

Е. А. Троцкая

ОПТИМИЗАЦИЯ ПРОТОКОЛА ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

Научный руководитель канд. мед. наук, доц. С. В. Байко

1-ая кафедра детских болезней,

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Резюме. Проведен ретроспективный анализ различных схем иммуносупрессивной терапии у детей после трансплантации почек (Тх). Все пациенты получали индукционную терапию и поддерживающую с различиями по дозированию ГК. Выявлены серьезные осложнения при использовании протокола без ГК при подборе трансплантата только по HLA антигенам I класса, в то же время применение протокола со сниженной дозой ГК достоверно не отличалось от стандартного по частоте острых отторжений трансплантата и инфекционных осложнений.

Ключевые слова: трансплантация почки, глюкокортикоиды.

Resume. The retrospective analysis of various regimens of immunosuppressive therapy after kidney transplantation in pediatrics. All patients received induction therapy and maintenance therapy with differences of dosing S. Revealed serious complications of using the protocol withdrawal of S in the selection of graft only by HLA class I antigens in the meantime, the using of protocol with a reduced dose of S significantly found no difference from the maintenance protocol on frequency of the acute rejection and infectious complications.

Key words: kidney transplantation, glucocorticoids.

Актуальность. Трансплантация почки является методом выбора в лечении детей с терминальной стадией почечной недостаточности [1, 3, 4]. На современном этапе, для предотвращения реакции «хозяин против трансплантата» всем пациентам назначается иммуносупрессивная терапия: индукционная, а затем поддерживающая, которая включает: глюкокортикостероиды (преднизолон, метилпреднизолон), ингибиторы кальциневрина (такролимус, циклоспорин А) и антимаетаболиты (микофенолата мофетил (ММФ), азатиоприн) [1, 2, 6]. Среди данных препаратов глюкокортикостероиды (ГК) имеют наибольшее количество побочных эффектов: угнетают рост ребенка, способствуют развитию язвенной болезни, остеопороза костей, синдрома Иценко-Кушинга, нарушению обмена липидов, углеводов и др [5, 6].

Цель: оценить эффективность протоколов иммуносупрессивной терапии с различной дозировкой глюкокортикостероидов.

Задачи:

1. Определить влияние протоколов лечения со сниженной дозой ГК на скорость клубочковой фильтрации (СКФ) трансплантата.
2. Оценить частоту инфекционных осложнений.

Материал и методы. В рамках проведенного исследования были изучены истории болезней 69 детей, трансплантированных в период 2009-2015г. Все пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от дозировки ГК на поддерживающей терапии: 1-я – 5: с отменой ГК в течение 5 дней, медиана возраста 14,6 (11,1-16) лет, 2-я – 13: с уменьшенной дозой ГК, 16,3 (13,8-17,3) и 3-я группа –

51 ребенок: на стандартном протоколе лечения, медиана возраста 10,8 (2,33-17,8). В 1-ой группе только 1 ребенку выполнена родственная трансплантация. Длительность нахождения в листе ожидания почечного трансплантата во всех группах составила менее полугода. До пересадки почки большинство детей получали почечно-заместительную терапию (ПЗТ), чаще перитонеальный диализ. В 3 группе 2 ребенка получили почечный трансплантат от родителей до диализа. Дети 2 и 3 группы достоверно различались по возрасту на момент операции.

Почечная функция определялась по СКФ, которая рассчитывалась по формуле Шварца. Использовались непараметрические методы статистики, вычислялись медиана, 25 и 75 квартили для изучаемых параметров. Оценивалась частота инфекционных осложнений в группах.

Результаты и их обсуждение. В основе механизмов иммунного ответа лежит трехсигнальная модель. Ключевую роль в реакции отторжения трансплантата принадлежит CD4 клеткам, активация которых и приводит к данной реакции. После контакта с «новым органом» антигенпрезентирующая клетка (АПК) передает информацию в ядро CD4 клетки – это первый сигнал, где происходит синтез интерлейкина-2 (ИЛ-2), который выйдя из клетки, стимулирует возникновение второго сигнала в CD4, а при взаимодействии со своим рецептором и третий сигнал. Эти сигналы приводят к активации клеточного цикла и делению CD4 клеток. Поэтому суть иммуносупрессивной терапии после трансплантации состоит в блокаде этих сигналов, что приводит к анергии CD4 клетки. На это направлена индукционная терапия ингибитором рецептора к ИЛ-2 (базиликсимаб) и поддерживающее лечение ингибиторами кальциневрина (такролимус) и антиметаболитами (ММФ).

Если все же происходит активация CD4 клеток, то одновременно включаются 3 механизма иммунного ответа: 1. Взаимодействие CD4 и CD8 клеток через АПК приводит к появлению Т-киллеров и клеточному отторжению, 2. Взаимодействие CD4 и В-клеток приводит к образованию иммуноглобулинов и развитию гуморального отторжения, 3. Взаимодействие CD4 с эндотелиальными клетками сопровождается их повреждением и тромбозами в трансплантате.

В европейском исследовании TWIST, проведенным R. Grenda (2010), оценивалось влияние стероидов на рост детей после трансплантации почки. Одним из важнейших выводов данного исследования явилось то, что в группе, где использовались ГК и в группе, где они не применялись, количество и частота острых отторжений достоверно не различались. Это позволило использовать безкортикостероидную терапию с 5-го дня после трансплантации. Отмечено, что данный режим терапии может использоваться только при хорошо подобранном почечном трансплантате.

В нашем исследовании пациенты всех 3 групп в качестве индукционной терапии получали базиликсимаб и метилпреднизолон, а в качестве поддерживающей такролимус и ММФ. Данные группы различались по дозировке ГКС: в 1-ой группе пациенты получали ГК только в первые 4 суток после операции, в 3-й группе - стандартные дозы ГК по протоколу, а дети 2-ой группы получали

сниженные дозы ГК, в сравнении со стандартными (данный протокол использовался у детей с массой тела более 40 кг и немедленной функцией трансплантата).

В 1-й группе: у одного пациента, которому была пересажена почка от отца, к 5 дню после операции сохранялось снижение уровня креатинина в пределах нормы (полностью были совместимы по антигенам II класса HLA). У других 4 детей после отмены ГК отмечалось нарастание уровня креатинина, что свидетельствовало о начинающемся остром отторжении почечного трансплантата и требовало проведения пульс-терапии метилперднизолоном, а в последующем и возврата к стандартной терапии (у всех 4 пациентов не проводилось типирование по II классу HLA).

По терминологии HLA-типирования для оптимального подбора органа необходимо совпадение по 2 аллелям по DR (II классу гистосовместимости).

У детей 3-й группы медиана СКФ на 10 и 28 день после Tx: 91,9 (63,9; 120,1) и 94,7 (75,7; 112,8) мл/мин/1,73м², во 1-й (после пульс терапии): 116,1 (72,4; 144,8) и 74,9 (68,1; 93,4), в 2-й: 73,8 (64,8; 90,2) и 116,7 (92,8; 132,9), соответственно ($p > 0,05$). Во всех 3-х группах отмечались сходные уровни СКФ к 1-му году после трансплантации. Это подтверждает то, что протокол с минимизацией дозы ГК может использоваться в практике.

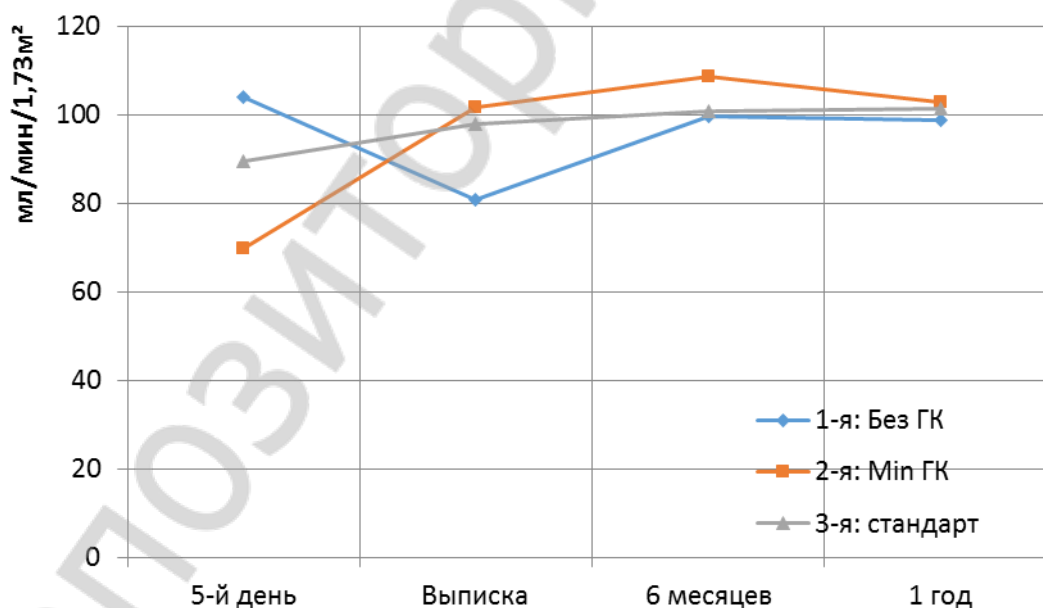


Рисунок 1 – Влияние различных протоколов иммуносупрессии на СКФ

Достоверных различий в частоте инфекционных осложнений между группами не выявлено. Таким образом, применение протоколов иммуносупрессии после трансплантации почки у детей с быстрой отменой ГК возможно только при хорошо подобранном по HLA системе донорском органе. Предложенный протокол иммуносупрессии с минимизацией доз ГК у детей с «плохо» подобранном трансплантатом позволяет добиваться сопоставимой со стандартным протоколом скорости клубочковой фильтрации пересаженного органа без существенного

влияния на частоту инфекционных осложнений. У 4-х из 5-х детей 1-й группы пришлось прервать исследование в связи с развитием острого криза отторжения, что требовало назначения пульс терапии ГК и возврату к стандартной терапии.

Выводы:

Схемы иммуносупрессивной терапии с быстрой отменой ГК не могут быть использованы у детей при подборе трансплантата только по антигенам I класса HLA. В тоже время использование протоколов с уменьшенной дозой ГК не влияет на СКФ и частоту инфекционных осложнений, но снижает выраженность ГК осложнений.

E. A. Trotskaya

**PROTOCOL OF OPTIMIZATION OF IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY
IN CHILDREN AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION**

Tutor PhD, Dr. S. V. Bajko

1st Department of Pediatrics,

Belarusian State Medical University, Minsk

Литература

1. Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med* 2004;351(26):2715–29. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15616206>
2. Augustine JJ, Hricik DE. Minimization of immunosuppression in kidney transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2007;16(6):535–41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18089967>
3. Srinivas TR, Meier-Kriesche HU. Minimizing immunosuppression, an alternative approach to reducing side effects: objectives and interim result. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008 Mar;3(Suppl 2):101–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18308998>
4. Budde K, Glander P. Pharmacokinetic principles of immunosuppressive drugs. *Ann Transplant* 2008;13(3):5–10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18806727>
5. Andreoni KA, Brayman KL, Guidinger MK, Sommers CM, Sung RS. Kidney and pancreas transplantation in the United States, 1996–2005. *Am J Transplant* 2007;7(5 Pt 2):1359–75. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17428285>
6. Knoll G. Trends in kidney transplantation over the past decade. *Drugs* 2008;68 (Suppl 1):3–10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18442296>