В.А. Горяйнов, М.М. Каабак, Н.Н. Бабенко, М.М. Морозова, А.Г. Аганесов,
Е.Н. Платова, О.В. Дымова, В.В. Панин, А.К. Грамотнев

Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского, Москва, Российская Федерация

Фармакотерапия ишемического реперфузионного повреждения пересаженных почек у детей: сравнительное исследование

Контактная информация:

Горяйнов Виктор Андреевич, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения пересадки почки ФГБНУ «РНЦХ» имени академика Б.В. Петровского

Адрес: 119435, Москва, Абрикосовский пер., д. 2, тел.: +7 (499) 248-11-12, e-mail: vik-kid@mail.ru

Статья поступила: 26.06.2017 г., принята к печати: 28.08.2017 г.

Предотвращение ишемического реперфузионного повреждения аллотрансплантата (ИРПА) — актуальная проблема в трансплантологии, в значительной степени определяющая прогноз как для пересаженного органа, так и для пациента в целом. **Цель исследования** — изучить эффективность экулизумаба в сравнении с плазмаферезом при проведении индукционной иммуносупрессивной терапии при пересадке почек у детей. **Методы.** В ретроспективное исследование включены дети с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, которым трансплантировали почки либо от живого родственного, либо от трупного донора. Возраст пациентов — от 1 года до 18 лет. Индукционную иммуносупрессию в обеих группах проводили с помощью алемтузумаба. В группу 1 (основную) вошли дети, у которых для предотвращения ИРПА использовали экулизумаб, в группу 2 (сравнения) — дети, которым с той же целью применяли плазмаферез. Сравнительный анализ проведен по следующим критериям: скорость субнормализации креатинина крови (в днях), скорость клубочковой фильтрации (в мл/мин) через 30 дней после операции; суточная экскреция белка (мг/24 ч) через 30 дней после пересадки органа; морфологическая характеристика почечных биоптатов по Banff через 30 дней после операции. **Результаты.** За время проведения сравнительного анализа с декабря 2012 по ноябрь 2016 г. экулизумаб вводили 32 пациентам, плазмаферез проведен 24 пациентам. В группе 1 креатинин крови нормализовался почти на 4 дня раньше, чем в группе 2 ($p=0,0049$); скорость клубочковой фильтрации в группе 1 была в 4,5 раза выше, чем в группе 2 ($p=0,0018$). Суточная протеинурия в группе 1 была в 4 раза ниже, чем в группе 2 ($p=0,0019$). **Заключение.** Проведенное исследование продемонстрировало лучшие показатели функции аллопочки при использовании экулизумаба по сравнению с плазмаферезом: следовательно, экулизумаб эффективнее подавляет ИРПА, чем плазмаферез.

Ключевые слова: трансплантация, иммуносупрессия, реперфузионное повреждение, плазмаферез, экулизумаб.

(Для цитирования: Горяйнов В.А., Каабак М.М., Бабенко Н.Н., Морозова М.М., Аганесов А.Г., Платова Е.Н., Дымова О.В., Панин В.В., Грамотнев А.К. Фармакотерапия ишемического реперфузионного повреждения пересаженных почек у детей: сравнительное исследование. *Педиатрическая фармакология*. 2017; 14 (4): 305–308. doi: 10.15690/pf.v14i4.1763)

ОБОСНОВАНИЕ

Предотвращение ишемического реперфузионного повреждения аллотрансплантата (ИРПА) — актуальная проблема, которая в значительной степени определяет прогноз как для самого пациента, так и для трансплантационной почки [1–3]. По нашему мнению, во время пуска кровотока в трансплантате почки, особенно взятой от трупного донора, развивается ишемическое реперфузионное повреждение, которое сопровождается нарушением ее функции. Мы считаем, что степень нарушения функции пересаженной почки прямо пропорциональна степени выраженности этого процесса. По собственным результатам анализа клинического материала, в 10–15% случаев трансплантат погибает [1]. С 1990 г. для коррекции ИРПА стали использовать процедуру плазмафереза, что привело к улучшению результатов пересадки почки [2–5]. Тем не менее мы считали такое улучшение результатов не вполне достаточным. Поиск средств коррекции ИРПА продолжался. В 2011 г. на фармацевтическом рынке появился

препарат экулизумаб, обладающий свойством подавлять внутрисосудистый гемолиз, вызванный активацией терминального комплекса комплемента [6]. Мы предположили, что данный механизм действия препарата будет способствовать предотвращению ИРПА. В РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского экулизумаб начали применять с декабря 2012 г.

Целью настоящего исследования было изучить эффективность экулизумаба в сравнении с плазмаферезом при проведении индукционной иммунодепрессивной терапии при пересадке почек у детей.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено ретроспективное исследование. Группы сравнения формировались исходя из идентичности количества наблюдений, возраста и причин терминальной стадии хронической почечной недостаточности (ХПН). Число исследуемых пациентов в каждой из групп зависело от наличия или отсутствия препаратов. Результаты

проведения плазмафереза при пересадке почки у детей были опубликованы ранее [1].

Критерии соответствия

Критерии включения:

- возраст больного — от 1 года до 18 лет;
- больные с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, которым в последующем была выполнена трансплантация почки от живого родственного либо от трупного донора.

Источники данных

Исследование проводили в отделении пересадки почки ФГБНУ «РНЦХ им. академика Б.В. Петровского». Изучали истории болезни пациентов, включенных в настоящее исследование.

Для проведения сравнительного анализа были взяты следующие критерии: скорость субнормализации креатинина крови (в днях); скорость клубочковой фильтрации (в мл/мин) через 30 дней после операции; суточная экскреция белка (мг/24 ч) через 30 дней после пересадки; морфологическая характеристика почечных биоптатов по Banff¹ через 30 дней после операции.

Продолжительность исследования

Планировалось, что исследование будет продолжаться не менее 3 лет, однако на момент его завершения продолжительность составила 4 года 1 мес.

¹ Banff-классификация, принятая на конференции в городе Банф (Канада) в 1991 г., автором которой является проф. Ким Солес (Университет Альберта, Канада), представляет собой улучшенную модификацию прежних вариантов, повышающую возможность точно диагностировать случаи острого/активного и хронического активного антителопосредованного отторжения при биопсии почечного аллотрансплантата.

Описание медицинского вмешательства

Все пациенты в составе индукционной терапии получали алемтузумаб: первое введение выполняли за 2–3 нед до операции, второе — в день операции до начала реперфузии. В некоторых случаях вводили третью дозу препарата — на 4-е сут после пересадки почки. Алемтузумаб вводили подкожно в дозе 1 мг/кг, но не более 30 мг.

При назначении экулизумаба в случаях родственных трансплантаций первую дозу препарата вводили за 2–3 нед до трансплантации, вторую дозу — в день операции до начала реперфузии, третью дозу — на 4-е сут после трансплантации. При трупных пересадках первое введение экулизумаба выполняли до начала реперфузии, второе — на 4-е сут после пересадки. Дозу препарата рассчитывали по формуле: $700 \text{ мг} \times \text{поверхность тела (в м}^2\text{)}$. Рассчитанную дозу экулизумаба разводили в 50 мл физиологического раствора и вводили внутривенно капельно.

Количество сеансов плазмафереза варьировало от 3 до 5, объем удаляемой за сеанс плазмы — от 800 до 1500 мл.

Исходы исследования

Основной исход исследования:

- выживаемость реципиентов и аллогенных почек, рассчитанная методом Каплана–Мейера;
- функция пересаженной почки на момент завершения исследования;
- морфологическая характеристика биоптатов пересаженных почек.

Дополнительный исход исследования — развитие побочных эффектов, вызванных экулизумабом.

Анализ в группах

Дети, которым применяли экулизумаб, были включены в группу 1 (основную), пациентам, которым выполнили плазмаферез, — в группу 2 (сравнения).

Victor A. Goryainov, Michael M. Kaabak, Nadezhda N. Babenko, Margarita M. Morozova, Aleksandr G. Aganesov, Elena N. Platova, Olga V. Dymova, Vasilii V. Panin, Aleksey K. Gramotnev

The Russian Scientific Center of Surgery named after academician B.V. Petrovsky, Moscow, Russian Federation

Pharmacotherapy of Ischemia-Reperfusion Injury of Transplanted Kidneys in Children: Comparative Study

Background. Prevention of ischemia-reperfusion injury of the allograft (IRIA) is an urgent problem in transplantology, which largely determines the prognosis for both the transplanted organ and the patient as a whole. **Objective.** Our aim was to study the effectiveness of eculizumab in comparison with plasmapheresis during induction immunosuppressive therapy in kidney transplantation in children.

Methods. The retrospective study includes children with terminal phase of chronic renal failure who have received kidney transplants from either a living relative or deceased donor. The age of patients is from 1 year to 18 years. Induction immunosuppression in both groups was performed with alemtuzumab. Group 1 (main) included children who were treated with eculizumab to prevent IRIA, Group 2 (comparison) included children who were treated with plasmapheresis for the same purpose. The comparative analysis was carried out according to the following criteria: the rate of blood creatinine subnormalization (in days), the rate of glomerular filtration (in ml/min) 30 days after the operation; daily protein excretion (mg/24 h) 30 days after organ transplantation; morphological characteristics of renal biopsy samples by Banff 30 days after surgery. **Results.** During the comparative analysis from December 2012 to November 2016, eculizumab was administered to 32 patients, 24 patients underwent plasmapheresis. In Group 1, blood creatinine normalized almost 4 days earlier than in Group 2 ($p=0.0049$); the glomerular filtration rate in Group 1 was 4.5 times higher than in Group 2 ($p=0.0018$). Daily proteinuria in Group 1 was 4 times lower than in Group 2 ($p=0.0019$). **Conclusion.** The carried out study showed better indices of renal allograft function when using eculizumab in comparison with plasmapheresis; consequently, eculizumab more effectively suppresses IRIA than plasmapheresis.

Key words: transplantation, immunosuppression, reperfusion injury, plasmapheresis, eculizumab.

(**For citation:** Goryainov Viktor A., Kaabak Michael M., Babenko Nadezhda N., Morozova Margarita M., Aganesov Aleksandr G., Platova Elena N., Dymova Olga V., Panin Vasilii V., Gramotnev Aleksey K. Pharmacotherapy of Ischemia-Reperfusion Injury of Transplanted Kidneys in Children: Comparative Study. *Pediatriceskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2017; 14 (4): 305–308. doi: 10.15690/pf.v14i4.1763)

Методы регистрации исходов

Для регистрации исходов были разработаны таблицы (в Excel), в которые заносили нужные параметры по каждой группе: ФИО, пол, возраст, диагноз основного заболевания, продолжительность наблюдения, исход (функционирующий трансплантат, потеря трансплантата, смерть), а также результаты морфологического исследования биоптатов пересаженной почки (норма, пограничные изменения, отторжение).

Побочные действия препарата оценивали согласно инструкции к препарату.

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено Локальным комитетом по медицине и биологической этике ФГБНУ «РНЦХ им. академика Б.В. Петровского» (протокол № 74.3 от 01 марта 2013 г.).

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Анализ данных выполнен с использованием программы Statistica 10 (StatSoft Inc., США). Для каждого оцениваемого параметра были использованы следующие величины: среднее значение, стандартное отклонение; для определения статистической значимости различий сравниваемых групп использовали *t*-тест для независимых выборок при сравнении количественных переменных.

РЕЗУЛЬТАТЫ

За период проведения исследования (2012–2016 гг.) на лечении находились 113 детей, которым были выполнены пересадки почек от родственных или трупных доноров. В исследование включено 56 больных. Небольшое число наблюдений обусловлено ограниченными и нерегулярными поставками препаратов. Оценка результатов у пациентов, не включенных в исследование, не входила в задачу исследования.

В группу 1 (основную) вошли 32 пациента, которым вводили экулизумаб. Возраст больных — от 2 до 18 ($7,76 \pm 5,01$) лет. Мальчиков было 13, девочек — 19. Почки от живых родственных доноров были пересажены 19 пациентам, от трупных доноров — 13. Причины почечной недостаточности у больных данной группы представлены в табл. 1.

В группу 2 вошли 24 пациента в возрасте от 3 до 18 ($10,09 \pm 4,07$) лет; мальчиков было 14, девочек — 10. Почки от живых родственных доноров были пересажены 16 пациентам, почки от трупных доноров — 8. Причины почечной недостаточности представлены в табл. 2.

Основные результаты исследования

Поскольку нам важно было оценить влияние протокола индукционной иммунодепрессии на состояние функции трансплантированной почки, особое внимание уделялось следующим параметрам:

- сроку снижения уровня креатинина крови до 3 мг%;
- скорости клубочковой фильтрации через 30 дней после операции;
- суточной экскреции белка с мочой.

Результаты представлены в табл. 3.

Разница была статистически достоверной для следующих параметров:

- день снижения креатинина крови до 3 мг%;
- продолжительность наблюдения;
- суточная протеинурия на 30-е сут после операции;
- скорость клубочковой фильтрации.

В группе 1 раньше наступала субнормализации креатинина крови, была значительно выше скорость клубоч-

Таблица 1. Причины терминальной стадии хронической почечной недостаточности у больных группы 1

Table 1. Causes of the terminal phase of chronic renal failure in patients of Group 1

Диагноз	Число больных	%
Гипоплазия + дисплазия почек	11	34,38
Нефротический синдром	6	18,75
Гемолитико-уремический синдром	4	12,50
Пузырно-мочеточниковый рефлюкс	3	9,38
Поликистоз почек	3	9,38
Нефрозитис Фанкони	1	3,13
Синдром Дениса–Драша	1	3,13
Хронический пиелонефрит	1	3,13
Мегауретер	1	3,13
Хронический гломерулонефрит	1	3,13
Итого	32	100

Таблица 2. Причины терминальной стадии хронической почечной недостаточности у больных группы 2

Table 2. Causes of the terminal phase of chronic renal failure in patients of Group 2

Диагноз	Число больных	%
Пузырно-мочеточниковый рефлюкс	6	25,0
Дисплазия + гипоплазия	5	20,83
Поликистоз почек	4	16,67
Гемолитико-уремический синдром	3	12,50
Нефротический синдром	2	8,33
Фокально-сегментарный гломерулосклероз	2	8,33
Рефлюкс-нефропатия	2	8,33
Итого	24	100

ковой фильтрации. Суточная экскреция белка у больных группы 1 была значительно ниже, чем у больных группы 2. Вычисление выживаемости реципиентов и трансплантатов по Каплану–Мейеру показало, что в обеих группах она была практически одинаковой ($p=0,21$).

Сравнение результатов пункционной биопсии трансплантатов по системе Banff показало, что статистически значимое различие между группами наблюдалось только по параметру CV^2 , который характеризует состояние сосудов биоптата. В группе 1 количественное значение данного параметра было равно нулю, в группе 2 — $0,18 \pm 0,43$ (табл. 4).

По остальным параметрам морфология аллопочечных биоптатов у больных обеих групп была практически одинаковой. Ни в одной из групп мы не наблюдали побочных действий со стороны используемых лекарственных средств.

Нежелательные явления

Ни у одного из пациентов, включенных в данное исследование, мы не наблюдали нежелательных явлений, описанных в инструкциях к применяемым препаратам; также не отмечалось аллергических реакций.

² Параметр CV — клеточный компонент.

Таблица 3. Динамика параметров функции аллопочки в зависимости от протокола индукционной иммунодепрессивной терапии
Table 3. Dynamics of the renal allograft function parameters depending on the protocol of induction immunosuppressive therapy

Параметр	Группа 1	p	Группа 2
Срок снижения креатинина крови до 3 мг%, день после операции	0,7±1,07	0,0051	4,89±8,82
Скорость клубочковой фильтрации на 30-е сут после операции	90,97±36,11	0,0048	48,16±35,80
Суточная экскреция белка с мочой на 30-е сут после операции	0,12±0,15	0,0019	0,51±0,65

Таблица 4. Сравнение результатов пункционной биопсии аллопочек по параметру CV

Table 4. Comparison of the results of puncture biopsy of renal allografts according to CV parameter

Параметр	Группа 1	p	Группа 2
CV	0	0,020	0,18±0,43
Срок после операции, дни	30±5	0,5	30±5

Примечание. CV – клеточный компонент.

Note. CV — cellular component.

Ограничение исследования

Малый объем обеих групп обусловлен затруднениями с поставками используемых препаратов (экулизумаб, алемтузумаб).

Что касается факторов, которые могли бы существенным образом повлиять на результаты проводимого исследования, то к их числу можно было бы отнести методы лабораторного анализа, точнее, их погрешность. В процессе исследования у нас не возникло повода усомниться в достоверности результатов выполненных анализов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования подтверждают, что индукционная иммуносупрессивная терапия

положительно влияет на функцию трансплантированной почки. Сравнительный анализ показал, что комбинация экулизумаб + алемтузумаб эффективнее сочетания плазмаферез + алемтузумаб, что подтверждается не только более быстрым и выраженным улучшением лабораторных показателей функции аллопочки, но и результатами морфологического исследования.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

В.А. Горяйнов

<http://orcid.org/0000-0002-2369-7379>.

М.М. Каабак

<http://orcid.org/0000-0001-7566-2330>.

Н.Н. Бабенко

<http://orcid.org/0000-0002-4651-4061>.

О.В. Дымова

<http://orcid.org/0000-0002-3624-4774>.

В.В. Панин

<http://orcid.org/0000-0003-03332-2120>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Каабак М.М., Горяйнов В.А., Зокоев А.К., и др. Десятилетний опыт применения раннего плазмафереза после пересадки почки // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. — 2009. — Т.11. — №1 — С. 28–33. [Kaabak MM, Goriaynov VA, Zokoyev AK, et al. Ten-years expirience with early plasmapheresis after kidney transplantation. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov*. 2009;11(1):28–33. (In Russ).]
2. Castro MC, Araujo LM, Nahas WC, et al. Induction versus noninduction therapy in kidney transplantation: considering different PRA levels and different induction therapies. *Transplant Proc*. 2004;36(4):874–876. doi: 10.1016/j.transproceed.2004.03.084.
3. Cherikh WS, Kauffman HM, McBride MA, et al. Association of the type of induction immunosuppression with posttransplant lymphoproliferative disorder, graft survival, and patient survival after primary

- kidney transplantation. *Transplantation*. 2003;76(9):1289–1293. doi: 10.1097/01.Tp.00000100826.58738.2b
4. Patlolla V, Zhong X, Reed GW, Mandelbrot DA. Efficacy of anti-IL-2 receptor antibodies compared to no induction and to anti-lymphocyte antibodies in renal transplantation. *Am J Transplant*. 2007;7(7):1832–1841. doi: 10.1111/j.1600-6143.2007.01860.x.
5. Mourad G, Rostaing L, Legendre C, et al. Sequential protocols using basiliximab versus anti-thymocyte globulins in renal-transplant patients receiving mycophenolate mofetil and steroids. *Transplantation*. 2004;78(4):584–590. doi: 10.1097/01.Tp.0000129812.68794.Cc.
6. [ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) [Internet]. European Medicines Agency. Human medicines. Rare disease designations [cited 2002 Jul 9]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/orphan_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b.