

Оптимизация иммуносупрессивного лечения после аллотрансплантации почки

О. В. Калачик

ГКБ № 4, отделение трансплантации почки, Минск

Improvement Of Immunosuppressive Therapie After Kidney Allotransplantation

O. V. Kalatchik

Ключевые слова: бромэргон, пролактин, иммуносупрессия, отторжение

Проведен анализ результатов трансплантации почки в 2-х группах : 1 группа – 16 пациентов, при лечении которых использована 3-х компонентная иммуносупрессивная схема, отличительной особенностью которой было назначение высоких доз циклоспорина А; 2 группа – 15 пациентов, у которых в иммуносупрессивный протокол введен 4-й компонент – ингибитор пролактина бромэргон и уменьшена доза циклоспорина А в три раза (с 12 мг/кг/сутки до 4 мг/кг/сутки). Для анализа эффективности иммуносупрессивного протокола использован ряд стандартных клинико-лабораторных параметров, дополненных определением уровня фактора некроза опухолей альфа (ФНО-альфа) и VIII фактора свертывания крови (фактора Виллебранда) как маркеров различных вариантов реакции отторжения почечного трансплантата. Сравнительный анализ показал клиническую и экономическую эффективность 4-компонентной иммуносупрессивной схемы.

The results of kidney transplantation in two groups of recipients have been analyzed. The first group: 16 patients were held on the 3-drugs regimen of immunosuppression characterized by the high dosage of Cyclosporin A; the second group: 15 patients on the 4-drugs regimen. The fourth component was Bromergon, the prolactin inhibitor. In the second group the dosage of Cy A was three times less (4 mg/kg/d instead of 12 mg/kg/d). The efficacy of the two said regimens was analyzed using a series of standart clinical and lab parameters and the markers of the transplant rejection: the Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF-alpha) and factor VIII of coagulation (Willebrand's factor). The comparison has shown both clinical and economic effect of the 4-drug regimen of immunosuppression.

Механизм действия современных иммуносупрессантов базируется преимущественно на их способности угнетать синтез и активность цитокинов, уменьшать пролиферацию или повышать деструкцию Т-лимфоцитов. Именно эти эффекты и определяют их необходимость для предупреждения и лечения острого отторжения трансплантата. Мнения об эффективности интенсивной иммуносупрессии при хроническом отторжении противоречивы. Важно отметить, что, несмотря на их применение, хроническое отторжение часто возникает после трансплантации и является главной причиной потерь трансплантатов после продолжительного периода их нормального функционирования. Отрицательным свойством иммуносупрессивных препаратов являются их побочные эффекты, уменьшающие конечную эффективность трансплантации.

Побочные эффекты иммуносупрессантов можно разделить на две группы – общие и специфические. Общие побочные эффекты свойственны всем иммуносупрессивным средствам. К ним относятся:

а) повышенный риск инфекций, вызванных сапрофитами и, в частности, грибами, а также цитомегаловирусом, внутриклеточными микроорганизмами и простейшими;

б) повышенный риск возникновения новообразований и специально – лимфом и кожных опухолей.

К специфическим побочным эффектам можно отнести те из них, которые связаны с особенностями конкретного препарата, такие как стероидный сахарный диабет, экзогенный гиперкортицизм, остеопороз с патологическими переломами костей, артериальная гипертензия, гирсутизм, гипертрофия десен, нефро-, нейро- и гепатотоксичность, панцитопения и др.

Поскольку, с одной стороны, эффективность современной иммуносупрессии не является абсолютной, а с другой стороны, ее применение чревато нередкими побочными эффектами, интерес к новым иммуносупрессантам остается постоянно высоким.

Последние разработки в области нейроэндокрино-иммунологии доказали возможность использования в

Адрес для переписки: Беларусь, 220004, г. Минск, ул. Нелига 6-110

Телефон: (017) 286-19-91(р), (017) 220-33-86. Калачик Олег Валентинович

E-mail: oleg_kalachik@hotmail.com

иммуносупрессивных протоколах после трансплантации почки препаратов, ингибирующих секрецию пролактина.

В 1978 году в исследованиях Hardy и соавт. [1] были описаны пролактиновые рецепторы на лимфоцитах. Учитывая тот факт, что пролактин индуцирует орнитиндекарбоксилазу, которая является ключевым ферментом, регулирующим рост лимфоцитов, предполагалось, что лимфоцитарные пролактиновые рецепторы могут быть вовлечены в регуляцию иммунного ответа.

Nady и соавт. [2] показали, что при контактном дерматите, вызванном действием динитрохлорбензина, у гипофизэктомированных крыс снижено образование антител. Их продукция восстанавливалась после назначения пролактина. Дальнейшее введение ингибиторов пролактина (бромэргона, бромокриптона, парлодела) снижало уровень сывороточного пролактина, что сопровождалось повторным торможением образования всех антител, а также снижением кожной чувствительности к динитрохлорбензину.

Russel и соавт. [5] открыли, что циклоспорин в лимфоцитсодержащих тканях блокирует активность пролактин-стимулированной орнитиндекарбоксилазы. В своих исследованиях они использовали моноклещарные клеточные популяции и выявили пролактиновые рецепторы на Т- и В-лимфоцитах, а также на моноцитах. Было установлено, что специфическая связь пролактина с лимфоцитами может быть повышена или блокирована циклоспорином в зависимости от его концентрации. Таким образом было показано, что пролактин конкурентно взаимодействует с циклоспорином за рецепторы на иммунокомпетентных клетках и даже способен восстанавливать иммунологические реакции у гипофизэктомированных животных.

Целью настоящей работы явилось изучение целесообразности применения после трансплантации почки ингибитора пролактина бромэргона как препарата, повышающего эффективность иммуносупрессии.

Материалы и методы

Исследования проведены в двух группах реципиентов аллогенной трупной почки, различавшихся протоколом иммуносупрессии.

К первой группе отнесено 16 больных (10 мужчин и 6 женщин) в возрасте от 16 до 47 лет (в среднем 32,7 года), у которых применялась 3-компонентная иммуносупрессия. Ее отличительной особенностью были высокие дозы циклоспорина А (ЦиА). Начальная доза последнего (сандиммун-неорал) составляла 12 мг/кг/сут. Далее она уменьшалась: через 3 недели до 8 мг/кг/сут, через 5 недель до 6 мг/кг/сут, через 6 недель до 4 мг/кг/сут. Поддерживающая доза препарата назначалась с 7 недели после операции и была равна 3 мг/кг/сут. ЦиА комбинировался с азатиоприном (2 мг/кг/сут), который применялся с 6 дня после операции, и преднизолоном в начальной дозе 16 мг/сут с дальнейшим ее уменьшением спустя 6 месяцев до 8 мг/сут.

Возраст доноров почки в этой группе колебался от 27 до 44 лет (в среднем 37,5 года). Период консервации трансплантатов в растворе «Евроколлинз» составлял от 9 до 21 часа (в среднем 15,8 часа).

Во 2 группу включено 15 пациентов (14 мужчин и 1 женщина) в возрасте от 19 до 53 лет (средний возраст 34,2 года), у которых важным компонентом иммуносупрессивного режима был ингибитор пролактина бром-эргон. В этой группе иммуносупрессивный протокол включал: ЦиА (сандиммун-неорал) в начальной дозе 4 мг/кг/сут с последующим (через 1 месяц) ее уменьшением до поддерживающей (3 мг/кг/сут), азатиоприн (3 мг/кг/сут со снижением до 1,5 мг/кг/сут через 2 недели) и преднизолон по 0,5 мг/кг/сут в течение 3 недель, начиная с 4 дня после операции, с постепенным уменьшением дозы до 0,4 мг/кг/сут и далее (с 3 месяца) до поддерживающей (0,2 мг/кг/сут). Бромэргон назначался в дозе по 2,5 мг 3 раза в день в течение 3 месяцев.

Возраст доноров в этой группе находился в диапазоне от 25 до 50 лет (в среднем 35,7 года). Период консервации трансплантатов в растворе «Евроколлинз» составлял от 6 до 24 часов (в среднем 16,3 часа).

Всем пациентам в течение первых трех послеоперационных дней вводился солу-медрол в дозе от 1,0 г с постепенным уменьшением до 0,05 г. Кроме того, при использовании 3-компонентного режима иммуносупрессии во время операции всем пациентам вводилась профилактическая доза антилимфоцитарного глобулина (АТГ) (1 мг/кг).

Подбор пар донор-реципиент осуществлялся на основании тканевого типирования по системе лейкоцитарных антигенов (HLA-типирование) 1 класса (А, В и С антигены).

В первой группе совпадения по 1 антигену (АГ) имели место у пяти пар донор-реципиент, по 2 АГ – у восьми пар и максимально возможная при нашем варианте типирования совместимость по 3 АГ была у только у одной пары донор-реципиент. В 2 случаях трансплантация производилась только с учетом совместимости по группе крови (ABO) и отрицательной перекрестной пробы (табл. 1). Средняя совместимость составила 1,5 АГ на пару донор-реципиент.

Таблица 1

Совместимость по лейкоцитарным антигенам 1 класса в парах донор-реципиент в двух группах

Количество совпадений антигенов в паре донор-реципиент	1 группа	2 группа
0	2	1
1	5	3
2	8	6
3	1	5

Во второй группе совпадений по 1 антигену было несколько меньше (в 3 случаях), совпадения по 2 АГ имели место у 6 пар и относительно чаще (у 5 пар) наблюдались совпадения по 3 АГ. В одном случае трансплантация проводилась с учетом только совместимости по группе крови (ABO) и отрицательной перекрестной пробы (табл. 1). Средняя совместимость во второй группе была равна 2.

Уровень предрасполагающих антител в обеих группах не превышал 10%, то есть сенсibilизированных реципиентов ни в одной из них не было.

Таким образом, за исключением тенденции к несколько более высокому уровню совместимости у реципиентов второй группы, другие существенные различия между сравниваемыми группами отсутствовали.

Послеоперационный мониторинг включал объективный контроль, клинический и биохимический анализы крови, исследование коагулограммы, общий и биохимический анализы мочи, определение клиренса эндогенного креатинина, суточной экскреции азотистых шлаков, электролитов и солей. Состояние почечного трансплантата контролировалось также по данным УЗИ и РРГ, при необходимости выполнялась тонкоигольная аспирационная биопсия трансплантата. Определялись уровень С-реактивного белка и концентрация ЦИА в крови. Для контроля иммунного статуса исследовались иммунограммы, которые включали данные о популяционном и субпопуляционном составе лимфоцитов периферической крови (определялись Т-хелперы, CD 4, Т-супрессоры, CD 8 и их соотношение), об уровне комплемента, лизинов, антител, а также о содержании активных (Еа-РОК) и тотальных Е-розеткообразующих клеток (Е-РОК).

У больных 2 группы методом иммуноферментного анализа (ИФА) определялись также уровень в плазме крови фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α) [3], который рассматривался как маркер тубуло-интерстициального отторжения и воспалительных изменений в трансплантате и уровень в крови 8 фактора свертывания (фактора Виллебранда), который трактовали как один из маркеров сосудистого типа отторжения [4]. При показаниях кровь, моча и слюна исследовались (иммунофлюоресцентным методом) на ЦМВ и вирус простого герпеса.

Кризисы отторжения диагностировались на основании данных о падении функции трансплантата, о чем свидетельствовали снижение суточного диуреза, изменение секреторно-экскреторной функции трансплантата при РРГ, снижение клиренса креатинина с повышением уровня в плазме крови мочевины, креатинина, а иногда и калия, снижение суточной экскреции мочевины и натрия. Эти нарушения сопровождались соответствующими изменениями при УЗИ (увеличение размеров аллогraftа, утолщение паренхимы, повышение эхогенности коркового слоя, утолщение и гипоехогенность почечных пирамид, нарушение эхогенности почечного синуса), а также повышением температуры тела и артериального давления, специфическими сдвигами в иммунограммах и в некоторых биохимических анализах крови (изменения коагулограммы, повышение уровня С-реактивного белка и др.). В диагностически неясных случаях выполнялась тонкоигольная аспирационная биопсия трансплантата. Для купирования кризов отторжения назначались высокие дозы кортикостероидов (до 5–5,5 г на курс лечения), а в случаях стероид-резистентного острого отторжения использовали внутривенные инфузии препаратов поликлональных антител (АТГ), а также плазмаферез.

Результаты

В первой группе у половины пациентов (в 8 случаях) в раннем послеоперационном периоде имела место олиго-анурия, что потребовало гемодиализа (от 2 до 30 и суммарно 60 сеансов гемодиализа).

В 9 случаях (56%) было констатировано существенное превышение (до 1300 нг/мл) максимально допустимой концентрации ЦИА в крови («терапевти-

ческий диапазон» 150–350 нг/мл), что в сочетании с клинико-лабораторными данными позволяло диагностировать сандиммунную нефротоксичность.

У 12 из 16 пациентов первой группы (в 75% случаев) были диагностированы кризы отторжения, причем у 7 реципиентов (в 44%) они оказались гормонорезистентными, что потребовало введения АТГ и лечебного плазмафереза (проведено всего 7 сеансов). Несмотря на проведенное лечение, у 3 пациентов (19%) отторжение оказалось необратимым, и в этих случаях трансплантат был удален.

Использование больших доз кортикостероидов и поликлональных антител у 10 пациентов (62,5%) сопровождалось бактериальными и вирусными инфекциями, которые в двух случаях привели к летальному исходу.

Во второй группе, когда иммуносупрессивный протокол включал ингибитор пролактина бромэргон, ранняя послеоперационная олиго-анурия наблюдалась только в 1 случае из 15 (6%). Соответственно, суммарное число сеансов послеоперационного гемодиализа было равно лишь 6.

Превышение максимально допустимой концентрации ЦИА в крови и, соответственно, ЦИА-нефротоксичность у пациентов этой группы отмечены значительно реже, чем в первой группе ($p < 0,01$). Они констатированы лишь в 1 из 15 наблюдений (6%).

Острое отторжение во второй группе было зафиксировано только в трех наблюдениях (20%), что было также статистически значительно реже, чем в первой ($p < 0,01$). В одном из этих случаев острое отторжение оказалось резистентным к гормонотерапии, но купировалось назначением АТГ в течение 7 дней. Другой (полностью обратимый) криз отторжения возник уже после выписки больного и после того, как он самостоятельно исключил бромэргон из иммуносупрессивного протокола. В третьем случае острое отторжение можно было лишь предполагать по повышению активности фактора Виллебранда в плазме крови (198%), которое, однако, не коррелировало с другими клинико-лабораторными показателями. Потеря почечных трансплантатов ни у одного из больных второй группы не было.

Инфекционные осложнения в этой группе развились только у 2 реципиентов, что было статистически значительно реже, чем в первой ($p < 0,01$). Эти осложнения проявились острым пиелонефритом трансплантата и подострым орхэпидидимитом, которые были купированы консервативными методами.

В этой группе, однако, следует отметить осложнения, не связанные с иммуносупрессией. Такими были повторные кровотечения из-за несостоятельности швов артериального сосудистого анастомоза у одного пациента и инфаркт миокарда в раннем послеоперационном периоде (на 1 сутки после операции) у другого. В обоих случаях эти осложнения привели к смерти больных. У одного больного в послеоперационном периоде длительное время продолжалась лимфоррея из операционной раны.

Во второй группе обратила на себя внимание более быстрая нормализация артериального давления. У 13 из 16 пациентов артериальная гипертензия исчезла в течение первых 7 дней после операции, и лишь у 2 больных стойкая гипертензия сохранялась в течение 20 дней. Эти данные позволяют отметить гипотензивное

действие ингибиторов пролактина.

Побочных действий, возможных при применении препаратов этой группы (таких как тошнота, рвота, запоры, головная боль и пр.) мы не наблюдали ни разу. Наоборот, общее состояние реципиентов, получавших эти препараты, было даже лучше, что может быть объяснено уменьшением побочных эффектов высоких доз ЦиА таких как артериальная гипертензия, нейро-, нефро-, гепатотоксичные эффекты.

У двух пациентов второй группы определялось значительное превышение активности VIII фактора свертываемости крови (фактора Виллебранда). При максимальном уровне его активности 150% в этих случаях она достигала 192 и 198% соответственно. У одного из этих больных трансплантация производилась только с учетом совместимости по группе крови при отсутствии совместимости по HLA-типированию. В связи с этим возможно, что повышение активности в крови фактора Виллебранда было в этом случае отражением васкулярного отторжения. Интересно, что у этого же пациента после прекращения приема бромэргона развился криз отторжения по тубуло-интерстициальному типу.

У трех больных второй группы отмечено повышение уровня в крови ФНО-α. У одного из них значения последнего достигли 250 пкг/мл, что, по-видимому, было связано с развившимся в то же время острым пиелонефритом. Далее величина этого показателя уменьшилась до 125 пкг/мл. В двух других случаях ФНО-α возрастал до 40 и 60 пкг/мл. У этих реципиентов можно было предполагать вирусную инфекцию, которая, благодаря применению профилактических, общепринятых после трансплантации доз противовирусных средств (ацикловира, неовира), протекала без яркой клинической симптоматики. У остальных 12 пациентов второй группы уровень ФНО-α не превышал норму (до 15 пкг/мл).

Показатели эффективности иммуносупрессивных

Таблица 2

Сравнение параметров эффективности иммуносупрессивных протоколов в двух группах пациентов

Параметры эффективности иммуносупрессивного протокола	1 группа 16 реципиентов	2 группа 15 реципиентов
1. Число первично-нефункционирующих трансплантатов	8	1
2. Число случаев ГДЭ послеоперационном периоде	60	6
3. Число кризов отторжения	12	3
4. Из них необратимые	3	0
5. Гормонорезистентные кризы отторжения	7	1
6. Количество вирусных и бактериальных осложнений	10	2
7. Другие осложнения (со стороны ЖКТ, ССС, послеоперационной раны)	1	3
8. Количество эпизодов ЦИА-нефротоксичности	9	1
9. Число случаев лечебного плазмафереза	7	0

протоколов представлены в табл. 2.

Обсуждение

Результаты наших исследований позволяют сделать

вывод, что включение ингибитора пролактина бромэргона в комплексную иммуносупрессию имеет очевидные преимущества по сравнению с применявшимся нами 3-компонентным протоколом.

Оказалось, что угнетение в крови пролактина обеспечивает достаточный иммуносупрессивный эффект ЦиА в раннем послеоперационном периоде, когда риск острого отторжения наиболее высокий, даже при снижении начальной дозы ЦиА в 3 раза. Как показывают наши наблюдения, последнее несомненно способствует уменьшению частоты сандиммуновой нефропатии аллографтов, что особенно важно в раннем послеоперационном периоде, когда происходит восстановление постишемических и других, непосредственно связанных с операцией, поврежденных трансплантата, а его чувствительность к токсическим воздействиям особенно высока. Именно применением более низких доз ЦиА можно объяснить отчетливое уменьшение количества трансплантатов с первично отсроченной функцией (1 из 15) при том, что время консервации трансплантатов во второй группе составляло в среднем 16,3 часа, тогда как в первой – 15,8 часа.

Следует отметить также экономические преимущества применения ингибиторов пролактина, позволяющих снизить потребление такого дорогостоящего препарата как сандиммун-неорал. По нашим расчетам при трехмесячном использовании бромэргона экономия в среднем на одного больного составляет 520 \$ США.

Более того, снижение частоты острых реакций отторжения означает отсутствие необходимости высоких доз кортикостероидов, а следовательно, и значительное уменьшение риска бактериальных и вирусных осложнений, лечение которых после трансплантации органов представляет значительные трудности и требует больших затрат. Интересно, что у пациентов второй группы кризы были не только более редкими, но и менее тяжелыми и во всех случаях обратимыми, тогда как в первой группе они явились причиной потерь трех трансплантатов.

Мы отметили хорошую переносимость бромэргона и даже его гипотензивное действие. Кроме того, умеренное антидепрессивное действие, которым обладают препараты из группы ингибиторов пролактина, способствовало устранению некоторых психологических проблем и улучшало эмоциональный статус реципиентов.

Таким образом, первые результаты практического применения 4-компонентной иммуносупрессивной схемы, включающей ингибитор пролактина, показали клиническую и экономическую эффективность и позволяют рекомендовать ее для широкого использования.

Выводы

Применение ингибиторов пролактина после трансплантации почки может существенно повысить эффективность иммуносупрессии, базирующейся на использовании циклоспорина А.

Ингибиторы пролактина позволяют существенно уменьшить начальную дозу циклоспорина, что спо-

способствует снижению вероятности нефротоксического эффекта препарата и частоты первично отсроченной функции трансплантата.

Одним из важных достоинств включения в комплексную иммуносупрессию после трансплантации почки ингибиторов пролактина является уменьшение частоты и тяжести кризов отторжения, даже при использовании более низких доз циклоспорина.

В условиях иммуносупрессии, включающей ингибиторы пролактина, уменьшается частота инфекционных осложнений, что связано с использованием при этом более низких доз иммунодепрессантов.

Литература

1. Hardy J, Beauregard H. and Robert F. In progress in Prolactin Physiology and Pathology. Elsevier North Holland, New York. 1978; 361–370.
2. Nady E. and Berczi I. Acta Endocrinology 89, 1978; 530–537, 102, 351–357.
3. Novonba TL, Daniel V. et al. Transplantation Proceedings 1990; vol. 22, 4, 1859–1860.
4. Vanson WJ, Brijker F. Transplantation Proceedings 1997; 1,2, 161–162.
5. Russell D, Martizian L. Prolactin Receptors on Human Lymphocytes and Their Modulation by Cyclosporin. Biochemical and Biophysical Research Communications, 1984; vol. 121, 3, 899–906.

Патогенетическая роль тромбоцитарного оксида азота в формировании нефропатий у детей

С.С. Паунова, А.Г. Кучеренко, Х.М. Марков, Л.А. Ревенкова, Н.Л. Гольцова, Е.А. Темерина, О.В. Анохина, В.И. Комарь
НЦЗД РАМН, РГМУ, Москва

The Pathogenetic Role Of Platelet Nitric Oxide In Children With Nephropathy

S.S. Paunova, A.G. Kycherenko, Ch.M. Marcov, L.A. Revenkova, N.L. Goltsova, E.A. Temerina, O.V. Anokhina, V.I. Komar

Ключевые слова: оксид азота, тромбоциты, пиелонефрит, гломерулонефрит.

С целью изучения роли оксида азота в патогенезе нефропатий у детей обследовано 29 пациентов в возрасте от 4 до 14 лет с заболеваниями мочевой системы различной этиологии и нормальной азотовыделительной функцией почек. В качестве контроля было обследовано 11 здоровых сверстников. Всем детям спектрофотометрическим методом (длина волны 520 нм) определяли биосинтез (из эндогенного субстрата) оксида азота (NO) в тромбоцитах (Тц) по его стабильным метаболитам ($\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$).

Результаты исследований свидетельствуют о важной роли NO в патогенезе нефропатий у детей. Повышенный биосинтез NO в тромбоцитах у детей с заболеваниями почек свидетельствует об активности воспалительного процесса в паренхиме органа. Разница в образовании NO у больных пиелонефритом и гломерулонефритом указывает, по-видимому, на разные механизмы воспаления при этих заболеваниях.

In order to investigate the role of NO in pathogenesis of nephropathy in children we examined 29 patients (from 4 to 14 year old) with different kidney diseases and normal renal function. In all of them NO platelet synthesis was measured by spectrophotometric determination of its stable metabolites ($\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$). The investigation confirms the important role of NO in pathogenesis of kidney diseases. The increased NO platelet synthesis in children with nephropathy is associated with high activity of inflammation in renal tissue. The difference between patients with pyelonephritis and glomerulonephritis may be a reflection of different inflammatory mechanisms of these diseases.

В последние годы особый интерес исследователей вызывают недавно открытые внутриклеточные мессенджеры, в частности, оксид азота (NO), чья роль в регуляции ряда физиологических и патологических процессов в организме подвергается в настоящее время интенсивному

изучению. Так как типовой патологической реакцией, развивающейся в васкуляризированных органах и тканях в ответ на любое местное повреждение, является воспаление, большинство исследователей изучало оксид азота с точки зрения его влияния на микроциркуляцию

Адрес для переписки: 117963, Москва, Ломоносовский пр., 2/62, Научный центр здоровья детей РАМН, отделение нефрологии НЦЗД РАМН

Телефон: (095) 133-43-39. Паунова Светлана Стояновна