

Оптимизация иммуносупрессивной терапии при выполнении третьей пересадки почки в раннем послеоперационном периоде. Клиническое наблюдение

Ржевская О.Н.¹, Пинчук А.В.¹, Первакова Э.И.², Бабкина А.В.¹

¹ Московский государственный медико-стоматологический университет (МГМСУ) им. А.И. Евдокимова Россия, 127473, г. Москва, ул. Десятская, 20/1

² Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Россия, 129090, г. Москва, Большая Сухаревская пл., 3

РЕЗЮМЕ

Выбор иммуносупрессивной терапии определяется степенью сенсibilизации к комплексу генов гистосовместимости на 6-й хромосоме (HLA). У пациентов при повторной пересадке почки риск отторжения в ранние сроки после операции увеличивается. Оптимизация иммуносупрессивной терапии – единственный путь продления жизни пациента с хронической почечной недостаточностью в терминальной стадии. Проведен анализ клинического случая пациента 47 лет после выполнения третьей аллотрансплантации трупной почки в 2016 г., находившегося на лечении в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского с диагнозом «хронический гломерулонефрит (IgA-нефропатия), хроническая почечная недостаточность, терминальная стадия». В раннем послеоперационном периоде помимо базовой иммуносупрессии были назначены антилимфоцитарные поликлональные антитела в сочетании с сеансами плазмафереза для лечения и профилактики острого криза отторжения в ранние сроки после операции.

Впервые с целью профилактики развития острого криза отторжения, минимизации инфекционных осложнений иммуносупрессивной терапии у реципиента после третьей пересадки почки были применены сеансы плазмафереза с использованием плазмодифильтра с полиметокрилатной мембраной в сочетании с коротким курсом поликлональных антител.

Ключевые слова: трансплантация почки, иммуносупрессивная терапия, сенсibilизация пациента.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Для цитирования: Ржевская О.Н., Пинчук А.В., Первакова Э.И., Бабкина А.В. Оптимизация иммуносупрессивной терапии при выполнении третьей пересадки почки в раннем послеоперационном периоде. Клиническое наблюдение. *Бюллетень сибирской медицины*. 2020; 19 (3): 204–208. <https://doi.org: 10.20538/1682-0363-2020-3-204-208>.

Optimization of immunosuppressive therapy during the third kidney transplant in the early postoperative period. Clinical observation

Rzhevskaya O.N.¹, Pinchuk A.V.¹, Pervakova E.I.², Babkina A.V.¹

¹A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry
20/1, Delegatskaya Str., Moscow, 127473, Russian Federation

✉ Ржевская Ольга Николаевна, e-mail: dr_rzhevskayaolga@mail.ru.

² N.V. Sklifosovsky Scientific Research Institute of Emergency Medicine
3, Bolshaya Sukharevskaya Sq., Moscow, 129090, Russian Federation

ABSTRACT

The choice of immunosuppressive therapy is determined by the degree of sensitization to the histocompatibility gene complex on chromosome 6 (HLA). The risk of rejection in the early periods after surgery increases for the patients with repeated kidney transplantation. Optimizing immunosuppressive therapy is the only way to prolong the life of a patient with a terminal stage of chronic renal failure. The analysis of a clinical case of a 47-year-old patient who was undergoing treatment at the N.V. Sklifosovsky Scientific Research Institute of Emergency Medicine after the third allotransplantation of a cadaveric kidney in 2016 was performed. The patient was diagnosed with chronic glomerulonephritis (IgA-nephropathy) chronic end-stage renal failure; in the early postoperative period, in addition to basic immunosuppression, anti-lymphocytic polyclonal antibodies were prescribed in combination with plasmapheresis sessions for the treatment and prevention of acute rejection crisis in the early postoperative period. For the first time, in order to prevent the development of an acute rejection crisis and minimize infectious complications of immunosuppressive therapy in the recipient after the third kidney transplant, plasmapheresis sessions were used using a plasmapheresis filter with a polymethylacrylate membrane in combination with a short course of polyclonal antibodies.

Key words: kidney transplantation, immunosuppressive therapy, sensitization of the patient.

Conflict of interest. The authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Source of financing. No funding was received.

For citation: Rzhetskaya O.N., Pinchuk A.V., Pervakova E.I., Babkina A.V. Optimization of immunosuppressive therapy during the third kidney transplant in the early postoperative period. Clinical observation. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2020; 19 (3): 204–208. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-3-204-208>.

ВВЕДЕНИЕ

С каждым годом в листе ожидания увеличивается количество пациентов для повторной пересадки почки. Несмотря на появление новых поколений иммуносупрессивных препаратов (микофеноловой кислоты, даклизумаба, базиликсимаба, такролимуса), плазмафереза с использованием плазмофильтра с полиметилакрилатной мембраной (ПММА), вопрос о повторной трансплантации почки остается открытым. Пациенты из этой категории могут быть отнесены в группу с высоким риском развития острого криза отторжения (ОКО) в раннем послеоперационном периоде. Отторжение – основная проблема в раннем послеоперационном периоде и одна из основных причин ранних потерь трансплантатов. В реализации механизма отторжения участвуют циркулирующие иммунные комплексы и циркулирующие антитела, направленные к эндотелиальным, HLA или другим почечным антигенам. В результате чего возникает острый ангиит с поражением мелких и средних артерий почечного трансплантата, нередко с сопутствующим гломерулитом [1].

В клинической трансплантологии предлагались различные методы профилактики ОКО у этой ка-

тегории больных. С успехом использовались экстракорпоральные методы терапии в комбинации с базовой иммуносупрессивной терапией или применялись антилимфоцитарные препараты [2, 3]. Но воздействия не всегда оказывались эффективными, и с учетом их высокой стоимости не во всех случаях могли быть использованы. Следует учитывать факт, что моно- или поликлональные антилимфоцитарные препараты назначать с целью профилактики ОКО у сенсibilизированных реципиентов при повторных пересадках почки невозможно из-за формирования титра антител [1, 3, 4].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент Д., 1969 г. р., поступил в мае 2016 г. в отделение пересадки почки и поджелудочной железы с целью проведения третьей трансплантации почки. Клинический диагноз – «хронический гломерулонефрит (IgA-нефропатия). Хроническая почечная недостаточность (ХПН), терминальная стадия. Состояние после двух аллотрансплантаций почек (АТП) (1997, 2008 г). Стероидный сахарный диабет в стадии субкомпенсации. Вторичная анемия. Вторичная артериальная гипертензия.

Состояние после иссечения опухоли теменной области. Хронический вирусный гепатит В и С. Поверхностный гастрит. Хронический рефлюкс-эзофагит. Аксиальная кардиальная грыжа пищевода отдела диафрагмы».

Из анамнеза заболевания известно, что пациент болен с 1996 г., когда впервые диагностировали хронический гломерулонефрит с признаками ХПН. В 1997 г. была проведена первая АТП. В ранние сроки после операции диагностировали ОКО, проводилась пульстерапия метилпреднизолоном в дозе 3 г, использовали антилимфолин (суммарная доза составила 1,6 г). После терапии отмечено восстановление суточного диуреза и снижение креатинина до 0,15 ммоль/л.

Пациент был выписан из стационара с удовлетворительной функцией почечного трансплантата. С 2000 г. отмечены признаки дисфункции почечного трансплантата в виде появления протеинурии повышения креатинина до 0,250 ммоль/л. В 2001 г. с диагностической целью проведена биопсия почечного трансплантата и выявлены морфологические признаки возвратного гломерулонефрита (IgA-нефропатия) почечного трансплантата. Проводилась симптоматическая и иммуносупрессивная терапия. С 2006 г. нарастали боли в крупных и мелких суставах, периодически прослеживалась макрогематурия. При обследовании диагностировали подагрический артрит, был назначен аллопуринол.

В течение последующих месяцев отмечено нарастание уровня креатинина в крови до 0,68 ммоль/л и снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) до 8 мл/мин. Диагностирована возвратная ХПН почечного трансплантата, назначена заместительная почечная терапия. Продолжена терапия гемодиализом.

В июле 2009 г. выполнена повторная АТП. Отмечена немедленная функция трансплантата с постепенным снижением азотемических шлаков и длительным заживлением послеоперационной раны. Пациенту назначена 3-компонентная схема иммуносупрессии: циклоспорин, микофеноловая кислота, преднизолон. При выписке из стационара на 42-е сут уровень креатинина составлял 0,08 ммоль/л. Концентрация циклоспорина в крови – 144 нг/мл. Через 2 мес пациент отметил боли в области послеоперационной раны. По данным УЗИ выявлено увеличение размеров почечного трансплантата, на фоне нарастания креатинина до 0,15 ммоль/л, появления протеинурии до 0,3 г/сут и эритроцитурии. В связи с этим пациенту выполнена биопсия почечного трансплантата. По результатам биопсии верифицирован острый криз отторжения. Назначена пульстерапия

метилпреднизолоном (МП), суммарная доза составила 1,5 г. С 2013 г. диагностирована возвратная ХПН и начато лечение программным гемодиализом (ПГД). В последующие сроки были определены показания к проведению третьей АТП, и пациент направлен в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского.

В мае 2016 г. проведена третья АТП слева. Срок холодовой ишемии почечного трансплантата составил 20 ч, cross-match test отрицательный, mismatch A, A, B, Drb1. Учитывая высокий риск развития ОКО в ранние сроки после операции, с целью профилактики ОКО назначался внутривенно тимоглобулин в дозе 50 мг/сут в течение 5 сут, а также пульс-терапия МП (суммарная доза 1 г). В связи с повышенным уровнем азотемических остатков больному в ранние сроки после пересадки проводили гемодиализ с использованием диализаторов на основе полиметилметакрилатных мембран (ГД-ПММА) № 4. В течение первых 18–24 ч после операции назначался такролимус в дозе 0,1 мг/кг в сутки. С первых суток после операции реципиент получал 3-компонентную схему иммуносупрессии – преднизолон 0,6 г/кг в сутки, селлсепт 2 г/сут и такролимус. На фоне терапии отмечалась начальная функция трансплантата с медленным снижением азотемических шлаков. Восстановление диуреза прослеживалось со 2-х сут после операции. Суточный диурез был достаточный, до 2000–2500 мл/сут со стимуляцией петлевыми диуретиками от 120 до 60 мг в 1-е сут после операции. Артериальное давление (АД) в послеоперационном периоде изменялось на фоне применения комбинированной гипотензивной терапии, было не выше 115/75 мм рт. ст. В течение 1-го мес после операции уровень АД оставался стабильными – не ниже 110/65 мм рт. ст., не превышал 125/75 мм рт. ст., вес 63–65 кг. Заживление послеоперационной раны осуществлялось вторичным натяжением, на 21-е сут выявлено расхождение кожных швов в верхней и средней трети раны.

При ультразвуковом исследовании почечного трансплантата размеры оставались стабильными на протяжении всего периода наблюдения в стационаре: 134 × 60 × 17 мм, контуры почечного трансплантата были четкие, ровные, чашечно-лоханочная система не расширена, величина лоханки не более 1,4 см, индекс резистентности 0,52–0,68. Магистральный тип артерий в области устья не лоцировался, венозный отток не нарушался. На 14-е сут после операции была проведена динамическая нефросцинтиграфия почечного трансплантата, выявлена удовлетворительная перфузия и умеренные нарушения экскреторной функции трансплантата, СКФ составила 42 мл/мин. При рентгенологическом ис-

следовании органов грудной клетки отмечено расширение тени сердца в поперечнике за счет левых отделов, признаки обызвествления аорты. Пациент в удовлетворительном состоянии был выписан на 31-е сут. Наблюдения в последующие 12 мес выявили сохранную функцию трансплантата на фоне удовлетворительного состояния и самочувствия пациента.

ОБСУЖДЕНИЕ

Пациент расценивался в «листе ожидания» как реципиент с очень высоким иммунологическим риском развития ОКО в ранние сроки после аллотрансплантации. Учитывая наличие острых и хронических кризов отторжения в анамнезе, подтвержденных биопсией, а также высокий титр преобладающих антител перед выполнением третьей пересадки почки. В качестве профилактики и терапии острых реакций отторжения при повторных пересадках почек используют внутривенное введение поликлональных антител и сеансы плазмафереза [1, 4, 5].

В качестве лечения и профилактики ОКО при выполнении первых двух аллотрансплантаций нами использовалась пульстерапия метилпреднизолоном без применения поликлональных антител. Поэтому при третьей АТПП в качестве четвертого компонента иммуносупрессивной терапии был использован тимоглобулин, а также гемодиализ (ГД-ПММА). Механизм действия тимоглобулина обуславливает снижение количества лимфоцитов, вовлеченных в каскад активации Т-клеток в реакции отторжения трансплантата, таких как СВ2, СВ3, СВ4, СВ8, СВ11а, СВ, В 25, HLA DR- и HLA Dr1-класса.

Также тимоглобулин вызывает активацию функций лимфоцитов, связанных с их иммунодепрессивной активностью. Так, *in vitro* в концентрации около 0,1 мг/мл тимоглобулин активирует Т-лимфоциты и стимулирует их пролиферацию (одинаково для субпопуляций CD 4+ и CD8+) с синтезом интерлейкина-2 и экспрессией CD-25. Эта митогенная активность реализуется в основном посредством CD-2 [2]. В нашем случае тимоглобулин назначался с целью профилактики ОКО почечного трансплантата в дозе 1 мг/кг в сутки в течение 5 сут после пересадки почки с предварительным внутривенным введением глюкокортикоидов и антигистаминных препаратов. Кроме использования тимоглобулина впервые при проведении четырех сеансов гемодиализа были использованы диализаторы с ПММА-мембранами. Гемодиализ проводился на аппарате «Искусственная почка» в течение 4 ч. Тип диализатора ВК-2,1 F TORAY [5]. На фоне лечения у пациента в течение первых 2 нед отмечалось выраженное снижение аб-

солютного числа всех популяций лимфоцитов более чем на 80%. Спустя 21 сут после операции уровень лейкоцитов в крови не превышал $2,78 \times 10^9/\text{л}$, а количество лимфоцитов – не выше 4,3%. При этом в процессе лечения осуществлялся еженедельный мониторинг количества антител к HLA. До проведения процедуры титр антител по II классу превышал 8 585 [3]. На фоне комплексной терапии и после проведения четырех сеансов гемодиализа титр антител снизился и составил 1 468.

Учитывая такие значимые предикторы, как начальная функция почечного трансплантата, отсутствие острой реакции криза отторжения в ранние сроки после операции, нормализация азотемических шлаков и отсутствие протеинурии, возможно предположить оптимистичный прогноз для оценки исхода третьей трансплантации почки. Применение сеансов гемодиализа с использованием диализаторов на основе ПММА-мембран и назначение коротких курсов поликлональных антител в раннем послеоперационном периоде позволили избежать развития необратимого острого отторжения, развития инфекционных осложнений и утраты функции почечного трансплантата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Профилактика острых кризов отторжения позволила осуществить третью пересадку почки пациенту с высоким иммунологическим риском развития ОКО. С целью оптимизации иммуносупрессивной терапии в раннем послеоперационном периоде пациенту были проведены сеансы гемодиализа с использованием диализаторов на основе ПММА-мембран. Проводимая комплексная терапия позволила предотвратить развитие острого криза отторжения в ранние сроки после аллотрансплантации почки и минимизировать инфекционные осложнения четырехкомпонентной схемой иммуносупрессивной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шумакова В.И. (ред.) Трансплантология. Руководство. М.: Медицина, 1995: 384.
2. Belitsky P., MacDonald A., Lawen J. et al. Use of rabbit anti-monocyte globulin for induction immunosuppression in high-risk kidney transplant recipients. *Transplant. Proc.* 1997; 29 (7A): 16S–17S.
3. Lefaucheur C., Loupy A., Hill G.S. et al. Preexisting donor-specific HLA antibodies predict outcome in kidney transplantation. *J. Soc. Nephrol.* 2010; 21 (8): 1398–13406. DOI: 10.1681/ASN.2009101065.
4. Lee C.-Y., Lin W.-C., Wu M.-S., Yang C.-Y., Yeh C.-C., Tsai M.-K. Repeated cycles of high-dose intravenous immunoglobulin and plasmapheresis for treatment of late antibody-mediated

ed rejection of renal transplants. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2016; 115 (10): 845–852. DOI: 10.1016/j.jfma.2016.07.007.

5. Казимиров В.Г., Перлин Д.В., Щербакова Е.О. и др. При-

менение плазмофереза в интенсивной терапии острой стероидрезистентной реакции отторжения ренальных трансплантатов. *Анестезиология и реаниматология*. 1998; (6): 62–65.

Сведения об авторах

Ржевская Ольга Николаевна, д-р мед. наук, вед. науч. сотрудник, отделение трансплантации почки и поджелудочной железы, НИИ им. Н.С. Склифосовского; профессор, кафедра трансплантологии и искусственных органов, МГМСУ им. А.И. Евдокимова, г. Москва. ORCID 0000-0001-6849-145.

Пинчук Алексей Валерьевич, канд. мед. наук, зав. науч. отделением трансплантации почки и поджелудочной железы, НИИ им. Н.С. Склифосовского; доцент, кафедра трансплантологии и искусственных органов, МГМСУ им. А.И. Евдокимова, г. Москва. ORCID 0000-0001-9019-9567.

Первакова Эльза Ибрагимовна, канд. мед. наук, зав. отделением реанимации и интенсивной терапии для больных после трансплантации, НИИ им. Н.С. Склифосовского, г. Москва. ORCID 0000-0002-2163-5537.

Бабкина Анна Васильевна, канд. мед. наук, доцент, кафедра трансплантологии и искусственных органов, МГМСУ им. А.И. Евдокимова; врач, отделение острых гинекологических заболеваний, НИИ им. Н.С. Склифосовского, ORCID 0000-0002-5342-8268.

(✉) **Ржевская Ольга Николаевна**, e-mail: dr_rzhevskayaolga@mail.ru.

Поступила в редакцию 02.02.2020

Подписана в печать 16.06.2020