

В.А. Горяйнов, М.М. Каабак, Н.Н. Бабенко, М.М. Морозова, Е.Н. Платова, Л.И. Агуреева, В.В. Панин, О.В. Дымова

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

Применение такролимуса у детей при пересадке почек от живых родственных доноров

Контактная информация:

Горяйнов Виктор Андреевич, ведущий научный сотрудник отделения трансплантации почки Российского научного центра хирургии им. академика Б.В. Петровского

Адрес: 119435, Москва, Абрикосовский пер., 2, тел.: (499) 248-13-44, e-mail: vik-kid@mail.ru

Статья поступила: 22.01.2014 г., принята к печати: 14.05.2014 г.

Авторами представлен собственный опыт иммуносупрессивной терапии блокаторами кальциневрина в посттрансплантационном периоде (после пересадки родственных почек). **Цель исследования** — определить влияние иммуносупрессивного препарата такролимус на результаты трансплантации родственных почек у 58 детей (группа 1). Группу сравнения составили также 58 детей, которым в протокол исследования не включали такролимус (группа 2). Для выполнения сравнительного анализа были использованы следующие параметры: кумулятивная выживаемость реципиентов и трансплантатов по Каплану–Мейеру, степень кумулятивного риска по Коксу, логранговый тест. Кроме того, вычисляли процент потерь трансплантированных почек и летальность. **Результаты.** Выживаемость трансплантатов и пациентов в основной группе оказалась выше, чем в группе сравнения ($p < 0,05$). **Выводы.** Таким образом, результаты проведенного нами анализа дают право утверждать, что введение такролимуса в протокол иммуносупрессивной терапии положительно влияет на результаты аллотрансплантации родственных почек у детей.

Ключевые слова: аллотрансплантация, выживаемость, трансплантат, иммуносупрессия, эффективность, дети.

(Педиатрическая фармакология. 2014; 11 (3): 48–52)

ВВЕДЕНИЕ

Появление на мировом рынке нового фармацевтического средства неизменно ведет к обсуждению вопроса, допустимо ли его применение у детей? Не является исключением и открытый в 1988 г. иммуносупрессивный препарат класса ингибиторов кальциневрина такролимус (оригинальные препараты Програф и Адваграф; Астеллас, Япония) [1–5]. Что касается публикаций по применению иммуносупрессанта после пересадки органов у детей, то их число значительно меньше, а посвящены они, как правило, тактике перехода с одного оригинального препа-

рата на другой [4], а также изменению содержания действующего вещества в крови при проведении конверсии. Как известно, Програф применяется внутривенно, перорально (возможно растворение таблеток в воде и введение через назогастральный зонд), суточную дозу препарата вводят в 2 приема; Адваграф — для перорального применения однократно в сутки.

В доступной нам литературе публикаций о влиянии такролимуса на результаты пересадки почки у детей не обнаружено. В связи с этим мы сочли целесообразным проанализировать собственный клинический материал и опубликовать данные исследования.

V.A. Goryaynov, M.M. Kaabak, N.N. Babenko, M.M. Morozova, E.N. Platova, L.I. Agureeva, V.V. Panin, O.V. Dymova

Petrovskiy Russian Scientific Center of Surgery, Moscow, Russian Federation

Use of Tacrolimus in Children for Transplantation of Kidneys Taken from Live Relative Donors

The authors present their experience of immunosuppressive therapy with calcineurin blockers in the post-transplantation period (after living-related kidney transplantation). **The study was aimed at** determining effect of immunosuppressive drug tacrolimus on results of living-related kidney transplantation in children (group 1). The 58 children, who did not receive tacrolimus in the process of the study, constituted the control group (group 2). The following parameters were used to perform comparative analysis: Kaplan-Meier cumulative survivability of recipients and transplants, Cox cumulative hazard level, log-rank test. Moreover, we calculated the rate of transplanted kidney loss and mortality. **Results:** survivability of transplants and patients was higher in the main group than in the control group ($p < 0.05$). **Conclusions:** thus, results of the performed analysis allow claiming that use of tacrolimus for immunosuppressive therapy positively affects results of the living-related kidney allotransplantation in children.

Key words: allotransplantation, survivability, transplant, immunosuppression, efficacy, children.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2014; 11 (3): 48–52)

Статистическая обработка данных

Для обработки данных использована программа Statistica 6 и статистический пакет SPSS-10. Для проведения сравнительного анализа проведена статистическая обработка с использованием таких параметров, как критерий Каплана–Мейера, пропорциональная регрессионная модель Кокса, логранговый критерий. Оценивали кумулятивную выживаемость реципиентов и пересаженных почек, процент потерь трансплантатов и летальных исходов, а также степень относительного кумулятивного риска потери трансплантата или гибели больного. Проводили сравнительный анализ результатов пункционной биопсии трансплантатов в каждой из групп через 1 месяц после аллотрансплантации.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В основу настоящей работы положено наблюдение за 58 детьми (группа 1), которым были выполнены 58 пересадок почек от живого родственного донора

в период с декабря 2000 по декабрь 2012 г. Возраст больных — от 3 до 18 лет (в среднем $12,52 \pm 3,93$). Этим пациентам в протокол иммуносупрессии был введен такролимус производства фирмы Астеллас (Япония), из них Адваграф — 19, Програф — 39. Начальная доза препарата составляла 0,15 мг/кг в сут, затем ее корректировали, ориентируясь на содержание в крови. Концентрацию такролимуса держали в интервале 2–8 нг/мл. Причины хронической почечной недостаточности у больных основной группы представлены в табл. 1.

В группе сравнения 58 пациентам в возрасте от 1 года до 18 лет (в среднем $10,81 \pm 4,94$) за тот же период времени также были пересажены 58 почек от живых родственных доноров. В протокол иммуносупрессии этим пациентам такролимус не был включен. Причины хронической почечной недостаточности у больных группы 2 представлены в табл. 2.

Индукционная иммунодепрессия у пациентов основной группы включала препараты алемтузумаб (Кэмпас;

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

Диагноз основного заболевания	Число больных (%)
Хронический гломерулонефрит	6 (11,34)
Пузырно-мочеточниковый рефлюкс + обструктивная уропатия	16 (27,59)
Гипоплазия почек	5 (8,88)
Гемолитико-уремический синдром	7 (12,07)
Нефротический синдром	7 (12,07)
Дисплазия почек	8 (13,79)
Фокально-сегментарный гломерулосклероз	1 (1,97)
Поликистоз почек	2 (3,43)
Синдром Фанкони	1 (1,97)
Прочее	4 (6,89)
Итого	58 (100)

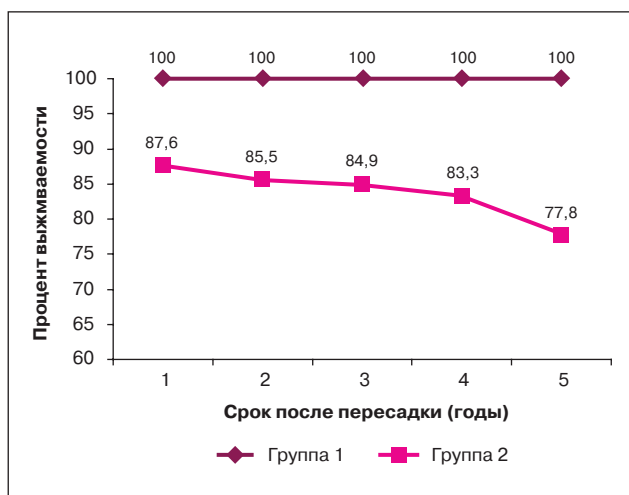
Таблица 2. Причины терминальной стадии хронической почечной недостаточности у больных группы 2

Диагноз основного заболевания	Число больных (%)
Хронический гломерулонефрит	7 (12,07)
Пузырно-мочеточниковый рефлюкс + обструктивная уропатия	14 (24,14)
Гипоплазия почек	5 (8,63)
Гемолитико-уремический синдром	6 (10,34)
Нефротический синдром	7 (12,07)
Дисплазия почек	6 (10,34)
Синдром Альпорта	1 (1,73)
Фокально-сегментарный гломерулосклероз	2 (3,44)
Поликистоз почек	1 (1,73)
Синдром Фанкони	2 (3,44)
Прочее	7 (12,07)
Итого	58 (100,0)

у 51 больного; 87,93%), экулизумаб (Солирис; у 2; 3,45%), дакликсимаб (Зенапакс; у 2; 3,45%), у пациентов группы 2 — алемтузумаб (у 42; 72,41%), экулизумаб (у 13; 22,42%), ритуксимаб (Мабтера; у 2; 3,45%), метилпреднизолон (у 1; 1,72%).

Хотя в группе 1 процент больных, у которых в качестве индукции использовали алемтузумаб, выше, чем в группе 2 (87,93 и 72,41%, соответственно), статистическая обработка с использованием критерия Фишера показала, что эта разница статистически не достоверна ($\chi^2 = 3,47$; $p > 0,05$). Учитывая тот факт, что алемтузумаб применяли у подавляющего большинства больных обеих групп, можно считать, что индукционная иммунодепрессия у этих пациентов была одинаковой. Плановая терапия у больных группы сравнения включала циклоспорин А вместо такролимуса, в остальном — была одинаковой (кортикостероиды + микофенолата мофетил).

Рис. 1. Кумулятивная выживаемость реципиентов в группах 1 и 2 в течение 5-летнего периода наблюдения



РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Вычисление пятилетней кумулятивной выживаемости реципиентов (рис. 1) и трансплантированных почек (рис. 2) по Каплану–Мейеру продемонстрировало следующие результаты: в группе 1 — $100 \pm 0,0$ и $93,9 \pm 0,0\%$, в группе 2 — $77,8 \pm 0,93$ и $72,2 \pm 1,08\%$, соответственно. Как показала статистическая обработка с использованием логрангового теста, эта разница статистически достоверна ($\chi^2 = 4,32$; $p = 0,01581$ и $\chi^2 = 4,71$; $p = 0,02987$, соответственно). Таким образом, выживаемость реципиентов и трансплантированных почек в группе 1 значительно выше, чем в группе сравнения.

Вычисление уровня кумулятивного риска для потери аллопочки также показало, что в группе 1 степень возрастания относительного кумулятивного риска значительно меньше, чем в группе 2 (рис. 3). Что касается кумулятивного риска для летального исхода, то и здесь картина аналогичная (рис. 4).

Рис. 2. Кумулятивная выживаемость трансплантатов в группах 1 и 2 в течение 5-летнего периода наблюдения

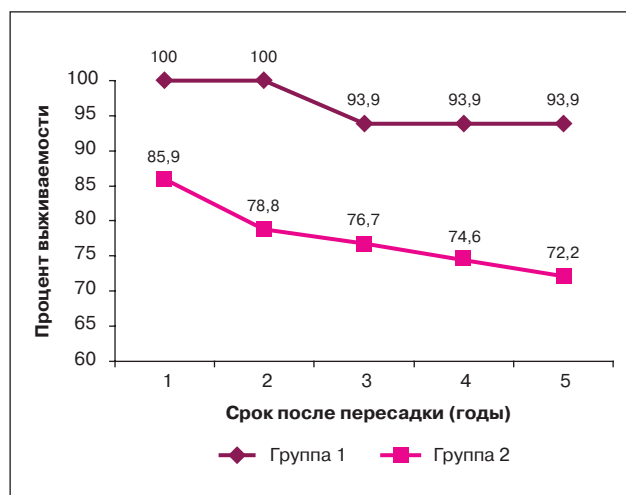


Рис. 3. Функция кумулятивного риска потери трансплантата для групп 1 и 2

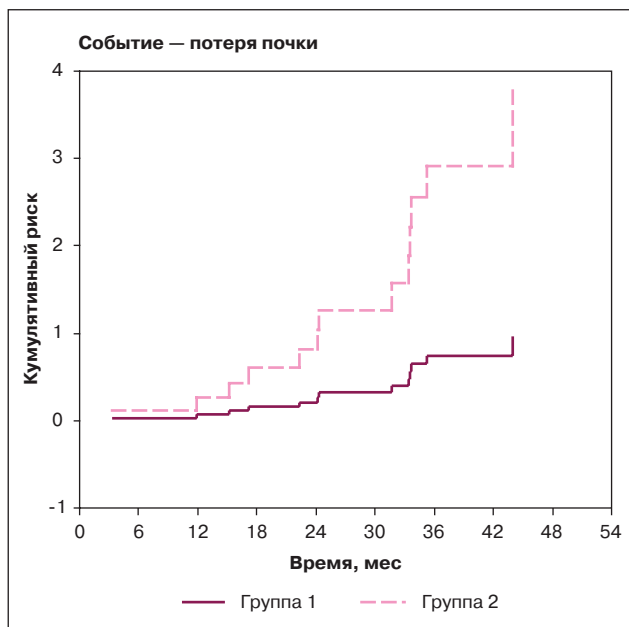
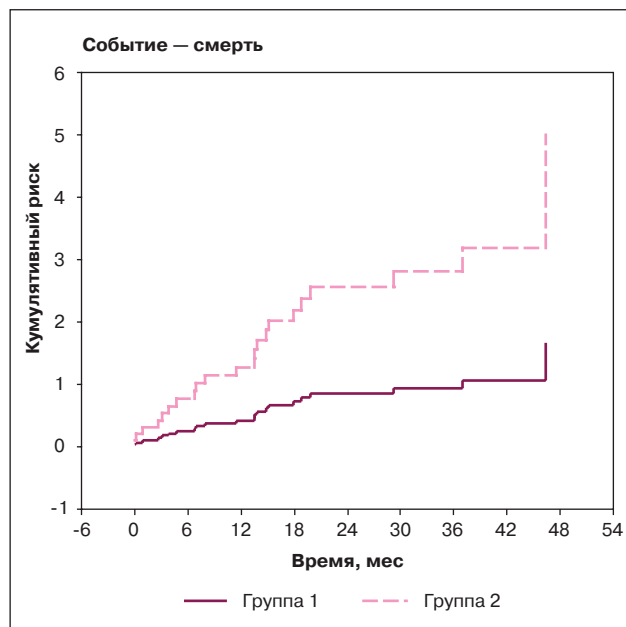


Рис. 4. Функция кумулятивного риска летального исхода для групп 1 и 2



Потери трансплантатов и летальные исходы

В группе 1 были потеряны 2 трансплантата (3,45%): один из них по причине его разрыва, второй — в результате острого отторжения, развившегося на фоне хронической трансплантационной нефропатии. Летальных исходов в группе 1 не было.

В группе 2 были потеряны 6 трансплантатов (10,43%): по причине острого отторжения — 3 (50%), в результате хронической трансплантационной нефропатии и пограничных изменений — 2 (33,33%), несоблюдения пациентом послеоперационного восстановительного режима (non-compliance) — 1 (16,67%). Летальных исходов в группе 2 было 11. Причинами смерти стали пневмония (у 4), дыхательная недостаточность на искусственной вентиляции легких (у 3), менингоэнцефалит (у 1), остановка сердца на искусственной вентиляции легких (у 3), острая сердечно-сосудистая недостаточность (у 1), аскаридоз (у 1). У одного больного причина смерти не была выяснена.

Сравнение уровня летальности (в процентном соотношении) с использованием критерия Фишера показало, что эта разница статистически достоверна ($\chi^2 = 14,29$; $p = 0,0002$). Статистическая обработка при сравнении частоты потерь трансплантатов между группами 1 и 2, напротив, продемонстрировала статистически недостоверную разницу, несмотря на впечатляющее различие между этими величинами — $\chi^2 = 1,21$; $p = 0,2717$ (рис. 5). Представленный на рис. 5 график наглядно свидетельствует, что в группе 1 частота летальных исходов и потерь пересаженных почек значительно ниже, чем в группе 2. Следовательно, можно утверждать, что и Адваграф и Програф оказывают положительное влияние на результаты пересадки родственных почек.

Характер результатов пункционной биопсии трансплантатов

Через 1 месяц после операции согласно протоколу, принятому во всем мире, больным выполняли пункционную биопсию трансплантата.

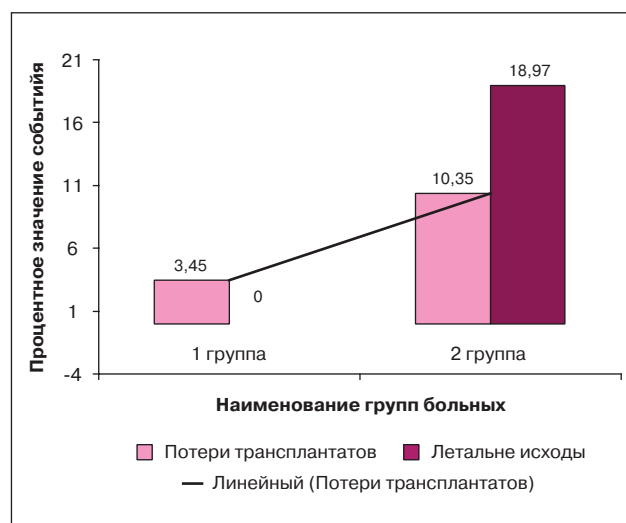
В группе 1 процедура была выполнена 54 больным из 58 (93,1%). Результаты морфологического исследования биоптатов представлены в табл. 3 и на рис. 6.

В группе сравнения пункционная биопсия трансплантатов была выполнена 54 больным из 58 (93%). Сравнение частоты биопсий с использованием критерия Фишера в группах 1 и 2 показало, что разница в частоте событий между ними статистически недостоверна ($\chi^2 = 1,39$; $p = 0,2391$): следовательно, этим различием можно пренебречь (табл. 4, рис. 7).

Представленные данные свидетельствуют о том, что почти по всем параметрам морфологическая характеристика биоптатов идентична, о чем свидетельствуют величины χ^2 и p (табл. 5). Следовательно, выраженного влияния такролимуса на характер морфологии биоптатов не выявлено. Следует отметить, что и среднее значение числа эпизодов отторжения на одного больного практически одинаково для обеих групп: $0,42 \pm 0,53$ в группе 1 и $0,45 \pm 0,63$ в группе 2; $p = 0,7656$.

Известно, что иммуносупрессивная терапия, проводимая с целью профилактики или купирования эпизодов

Рис. 5. Сравнительная картина частоты летальных исходов и потери аллопочек в зависимости от характера иммуносупрессии



отторжения, помимо всего прочего подавляет и противoinфекционный иммунитет, о чем свидетельствует и высокий процент инфекционных осложнений у реципиентов аллотрансплантированных почек. В связи с этим представляет интерес сравнение частоты эпизодов инфекционных осложнений в каждой из групп: в группе 1 показатель варьирует от 0 до 23 (в среднем $7,07 \pm 6,87$); в группе 2 — от 0 до 42 (в среднем $12,57 \pm 5,36$). Статистическая обработка с использованием критерия Стьюдента показала, что эта разница статистически достоверна ($p = 0,001024$): следовательно, такролимус способен осуществить достаточно эффективную иммуносупрессию, не вызывая выраженного подавления противoinфекционного иммунитета.

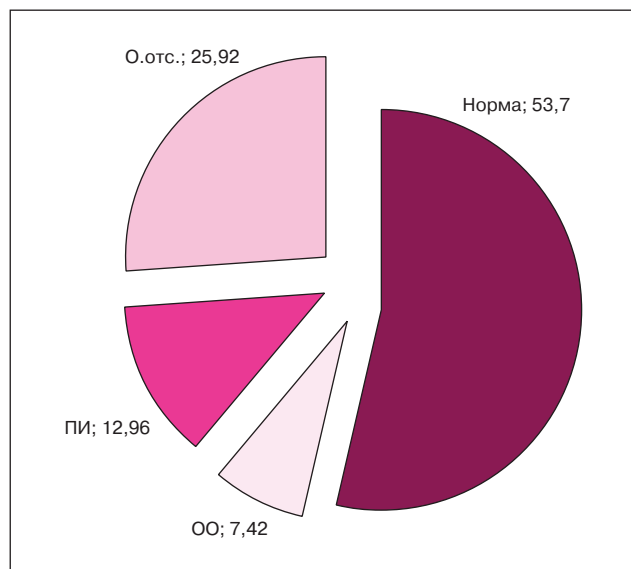
Таблица 3. Результаты морфологического исследования почечных биоптатов у больных группы 1

Морфологический диагноз	Число случаев (%)
Норма	29 (53,7)
Острое отторжение	4 (7,42)
Пограничные изменения	7 (12,96)
Отторжение отсутствует	14 (25,92)
Итого	54 (100,0)

Таблица 4. Результаты морфологического исследования почечных биоптатов у больных группы 2 (СуА — циклоспорин А)

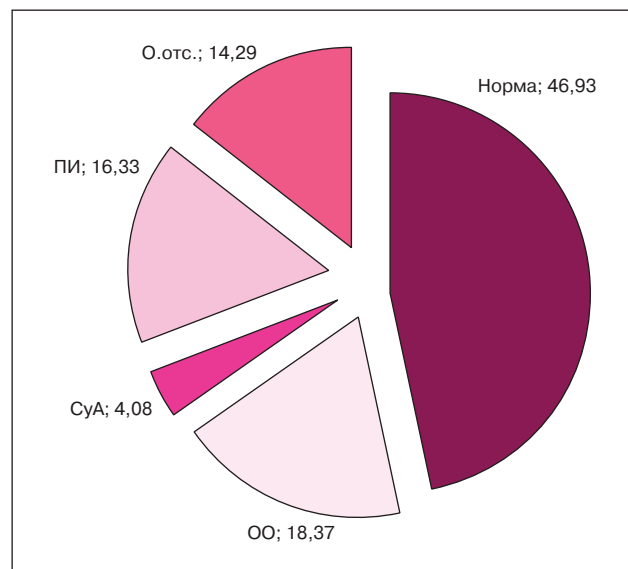
Морфологический диагноз	Число случаев (%)
Норма	23 (46,93)
СуА-токсичность	2 (4,08)
Острое отторжение	9 (18,37)
Пограничные изменения	8 (16,33)
Отторжение отсутствует	7 (14,29)
Итого	49 (100,0)

Рис. 6. Морфологическая характеристика биоптатов аллопочек в группе 1



Примечание. О.отс. — отторжение отсутствует, ПИ — пограничные изменения, ОО — острое отторжение.

Рис. 7. Морфологическая характеристика почечных биоптатов в группе 2 (отдельно выделена циклоспориновая нефротоксичность — CyA)



Примечание. О.отс. — отторжение отсутствует, ПИ — пограничные изменения, ОО — острое отторжение.

Таблица 5. Морфологическая характеристика биоптатов в группах 1 и 2

Морфологический диагноз	Группа 1, %	χ^2	p	Группа 2, %
Норма	53,7	0,24	0,6252	46,93
Циклоспорин-токсичность	0	-	-	4,08
Острое отторжение	7,41	1,89	0,1669	18,37
Пограничные изменения	12,96	0,04	0,8386	16,33
Отторжение отсутствует	25,92	1,49	0,2226	14,29
Итого	100,0			100,0

ВЫВОДЫ

Итак, такролимус получил во всем мире широкое применение при пересадке почек как у взрослых, так и у детей. Большинство работ посвящено фармакокинетике оригинальных препаратов и изучению взаимосвязи между дозой и их концентрацией, особенно при переходе с Прографа на Адваграф. Целью нашего исследования была попытка определить, возможно ли применение такролимуса при пересадке родственных почек, и оправданно ли это?

Результаты сравнительных анализов продемонстрировали, что показатели выживаемости в группе 1 (больные, получавшие такролимус) значительно лучше, а риски потерь трансплантата и смерти больного — ниже, чем в группе сравнения (не получавших препарат). Таким образом, такролимус эффективен при иммуносупрессии после пересадки родственных почек у детей, его применение оправданно.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Han D.J., Park J.B. et al. A 39-month follow-up study to evaluate the safety and efficacy in kidney transplant recipients treated with modified-release Tacrolimus (FK-506E)-based immunosuppression regimen. *Transplant Proc.* 2012; 44 (1): 115–117.
2. Kramer B.K., Charpentier B., Backman L. et al. Tacrolimus once daily (Advagraf) versus twice daily (Prograf) in de novo renal transplantation: a randomized phase III study. *Amer J Transplant.* 2010; 10 (12): 2632–2643.
3. Hougard J.M., Broeders N., Klanda M. et al. Conversion from Prograf to Advagraf among kidney transplant recipients results in

- sustained decrease in tacrolimus exposure. *Transplantation.* 2011; 91 (5): 566–569.
4. Carcas-Sansuan A.J., Espinosa-Roman L., Almeda-Paulo G.N. et al. Conversion from Prograf to Advagraf in stable paediatric renal transplant patients and 1-year follow-up. *Pediatric Nephrology.* 2014; 29: 117–123.
5. Crespo M., Mir M., Marin M., Hurtado S. et al. De novo kidney transplant recipients need higher doses of Advagraf compared with Prograf to get therapeutic levels. *Transplant Proc.* 2009; 41 (6): 2115–2117.