ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Клинические исследования

© Коллектив авторов, 1997 г.
УДК 615.27:616-084:616.61-089.843-06

В.Г.Казимиров, Е.О.Щербакова, Д.В.Перлин, Е.И.Прокопенко

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПРИМЕНЕНИЯ В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО ОТТОРЖЕНИЯ ТРАНСПЛАНТАТА ПОЧКИ ПРЕПАРАТОВ АНТИТИМОЦИТАРНОГО ГЛОБУЛИНА: ATG (FRESENIUS) И АНТИЛИМФОЛИНА (НИИ КЛИНИЧЕСКОЙ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ИММУНОЛОГИИ)

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского, Россия

РЕФЕРАТ

Проведена сравнительная оценка применения препарата антитимоцитарного глобулина: ATG (Fresenius, Германия) и антилимфолина (Институт клинической и экспериментальной иммунологии, Россия). В исследование включен 51 больной с хронической почечной недостаточностью (ХПН) после аллотрансплантаций трупной почки, выполненных в 1991 - 1995 гг. Из них 26 исследованных реципиентов получали немецкий ATG (АТГ) и 25 - антилимфолин (АТН). При профилактическом использовании препаратов в дозе 2,5 - 3,5 мг/кг/сут отмечена меньшая выживаемость трансплантатов в течение первого месяца в группе больных, получавших АТН (87,5% по сравнению с 100% - в группе с АТГ). При применении 4,5 - 6,5 мг/кг/сут препаратов в купировании острого отторжения выживаемость трансплантатов в течение первого месяца также была несколько меньше в группе больных, получавших АТН (70,6% по сравнению с 89,5% - в группе с АТГ). Однако полугодовая и годовая выживаемость органов и годовая выживаемость реципиентов в обоих случаях не имеют достоверных различий. Не отмечено существенных различий в частоте и выраженности развития основных побочных эффектов и осложнений при применении АТГ и АТН.

ABSTRACT

We studied effects of antihuman thymocite rabbit (ATG, Fresenius, Germany) and goat (Antilympholin, Inst. Clinical and Experimental Immunology, Russia) immunoglobulin in 51 patients after kidney transplantation (1991 - 1995). 26 patients received ATG and 25 - antilimpholin (ATN). In preventive therapy with ATG and ATN (2,5 - 3,5 mg/kg/day) one months grafts survival was 100% and 87,5% respectively. In use of ATG and ATN (4,5 - 6,5 mg/kg /day) for acute rejection treatment the one months grafts survival was 89,5% and 70,6% respectively. There was no significant difference between these groups in 6 and 12 months grafts and patients survival. We also didn't find any significant difference in guantity and severity of different side effects and complications.

Ключевые слова: трансплантация почки, острое отторжение, профилактика, лечение, антитимоцитарный глобулин.

Key words: kidney transplantation, acute rejection, prophylaxix, treatment, antithymocyte globulin.

Введение

Уже около 30 лет в клинической трансплантологии применяются препараты, содержащие антитела к лимфоцитам человека и их субпопуляциям. Имеются многочисленные данные об успешном использовании антилимфоцитарного и антитимоцитарного глобулина в профилактике и лечении острого отторжения почечных трансплантатов [1, 2, 5, 10, 12]. Из препаратов этой группы в России уже применялись подобные препараты производства Германии, Франции, США, Кубы. В последние годы в клиниках нашей страны стал внедряться отечественный препарат антилимфолин (АТН) производства лаборатории НИИ клинической и экспериментальной иммунологии (НИИ КЭИ). Цель нашего исследования - сравнительная оценка клинической эффективности применения анти-Т-лимфоцитарного козьего иммуноглобулина - АТН и кроличьего - АТГ (Fresenius).

Пациенты и методы

В исследование включен 51 больной с ХПН после аллотрансплантаций трупной почки, выполненных в 1991-1995 гг. Все больные получали базовую двух- или трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию, включающую циклоспорин А (ЦСА). Из них 26 реципиентов получали АТГ (группа А) и 25 - АТН (группа Б).

Обе указанные группы были разделены на две подгруппы: А1 - 7 пациентов и Б1 - 8 пациентов, получавших препараты антитимоцитарного глобулина с целью профилактики развития

острого отторжения и подгруппы А2 - 19 больных и Б2 - 17 больных, получавших эти препараты для лечения острого отторжения.

При статистической обработке результатов исследования принимался однопроцентный уровень значимости (P<0,01).

Не отмечено существенных различий между группами А1 и Б1 по возрастному, половому составу, количеству повторных операций, продолжительности консервации органов, возрасту доноров, а также средней длительности применения (13,3 и 10,5 сут) и использовавшимся дозам препаратов антитимоцитарного глобулина - 2,8 мг/кг (от 2,5 до 3,5 мг/кг) (табл.1). В группе А1 отмечена достоверно более высокая степень антигенной несовместимости между донором и реципиентом - 5,60 по сравнению с 3,25 - в группе Б1 (P<0,01).

Общая характеристика больных групп А2, получавших АТГ, и Б2, получавших АТН, приведена в табл. 2. Не отмечено существенных различий между группами А2 и Б2 по возрастному, половому составу, количеству повторных операций, продолжительности консервации органов, возрасту доноров, а также времени начала, средней длительности применения (9,8 и 9,4 сут) и использовавшимся

Таблица 1

Общая характеристика групп наблюдения А1 (профилактика АТГ, Фрезениус) и Б1 (профилактика АТН НИИ КЭИ)

Параметры	Группа А1 n=7	Группа Б1 n=8
Возраст реципиента (годы)	37 ± 9,1	38 ± 8,4
Пол (м/ж)	5/2	2/6
Возраст донора (годы)	36 ± 6,7	39 ± 6,5
Консервация (ч)	16,1 ± 6,2	19 ± 5,1
Количество несовместимостей по HLA-антигенам	5,6	3,25
Число пациентов-респондеров (ПСА>30%)	1	3
Количество трансплантаций (первичных/повторных)	2/5	2/6
Доза препарата (мг/кг/сут)	2,8 ± 0,3	2,8 ± 0,4
Продолжительность курса (сут)	13,3 ± 5,4	10,5 ± 4,2

Таблица 2

Общая характеристика групп наблюдения А2 (лечение АТГ, Фрезениус) и Б2 (лечение АТН НИИ КЭИ)

Параметры	Группа А2 n=19	Группа Б2 n=17
Возраст реципиента (годы)	35 ± 8,3	36 ± 9,2
Пол (м/ж)	11/8	7/10
Возраст донора (годы)	37 ± 8,1	35 ± 7,4
Консервация (ч)	16,2 ± 5,8	20 ± 4,8
Количество несовместимостей по HLA-антигенам	5,8	4,2
Число пациентов-респондеров (ПСА>30%)	1	1
Количество трансплантаций (первичных/повторных)	14/5	11/6
Количество отторжений ранних (<1 мес) / поздних (>1 мес)	10/9	13/4
Доза препарата (мг/кг/сут)	5,0 ± 0,4	5,2 ± 0,3
Продолжительность курса (сут)	9,8 ± 4,1	9,4 ± 3,8

дозам препаратов антитимоцитарного глобулина - 5,0 (от 4,5 до 6,5 мг/кг) и 5,2 (от 4,5 до 6,0 мг/кг) соответственно. В группе А2 отмечена достоверно более высокая степень антигенной несовместимости между донором и реципиентом - 5,8 по сравнению с 4,2 - в группе Б2 (P<0,01).

Во время курсов терапии антителами к Т-лимфоцитам доза ЦСА изменялась таким образом, чтобы концентрация препарата в крови составляла не более 100-120 нг/мл. Азатиоприн (у больных, получавших его) отменялся и назначался вновь не ранее, чем через 6 дней после прекращения введения антител.

Результаты

У 6 из 7 (85,7%) реципиентов, получавших АТГ, и у 5 из 8 (62, 5%), получавших АТН (P>0,01), отмечено снижение уровня креатинина плазмы или его фиксация на уровне < 0,15 ммоль/л после профилактического курса препаратов. У одного больного (14, 3%) группы А1 и трех больных (37,5%) группы Б1 (P>0,01) отмечено повышение концентрации креатинина плазмы или не произошло его снижение до нормального уровня (рис. 1, 2).

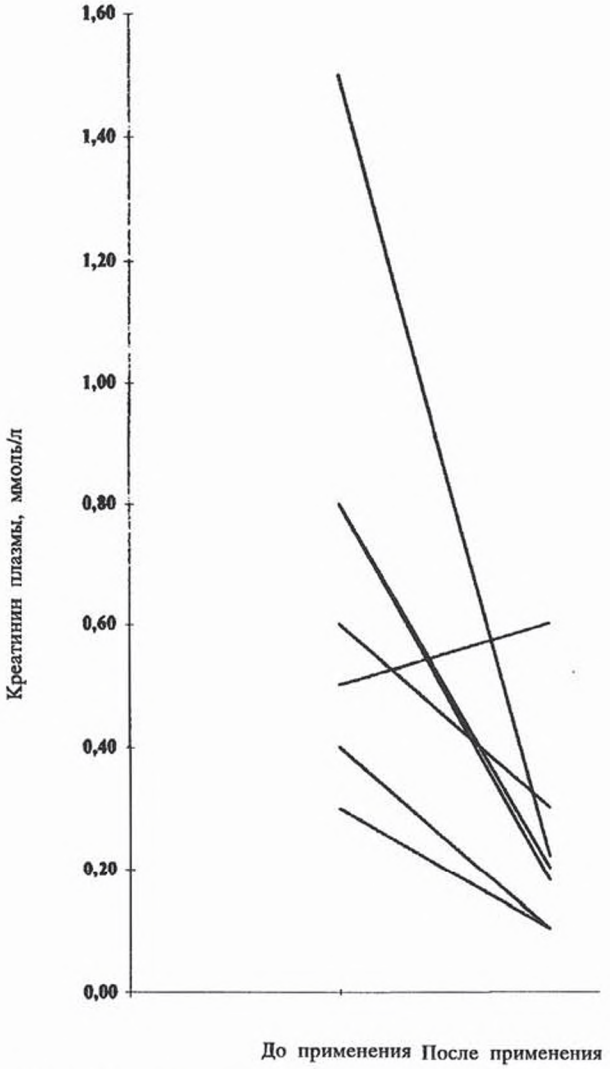

Рис. 1. Динамика креатинина плазмы при использовании АТГ Фрезениус в профилактике острого отторжения трансплантата.

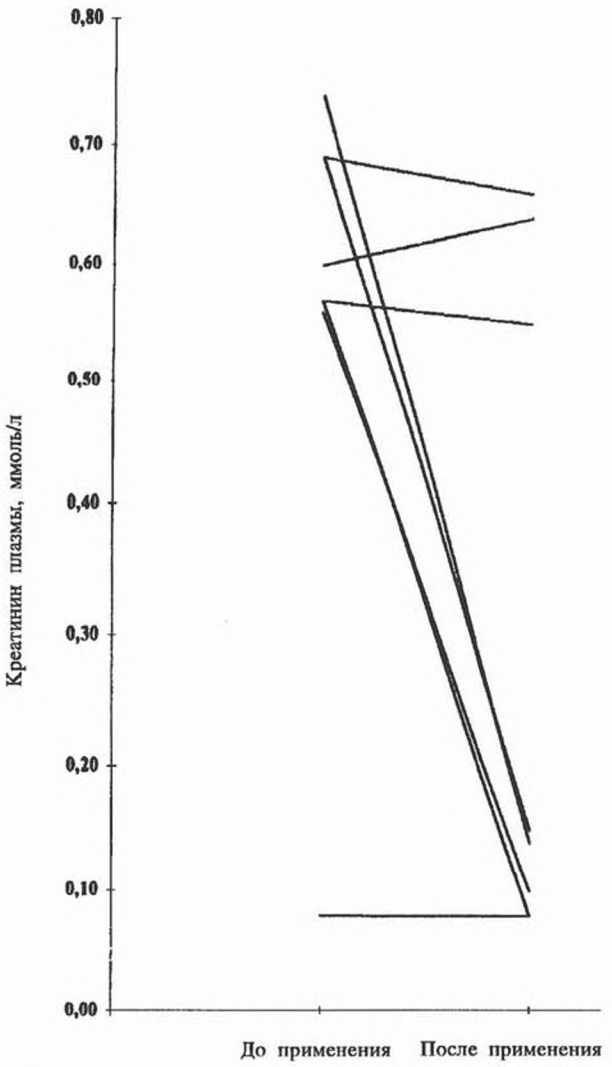

Рис. 2. Динамика креатинина плазмы при использовании АТН НИИ КЭИ в профилактике острого отторжения трансплантата.

У 3 из 7 (42,9%) реципиентов, получавших АТГ, и у 4 из 8 (50,0%), получавших АТН (P>0,01), отмечено снижение количества лимфоцитов периферической крови на 30% и более после профилактического курса препаратов. У 2 из 7 (28,6%) реципиентов, получавших АТГ, и у 3 из 8 (37,5%), получавших АТН (P>0,01), отмечено снижение количества тромбоцитов на 30% и более после профилактического курса препаратов.

Функция трансплантата сохранена через 1, 6 и 12 мес после профилактического курса АТГ у 100%, 85,7% и 85,7% больных соответственно (рис.3). В группе больных, получавших АТН, выживаемость трансплантатов через 1, 6 и 12 мес составила 87,5%, 75,0% и 75,0% соответственно (P1>0,01, P2, P3>0,01). Годовая выживаемость реципиентов составила 100% в группе А1 и 87,5% - в группе Б1 (P<0,01).

У 12 из 19 (63,2%) реципиентов, получавших АТГ, и у 9 из 17 (52,9%), получавших АТН (P>0,01) для купирования криза отторжения, отмечено снижение уровня креатинина плазмы более чем на 30% после курса терапии. Соответственно у 7 больных (36,8%) группы А2 и 8 больных (47,1%) группы Б2 (P>0,01) отмечено повышение концентрации креатинина плазмы или произошло его снижение менее чем на 30% (рис.4, 5).

У 8 из 19 (42,1%) реципиентов с кризом отторжения, получавших АТГ, и у 8 из 17 (47,0%), получавших АТН (P>0,01), отмечено снижение количества лимфоцитов в перифери-

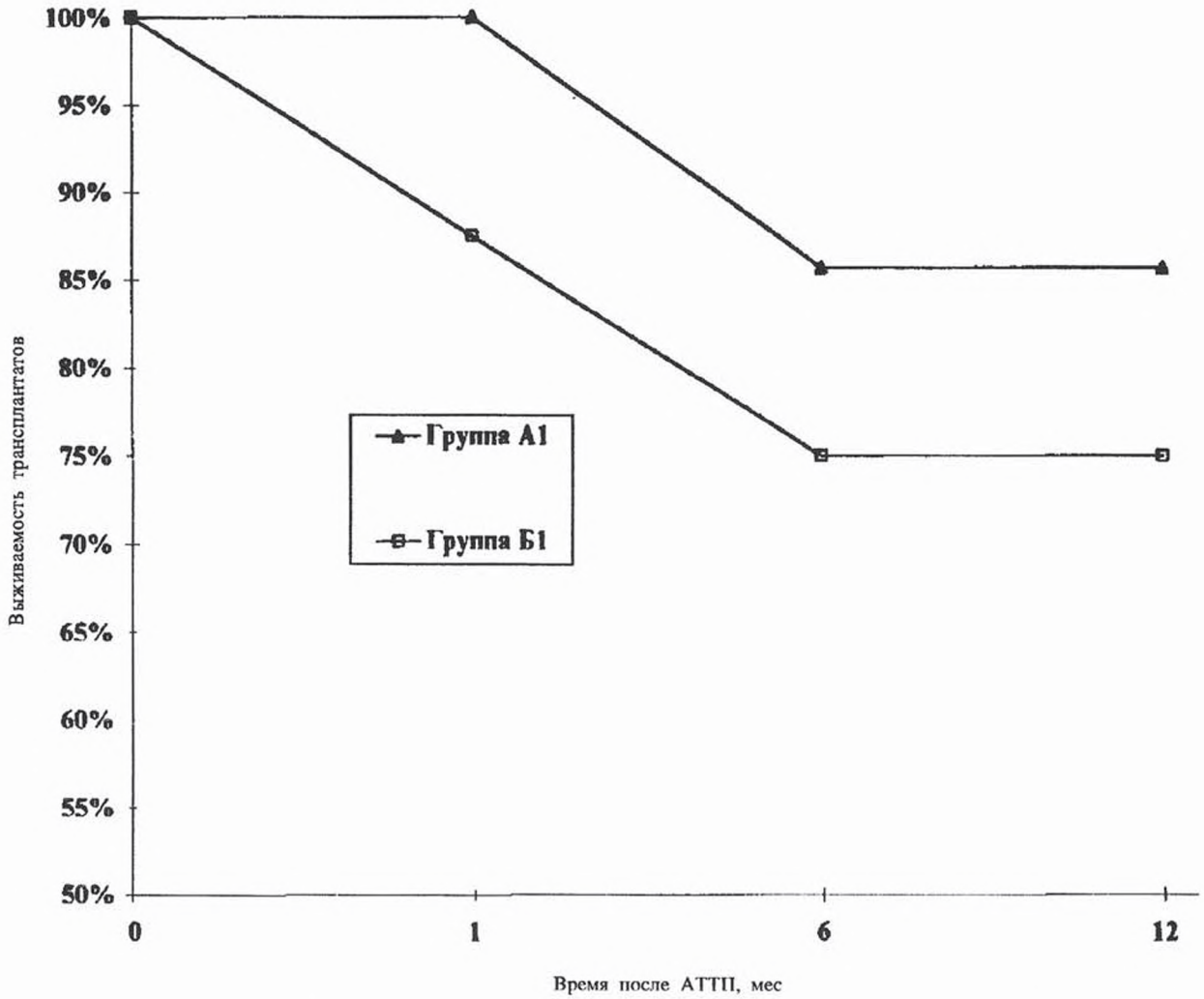

Рис. 3. Выживаемость трансплантата при использовании АТГ Фрезениус (группа А1) и АТН НИИ КЭИ (группа Б1) в профилактике отторжения трансплантата.

ческой крови на 30% и более после курса терапии. Снижение количества тромбоцитов на 30% и более отмечено у 5 из 19 (26,3%) реципиентов, получавших АТГ, и у 7 из 17 (41,2%), получавших АТН (P>0,01).

Выживаемость трансплантатов через 1, 6 и 12 мес после курса терапии острого отторжения АТГ составила 89,5%, 57,9% и 47,4% соответственно (рис.6). В группе больных, получавших АТН, трансплантаты функционировали через 1, 6, 12 мес у 70,6%, 58,8% и 47,0% больных соответственно (P1>0,01, P2, P3>0,01). Годовая выживаемость реципиентов составила 78,9% в группе А2 и 70,6% - группе Б2 (P>0,01).

При применении АТГ у 4 из 26 больных (15,4%) и АТН - у 4 из 25 (16,0%) больных как в профилактических, так и в лечебных целях мы вынуждены были досрочно прекратить курс терапии. Причинами непланового прекращения лечения явились: некупируемый криз отторжения и трансплантатэктомия - у одного реципиента в группе А (3,8%) и 2 - в группе Б (8,0%); гиперсенсибилизация - у 3 больных группы А (11,5%); генерализация инфекции - у 1 больного из группы Б (4,0%).

Инфекционные осложнения наблюдались у 8 больных, получавших АТГ (30,8%), и у 8, получавших АТН (32,0%). Среди них легочная инфекция (бронхопневмонии, пневмонии) отмечена у 4 (15,4%) реципиентов группы А и 3 (12,0%) - группы Б. Инфекция мочевыводящих путей наблюдалась у 4 (15,4%) больных при применении АТГ и у 2 (8,0%) - АТН. Раневая инфекция имела место у 2 (8,0%) больных группы Б.

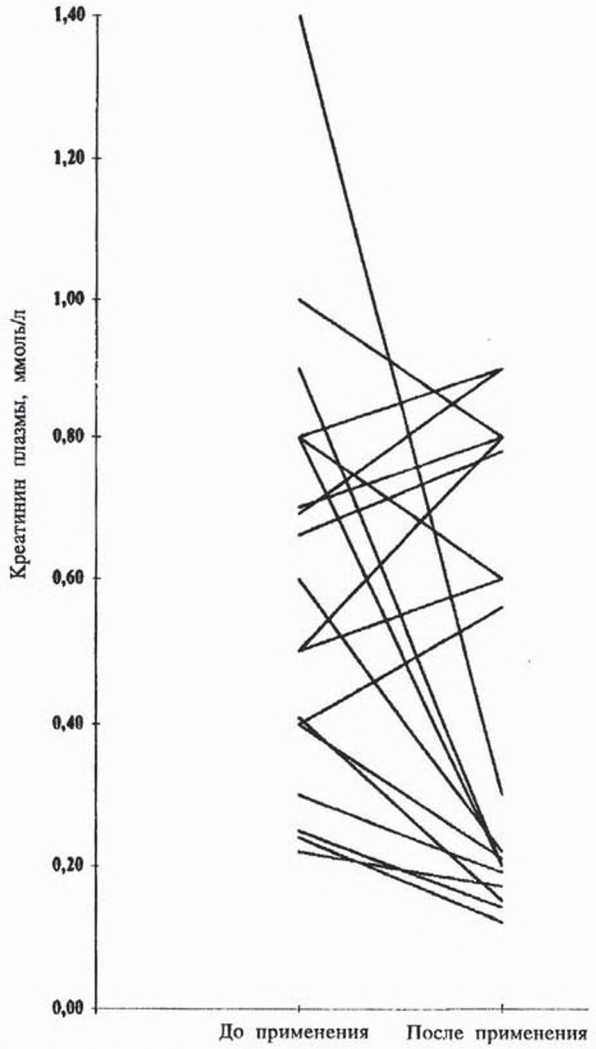

Рис. 4. Динамика креатинина плазмы при использовании АТГ Фрезениус в лечении кризов отторжения трансплантата.

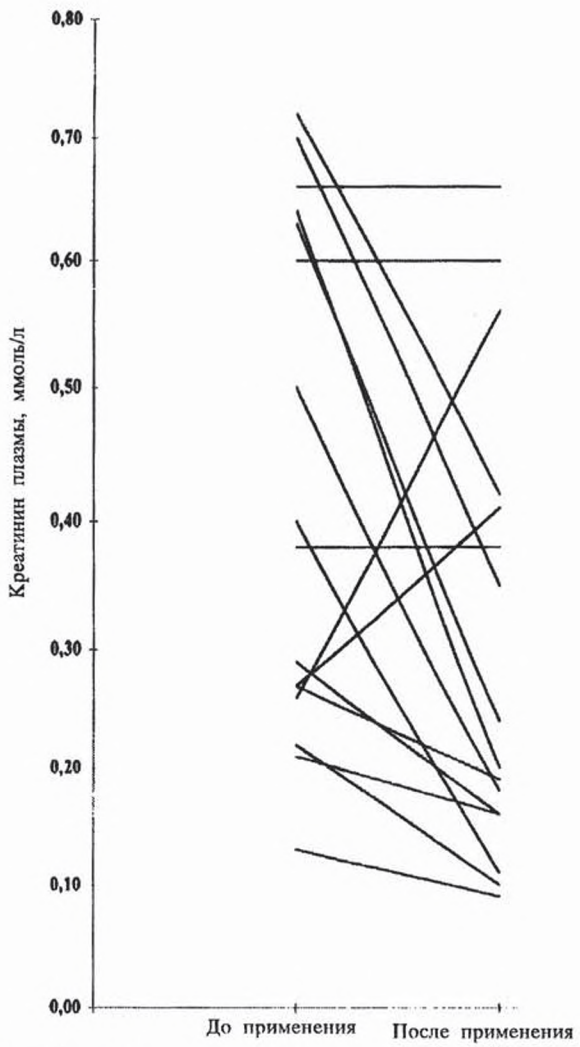

Рис. 5. Динамика креатинина плазмы при использовании АТН НИИ КЭИ в лечении кризов отторжения трансплантата.

Обсуждние

Применение антител к Т-лимфоцитам достаточно эффективно не только при купировании стероидорезистентных кризов отторжения почечных трансплантатов [1, 5, 10, 12], но и в профилактике их развития [2, 3, 8, 10]. При этом используемые дозы препаратов этой группы значительно различаются в зависимости от цели применения и центра трансплантации. По сообщениям разных авторов в терапии кризов отторжения доза составляла от 3 до 10 мг/кг/сут [1, 5, 10, 12]. При профилактическом использовании и стартовой иммуносупрессии после пересадки почки средняя суточная доза АТГ составляла 2 - 4 мг/кг [2, 3, 8].

При использовании антитимоцитарного глобулина (АТГ и АТН) в профилактике отторжения мы вводили препарат от 2,5 до 3,5 мг/кг/сут. Положительный клинический эффект (снижение и фиксация креатинина плазмы на уровне не более 0,15 ммоль/л при отсутствии других признаков отторжения) отмечен у 87,5% реципиентов, получавших АТГ, и 62,5%, получавших АТН. Не выявлено статистически достоверных различий в снижении количества лимфоцитов (у 42,9% больных, получавших АТГ, и 50,0%, АТН) и тромбоцитов периферической крови (у 28,6% и 37,5% больных соответственно).

Отмечена несколько большая выживаемость трансплантатов в течение первого месяца в группе реципиентов, получавших АТГ (100 % и 87,5% соответственно). Однако, достоверных различий в полугодовой и годовой выживаемости органов не выявлено. Основными причинами потерь трансплантатов в ближайшем послеопе-

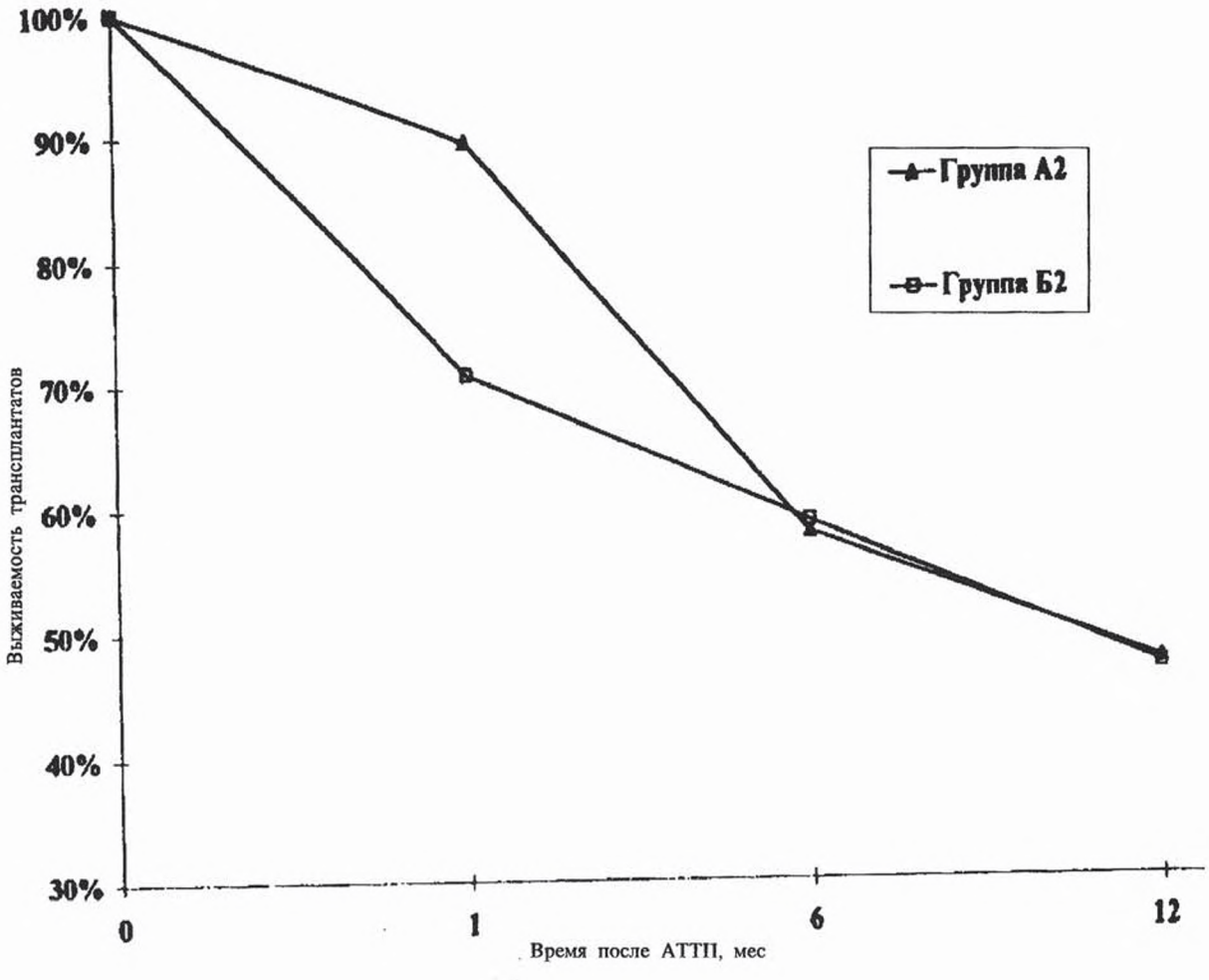

Рис. 6. Выживаемость трансплантата при использовании АТГ Фрезениус (группа А2) и АТН НИИ КЭИ (группа Б2) в лечении острого отторжения трансплантата.

рационном периоде являются некупируемые кризы отторжения и первичное отсутствие функции [14]. К факторам, играющим существенную роль в первичной функции трансплантата, относятся время консервации, тепловой ишемии, наличие предыдущих антител, применение ЦСА. На отдаленные результаты более существенное влияние оказывают степень антигенной несовместимости между реципиентом и донором, наличие ранних кризов отторжения [4].

Мы не выявили существенных различий среди исследуемых групп по времени консервации, тепловой ишемии, наличию предсуществующих антител, базовой иммуносупрессии и длительности применения препаратов. Отмечена большая степень антигенной несовместимости между реципиентом и донором (в среднем 5,60 и 3,25 соответственно) среди больных, получавших АТГ. Таким образом, эффективность профилактического применения АТН несколько ниже в раннем послеоперационном периоде за счет относительно большого количества развившихся кризов отторжения. При этом не отмечено существенных различий в появлении дозозависимых лимфоцитопении и тромбоцитопении. Учитывая последнее обстоятельство, в дальнейшем возможно увеличение дозы и продолжительности курса превентивной терапии, что может привести к повышению ее эффективности.

При применении сравниваемых препаратов при купировании кризов отторжения не выявлено достоверной разницы. Снижение креатинина плазмы более чем на 30% после курса терапии отмечено у 63,2% больных, получавших АТГ, и 52,9% - АТН. Большая

выживаемость трансплантатов в течение первого месяца отмечена в группе больных, получавших АТГ (89,5% по сравнению с 70,6% - в группе с АТН). Однако полугодовая и годовая выживаемость органов и годовая выживаемость реципиентов не имеют достоверных различий. Большая степень антигенной несовместимости между реципиентом и донором также констатирована в группе больных, получавших АТГ (5,8 по сравнению с 4,2). Полученные результаты свидетельствуют о несколько меньшей эффективности АТН при купировании острых кризов отторжения, что, впрочем, оказывает мало влияния на более отдаленные результаты. Последнее наблюдение отмечено также некоторыми другими авторами [9].

Не отмечено существенных различий между сравниваемыми группами в числе больных, у которых развилась лимфоцитопения (42,1% и 47,0%) и тромбоцитопения (26,3% и 41,2%). Следует отметить, что также не выявлено достоверных различий в числе реципиентов с лимфоцитопенией и тромбоцитопенией между группами, получавшими оба препарата как с целью профилактики, так и лечения отторжения. При этом применяемые средние суточные дозы составляли 2,8 мг/кг - в группах превентивной терапии, 5,0 и 5,2 мг/кг - при терапии кризов. Следовательно, существует возможность дальнейшего увеличения суточной и общей дозы АТН при купировании кризов отторжения. Значительное превышение указанного нами количества вводимого в сутки антитимоцитарного глобулина поддерживается рядом авторов, использовавших кроличий [1, 5, 7, 12] или лошадиный [13] иммуноглобулин без существенного увеличения числа осложнений.

Существенным моментом, ограничивающим применение антител к Т-лимфоцитам как для профилактики, так и для купирования острого отторжения, является увеличение риска возникновения инфекционных осложнений [11]. Мы отметили клинические проявления различных инфекционных осложнений у 30,8 - 32,0% больных, получавших препараты антитимоцитарного глобулина, большая часть которых не представляла серьезной опасности для жизни реципиентов. Проведенное нами исследование не выявило существенных различий между группами по количеству, структуре и степени выраженности таких осложнений. Многим из описанных больным проводились мероприятия по профилактике цитомегаловирусной инфекции. Возможно, по этой причине мы не нашли подтверждения распространенного мнения о значительном увеличении частоты возникновения проявлений поражений цитомегаловирусом при использовании антитимоцитарного глобулина [11, 15].

Серьезной проблемой, ограничивающей возможности применения антитимоцитарного глобулина, является наличие или выработка у реципиентов антител к белкам подобных препаратов [6]. Это приводит к развитию гиперсенсибилизации, а также резкому снижению эффективности лечения. Интересным с такой точки зрения наблюдением мы сочли отсутствие у исследуемых реципиентов проявлений гиперсенсибилизации на АТН. В то же время, мы вынуждены были прекратить лечение АТГ 3 больных из-за проявления выраженных реакций. Это может быть связано с большей общепопуляционной сенсибилизацией кроличьим белком, по сравнению с козьим. Косвенным подтверждением сказанного может служить наблюдение успешного применения у одного больного АТН вскоре после отмены АТГ. Высказанное предположение требует дополнительного изучения, однако, в случае его подтверждения, может являться серьезным аргументом в пользу создания и других антителсодержащих препаратов на этой основе.

Заключение

Сравнительная оценка применения препаратов антитимоцитарного глобулина при суточном введении от 2,5 до 6,6 мг/кг показала достаточно высокую эффективность АТН в профилактике и купировании острого отторжения. Отмечена несколько более высокая выживаемость трансплантатов в течение первого месяца при использовании АТГ. Однако достоверных различий в уровне креатинина плазмы, а также полугодовой и годовой выживаемости органов и реципиентов не выявлено.

Не отмечено существенных различий в частоте и выраженности развития основных побочных эффектов и осложнений их применения. Мы считаем достаточно обоснованной возможность применения более высоких доз АТН с целью увеличения его эффективности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Canafax D.M., Min D.I., Gruber S.A. Immunosupression for cadaveric renal allograft recipients: a risk factor mathed comparison of the Minnesota Randomised Trial with an antilymphoblast globulin, azathioprine, cyclosporine and prednisolone protocol// Clin. Transplant.- 1989.- Vol. 3.-P.110.

2. Colonna J.O. II, Goldstein L.I., Brems J.J. A prospective study on the use of monoclonal anti-T3-cell antibody (OKT3) to treat steroidresistant liver transplant rejection// Arch.Surg.1987.- Vol.122.- P.1120.

3. Cosimi A.W., Cho S.I., Delmonico F.L. et al. A randomized clinical trial comparing OKT3 and steroids for treatment of hepatic allograft rejection// Transplantation.- 1987.- Vol.43.-P.91.

4. Cosimi A.W., Jenkins R.L., Rohrer R.J. et al. A randomized clinical trial of prophylactic OKT3 monoclonal antibody in liver allograft recipients// Arch.Surg.- 1990.- Vol.125.- P.781.

5. Ferguson R.M. A multicenter experience with sequential ALG/cyclosporine therapy in renal transplantation// Clin.Transplant.- 1988.- Vol.2.- P.285.

6. Frey D.J., Matas A.J., Gillingham K.J. et al. Sequential therapy - a prospective randomized trial of MALG versus OKT3 for prophylactic immunosupression in cadaver renal allograft recipients// Transplantation.- 1992.- Vol.54.- P.50.

7. Hall B.M., Tiller D.J., Hardie I. et al. Comparison of three immunosupressive regiment in cadaver renal transplantation: long-term cyclosporine, short-term cyclosporine followed by azathioprine and prednisolone, and azathioprine and prednisolone without cyclosporine//N.Engl.J.Med.- 1988.- Vol.318.- P.1499.

8. Hanto D.W., Jendrisak M.D., So S.K. et al. Induction immunosupression with antilymphocyte globulin or OKT3 in cadaver kidney transplantation// Transplantation.- 1994.- Vol.57.-P.377.

9. Hegewald M.G., O'Connel J.B., Renlund D.G. et al. OKT3 monoclonal antibody given for ten versus fourteen days as immunosupressive prophylaxis in heart transplantation// J.Heart Transplant.- 1989.- Vol.8.- P.303.

10. Kreis H., Legendre C., Chatenoud L. OKT3 in organ transplantation// Transplant.Rev.- 1991.- Vol.5.- P.181.

11. Light J.A., Khawand N., Ali A. et al. Comparison of Minnesota antilyphocyte globulin and OKT3 for induction of immunosupression in renal transplant patients// Transplant. Proc. - 1989.- Vol.21.- P.1738.

12. Najarian J.C., Fryd D.C., Strand M. A single institution randomized, prospective trial of cyclosporin versus azathioprineantilymphocyte globulin for immunosupression in renal allograft recipients// Ann.Surg.- 1985.- Vol.201.- P.142.

13. Norman D.J., Kahana L., Stuart F.P.Jr. et al. A randomized clinical trial of induction therapy with OKT3 in kidney transplantation// Transplantation.- 1993.- Vol.55.- P.44.

14. Renlund D.G., O'Connel J.B., Gilbert E.M. et al. A prospective comparison of murine monoclonal CD3 (OKT3) antibodybased and equine antithymocyte globulin-based rejection prophylaxis in cardiac transplantation// Transplantation.- 1989. - Vol.47.- P.599.

15. Schroeder T.J., First M.R., Mansour M.E. et al. Antimurine antibody formation following OKT3 therapy // Transplantation.1990.- Vol.49.- P.48.