СТРАТЕГИЯ ПРИМЕНЕНИЯ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ФОТОФЕРЕЗА У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ ПРИ ОСТРОМ ПОЧЕЧНОМ ПОВРЕЖДЕНИИ

Шамрук В.В., Коротков С.В., Примакова Е.А., Сыманович А.А., Дедюля Н.И., Назарова Е.А., Петровская Е.Г., Романова И.А., Смольникова В.В., Гриневич В.Ю., Оводок А.Е, Штурич И.П., Дзядзько А.М, Щерба А.Е., Кривенко С.И., Руммо О.О.

ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии»

Минск, Беларусь

Shamruk-vavashka@mail.ru

Публикация посвящена особенностям применения экстракорпорального фотофереза у пациентов в раннем послеоперационном периоде после трансплантации печени при остром почечном повреждении. Авторами исследования изучена эффективность, безопасность, переносимость экстракорпорального фотофереза в профилактике отторжения печеночного трансплантата. В ходе исследования обоснована необходимость применения экстракорпорального фотофереза у пациентов в раннем послеоперационном периоде после трансплантации печени при остром почечном повреждении.

Ключевые слова: *экстракорпоральный фотоферез; трансплантация печени; острое почечное повреждение; отторжение*

STRATEGY FOR USE OF EXTRACORPOREAL PHOTOPHERESIS IN HIGH-RISK LIVER TRANSPLANT PATIENTS WITH ACUTE RENAL FAILURE

Shamruk V.V., Korotkov S.V., Primakova E.A., Symanovich A.A., Dedyulya N.I., Nazarova E.A., Petrovskaya E.G., Romanova I.A., Smolnikova V. V., Grinevich V.Yu., Ovodok A.E., Shturich I.P., Dzyadzko A.M., Shcherba A.E., Krivenko S.I., Rummo O.O.

Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology

Minsk, Belarus

The publication is devoted to the features of the use of extracorporeal photopheresis in patients in the early postoperative period after liver transplantation with acute renal failure. The authors of the investigation estimated the efficacy, safety, and tolerability of extracorporeal photopheresis in the prevention of liver transplant rejection. The study proved the need for extracorporeal photopheresis in high-risk liver transplant patients with acute renal failure in the early postoperative period.

Key words: extracorporeal photopheresis; liver transplantation; acute renal failure; rejection

Трансплантация печени является единственным радикальным методом лечения пациентов с терминальными стадиями хронических диффузных заболеваний печени, врожденными метаболическими поражениями печени, врожденной атрезией желчных протоков и в ряде случаев с первичным и

вторичным опухолевым поражением печени, ранее считавшихся бесперспективными в плане исхода. Сегодня пятилетняя выживаемость пациентов после трансплантации печени составляет более 80%, а десятилетняя – от 50% до70%, и в основном обусловлена современной иммуносупрессивной терапией. Но, несмотря на совершенствование схем иммуносупрессии, частота развития острого отторжения трансплантата печени варьирует в пределах 18%-46% в течении первого года после трансплантации печени, и остается ведущей причиной дисфункции трансплантата. Нежелательные явления иммуносупрессивной терапии в отношении нефротоксичности и инфекционных осложнений в ранние сроки после трансплантации печени общеизвестны и являются предметом разнообразных подходов к минимизации вклада стандартных компонентов иммуносупрессии, что соответственно повышает риск развития отторжения и нарушения функции пересаженных органов. Также постоянный прием иммуносупрессивной терапии повышает риск онкогенеза, может приводить к развитию таких осложнений, как гипертония, сахарный диабет.

Одной из современных тенденций в трансплантологии, направленной на усиление иммуносупрессии в тех ситуациях, когда нельзя применять стандартную иммуносупрессивную терапию из-за рисков осложнений и побочных эффектов, являются клеточные биотехнологии.

Одной из изучаемых методик, обладающих противоиммунной активностью, является экстракорпоральный фотофереза (ЭФФ), действие которой сопряжено с минимальным риском развития побочных.

Экстракорпаральный фотоферез – метод, основанный на облучении ультрафиолетовым светом диапазона А (320-400 нм) лейкоцитов, полученных путем лейкоцитафереза, предварительно обработанных фотосенсибилизатором (8-метоксипсораленом), с последующим возращением пациенту их обратно [1].

Экстракорпаральный фотоферез хорошо зарекомендовал себя при лечении острой и хронической формы реакции “трансплантат против хозяина”, в профилактике и лечении отторжения трансплантата сердца [2], и является ценным вариантом для замедления развития фармакорезистентной формой облитерирующего бронхиолита у пациентов после аллотрансплантации легких [3]. Следовательно, применение ЭФФ в качестве иммуносупрессивной терапии при трансплантации солидных органов является убедительным предложением. Однако остается много открытых вопросов о самой процедуре проведения фотофереза, ее эффективности и конкретных клинических показаниях.

Цель исследования – оценить эффективность, безопасность, переносимость экстракорпорального фотофереза в профилактике отторжения печеночного трансплантата у пациентов с противопоказаниями к стандартной иммуносупресивной терапии в раннем периоде после трансплантации печени.

Для достижения поставленной цели было проведено проспективное интервенционное рандомизированное сравнительное в 2-х группах исследование, одобренное локальным этическим комитетом. Критерии включения: пациенты в возрасте от 18 лет и старше после ортотопической аллотрансплантации печени с противопоказаниями к назначению ингибиторов кальциневрина ввиду острого почечного повреждения, нефротоксичности или

хронической почечной недостаточности. В основную группу исследования вошли 19 пациентов с противопоказаниями к назначению ингибиторов кальциневрина, у которых проводились сеансы экстракорпорального фотофереза на фоне редуцированной дозировки такролимуса. Из них 3 пациента были с циррозом вирусной С этиологии (у 1 пациента был гепатоцеллюлярным раком), 8 пациентов – с криптогенным циррозом печени (3 пациента с гепатоцеллюлярным раком), 3 пациента – с первичным билиарным циррозом, 2 пациента с альвеококкозом печени, 1 пациент – с циррозом печени в исходе первичного склерозирующего холангита, 1 пациент – с циррозом печени в исходе NASH и 1 пациент – с циррозом печени вирусной В этиологии. Средний возраст – 54 года (муж/жен – 11/8). Все пациенты в качестве иммуносупрессии получали редуцированную дозу такролимуса (tacrolimus < 4 нг/мл, начало терапии на 2-5 сутки), антиметоболиты и стероиды. 13 (68,42%) пациентам была проведена индукция иммуносупрессии анти-CD25 моноклональными антителами. Сеансы экстракорпорального фотофереза выполнялись на 4-е и 8-е сутки после трансплантации печени. При восстановлении почечной функции доза такролимуса увеличивалась до достижения и поддержания целевой концентрации такролимуса в крови 5-7 нг/мл. Группу сравнения составили 17 пациентов после трансплантации печени с развившемся острым почечным повреждением. Группы пациентов были сопоставимы по возрасту, полу, характеру патологии и клиническому течению раннего послеоперационного периода.

Все пациенты в послеоперационном периоде обследовались в соответствии с клиническими протоколами, утвержденными Министерством здравоохранения Республики Беларусь.

Результаты и обсуждение. Как показали результаты проведенного исследования, нежелательных явлений, связанных с экстракорпоральным фотоферезом, не возникло ни у одного пациента, сеансы ЭФФ хорошо переносились пациентами. В основной группе (использование ЭФФ) отмечалось достоверное более раннее восстановление функции почек на фоне достоверно более низкой концентрации такролимуса. Корреляционный анализ показал, что прямая достоверная зависимость почечной дисфункции от уровня концентрации такролимуса ($r=0,4930$, $p=0,0232$), что определялось на 8 сутки и подтверждало целесообразность поддержания концентрации данного препарата на более низком уровне. Иммунологическая дисфункция трансплантата развилась у 4 пациентов основной группы и у 4 пациентов группы сравнения. Степень отторжения была одинаковой в обеих группах. Данные исследования свидетельствуют о том, что проводимая терапия с применением ЭФФ позволят безопасно редуцировать дозировку такролимуса, что благоприятно сказывается на восстановлении почечной функции и объясняет эффективный иммуносупрессивный эффект ЭФФ.

Частота инфекционных, геморрагических и билиарных осложнений была сопоставима в группах исследованиях. Как показали результаты проведенного исследования, проводимая терапия экстракорпоральным фотоферезом с применением редукции дозы такролимуса достоверно способствовало сокращению сроков пребывания пациентов в стационаре: 20 суток в основной

группе (проведение ЭФФ) и 14 суток в группе сравнения (Mann-Whitney test p=0,04). Такие результаты обусловлены, наряду с более ранним восстановлением почечной функции, и более благоприятным течением послеоперационного периода, о чём свидетельствует более прогрессивное снижение цитолитического синдрома и гипербилирубинемии, воспалительного синдрома и восстановление функции печени.

Выводы. Применение методики экстракорпорального фотофереза является безопасным, не вызывает ранних нежелательных явлений, хорошо переносится пациентами. ЭФФ может применятся в качестве «альтернативного способа» иммуносупрессивной терапии у пациентов после трансплантации печени с противопоказаниями к назначению ингибиторов кальциневрина.

Список литературы

1. Arora S., Setia R. (2017) Extracorporeal photopheresis: Review of technical aspects. Asian Journal of Transfusion Science, 11 (2), pp. 81–86.

2. Rose E.A., Barr M.L., Xu H. (1992) Photochemotherapy in human heart transplant recipients at high risk for fatal rejection. J Heart Lung Transplant, 11, pp. 746–50.

3. Knobler R., Berlin G., Calzavara-Pinton P. (2014) Guidelines on the use of extracorporeal photopheresis. J Eur Acad Dermatol Venereol., 28 (Suppl 1), pp. 1–37.