

НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ ЭФФЕКТЫ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ ПОСЛЕ ПЕРЕСАДКИ ПОЧКИ

С.В. Попов^{1, 2, 6}, Р.Г. Гусейнов¹⁻³, К.В. Сивак^{1, 4}, В.В. Перепелица^{1, 2}, И.О. Шмидт¹, Н.С. Буненков^{1, 5}, Т.А. Леявина^{1, 7}

¹ СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки», Санкт-Петербург, Российская Федерация

² ЧОУВО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт», Россия, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴ ФГБУ «Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁵ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁶ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁷ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

В работе приведен результат изучения источников и обобщение информации о неблагоприятных эффектах иммуносупрессивной терапии, которые играют важную роль в полноценном функционировании трансплантата. В статье показана важность динамического влияния иммуносупрессивной терапии на функционирование трансплантата, необходимость разумного подбора режима и дозировки конкретного лекарственного средства или их комбинации для минимизации неблагоприятных эффектов.

Ключевые слова: иммуносупрессия, иммунодепрессанты, трансплантация почки, нефротоксические побочные эффекты.

ADVERSE EFFECTS OF IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY AFTER KIDNEY TRANSPLANT

S.V. Popov^{1, 2, 6}, R.G. Guseinov¹⁻³, K.V. Sivak^{1, 4}, V.V. Perepelitsa^{1, 2}, I.O. Schmidt¹, N.S. Bunenkov^{1, 5}, T.A. Lelyavina^{1, 7}

¹ St. Luke's Clinical Hospital, St. Petersburg, St. Petersburg, Russian Federation

² St. Petersburg Medico-Social Institute, St. Petersburg, Russian Federation

³ St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

⁴ Smorodintsev Research Institute of Influenza, St. Petersburg, Russian Federation

⁵ Pavlov University, St. Petersburg, Russian Federation

⁶ Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russian Federation

⁷ Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russian Federation

This paper reviews the sources and generality of knowledge regarding the adverse effects of immunosuppressive therapy, which play an important role in the full functioning of a transplant. The article regarding the importance of the dynamic impact of immunosuppressant medications on transplant function and the need for reasonable regimen and dosage selection of individual drugs or their combination to minimize adverse effects.

Keywords: immunosuppression, immunosuppressive agents, kidney transplantation, nephrotoxic side effects.

Для корреспонденции: Леявина Татьяна Александровна. Адрес: 198515, Санкт-Петербург, п. Стрельна, ул. Декабристов, д. 6. Тел. (981) 908-90-18. E-mail: tatianalelyavina@mail.ru

Corresponding author: Tatiana Lelyavina. Address: 6, Dekabristov str., Strelna, 198515, St. Petersburg, Russian Federation. Phone: (981) 9089018. E-mail: tatianalelyavina@mail.ru

Болезни почек поражали людей с незапамятных времен, но только в последние четыре десятилетия фактическое состояние заболеваемости было задокументировано и определено как глобальная проблема здравоохранения [1]. Хроническая болезнь почек (ХБП) – важная проблема общественного здравоохранения, которая ложится существенным бременем на пациентов, их семьи и системы здравоохранения [2]. Трансплантация почки является предпочтительным методом лечения терминальной стадии почечной недостаточности. Совершенствование хирургических методов и иммунотерапии изменило сферу трансплантации почек. Выживаемость пациентов, перенесших трансплантацию почки, составляет 95 и 90% соответственно в течение одного года и 5 лет [3]. Трансплантация почки обеспечивает более высокую выживаемость по сравнению с диализом, но не полностью корректирует качество жизни. Общий риск смерти у реципиентов трансплантата по меньшей мере в три раза выше, чем у населения в целом, и у реципиентов трансплантата значительно снижено качество жизни даже по сравнению с пациентами с другими хроническими заболеваниями. Такие стратегии, как оптимизация подбора, перекрестного сопоставления и хирургических методов, улучшение периоперационного ухода, эффективная противовирусная, противогрибковая и антибактериальная терапия и постоянная иммуносупрессия, привели к улучшению результатов лечения пациентов и повышению сохранности аллотрансплантата за последние десятилетия.

Первая успешная пересадка почки выполнена в 1954 г. Joseph Murray между двумя генетически идентичными близнецами. Спустя десятилетия пересадка почки стала стандартом лечения больных с почечной недостаточностью. Поддержание сохранности трансплантата требует иммуносупрессивной терапии или иммунной толерантности у генетически различных индивидов. До настоящего времени понимание иммунологических принципов является кардинальным в успешном лечении пациентов, перенесших пересадку почки [4].

После перенесенной трансплантации в организме реципиента возникает целый каскад иммунных реакций неспецифического (фагоцитоз и высвобождение цитокинов) и специфического типа (обеспечиваемые Т-клеточным и В-гуморальным звеньями иммунитета). Антиген-специфический ответ активируется огромным количеством потенциально чужеродных антигенов донора, включая лейкоцитарные антигены человека (HLA) [5, 6] и систему АВ0. Важными в развитии повреждения трансплантата являются ишемия и реперфузия донорской почки, вызывающие повреждение эндотелия, образование свободных радикалов и индукцию апоптоза, что описано как ишемически-реперфузионное повреждение

(IRI – ischemia/reperfusion injury). Молекулы DAMP (damage-associated molecular patterns), высвобождающиеся из поврежденных клеток трансплантата, приводят к секреции противовоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли, тип I интерферонов, хемокинов, интерлейкинов (IL-1 и IL-6) [7, 8].

Отторжение аллотрансплантата определяется как повреждение ткани, вызванное эффекторными механизмами аллоиммунного ответа, приводящее к ухудшению функции трансплантата. Существует два основных типа отторжения: Т-клеточное (или клеточное) отторжение и антителоопосредованное отторжение. Оба типа отторжения могут быть ранними или поздними, молниеносными или вялыми, изолированными или сопутствующими, и могут иметь общие патоморфологические черты на биопсии [9]. Биопсии аллотрансплантата почки оцениваются в соответствии с классификацией Banff, которая помогает клиницистам лечить различные патологии аллотрансплантата [10].

Во многом успех трансплантации почки обусловлен достижениями в области иммуносупрессивной терапии, используемой на индукционной и поддерживающей фазах, а также для лечения острого отторжения [4]. В зарубежной и отечественной литературе представлено большое количество публикаций, свидетельствующих о наиболее частых и серьезных осложнениях продолжительной иммуносупрессивной терапии у реципиентов, таких как инфекционные заболевания [11], злокачественные новообразования, гипертоническая болезнь, лейко- и тромбоцитопения и др. Онкологические заболевания и инфекция представляются двумя наиболее опасными осложнениями иммуносупрессии и зачастую являются ключевыми исследовательскими приоритетами для пациентов и клиницистов [12]. До настоящего времени риски развития атипичных инфекций и раковых заболеваний остаются высокими [13]. Совокупная заболеваемость раком *de novo* (частота новых случаев рака) через 10 лет после трансплантации почки составляет около 40%, увеличиваясь до 60% через 20 лет. Риск смерти, связанной с онкологическими заболеваниями, у реципиентов почечного трансплантата в три раза выше, чем у пациентов с раком в общей популяции [14].

Инфекции также являются серьезной проблемой и основными причинами ранней смерти после трансплантации (в течение первых 12 месяцев после трансплантации), особенно в странах с низким и средним уровнем дохода, где профилактические методы лечения вирусных и бактериальных инфекций доступны не всем. Сроки, тяжесть и этиология инфекций у реципиентов зависят от состояния иммуносупрессии индивидуума [15]. До настоящего времени в доступной литературе не так много работ,

описывающих неблагоприятное влияние иммуносупрессии непосредственно на почки.

Целью нашей работы стало проведение изучения источников и суммирование информации о неблагоприятных эффектах иммуносупрессивной терапии, играющих важную роль в полноценном функционировании трансплантата.

В настоящее время основными группами препаратов, используемых в иммуносупрессивной терапии больных, перенесших трансплантацию почки, являются ингибиторы кальциневрина (циклоспорин А и такролимус), микофенолаты, ингибиторы мишени рапамицина в клетках млекопитающих (m-TOR), кортикостероидные препараты, азатиоприн, биотехнологические препараты поликлональных и моноклональных антител [4, 16–19].

Протоколы иммуносупрессивной терапии существенно различаются в ближайшем и отдаленном периоде после трансплантации. Существуют различные протоколы стартовой и поддерживающей иммуносупрессии, варьируемые по количеству используемых препаратов (четырёх-, трех- и двухкомпонентные) и их дозировке [20–23].

Анализ результатов шестимесячного рандомизированного исследования, проведенного в 47 европейских странах, показал, что современные схемы иммуносупрессии снижают частоту острого отторжения за счет сочетания основных иммунодепрессантов, таких как такролимус или циклоспорин, с дополнительными препаратами, такими как кортикостероиды, микофенолата мофетил (ММФ) или азатиоприн (зачастую обуславливающих неблагоприятные побочные эффекты) [24].

Глюкокортикостероиды (ГКС) в течение многих десятилетий были базисными препаратами в трансплантологии. Несмотря на обилие побочных эффектов, многие трансплантологические центры до настоящего времени настаивают на необходимости использования глюкокортикостероидов в терапии больных, особенно у беременных, хотя были сообщения о подавлении функции надпочечников у плода. Среди обилия широко известных побочных эффектов ГКС в данном сообщении акцентируем внимание на почечных эффектах. Среди таковых известны нарушения оси гипоталамус–гипофиз–надпочечники и РААС – артериальная гипертензия, развитие гипокалиемии, увеличение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), задержка натрия и резистентность к диуретикам [25]. Преимуществом применения глюкокортикостероидов является то, что их применение не связано с ростом онкологических заболеваний. Большинство центров трансплантологии выступают за низкие поддерживающие дозы, так как было показано, что ранняя отмена ГКС была связана с повышенным риском потери трансплантата, особенно у сенситизированных больных [26].

Ингибиторы кальциневрина (CNI), включающие циклоспорин А и такролимус, представляют собой жирорастворимые небольшие молекулы грибкового происхождения (микотоксины), которые являются основой поддерживающей иммуносупрессии [27]. Препараты селективно ингибируют иммунный ответ, специфически воздействуя на Т-хелперные клетки, но не затрагивают другие типы клеток (не подавляют фагоцитарную активность нейтрофилов и функции костного мозга). Клетки-мишени ингибируются, но не погибают (следовательно, эффекты обратимы при прекращении лечения). Введение ингибиторов кальциневрина – циклоспорина А и позже такролимуса – в середине 1980-х годов значительно улучшило краткосрочную выживаемость почечного трансплантата за счет снижения частоты острого отторжения, но хроническая нефротоксичность была причиной снижения функции трансплантата [28]. Циклоспорин А и такролимус имеют сходства и различия в показателях токсичности. Но наиболее распространенной и неприятной проблемой при применении CNI является нефротоксичность [29]. Оба препарата (циклоспорин А и такролимус) являются нефротоксичными, вызывают гиперкалиемию, гиперурикемию, гипомагниемию и гипофосфатемию (вторичную по отношению к потере мочи), ацидоз почечных канальцев 4-го типа, резистентность к диуретикам.

В основе нефротоксичности CNI лежат как обратимые гемодинамические, так и необратимые структурные компоненты. Циклоспорин А вызывает тромботический микроангиопатический васкулит и внутрисосудистую вазоконстрикцию. Обратимая вазоконстрикция вызвана прямым сосудистым воздействием и активацией ренин-ангиотензиновой системы, эндотелина, тромбоксана и симпатической нервной системы. Со временем возникает хроническое повреждение почек, характеризующееся афферентным артериальным гиалинозом и тубулоинтерстициальным фиброзом, предположительно в результате длительной вазоконстрикции сосудов почек с ишемией и прямой канальцевой токсичностью. В меньшем количестве случаев CNI может вызывать тромботическую микроангиопатию (ТМА), ведущую к прямому повреждению и дисфункции эндотелиальных клеток [30]. Нефротоксичность CNI поражает все гистологические отделы пересаженной почки. Хотя это и не специфично для токсичности CNI, поражения включают медиальный артериоларный гиалиноз, интерстициальный фиброз, гломерулосклероз и канальцевую микрокальцификацию, не связанную с другими причинами, такими как канальцевый некроз и гиперпаратиреоз. Артериолопатия, вызванная CNI, характеризуется узловатыми гиалиновыми отложениями в афферентных артериолах, достаточными, чтобы вызвать сужение просвета сосуда. Артериоларный гиалиноз почечных сосудов

является наиболее надежным диагностическим маркером нефротоксичности CNI. Подтверждение диагноза производится путем исключения других причин, таких как донорский гиалиноз (который может быть обнаружен на образце биопсии), сахарный диабет и гипертонический нефроз [4, 30].

Микофенолаты являются препаратами микофеноловой кислоты (MPA), ингибитора инозин-монофосфат-дегидрогеназы, и обеспечивают лимфоцит-специфическую иммуносупрессию. Микофенолата мофетил (MMF) и микофенолат натрия, покрытый энтеросолюбильной оболочкой (EC-MPS), являются важными компонентами иммуносупрессивных схем, которые связаны с некоторыми из наиболее успешных результатов трансплантации почки [31]. MMF на сегодняшний день (благодаря его эффективности и приемлемому количеству побочных эффектов) является наиболее часто используемым средством в трансплантологии и обычно используется в сочетании с CNI. Данная группа препаратов не обладает нефротоксичностью (как и азатиоприн), но обладает токсичностью для желудочно-кишечного тракта, угнетает функции костного мозга и увеличивает риск инфекций, особенно вирусной природы [32].

Ингибиторы мишени рапамицина в клетках млекопитающих (m-TOR), препараты сиролимус и эверолимус, подавляют пролиферацию и дифференцировку лимфоцитов. Хотя первоначально они использовались в схемах медикаментозного лечения с целью минимизации воздействия CNI с его известными побочными эффектами, ингибиторы mTOR были связаны со своим собственным набором токсичных свойств, которые препятствовали их широкому применению. В исследовании 2011 года не удалось продемонстрировать превосходство эверолимуса по сравнению с MPA (MMF) в группах с аналогичным воздействием такролимуса или циклоспорина А с точки зрения средней расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ) через 12 месяцев после трансплантации [33]. Многие исследования с использованием ингибиторов mTOR вместо CNI выявили более высокий риск отторжения почечного трансплантата при переменном улучшении функций почек [34, 35]. Эверолимус в комбинации с ингибитором кальциневрина с пониженным воздействием (CNI) обладает сопоставимой эффективностью у реципиентов почечного трансплантата с низким и умеренным иммунологическим риском по сравнению со стандартной терапией микофеноловой кислотой (MPA) в комбинации со стандартной терапией с CNI [36]. Эверолимус в сочетании с CNI с пониженной экспозицией и низкими дозами стероидов является подходящим режимом для профилактики отторжения почечного трансплантата у большинства взрослых пациентов с иммунологическим риском от низкого до умеренного при индивидуальном ве-

дении [37]. Хотя ингибиторы mTOR по своей сути не нефротоксичны, они приводят к повреждению почечного трансплантата по нескольким механизмам. При использовании в сочетании со стандартной дозой циклоспорина А (и вероятно, такролимуса) сиролимус потенцирует нефротоксичность, вызванную CNI [36]. У пациентов с нарушением функции почек прием сиролимуса связан с выраженной, но потенциально обратимой протеинурией и ухудшением предсуществовавшей протеинурии. Сиролимус также может вызывать задержку восстановления после острого канальцевого некроза и может быть связан с повреждением подоцитов, очаговым сегментарным гломерулосклерозом. Наконец, сообщалось о случаях тромботической микроангиопатии, и есть опасения, что более высокие дозы сиролимуса могут ингибировать рост эндотелиальных клеток. Интересно, что схемы лечения, основанные на сиролимусе, были связаны со снижением частоты злокачественных новообразований после трансплантации. Некоторые врачи считают сиролимус предпочтительным иммуносупрессивным средством у пациентов после трансплантации, у которых развивается злокачественное новообразование, из-за данных, свидетельствующих о том, что ингибиторы mTOR могут снижать риск злокачественных новообразований [37, 38]; однако большинство данных ограничено реципиентами почечного трансплантата с плоскоклеточным раком кожи. Таким образом, суммируя побочные эффекты mTOR для почек, необходимо отметить синергическую нефротоксичность при использовании совместно с CNI (кальциевые ингибиторы), замедленное восстановление после острого канальцевого некроза, протеинурию, гипокалиемию, гипертензию.

Биологические агенты в форме поликлональных антител и моноклональных антител (mAb) часто используются при трансплантации почки либо в качестве индукционной терапии, либо для лечения отторжения. Поликлональные антилимфоцитарные агенты получают путем иммунизации животных лимфоидными клетками тимуса человека, они связываются с многочисленными элементами на поверхности Т-лимфоцитов и индуцируют быструю лимфоцитопению с помощью нескольких механизмов, включая комплементзависимый цитолиз, клеточнозависимый фагоцитоз и апоптоз. Алемтузумаб – это гуманизированный IgG1-mAb, направленный против CD52, гликопротеина, обнаруживаемого в циркулирующих Т- и В-лимфоцитах, моноцитах, макрофагах, естественных клетках-киллерах и гранулоцитах. Моноклональные Anti-CD25 антитела: альфа-субъединица рецептора IL-2 (CD25) активируется Т-клетками и приводит к экспрессии высокочувствительных рецепторов IL-2. Базиликсимаб представляет собой химерный mAb-препарат, специфичный для CD25; он вызывает относительно умеренную иммуносуп-

рессию и используется в качестве индуктора для предотвращения отторжения, но не для лечения установленного отторжения. Ритуксимаб (моноклональные антитела против CD20, разрушающие В-клетки) – это сконструированный химерный mAb, содержащий мышинные вариабельные участки тяжелой и легкой цепи, направленные против CD20 человеческого IgG1. Ритуксимаб используется в качестве индукционной терапии после десенсибилизирующей терапии при несовместимости по группе крови АВ0 и перекрестной трансплантации почки. Исследование фармакокинетики и фармакодинамики обинутумаба, нового моноклонального антитела против CD20 2-го типа у высокочувствительных пациентов с почечной недостаточностью, продемонстрировало хорошую переносимость и эффективное снижение уровня В-лимфоцитов [16, 19]. Однако его влияние на снижение уровня аллоантител к HLA было непоследовательным и клинически не значимым [39]. Описания побочных эффектов биотехнологических препаратов на почки в доступной литературе не обнаружено. Мы не останавливаемся на побочных эффектах азатиоприна, поскольку его применение в настоящее время ограничено и описание его нефротоксических эффектов отсутствует.

Костимулирующая блокада является альтернативой иммуносупрессии для реципиентов почечного трансплантата. Белатацепт, первый в своем классе блокатор костимуляции, представляет собой слитый белок, который связывается с CD80 и CD86, предотвращая активацию и пролиферацию Т-клеток. Препарат в первую очередь влияет на CD28-путь костимуляции, предотвращая активацию Т-клеток. Было описано улучшение функции почек при применении белатацепта у пациентов с хроническими поражениями сосудов [40] при биопсии почки. Еще в 2003 году было проведено ретроспективное исследование научного реестра реципиентов трансплантата, в котором сравнивались результаты лечения белатацептом и такролимусом. В этом исследовании не выявлено различий в выживаемости трансплантата, но при применении белатацепта наблюдалось улучшение функции почек, несмотря на больший риск острого отторжения по сравнению с такролимусом [41]. В недавних исследованиях показано, что белатацепт ослабляет острое отторжение и увеличивал выживаемость трансплантата. Белатацепт может быть хорошей альтернативой схемам лечения, основанным на CNI, после трансплантации почки [42–45]. Тем не менее есть данные о том, что при бесстероидных схемах лечения для предотвращения отторжения необходима поддерживающая терапия низкими дозами такролимуса, когда пациенты переводятся на белатацепт, по крайней мере, когда маневр проводится на ранних стадиях после трансплантации [46]. В настоящее время продолжается исследо-

вание костимуляторов (в частности, интерес вызывает CD28-рецептор Т-клеток) [47]. Абатацепт является еще одним препаратом из группы костимуляторов с доказанной эффективностью [48]. Исследования, начатые несколько лет назад, свидетельствовали о потенциально высокой эффективности препарата [49]. В частности, сообщено о серии из 9 реципиентов с непереносимостью ингибиторов кальциневрина при трансплантации, переведенных на абатацепт на ранних сроках после трансплантации в качестве экстренной иммуносупрессии в периоды недоступности белатацепта. Ретроспективный обзор показал успешное восстановление аллотрансплантата и 100%-ную выживаемость пациента и трансплантата (медиана 115 месяцев) после перевода на абатацепт. Пациенты, получавшие абатацепт в среднем в течение 82 месяцев, имели стабильную долгосрочную функцию почечного аллотрансплантата. Дальнейшие исследования, впервые проведенные в большой когорте пациентов, показали, что введение абатацепта один раз в неделю возможно и безопасно для пациентов после трансплантации почки, ранее получавших белатацепт (и эффективность сопоставима) [50].

В качестве побочного эффекта иммуносупрессантов, оказываемого на почки, необходимо рассмотреть развитие нефропатии, ассоциированной с ВК-вирусом (BKVN). Первые сообщения о ней появились в 1995 году, и в настоящее время она считается важной причиной потери почечного трансплантата. Вирус ВК (также известный как полиомавирус человека 1) представляет собой вирус с двухцепочечной ДНК, который поражает 75% населения в целом. Первичное заражение происходит в детском возрасте, что приводит к неопределенному заболеванию, похожему на грипп. Путь передачи различен. Затем вирус ВК персистирует в мочевыводящих путях. У лиц с ослабленным иммунитетом заболевание протекает более тяжело, особенно у пациентов после трансплантации почки, причиной чему указывают действие иммуносупрессоров. У реципиентов почечного трансплантата вирусное заболевание ВК имеет широкий спектр проявлений, включая стеноз мочеточника, временную дисфункцию трансплантата или необратимую недостаточность аллотрансплантата, вторичную по отношению к BKVN. Клинически BKVN, описанная у реципиентов почечного трансплантата около двух десятилетий назад, проявляется как ухудшение функции трансплантата, связанное с гистологически выраженной инфекцией аллотрансплантата вирусом ВК [51]. Данное поражение выявлено примерно у 8% пациентов с трансплантацией почки [52], и частота заболевания растет в связи с совершенствованием диагностических возможностей – выявлением клеточных ловушек (Десоу) в осадке мочи и ПЦР-тестов. Отчасти это может быть также результатом использования более мощных иммуносупрессоров и по-

вышения осведомленности и совершенствования диагностических инструментов [53]. Окончательный диагноз BKVN требует биопсии аллотрансплантата. BKVN в биоптатах проявляется в виде внутридермальных включений в канальцевых эпителиальных клетках с увеличенными ядрами.

Продолжающаяся репликация вируса приводит к сопутствующей воспалительной реакции с фиброзом и в конечном итоге к атрофии канальцев. Инфицированные клетки выделяются в мочу. Количественная полимеразная цепная реакция (ПЦР) на ДНК BKVN в сыворотке крови является наиболее часто используемым неинвазивным тестом с чувствительностью и специфичностью 100 и 88% соответственно [52]. Противовирусное лечение цидофовиром может быть эффективным, но оно потенциально нефротоксично, и соотношение «польза/вред» еще не оценивалось в рандомизированных исследованиях. Есть мнение, что у пациентов, получавших эверолимус, наблюдался более низкий уровень заражения вирусом BK [54].

Иммуносупрессия у детей, перенесших трансплантацию почки, является более сложной, и предпочтительны схемы лечения на основе микофенолата мофетила в комбинации с низкими дозами ингибиторов кальциневрина и кортикостероидов. У пациентов с хронической дисфункцией аллотрансплантата и чрезмерной иммуносупрессией, приводящей к рецидивирующим инфекциям, микофенолата мофетил и кортикостероиды представляют наиболее подходящий вариант терапии. Результаты показывают, что при применении схем, состоящих из ингибитора кальциневрина в сочетании с микофенолата мофетилем и кортикостероидами, более 90% всех почечных трансплантатов функционируют через 1 год, при этом 77 и 56% через 5 и 10 лет соответственно [29].

Следует обратить внимание на выбор терапии у старшей возрастной группы пациентов: необходимо учитывать связь фармакокинетики и иммунологической реактивности у пациентов пожилого и старческого возраста при проведении иммуносупрессивной терапии [55, 56].

Есть исследования, показывающие, что использование биомаркеров мочи является привлекательной стратегией для посттрансплантационного мониторинга состояния аллотрансплантата, поскольку мочу можно получить неинвазивно, а в случае трансплантации почки ее выработка тесно связана с функцией органа-мишени. Однако гораздо больший интерес в плане предикции отторжения аллотрансплантата вызывают биомаркеры, связанные с иммунитетом/гипоксией/ферроптозом/эпителиально-мезенхимальной трансформацией. Были идентифицированы пять диагностических генов, включая CCR5, CD86, CD8A, ITGAM и PTPRC, которые положительно коррелировали с отторжением аллотрансплантата после трансплантации почки [57].

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

За последние 40 лет иммунодепрессанты способствовали развитию аллогенной трансплантации, что позволило значительно улучшить выживаемость трансплантата. Однако остается ряд проблем, таких как нефротоксичность (особенно ингибиторов кальциневрина, которые являются основой иммуносупрессивных схем) и/или повышенный риск оппортунистических инфекций и рака. Большинство иммуносупрессивных препаратов нацелены на активацию Т-клеток и могут быть недостаточно эффективны для предотвращения аллоиммунизации в долгосрочной перспективе. За последнее десятилетие было протестировано много лекарств, но очень немногие из них нашли клиническое применение. Самым последним из них является CTLA4-Ig (белатацепт), молекула, блокирующая костимуляцию, которая нацелена на второй сигнал активации Т-клеток и связана с улучшением функции почек в долгосрочной перспективе по сравнению с ингибиторами кальциневрина, и абатацепт, показавший сопоставимую с белатацептом эффективность. Важно, что эти препараты не обладают нефротоксическими свойствами и даже способны улучшать функции трансплантата в долговременной перспективе. Исследования новых иммуносупрессивных средств длительного действия направлены на блокаду костимуляции. Средства, ингибирующие взаимодействие CD40-CD40-лигандов, могут обеспечить хороший контроль реакции как Т-клеток, так и В-клеток. Антитела против CD28 могут стимулировать регуляторные Т-клетки. Препараты, нацеленные на эти пути костимуляции, оцениваются в клинических испытаниях. В настоящее время разрабатываются новые препараты, направленные на удаление антител (имлифидазы), В-клеток и плазмобластов (анти-IL-6/IL-6R, анти-CD38) и ингибирование комплемента, однако их оценка все еще является нерешенной задачей.

Мониторинг проводимой иммуносупрессивной терапии для предотвращения нежелательных явлений вследствие кумуляции, полипрагмазии, фармакокинетических взаимодействий поможет пациентам разных возрастных групп лучше переносить схемы лечения. Динамическое изучение мочи в рамках клинико-биохимического исследования (осадок, лейкоцитарная формула, клетки-ловушки, микроальбуминурия, соотношение «белок/креатинин», биомаркеры ОПП/ХБН) сделает данную терапию более прослеживаемой и безопасной.

Таким образом, иммуносупрессивная терапия на сегодняшний день является необходимой, при этом стоит подчеркнуть важность динамического воздействия иммуносупрессивной терапии на функционирование трансплантата, необходимость обоснованного подбора схемы и дозировки конкретного

препарата или комбинации таковых для сведения к минимуму нефротоксических эффектов; необходимость мониторинга функций пересаженной почки в процессе послеоперационного ведения пациента.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Management of Chronic Kidney Disease. A Clinician's Guide. Second Edition / Editor Mustafa Arıcı. Switzerland: Springer Nature, 2023. 603 p.
2. Cockwell P, Fisher L-A. The global burden of chronic kidney disease. *Lancet*. 2020; 395 (10225): 662–664.
3. Aiyegbusi O, McGregor E, McManus SK, Stevens KI. Immunosuppression Therapy in Kidney Transplantation. *Urol Clin North Am*. 2022 May; 49 (2): 345–360. doi: 10.1016/j.ucl.2021.12.010. PMID: 35428439.
4. Johnson RJ, Floege J, Tonelli M. Comprehensive Clinical Nephrology. Seventh Edition. Elsevier, 2024. 1309 p.
5. Alegre ML, Lakkis FG, Morelli AE. Antigen presentation in transplantation. *Trends Immunol*. 2016; 37 (12): 831–843.
6. Sypek M, Kausman J, Holt S, Hughes P. HLA epitope matching in kidney transplantation: an overview for the general nephrologist. *Am J Kidney Dis*. 2018; 71 (5): 720–731.
7. Damage-Associated Molecular Patterns in Human Diseases. Volume 3: Antigen-Related Disorders / Walter Gottlieb Land. Springer Nature Switzerland AG, 2023. 667 p.
8. Granata S, Votrico V, Spadaccino F, Catalano V, Netti GS, Ranieri E et al. Oxidative stress and ischemia/reperfusion injury in kidney transplantation: focus on ferroptosis, mitophagy and new antioxidants. *Antioxidants (Basel)*. 2022; 11 (4): 769. <https://www.mdpi.com/2076-3921/11/4/769>.
9. Roufosse C, Simmonds N, Clahsen-van Groningen M, Haas M, Henriksen KJ, Horsfield C et al. 2018 reference guide to the Banff classification of renal allograft Pathology. *Transplantation*. 2018; 102 (11): 1795–1814.
10. Nakagawa K, Tsuchimoto A, Ueki K, Matsukuma Y, Okabe Y, Masutani K et al. Japan Academic Consortium of Kidney Transplantation Investigators. Significance of revised criteria for chronic active T cell-mediated rejection in the 2017 Banff classification: Surveillance by 1-year protocol biopsies for kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2021; 21 (1): 174–185. <https://doi.org/10.1111/ajt.16093>.
11. Tong A, Gill J, Budde K, Marson L, Reese PP, Rosenbloom D et al. Toward establishing core outcome domains for trials in kidney transplantation: report of the Standardized Outcomes in Nephrology-Kidney Transplantation Consensus Workshops. *Transplantation*. 2017; 101 (8): 1887–1896.
12. Ying T, Shi B, Kelly PJ, Pilmore H, Clayton PA, Chadban SJ. Death after kidney transplantation: an analysis by era and time post-transplant. *J Am Soc Nephrol*. 2020; 31 (12): 2887–2899.
13. Au EH, Chapman JR, Craig JC, Lim WH, Teixeira-Pinto A, Ullah S et al. Overall and site-specific cancer mortality in patients on dialysis and after kidney transplant. *J Am Soc Nephrol*. 2019; 30 (3): 471–480.
14. Nambiar P, Silibovsky R, Belden KA. Infection in kidney transplantation. *Contemporary Kidney Transplantation*. 2018: 307–327.
15. Lim MA, Kohli J, Bloom RD. Immunosuppression for kidney transplantation: Where are we now and where are we going? *Transplant Rev (Orlando)*. 2017 Jan; 31 (1): 10–17. doi: 10.1016/j.trre.2016.10.006. Epub 2016 Oct 11. PMID: 28340885.
16. Bauer AC, Franco RF, Manfro RC. Immunosuppression in Kidney Transplantation: State of the Art and Current Protocols. *Curr Pharm Des*. 2020; 26 (28): 3440–3450. doi: 10.2174/1381612826666200521142448. PMID: 32436821.
17. Chandra A, Midtvedt K, Åsberg A, Eide IA. Immunosuppression and Reproductive. Health After Kidney Transplantation. *Transplantation*. 2019 Nov; 103 (11): e325–e333. doi: 10.1097/TP.0000000000002903. PMID: 31397802.
18. Clayton PA, Lim WH, Wong G, Chadban SJ. Relationship between eGFR decline and hard outcomes after kidney transplants. *J Am Soc Nephrol*. 2016; 27 (11): 3440–3446.
19. Ortiz F, Salonsalmi A, Helanterä I. Associations between dialysis modality and adherence to immunosuppression after kidney transplantation-A single-center study. *PLoS One*. 2025 Jan 24; 20 (1): e0317435.
20. Kamal J, Doyle A. Immunosuppression and Kidney Transplantation. *Handb Exp Pharmacol*. 2022; 272: 165–179. doi: 10.1007/164_2021_546. PMID: 34697664.
21. Суслов ДН. Основные принципы иммуносупрессивной терапии после трансплантации почки. *Трансплантология*. 2018; 10 (1): 42–49. Suslov DN. The basic principles of immunosuppressive therapy after kidney transplantation. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2018; 10 (1): 42–49. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2018-10-1-42-49>.
22. Ватазин АВ, Кильдюшевский АВ, Федулкина ВА, Фаенко АП. Механизмы отторжения почечного аллотрансплантата и иммунологическая толерантность. *Нефрология*. 2016; 20 (6): 33–41. Vatazin AV, Kildjushvskiy AV, Fedulkina VA, Faenko AP. Renal allograft rejection mechanisms and immunotolerance. *Nephrology*. 2016; 20 (6): 33–41. (In Russ.).
23. Cheung CY, Tang SCW. Personalized immunosuppression after kidney transplantation. *Nephrology (Carlton)*. 2022; 27 (6): 475–483. doi: 10.1111/nep.14035.
24. Kuppe C, van Roeyen C, Leuchtle K, Kabgani N, Vogt M, Van Zandvoort M et al. Investigations of glucocorticoid action in GN. *J Am Soc Nephrol*. 2017; 28 (5): 1408–1420.
25. Bae S, Garonzik Wang JM, Massie AB, Jackson KR, McAdams-DeMarco MA, Brennan DC et al. Early steroid withdrawal in deceased-donor kidney transplant re-

- ipients with delayed graft function. *J Am Soc Nephrol*. 2020; 31 (1): 175–185.
26. Wojciechowski D, Wiseman A. Long-Term Immunosuppression Management: Opportunities and Uncertainties. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021 Aug; 16 (8): 1264–1271. doi: 10.2215/CJN.15040920. Epub 2021 Apr.
 27. Oxford Handbook of Clinical Immunology and Allergy. Fourth edition / Editor Gavin Spickett. Oxford University Press, 2020. 677 p.
 28. El Hennawy HM, Faifi ASA, El Nazer W, Mahedy A, Kamal A, Al Faifi IS et al. Calcineurin Inhibitors Nephrotoxicity Prevention Strategies With Stress on Belatacept-Based Rescue Immunotherapy: A Review of the Current Evidence. *Transplant Proc*. 2021 Jun; 53 (5): 1532–1540. doi: 10.1016/j.transproceed.2021.03.028. Epub 2021 May 18.
 29. Chapel and Haeney's Essentials of Clinical Immunology. Seventh Edition / Siraj A. Misbah, Gavin P. Spickett, Virgil A.S.H. Dalm. Wiley-Blackwell, John Wiley & Sons Ltd, 2022. 374 p. (P. 158). LCCN 2021061617 (ebook).
 30. Mengel M, Mihatsch M, Halloran PF. Histological characteristics of calcineurin inhibitor toxicity – there is no such thing as specificity. *Am J Transplant*. 2011; 11 (12): 2549–2550.
 31. Gardiner KM, Tett SE, Staatz CE. Is conversion from mycophenolate mofetil to enteric-coated mycophenolate sodium justifiable for gastrointestinal quality of life? *Drugs R D*. 2018; 18 (4): 271–282.
 32. Sommerer C, Suwelack B, Dragun D, Schenker P, Hauser IA, Witzke O et al. An open-label, randomized trial indicates that everolimus with tacrolimus or cyclosporine is comparable to standard immunosuppression in *de novo* kidney transplant patients. *Kidney Int*. 2019; 96 (1): 231–244.
 33. Budde K, Becker T, Arns W, Sommerer C, Reinke P, Eisenberger U et al. Everolimus-based, calcineurin-inhibitor-free regimen in recipients of *de-novo* kidney transplants: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2011; 377 (9768): 837–847.
 34. De Fijter JW, Holdaas H, Øyen O, Sanders JS, Sundar S, Bemelman FJ et al. Early Conversion from calcineurin inhibitor- to everolimus-based therapy following kidney transplantation: results of the randomized ELEVATE Trial. *Am J Transplant*. 2017; 17 (7): 1853–1867.
 35. 3C Study Collaborative Group. Campath, calcineurin inhibitor reduction, and chronic allograft nephropathy (the 3C Study) – results of a randomized controlled clinical trial. *Am J Transplant*. 2018; 18 (6): 1424–1434.
 36. Pascual J, Berger SP, Chadban SJ, Citterio F, Kamar N, Hesselink DA et al. Evidence-based practice: Guidance for using everolimus in combination with low-exposure calcineurin inhibitors as initial immunosuppression in kidney transplant patients. *Transplant Rev (Orlando)*. 2019 Oct; 33 (4): 191–199. doi: 10.1016/j.trre.2019.07.001. Epub 2019 Jul 23. PMID: 31377099.
 37. Yanik EL, Siddiqui K, Engels EA. Sirolimus effects on cancer incidence after kidney transplantation: a meta-analysis. *Cancer Med*. 2015; 4 (9): 1448–1459.
 38. Campbell SB, Walker R, Tai SS, Jiang Q, Russ GR. Randomized controlled trial of sirolimus for renal transplant recipients at high risk for nonmelanoma skin cancer. *Am J Transplant*. 2012; 12 (5): 1146–1156.
 39. Redfield RR, Jordan SC, Busque S, Vincenti F, Woodle ES, Desai N et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamic activity of obinutuzumab, a type 2 anti-CD20 monoclonal antibody for the desensitization of candidates for renal transplant. *Am J Transplant*. 2019; 19 (11): 3035–3045.
 40. Pérez-Sáez MJ, Yu B, Uffing A, Murakami N, Borges TJ, Azzi J et al. Conversion from tacrolimus to belatacept improves renal function in kidney transplant patients with chronic vascular lesions in allograft biopsy. *Clin Kidney J*. 2018; 12 (4): 586–591.
 41. Budde K, Prashar R, Haller H, Rial MC, Kamar N, Agarwal A et al. Conversion from Calcineurin Inhibitor to Belatacept-Based Maintenance Immunosuppression in Renal Transplant Recipients: A Randomized Phase 3b Trial. *J Am Soc Nephrol*. 2021 Dec 1; 32 (12): 3252–3264. doi: 10.1681/ASN.2021050628. Epub 2021 Dec 1.
 42. El Hennawy H, Safar O, Al Faifi AS, El Nazer W, Kamal A, Mahedy A et al. Belatacept rescue therapy of CNI-induced nephrotoxicity, meta-analysis. *Transplant Rev (Orlando)*. 2021 Dec; 35 (4): 100653. doi: 10.1016/j.trre.2021.100653. Epub 2021 Sep 21.
 43. Choi M, Bachmann F, Wu K, Lachmann N, Schmidt D, Brakemeier S et al. Microvascular inflammation is a risk factor in kidney transplant recipients with very late conversion from calcineurin inhibitor-based regimens to belatacept. *BMC Nephrol*. 2020 Aug 20; 21 (1): 354. doi: 10.1186/s12882-020-01992-6. PMID: 32819287; PMCID: PMC7439694.
 44. Ulloa CE, Anglicheau D, Snaoudj R, Scemla A, Martinez F, Timsit MO et al. Conversion From Calcineurin Inhibitors to Belatacept in HLA-sensitized Kidney Transplant Recipients With Low-level Donor-specific Antibodies. *Transplantation*. 2019 Oct; 103 (10): 2150–2156. doi: 10.1097/TP.0000000000002592. PMID: 30720681.
 45. Zhang H, Wang Z, Zhang J, Gui Z, Han Z, Tao J et al. Combined Immunotherapy With Belatacept and BTLA Overexpression Attenuates Acute Rejection Following Kidney Transplantation. *Front Immunol*. 2021 Feb 24; 12: 618737. doi: 10.3389/fimmu.2021.618737.
 46. Tawhari I, Hallak P, Bin S, Yamani F, Safar-Boueri M, Irshad A et al. Early calcineurin-inhibitor to belatacept conversion in steroid-free kidney transplant recipients. *Front Immunol*. 2022 Dec 19; 13: 1096881. doi: 10.3389/fimmu.2022.1096881.
 47. Kervella D, Blancho G. New immunosuppressive agents in transplantation. *Presse Med*. 2022 Dec; 51 (4): 104142. doi: 10.1016/j.lpm.2022.104142. Epub 2022 Oct 15. PMID: 36252821.
 48. Uro-Coste C, Atenza A, Heng AE, Rouzaire PO, Garrouste C. Abatacept Rescue Therapy in Kidney Transplant Recipients: A Case Series of Five Patients. *Transpl Int*. 2022 Aug 12; 35: 10681. doi: 10.3389/ti.2022.10681.
 49. Badell IR, Karadkhele GM, Vasanth P, Farris AB 3rd, Robertson JM, Larsen CP. Abatacept as rescue immuno-

- suppression after calcineurin inhibitor treatment failure in renal transplantation. *Am J Transplant*. 2019 Aug; 19 (8): 2342–2349. doi: 10.1111/ajt.15319. Epub 2019 Mar 12. PMID: 30768841.
50. Bertrand D, Brunel M, Lebourg L, Scemla A, Lemoine M, Amrouche L et al. Conversion From Intravenous In-Hospital Belatacept Injection to Subcutaneous Abatacept Injection in Kidney Transplant Recipients During the First COVID-19 Stay-at-Home Order in France. *Transpl Int*. 2023 Jul 24; 36: 11328. doi: 10.3389/ti.2023.11328.
 51. Kazory A, Ducloux D. Renal transplantation and polyomavirus infection: recent clinical facts and controversies. *Transpl Infect Dis*. 2003; 5 (2): 65–71.
 52. Cohen-Bucay A, Ramirez-Andrade SE, Gordon CE, Francis JM, Chitalia VC. Advances in BK virus complications in organ transplantation and beyond. *Kidney Med*. 2020; 2 (6): 771–786.
 53. Hirsch HH, Randhawa PS; AST Infectious diseases Community of Practice. BK polyomavirus in solid organ transplantation-guidelines from the American Society of Transplantation infectious diseases Community of Practice. *Clin Transpl*. 2019; 33 (9): e13528.
 54. Spasovski G, Trajceska L, Rambabova-Bushljetik I. Pharmacotherapeutic options for the prevention of kidney transplant rejection: the evidence to date. *Expert Opin Pharmacother*. 2022 Aug; 23 (12): 1397–1412. doi: 10.1080/14656566.2022.2102418. Epub 2022 Jul 19. PMID: 35835450.
 55. Lehner LJ, Staack O, Halleck F, Liefeldt L, Bamouli J, Budde K. Need for optimized immunosuppression in elderly kidney transplant recipients. *Transplant Rev (Orlando)*. 2015 Oct; 29 (4): 237–239. doi: 10.1016/j.tre.2015.08.001. Epub 2015 Aug 15. PMID: 26411381.
 56. Федулкина ВА, Ватазин АВ, Кильдюшевский АВ, Зилькарнаев АВ, Губина ДВ. Рациональная поддерживающая иммуносупрессивная терапия для реципиентов почечного трансплантата пожилого возраста. Обзор литературы. *Нефрология*. 2022; 26 (2): 25–33. Fedulkina VA, Vatazin AV, Kildyushevskiy AV, Zulkarnayev AV, Gubina DV. Rational maintenance immunosuppression for elderly renal transplant recipients. The literature review. *Nephrology*. 2022; 26 (2): 25–33. (In Russ.). <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2022-26-2-25-33>.
 57. He L, Wang B, Wang X, Liu Y, Song X, Zhang Y et al. Uncover diagnostic immunity/hypoxia/ferroptosis/epithelial mesenchymal transformation-related CCR5, CD86, CD8A, ITGAM, and PTPRC in kidney transplantation patients with allograft rejection. *Ren Fail*. 2022 Dec; 44 (1): 1850–1865. doi: 10.1080/0886022X.2022.2141648. PMID: 36330810; PMCID: PMC9639483.

Статья поступила в редакцию 13.03.2024 г.
The article was submitted to the journal on 13.03.2024