пациентов было 13%.

Из 72 реципиентов 36 были женщины и 36 мужчины. Средний возраст $36,4 \pm 1,9$ года (17—52). До пересадки почки 55 (76%) больных получали заместительную терапию с помощью гемодиализа, 17 (24%) находились на перитонеальном диализе (см. таблицу).

В 1-й группе у 59% больных ($n=23$) основным диагнозом был хронический гломерулонефрит (ХГН), более 1/3 больных с прогрессирующей сердечной недостаточностью ($n=16$) и диабетической нефропатией ($n=16$); во 2-й группе 45,5% составили пациенты с ХГН ($n=15$), более чем у 1/3 больных (36,3%) основным диагнозом была диабетическая нефропатия. Сроки консервации трансплантатов в 1-й и 2-й группах в среднем составили $22 \pm 2,6$ и $23 \pm 2,9$ ч соответственно. По степени совместимости по HLA 1-го класса статистических различий между группами не отмечено.

Результаты

В ходе исследования выявлено, что в 1-й группе у 15 (38,5%) пациентов отмечался ОКО, а в 61,5% случаев прослеживалось бескризовое течение. Во 2-й группе соотношение было обратным: развитие ОКО отмечено у 21 (63,6%) больного. Наиболее часто ОКО возникали у реципиентов 1-й группы на 9—11-е сутки, а во 2-й группе — на 7—13-е и 21-е сутки после операции. В 1-й группе у 8 (54,5%) реципиентов регистрировался гормоночувствительный вариант ОКО, в 7 (46,7%) случаях ОКО носили гормонорезистентный характер и имели обратимый характер. Во 2-й группе ОКО только у 4 реципиентов были гормоночувствительными, у 17 (81%) — гормонорезистентными. У 4 (19%) пациентов 2-й группы наблюдалось развитие необратимого криза отторжения. Трем реципиентам ретрансплантация была произведена в ближайшие сроки после первой пересадки почки, одному — в отдаленном периоде.

Следует отметить, что клинические проявления ОКО в ранние сроки после АТП у пациентов в 1-й группе не были яркими. Наиболее отчетливым оказалось несколько признаков ОКО. Прежде всего это снижение скорости кровотока по данным ДСГ и УЗДГ почечных артерий; индекс резистентности почечной артерии повышался с 0,74 до 0,98, при этом отмечалось увеличение пирамид

почки с уменьшением их экзогенности, повышение экзогенности коры, неровность контуров почки, исчезновение кровотока в диастолическую фазу, а в 3 случаях — прогрессирующее снижение систолического кровотока и появление реверсионного диастолического кровотока. Кроме того, уровень креатинина нарастал с 179 до 245 мкмоль/л в течение суток, при этом концентрация Прографа в крови была ниже допустимых величин и составляла 6,4—11,3 нг/мл. Лишь в одном случае уровень концентрации препарата достиг 19,6 нг/мл. У пациентов 2-й группы диагностировать ОКО было несколько легче, так как более чем у 1/3 реципиентов отмечались повы-

Характеристика пациентов, получавших различные варианты лечения

Показатель	Группа лечения	
	1-я ($n=39$)	2-я ($n=33$)
Возраст	17—52	29—56
Пол, м/ж (%)	17 (44)/22 (56)	19 (58)/14 (42)
Больные с диабетической нефропатией (%)	16 (41)	12 (36)
С признаками НК IIБ—III степени (%)	16 (41)	6 (18)
PRA от 30 до 60 (%)	28 (72)	27 (82)
PRA от 15 до 30 (%)	11 (28)	6 (18)
Степень совместимости по HLA 1-го класса	1,59	1,64

Примечание. PRA — титр предсуществующих антител.

шение температуры, увеличение размеров трансплантата, подъем АД, суставной синдром и ухудшение параметров кровотока по данным ДСГ и УЗДГ. Окончательная диагностика гормонорезистентных ОКО у 28 реципиентов была проведена после тонкоигольной биопсии. Почти во всех случаях наблюдалось острое отторжение ПА и ПВ по классификации Banff (1997). В 3 случаях проявления острого отторжения сочетались с циклоспоринассоциированными изменениями, в 9 наблюдениях, по данным биопсии, сохранялись признаки ишемического и реперфузионного повреждения трансплантата.

Заключение

Более чем у 65% сенсibilизированных реципиентов в раннем послеоперационном периоде отмечается развитие ОКО, из них 80% приходится на долю гормонорезистентных вариантов.

При пересадке почки у сенсibilизированных реципиентов и/или при проведении повторных аллотрансплантаций применение такролимуса (Прографа) позволяет снизить процент гормонорезистентных кризов отторжения более чем в 2 раза, а также в большинстве случаев избежать развития некупируемого ОКО.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Лекарственные препараты в России: Справочник. М.: АстраФармСервис, 2009; с. 1065—8.

2. Kelly P., Kahan B.D. Review: metabolism of immunosuppressant drugs. Curr Drug Metab 2002;3:275—87.

3. Murphy G.J., Waller J.R., Sandford R.S.

et al. Randomized clinical trial of the effect of microemulsion cyclosporine and tacrolimus on renal allograft fibrosis. Br J Surg 2003;90:680—6.

НОВЫЕ КНИГИ ИЗДАТЕЛЬСКОГО ДОМА «АБВ-пресс»



«ДЕГЕНЕРАТИВНО-ДИСТРОФИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ШЕЙНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА»

И.Н. Шевелев, А.О. Гуца

В книге обобщен опыт хирургического и консервативного лечения дегенеративно-дистрофических заболеваний шейного отдела позвоночника, представлена современная диагностическая и патофизиологическая концепция лечения этой патологии.

Монография содержит разделы, посвященные патологической анатомии и биомеханике шейного отдела позвоночника при развитии дегенеративно-дистрофических изменений. Большое внимание уделено неврологической диагностике и нейровизуализации дегенеративной компрессии спинного мозга и корешков. Включено описание хирургических вмешательств при различной степени распространенности дегенеративного процесса и формировании специфического неврологического синдрома (в частности, синдрома позвоночной артерии).

Книга представляет интерес для широкого круга специалистов — нейрохирургов, вертебрологов, невропатологов, специалистов диагностического профиля, а также для врачей-реабилитологов, остеопатов и мануальных терапевтов.

Приобрести книгу можно в магазине «Медицинская книга» (Москва, Комсомольский проспект, 25), а также заказать в издательстве по телефону: 8(499) 929-96-19.

Стоимость книги — 700 руб, с пересылкой — 800 руб.