

## ПОЗДНЯЯ ДИСФУНКЦИЯ ТРАНСПЛАНТИРОВАННОЙ ПОЧКИ: ПРИЧИНЫ, МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА, ПОДХОДЫ К ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ

*Столяревич Е.С., Томилина Н.А.*

ФГУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития РФ, Москва

В статье приводятся морфологические характеристики основных причин поздней дисфункции трансплантированной почки, таких как острое и хроническое отторжение, нефротоксичность ингибиторов кальцинейрина и неспецифический фиброз интерстиция и атрофия канальцев, а также рассматриваются возможные подходы к их профилактике и лечению путем модуляции иммуносупрессивной терапии (ИСТ). В частности, анализируются литературные данные об эффективности конверсии с циклоспорина на такролимус при остром позднем отторжении, а также перехода на ИСТ на базе ингибиторов пролиферативного сигнала (сиролимус, эверолимус) при нефротоксичности, индуцированной ингибиторами кальцинейрина.

*Ключевые слова:* трансплантация почки, поздняя дисфункция трансплантата, иммуносупрессивная терапия

## LATE DYSFUNCTION OF THE GRAFTED KIDNEY: CAUSES, MORPHOLOGICAL STRUCTURE, PROPHYLAXIS AND TREATMENT

*Stolyarevich E.S., Tomilina N.A.*

Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow

The most important causes of late renal graft dysfunction (late acute rejection, chronic rejection, chronic nephrotoxicity induced by calcineurin inhibitors (CNI) and nonspecific nephrosclerosis), their morphological characteristics and the current approaches to their treatment are considered. One of the ways to influence the prevention and the course of late acute rejection which is under discussion in literature is the conversion from cyclosporine A to tacrolimus. The switch from standart to low dosage cyclosporine in combination with proliferative signal inhibitors (sirolimus, everolimus) is considered as a way to prevent the progression of nephrosclerosis due to CNI-nephrotoxicity. In cases where the main cause of the late kidney graft dysfunction is nonspecific nephrosclerosis the treatment with ACE-inhibitors and optimization with CNI-dosage may be recommended.

*Key words:* kidney transplantation, late graft dysfunction, immunosupression

Несмотря на успехи, достигнутые в трансплантологии за последние годы, отдаленные результаты пересадки почки за последнее десятилетие улучшились лишь незначительно. Одной из основных причин отдаленных потерь трансплантированной почки является хроническая трансплантационная нефропатия (ХТН), под которой понимают нефросклероз, клинически проявляющийся неуклонным снижением функции трансплантата с исходом в терми-

нальную хроническую почечную недостаточность. Первоначально этот термин был предложен как морфологическое понятие, объединяющее различную патологию трансплантата, основным проявлением которой является нефросклероз, в развитии которого принимают участие как антиген-зависимые, так и неспецифические факторы [48]. В дальнейшем, по мере распространения этого термина в клинической трансплантологии под ним все чаще

*Статья поступила в редакцию 15.06.09 г.*

**Контакты:** Томилина Наталья Аркадьевна, зав. отделением нефрологических проблем трансплантации почки, д. м. н., профессор. **Тел.** 8-499-196-19-51, **e-mail:** natomilina@yandex.ru.

стали понимать стойкую, медленно прогрессирующую дисфункцию трансплантата без уточнения ее морфологической картины. Тем не менее морфологическая верификация диагноза в таких случаях является единственной возможностью провести дифференциальную диагностику между целым рядом различных патологий, имеющих сходные клинические проявления, но принципиально различных по своей природе и требующих различных, зачастую противоположных, подходов к ведению пациентов. Таким образом, на сегодняшний день пункционная биопсия является «золотым стандартом» диагностики патологии трансплантированной почки, и проведение ее необходимо во всех случаях развития поздней дисфункции трансплантата для уточнения ее природы и определения подходов к лечению. Представления о критериях морфологической диагностики причин дисфункции трансплантированной почки в значительной степени изменялись по мере углубления знаний о механизмах иммунного ответа и репарации ткани почки в ответ на повреждение как иммунного, так и неиммунного характера. Эта эволюция нашла отражение в изменениях классификации патологии почечного трансплантата. На сегодняшний день наиболее широко используется классификация патологии почечного трансплантата: одна из них была принята в городе Banff в 1993 г. и в дальнейшем пересмотрена в 1997, 2002 и 2005 гг. [40, 41, 48, 49]. В основу этой классификации была положена полуколичественная оценка отдельных элементов повреждения почечной ткани (таких как интерстициальная инфильтрация, тубулит, интимальный артериит и др.), на основании которой были сформулированы критерии острого отторжения и выделены различные его варианты. В отношении поздней дисфункции трансплантата в Banff-классификации были предложены критерии хронического отторжения, позволяющие выделять нефросклероз, развившийся вследствие специфических иммунных механизмов от нефросклероза другой этиологии. При этом в последнем варианте Banff-классификации, принятой в 2005 г., авторы предлагают отказаться от термина хронической трансплантационной нефропатии, вместо которого выделяют несколько возможных причин развития нефросклероза в трансплантате, не связанных с действием антигензависимых факторов. Лишь в случае, когда, несмотря на использование всех возможностей морфологического и иммуногистохимического исследования, невозможно определить причину развития склеротических изменений, допустимо использование термина «неспецифический тубуло-интерстициальный склероз и атрофия канальцев» [49]. Другая широко распространенная на сегодняшний день классификация, предложенная R. Colvin и одобренная National Institutes of Health

(NIH) и Cooperative Clinical Trial in Transplantation (CCTT) [10, 11], в целом использует те же критерии острого отторжения, что и Banff-классификация, однако имеются некоторые различия в структуре патологии позднего посттрансплантационного периода. В частности, в ней учитывается возвратная и *de novo* гломерулярная патология, состояния, связанные с продукцией антител к антигенам, не связанным с МНС, и целый ряд других осложнений.

Таким образом, на сегодняшний день в морфологической структуре дисфункции трансплантированной почки выделяют 3 основные группы:

- 1) патология, связанная с отторжением, к которой относится острое и хроническое отторжение трансплантата;
- 2) патология, не связанная с отторжением;
- 3) возвратная и *de novo* патология.

При этом практически все вышеперечисленные варианты патологии трансплантата могут наблюдаться в поздние сроки после АТП и проявляться стойкой, прогрессирующей дисфункцией трансплантата.

## ОСТРОЕ ОТТОРЖЕНИЕ

Под отторжением трансплантата понимают патологический процесс, который возникает в донорском органе вследствие специфического ответа иммунной системы реципиента на трансплантационные антигены донора и проявляется острым падением функции пересаженной почки [1–3, 11, 16]. При этом возможна активация как клеточного, так и гуморального звена иммунного ответа. В зависимости от преобладания одного из этих механизмов выделяют два основных варианта острого отторжения трансплантата: клеточно-опосредованное и гуморальное.

В основе клеточно-опосредованного (или клеточного) отторжения лежит инфильтрация тканей почки активированными Т-лимфоцитами, с повреждением различных компонентов почечной паренхимы (интерстиций, канальцы, стенка сосудов, клубочки), которые могут быть вовлечены в процесс по отдельности, либо в различных комбинациях. Наиболее часто острое клеточное отторжение протекает с картиной острого тубуло-интерстициального нефрита и повреждением стенки канальцев (тубулоинтерстициальный вариант по CCTT-классификации или Banff 1). По данным различных авторов, такой вариант поражения встречается в 45–70% всех случаев [11]. При этом отмечается диффузная или очаговая интерстициальная инфильтрация и отек интерстиция. Тяжесть поражения оценивается по выраженности тубулита, то есть по количеству лимфоцитов в поперечном срезе канальцев при светооптическом исследовании биоптата. Если их менее 4, то можно

говорить лишь о пограничных изменениях или подозрении на острое отторжение. В зависимости от числа лимфоцитов, инфильтрирующих клеточную стенку, в Banff-классификации выделяются подтипы 1a (тубулит 4–10 лимфоцитов на срез канальца) и 1b (тубулит >10 лимфоцитов на срез канальца).

Более тяжелым вариантом клеточного отторжения является сосудистое клеточное отторжение (тип 2 по Banff-классификации), характерным признаком которого считается интимальный артериит или инфильтрация лимфоцитами интимы артерий. Если это приводит к сужению просвета сосуда менее чем на 25%, то говорят о подтипе 2a, при сужении сосуда более чем на 25% диагностируется подтип 2b по Banff-классификации. В наиболее тяжелых случаях в процесс вовлекается вся сосудистая стенка, то есть имеет место трансмуральный артериит, часто сопровождающийся явлениями фибриноидного некроза (Banff 3), однако такое поражение сосудистой стенки значительно более характерно для гуморального отторжения.

В основе развития гуморального отторжения лежит взаимодействие антидонорских антител с антигенами, расположенными на поверхности эндотелиальных клеток с активацией системы комплемента и привлечением в очаг повреждения нейтрофилов. Тяжелое повреждение эндотелиальных клеток в результате активации системы комплемента приводит к развитию некроза сосудистой стенки и тромбоза. Другим следствием активации системы комплемента по классическому пути является образование C4d-фрагмента системы комплемента, который не имеет собственной функциональной активности, но благодаря ковалентному связыванию с тканями почки является надежным маркером активации гуморального звена иммунитета и может быть использован для диагностики гуморального отторжения. При этом выявление свечения C4d на перитубулярных капиллярах, выявляемое при иммунофлюоресцентном исследовании, тесно коррелирует с появлением антидонорских антител в сыворотке пациента [29]. Таким образом, острое гуморальное отторжение может быть диагностировано и считается достоверным при наличии трех критериев: фиксация C4d на перитубулярных капиллярах, признаки повреждения почечной ткани и появление циркулирующих антидонорских антител [40].

При наличии лишь 2 из перечисленных критериев диагноз считается вероятным, но не достоверным.

В зависимости от характера повреждения ткани почки выделяют 3 типа острого гуморального отторжения, отражающие как стадию процесса, так и тяжесть поражения.

1-й тип характеризуется картиной острого канальцевого некроза и в отсутствие иммунофлюорес-

ценции на C4d-компонент комплемента неотличимо от ишемического-реперфузионного повреждения канальцев.

2-й тип проявляется задержкой мононуклеаров и нейтрофилов в капиллярах клубочков (гломерулит) или перитубулярных капиллярах (капиллярит).

3-й тип характеризуется фибриноидным некрозом стенок артерий с нарушением их структуры и явлениями тромбоза.

Несмотря на то что свечение C4d на перитубулярных капиллярах выявляется от 25 до 50% случаев острого отторжения [43], так называемое «чистое» гуморальное отторжение является достаточно редкой патологией. Как правило, речь идет о смешанном варианте отторжения, имеющем черты как клеточного, так и гуморального процесса. При этом даже если в морфологической картине преобладают признаки клеточного отторжения, то прогноз определяется прежде всего наличием гуморального компонента. Так, по данным различных авторов, потери трансплантата при клеточном варианте отторжения не превышают 4–7%, тогда как при наличии гуморального компонента (C4d+) этот показатель возрастает до 30–50% [18, 29].

## ХРОНИЧЕСКОЕ ОТТОРЖЕНИЕ ТРАНСПЛАНТАТА

В отличие от острого отторжения этот процесс характеризуется персистирующей, вялотекущей иммунной реакцией с вовлечением клеточных и/или гуморальных механизмов, ведущих к постепенному развитию и прогрессированию нефросклероза.

Основной мишенью при развитии ХОТ являются эндотелиальные клетки, в связи с этим наиболее характерными морфологическими его проявлениями являются изменения со стороны капилляров клубочка, интимы сосудов (артерий) и перитубулярных капилляров.

Одним из характерных морфологических признаков ХОТ является хроническая трансплантационная гломерулопатия (ХТГ), под которой подразумевают диффузное удвоение контура капиллярных петель клубочка [15, 30]. В ряде случаев оно может сопровождаться расширением мезангия и пролиферацией мезангиоцитов с формированием дольчатой структуры клубочка. Более чем в половине всех случаев морфологическая картина ХТГ сопровождается диффузным свечением C4d на перитубулярных капиллярах (по различным данным – от 49 до 66%), что свидетельствует о роли гуморального звена иммунитета в развитии этого процесса.

Другим характерным морфологическим проявлением ХОТ являются изменения артерий, описанные как хроническая трансплантационная артериопатия. Под этим термином понимают ха-

рактерное концентрическое утолщение интимы артерий, ведущее к значительному сужению просвета сосудов.

Изменения, касающиеся интерстиция и канальцев при ХОТ, являются характерными, но неспецифичными, и включают фиброз интерстиция и атрофию канальцев – так же, как при нефросклерозе другой этиологии.

Особое значение у пациентов с ХОТ, так же как и в случаях острого отторжения, имеют данные иммунофлюоресценции, в зависимости от которых выделяют хроническое активное (C4d+) и неактивное (C4d-) отторжение, что, в свою очередь, во многом определяет тактику ведения пациентов при данной патологии. Другим проявлением активности процесса считается сочетание признаков острого и хронического отторжения (активное клеточно-опосредованное хроническое отторжение трансплантата по классификации ССТТ) независимо от свечения C4d. В этом случае терапевтическая тактика определяется тяжестью острого отторжения.

Патология трансплантата, вызванная действием причин, не связанных с отторжением, включает в себя целый ряд патологических процессов, исходом которых является нефросклероз. В Banff-классификации 1993 и 1997 гг. эти варианты поражения трансплантата объединялись под термином «хроническая трансплантационная нефропатия». Однако в последнем варианте Banff-классификации, принятой в 2005 г., авторы предлагают отказаться от этого термина и выделять в качестве возможных причин развития нефросклероза в данной ситуации следующие нозологические формы: гипертонический нефроангиосклероз, вирусное поражение трансплантата, хронический пиелонефрит, обструктивная нефропатия. Лишь в случаях, когда невозможно определить причину развития склеротических изменений, допустимо использование термина «неспецифический тубуло-интерстициальный склероз и атрофия канальцев» [49].

Основным критерием тяжести поражения трансплантата во всех вышеперечисленных случаях является выраженность фиброза интерстиция и атрофии канальцев, что отражает как тяжесть, так и давность патологического процесса, независимо от его природы. В соответствии с Banff-классификацией распространенность интерстициальных изменений при нефросклерозе любой этиологии оценивается полуколичественно в зависимости от площади почечной паренхимы, занимаемой участками фиброза интерстиция (CI) и атрофии канальцев (CT), и расценивается как минимальные (CI – 6–25% и CT ≤ 25%); умеренные (CI – 26–50% и CT – 26–50%) либо выраженные (CI >50% и CT > 50%).

## НЕФРОТОКСИЧНОСТЬ ИНГИБИТОРОВ КАЛЬЦИНЕЙРИНА (CNI-ТОКСИЧНОСТЬ)

Среди всех причин дисфункции ПАТ, не связанных с действием иммунных факторов, нефротоксичность ингибиторов кальцинейрина является наиболее часто встречающейся патологией у пациентов, получающих ИСТ на основе циклоспорина или такролимуса.

В зависимости от сроков и механизмов развития выделяют 3 варианта нефротоксичности CNI.

Острая нефротоксичность – развивается преимущественно в ранние сроки после АТП у пациентов, получающих высокие дозы и имеющих высокую концентрацию CNI в крови. Изменения канальцевого эпителия характеризуются образованием мелких мономорфных вакуолей в цитоплазме тубулоцитов (изометрическая вакуолизация), возможно также образование микрокальцификатов в стенке канальцев. Поражение артериол проявляется вакуолизацией, а затем и некрозом отдельных миоцитов, возможно также набухание эндотелиальных клеток. Как правило, эти изменения оказываются полностью обратимыми и регрессируют после коррекции дозы препарата [11].

Хроническая нефротоксичность – может развиваться в исходе острой нефротоксичности при сохраняющихся высоких концентрациях CNI, однако чаще хроническая нефротоксичность определяется у пациентов без эпизодов острой нефротоксичности в анамнезе и имеющих концентрацию этих препаратов в пределах «терапевтического окна». При этом вероятность ее развития определяется прежде всего длительностью приема ингибиторов кальцинейрина. Так, по данным Nankivell, полученным при анализе результатов протокольных биопсий, признаки хронической нефротоксичности CNI в той или иной степени имеются у всех пациентов, получающих эти препараты, через 10 лет после АТП [35]. Основным морфологическим проявлением хронической нефротоксичности является CNI-ассоциированная артериолопатия, характеризующаяся нодулярными (на месте некротизированных миоцитов) либо трансмуральными (по мере прогрессирования процесса) гиалиновыми депозитами на периферии стенки артериол, в сочетании с вторичными изменениями той или иной выраженности (интерстициальный фиброз, атрофия канальцев, глобальный или сегментарный гломерулосклероз). Тяжесть артериолопатии оценивается полуколичественно по выраженности и распространенности артериологалиноза [11, 47].

Тромботическая микроангиопатия – вариант нефротоксичности CNI с преимущественным поражением эндотелия, ведущим к характерному поражению клубочков и артериол, сходному с таковым при гемолитико-уремическом синдроме. В острую фазу

основным проявлением ТМА является образование фибриновых тромбов. Помимо этого в клубочках часто отмечаются явления ишемии, просвет капиллярных петель сужен из-за выраженного набухания эндотелиальных клеток. В других клубочках может, напротив, наблюдаться паретическое расширение капиллярных петель, содержащих эритроцитарные и фибриновые тромбы. Могут также наблюдаться явления мезангиолиза. Для артериол и мелких артерий характерно расширение субэндотелиального пространства, набухание эндотелиальных клеток, фрагменты эритроцитов в субэндотелиальной области, а также явления тромбоза и фибриноидного некроза стенок. Наиболее характерным для циклоспорин-ассоциированной ТМА, как и для нефротоксичности СNI в целом, считается поражение приносящих артериол. В дальнейшем по мере репарации поврежденных эндотелиальных клеток и реканализации тромбов в клубочках отмечаются явления коллапса (утолщение и сморщивание капиллярных стенок), формируются двухконтурные базальные мембраны. Сосудистые изменения включают в себя миоинтимальную пролиферацию по типу «луковой шелухи», склероз интимы, артериологиалиноз. Наряду с этим прогрессируют и неспецифические признаки формирующегося нефросклероза: сегментарный и глобальный гломерулосклероз (преимущественно по ишемическому типу), фиброз интерстиция и атрофия канальцев.

## ВИРУСНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ТРАНСПЛАНТАТА

Наиболее часто поражение трансплантата, ведущее к развитию нефросклероза, отмечается при полиомавирусной и цитомегаловирусной инфекции.

В основе развития полиомавирусной нефропатии лежит поражение вирусом эпителия канальцев и инициированная им клеточная воспалительная реакция, напоминающая картину интерстициального нефрита. Уже на ранних стадиях этого процесса можно обнаружить характерные вирусные включения. Чаще всего они выглядят как гиперхромные базофильные внутриядерные включения. Эти изменения, как правило, сочетаются с отеком интерстиция, инфильтрацией его лимфоцитами и плазматическими клетками, а также явлениями тубулита. Повреждение канальцев проявляется некрозом отдельных тубулоцитов, слущиванием их в просвет канальцев и оголением тубулярной базальной мембраны. В дальнейшем, по мере прогрессирования процесса активная воспалительная реакция сменяется развитием нефросклероза [12].

При цитомегаловирусной инфекции поражение РАТ определяется в 25–30% всех случаев клинически манифестного заболевания (ЦМВ-болезни) [11]. При этом наиболее часто патологические измене-

ния затрагивают клетки эпителия канальцев либо эндотелиоциты. Для цитомегаловирусной инфекции характерно выявление как внутриядерных, так и цитоплазматических изменений. В пораженных клетках определяется кариомегалия с центральными внутриядерными включениями, окруженными ободком по типу «совиного глаза». Как правило, подобные изменения сочетаются с очаговой инфильтрацией интерстиция мононуклеарами, впоследствии сменяющейся формированием неспецифического фиброза интерстиция и атрофии канальцев.

## ОБСТРУКТИВНАЯ НЕФРОПАТИЯ

Морфологическая картина при обструктивной нефропатии представляет собой интерстициальный фиброз в сочетании с атрофией канальцев. Канальцы дилатированы, просвет их заполнен белковыми цилиндрами, содержащими белок Тамма–Хорсфалла. Характерной особенностью являются разрывы тубулярной базальной мембраны с выходом белка Тамма–Хорсфалла в интерстиций. Поражения клубочков вторичны и проявляются большим количеством атубулярных клубочков с перигломерулярным фиброзом и утолщением капсулы Боумена.

## ПИЕЛОНЕФРИТ ТРАНСПЛАНТАТА

Хронический пиелонефрит трансплантата характеризуется формированием крупноочагового склероза интерстиция и атрофии канальцев по типу «щитовидной почки». Инфильтрация интерстиция нейтрофилами и явления тубулита могут присутствовать в той или иной степени в зависимости от активности процесса. Изменения в клубочках развиваются вторично по отношению к изменениям в тубуло-интерстициальном пространстве и характеризуются утолщением капсулы Боумена, явлениями ишемии капиллярных петель и тотальным либо сегментарным гломерулосклерозом различной степени выраженности. Часто эти изменения развиваются у пациентов с обструктивной нефропатией, везикоуретральным рефлюксом или возвратом почечнокаменной болезни в трансплантате.

## ВОЗВРАТНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Возвратная патология диагностируется при развитии в трансплантате морфологической картины, сходной с таковой в собственных почках. Существует широкий спектр патологий, как гломерулонефритов, так и метаболических заболеваний, способных рецидивировать в трансплантате, однако вероятность рецидива и его влияние на прогноз операции в значительной степени различаются [17, 42].

Наиболее часто встречающейся возвратной патологией в структуре причин поздней дисфункции трансплантата является IgA-нефропатия, будучи одной из наиболее частых причин развития тХПН в собственных почках и при этом характеризующейся высокой склонностью к рецидивированию после АТП. Вторым по частоте встречаемости из возвратных гломерулонефритов считается фокальный сегментарный гломерулосклероз (ФСГС). Несколько реже рецидивируют мембранопрлиферативный гломерулонефрит и мембранозная нефропатия. Причем эти гломерулонефриты могут развиваться в трансплантате не только как возвратная, но и как *de novo* патология. Вероятность рецидива тромботической микроангиопатии зависит прежде всего от типа ТМА в собственных почках и колеблется в диапазоне от 0–2% при классическом Д+ ГУС до почти 100% при семейных формах ТТП и атипичного ГУС в большинстве случаев, связанных с дефицитом циркулирующих факторов, таких как протеаза ADAMTS 13 (при ТТП) или фактор Н (при атипичном ГУС). Редкими вариантами возвратной патологии считается развитие волчаночного нефрита, анти-ГБМ нефрита и ANCA-ассоциированного васкулита.

Наиболее частой возвратной патологией, связанной с метаболическими нарушениями, является диабетическая нефропатия. Вероятность ее выявления напрямую зависит от времени, прошедшего с момента операции.

Первичная гипероксалурия, будучи редкой причиной развития ХПН в собственных почках, редко является и причиной дисфункции трансплантационной почки, однако при этом заболевании отмечается крайне высокая частота рецидива с последующей быстрой потерей функции трансплантата, достигающей 92% [11].

Во всех случаях развития возвратной патологии в трансплантате морфологическая картина характеризуется теми же особенностями, что и при соответствующем заболевании в нативных почках. При этом решающее значение для постановки диагноза имеют данные иммунофлюоресценции и электронной микроскопии. В дальнейшем по мере прогрессирования процесса морфологическая картина приобретает все более неспецифические черты нефросклероза.

## **ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ПОЗДНЕЙ ДИСФУНКЦИЕЙ ТРАНСПЛАНТАТА**

Таким образом, причиной дисфункции трансплантационной почки может быть широкий спектр патологий, отличающихся по своей природе, и лишь

проведение пункционной биопсии трансплантата позволяет в большинстве случаев определить характер, выраженность и давность изменений, что необходимо для определения оптимальной тактики ведения больного в каждом конкретном случае.

По данным различных авторов, проведение биопсии изменяет представление о диагнозе в 30–42% и требует коррекции проводимой ИСТ в 38–83% случаев [11]. По нашим собственным данным, полученным при анализе результатов биопсии пациентов с дисфункцией трансплантата в поздние сроки после АТП, изменение базовой ИСТ и перевод пациентов на принципиально другие классы препаратов были предприняты в 48%. Наиболее часто причиной конверсии было выявление острого либо активного хронического отторжения или нефротоксичности ингибиторов кальцинейрина.

По общему представлению, при остром и активном хроническом отторжении трансплантата в поздние сроки после АТП терапевтические мероприятия, направленные на купирование активного аллоиммунного ответа (пульсы метилпреднизолона, антилимфоцитарные антитела, сеансы плазмафереза), как правило, не приводят к полному восстановлению функции трансплантата, что отрицательно сказывается и на его отдаленной судьбе. 10-летняя выживаемость трансплантатов у пациентов с поздними кризами отторжения составляет 28–45%, тогда как после раннего острого отторжения этот показатель составляет 80–86% [23, 46].

На сегодняшний день имеются убедительные данные, свидетельствующие о том, что такролимус эффективнее ЦиА предупреждает острое отторжение как в ранние, так и в поздние сроки после трансплантации почки [27, 38, 50]. Эти данные явились предпосылкой для разработки тактики конверсии с циклоспорина на такролимус в случаях уже развившегося позднего острого отторжения, независимо от морфологической картины последнего [6, 7, 23, 24]. Результаты такой конверсии, однако, противоречивы при тяжелых вариантах отторжения (гуморальное, смешанное клеточно-гуморальное отторжение, сосудистый тип клеточного отторжения) [5, 6, 28].

Показанием к конверсии можно считать и активное хроническое отторжение, которое диагностируется по характерной морфологической картине ХОТ в сочетании со свечением С4d на перитубулярных капиллярах либо с признаками острого отторжения. Однако в этих случаях эффективность конверсии во многом определяется выраженностью сопутствующего нефросклероза, присутствие которого делает почку более чувствительной к нефротоксическому действию ингибиторов кальцинейрина и лимитирует использование такролимуса в эффективной дозе.

С осторожностью следует назначать такролимус и пациентам с вирусным гепатитом из-за опаснос-

ти его активации. Различия в действии циклоспорина и такролимуса на процесс репликации вируса гепатита С были продемонстрированы *in vitro* [13]. Имеются также отдельные данные клинических наблюдений, свидетельствующие об активации гепатита С у пациентов, получающих такролимус [36].

У пациентов с сахарным диабетом решение о назначении такролимуса при остром отторжении должно приниматься индивидуально в каждом случае, так как, с одной стороны, такролимус обладает большим диабетогенным действием по сравнению с циклоспорином, с другой стороны, его использование позволяет снизить суммарную дозу кортикостероидов, также способствующих декомпенсации сахарного диабета.

Нефротоксичность ингибиторов кальцинейрина (CNI) является второй наиболее частой причиной изменения ИСТ, направленного на снижение дозы этих препаратов вплоть до полной их отмены. Подобная тактика позволяет добиться улучшения функции трансплантата у значительного числа пациентов. Так, по данным McKane, после снижения дозы/концентрации CNI на 50% и добавления микофенолатов значительное улучшение функции ПАТ наблюдалось в 52% случаев [31]. Однако, с другой стороны, подобная тактика приводит к снижению общей эффективности ИСТ, что может увеличить вероятность острого отторжения у этих пациентов. В то же время переход на ИСТ на базе ингибиторов пролиферативного сигнала (сиролимус или эверолимус) позволяет значительно снизить дозу CNI либо полностью отказаться от их применения, сохраняя при этом высокую эффективность иммуносупрессии. Хотя многие авторы признают эту тактику наиболее перспективной в случаях выявления нефротоксичности CNI, исследования, позволяющие оценить отдаленные результаты такой конверсии, пока еще немногочисленны.

Сиролимус (рапамидин) и эверолимус (сертикан), имея сходную химическую структуру, различаются длительностью периода полувыведения (60 часов для рапамидина против 28 часов для сертикана). Соответственно, применение эверолимуса обеспечивает более быстрое достижение равновесной концентрации и более стабильную фармакокинетику.

При применении ингибиторов пролиферативного сигнала следует иметь в виду синергизм их действия с CNI, что требует обязательного снижения дозы последних во избежание их нефротоксичного эффекта. При этом последний проявляется слабее при использовании эверолимуса, что позволяет использовать его в комбинации с низкими дозами CNI, тогда как сиरोлимус чаще используют в качестве монотерапии [9].

Литературные данные о преимуществах и недостатках того или иного варианта конверсии на ИПС

неоднозначны. С одной стороны, использование ИПС без ингибиторов кальцинейрина (2-компонентная ИСТ, включающая сиरोлимус + КС) может приводить к ослаблению иммуносупрессивной эффективности и возрастанию частоты острого отторжения. С другой стороны, применяемая в таких случаях комбинация ИПС с микофенолатами потенцирует побочные эффекты и повышает вероятность осложнений терапии, в частности со стороны системы крови (лейкопения, анемия, панцитопения) и ЖКТ (диарея) [4, 26, 51].

Режимы ИСТ с сохранением ингибиторов кальцинейрина в низкой дозе (целевая концентрация циклоспорина C0 – 30–50 нг/мл, C2 – 250–350 нг/мл) в сочетании с эверолимусом (C0 – 3–8 нг/мл) в сравнении с полным отказом от CNI более надежно предупреждают развитие острого отторжения, не вызывая при этом тяжелых побочных эффектов [39, 40]. Однако в случаях далеко зашедшего склероза, занимающего более 50% почечной паренхимы, даже значительное снижение дозы CNI не позволяет предупредить дальнейшее прогрессирование нефросклероза.

В этой связи особенно перспективными представляются подходы, направленные не столько на лечение клинически и морфологически манифестной CNI-нефротоксичности, сколько на предупреждение ее развития. По данным крупных исследований, в тех случаях, когда конверсия на терапию эверолимусом в сочетании с низкими дозами CNI была выполнена на ранних стадиях нефропатии (до развития выраженных склеротических изменений и дисфункции трансплантата), подобная тактика позволяет предупредить развитие CNI-нефротоксичности и прогрессирование нефросклероза [19]. Изучаются также возможность применения эверолимуса в сочетании с препаратами микофеноловой кислоты и полным отказом от CNI [14, 44, 45].

Хотя использование эверолимуса в комбинации с низкой дозой циклоспорина обеспечивает достаточную иммуносупрессивную эффективность у пациентов с дисфункцией трансплантата, вызванной нефротоксичностью CNI, тем не менее переход на такой режим ИСТ должен применяться с осторожностью при сопутствующих нефротоксичности признаках острого отторжения, даже если речь идет лишь о пограничных изменениях.

Иммуносупрессия при нефросклерозе, вызванном действием неспецифических причин, весьма различается в различных центрах. Чаще всего в таких случаях предпочитают продолжение ИСТ на базе циклоспорина в сочетании с препаратами микофеноловой кислоты. При этом доза циклоспорина поддерживается на нижней границе терапевтического окна, а для торможения прогрессирования нефропатии целесообразно назначение ингибиторов

АПФ либо блокаторов рецепторов ангиотензина. С другой стороны, имеются данные о меньшем профиброгенном действии такролимуса по сравнению с циклоспорином [5, 8, 20, 21, 32, 33]. Наконец, учитывая большую чувствительность почки с признаками нефросклероза к нефротоксическому действию ингибиторов кальцинейрина, а также принимая во внимание большое значение этого механизма в формировании нефросклероза в трансплантате в целом, при неспецифическом нефросклерозе оправданным также является назначение ИСТ на основе эверолимуса [19, 25, 34]. Особенно эффективной такая тактика оказалась при ранней конверсии (в сроки 3–4 мес. после АТП) с целью профилактики хронической трансплантационной нефропатии.

В отношении возвратной и *de novo* патологии общепризнанных методов терапии не существует. В большинстве случаев базовая ИСТ не изменяется.

Таким образом, при своевременной морфологической верификации причины дисфункции трансплантированной почки изменение режима ИСТ, ставшее возможным благодаря появлению новых классов иммуносупрессантов, в совокупности с уже существующими подходами существенно расширяет возможности как профилактики, так и лечения поздней патологии трансплантата, что позволяет улучшить отдаленные результаты трансплантации почки.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шумаков В.И., Левицкий Э.Р., Порядин Н.Ф. Синдром отторжения при трансплантации почки. М.: Медицина, 1982. С. 106–107.
2. Шумаков В.И., Мойсюк Я.Г., Томилина Н.А. и др. Трансплантация почки // Трансплантология / Под ред. Шумакова В.И. М.: Медицина, 1995. С. 194–196.
3. Томилина Н.А. Нефропатия отторжения (диагностика, клинические варианты течения, антикоагулянтно-антиагрегантная терапия) // Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 1988. С. 38.
4. Abramowicz D., Hadaya K., Hassan M. et al. Conversion to sirolimus for chronic renal allograft dysfunction: risk factor for graft loss and severe side effects NDT (2008). Vol. 23. P. 3727–3729.
5. Baboolal K., Jones G.A., Janezik A. et al. Molecular and structural consequences of early renal allograft injury Kidney int. 2002. Vol. 61. P. 686–696.
6. Blume C., Hollenbeck M., Ivens K. et al. Conversion From Cyclosporine to Tacrolimus Prevents Transplant Function Loss due to Acute Steroid-Resistant or Chronic Rejection in Renal Allograft Recipients // Transplantation Proceedings. 2001. 33. P. 3161–3163.
7. Briggs D., Dudley C., Pattison J. et al. Effects of immediate switch from cyclosporine microemulsion to tacrolimus at first acute rejection in renal allograft recipients // Transplantation. 2003. Vol. 75. № 12. P. 2058–2063.
8. Cantarovich D., Renou M., Megnigbeto A. Switching from Cyclosporine to Tacrolimus in Patients with Chronic Transplant Dysfunction or Cyclosporine-Induced Adverse Events // Transplantation. 2005. Vol. 79. P. 72–78.
9. Chapman J., O'Connell P., Nankivell B. Chronic renal allograft dysfunction // J. Am. Soc. Nephrol. 2005. Vol. 16. P. 3015–3026.
10. Colvin R.B., Cohen A.H., Saiontz H. et al. Evaluation of pathologic criteria for acute renal allograft rejection: reproducibility, sensitivity, and clinical correlation // J. of the American Society of Nephrology. Vol. 8. P. 1930–1941.
11. Colvin R.B., Nickeliet V. Renal transplant pathology // Jennette J.C. et al. (eds). Heptinstall's Pathology of the kidney. Philadelphia: Lippincott-Raven. 2006. P. 1348–1490.
12. Drachenberg C.B., Papadimitriou J.C., Hirsch H.H. et al. Histological patterns of polyomavirus nephropathy: correlation with graft outcome and viral load // Am. J. Transplant. 2004. Vol. 4. P. 2082–2092.
13. Fabrizi F., Bromberg J., Elli A. et al. Review article: hepatitis C virus and calcineurin inhibition after renal transplantation // Aliment Pharmacol Ther 2005. Vol. 22. P. 657–666.
14. Giron F., Baez Y., Niño-Murcia A. Conversion therapy to everolimus in renal transplant recipients: results after one year // Transplant. Proc. 2008. Vol. 40 (3). P. 711–713.
15. Habib R., Zurowska A., Hinglais A. A specific glomerular lesion of the graft – allograft glomerulopathy // Kidney Int. 1993. Vol. 44. Suppl. 42. P. S104–S111.
16. Hamburger I. A reappraisal of the concept of organ «rejection», based on the study of homotransplanted kidneys // Transplantation. 1967. Vol. 5 (4). Suppl: 870–884.
17. Hariharan S., Savin V.J. Recurrent and *de novo* disease after renal transplantation: a report from the Renal Allograft Disease Registry // Pediatr. Transplant. 2004. Vol. 8 (4). P. 349–350.
18. Herzenberg A.M., Gill J.S., Djurjev O. et al. C4d deposition in acute rejection: an independent long-term prognostic factor // J. Am. Soc. Nephrol. 2002. Vol. 13. P. 234–241.
19. Holdaas H., Bentdal O., Pfeffer P., Mjørnstedt L. et al. Early, abrupt conversion of *de novo* renal transplant patients from cyclosporine to everolimus: results of a pilot study // Clin Transplant. 2008. Vol. 22 (3). P. 366–371.
20. Hutchinson J.V. The role of TGF- $\beta$  in transplant rejection Transplantation Proceedings. 1999. Vol. 31 (7A). P. 9S–11S.
21. Ji S.-M., Li L.-S., Sha G.-Z., Chen J.-S. et al. Conversion From Cyclosporine to Tacrolimus for Chronic Allograft Nephropathy Transplantation Proceedings. 2007. Vol. 39. P. 1402–1405.
22. Jordan M.L., Shapiro R., Vivas C. et al. Outcome of Tacrolimus Conversion Therapy for Renal Allograft Rejection: 5-year Follow-Up Transplantation Proceedings. 1999. Vol. 31 (7A). P. 81S–83S.
23. Joseph J.T., Kingsmore D.B., Junor B.J. et al. The impact of late acute rejection after cadaveric kidney transplantation // Clin Transplant. 2001. Vol. 15 (4). P. 221–227.
24. Kliem V., Radermacher J., Hiss M. et al. Conversion to Tacrolimus for Acute Corticosteroid- and Antibody-Re-

- sistant Rejection Following Kidney Transplantation // Transplantation Proceedings. 1999. Vol. 31 (Suppl 7A). P. 37S–40S.
26. Koch M., Mengel M., Poehnert D., Nashan B. Effects of everolimus on cellular and humoral immune processes leading to chronic allograft nephropathy in a rat model with sensitized recipients // Transplantation. 2007. Vol. 83 (4). P. 498–505.
27. Kreis H., Cisterne J.M., Land W., Wrammer L., Squifflet J.P., Abramowicz D. et al. Sirolimus in association with mycophenolate mofetil induction for the prevention of acute graft rejection in renal allograft recipients // Transplantation. 2000. Vol. 69. P. 1252–1260.
28. Margreiter R. Group Efficacy and safety of tacrolimus compared with ciclosporin microemulsion in renal transplantation: A randomised multicentre study The Lancet. 2002. Vol. 359.
29. Maroun T., Aubert P., Baron C. et al. Rejection therapy with tacrolimus in renal transplantation: preliminary results of a collaborative multicenter study in 45 patients // Transplant proceeding. 1998. Vol. 30. P. 2811–2812.
30. Mauiyyedi S., Crespo M., Collins A.B. et al. Acute Humoral Rejection in Kidney Transplantation: II. Morphology, Immunopathology, and Pathologic Classification // J. Am. Soc. Nephrol. 2002. Vol. 13. P. 779–787.
31. Mauiyyedi S., Pelle P.D., Saidman S. et al. Chronic Humoral Rejection: Identification of antibody-mediated chronic renal allograft rejection by C4d deposits in peritubular capillaries // J. Am. Soc. Nephrol. 2001. Vol. 12. P. 574–582.
32. McKane W., Kanganas C., Preston R. et al. Treatment of calcineurin inhibitor toxicity by dose reduction plus introduction of mycophenolate mofetil Transplantation Proceedings. 2001. Vol. 33. P. 1224–1225.
33. Meier M., Nitschke M., Weidtmann B. et al. Slowing the Progression of Chronic Allograft Nephropathy by Conversion from Cyclosporine to Tacrolimus: A Randomized Controlled Trial Transplantation. 2006. Vol. 81. № 7.
34. Mohamed M., Robertson H., Booth T. et al. TGF- $\beta$  Expression in renal transplant biopsies // A Comparative Study Between Cyclosporin-A and Tacrolimus Transplantation. 2000. Vol. 69 (5). P. 1002–1005.
35. Morales J., Fierro A., Benavente D., Zehnder C., Ferrario M., Contreras L., Herzog C., Buckel E. Conversion from a calcineurin inhibitor-based immunosuppressive regimen to everolimus in renal transplant recipients: effect on renal function and proteinuria // Transplant Proc. 2007. Vol. 39 (3). P. 591–593.
36. Nankivell B.J., Borrows R.J., Fung C.L. The natural history of chronic allograft nephropathy // N. Engl. J. Med. 2003. Vol. 349. P. 2326–2333.
37. Nanmoku K., Imaizumi R., Tojimbara T. et al. Effects of immunosuppressants on the progression of hepatitis C in hepatitis C virus-positive renal transplantation and the usefulness of interferon therapy // Transplant. Proc. 2008. Vol. 40 (7). P. 2382–2385.
38. Pascual J. Concentration-controlled everolimus (Certican): combination with reduced dose calcineurin inhibitors // Transplantation. 2005. Vol. 79 (9). P. S76–S79.
39. Pascual J., Marce R., Burgos J. et al. One-Center Comparison Between Primary Immunosuppression Based on Neoral Cyclosporine and Tacrolimus for Renal Transplantation // Transplantation Proceedings. 2002. Vol. 34. P. 94–95.
40. Pascual J. Everolimus in clinical practice-renal transplantation // Nephrol. Dial. Transplant. 2006. Vol. 21 (3). P. 18–23.
41. Racusen L.C. et al. Antibody-mediated rejection criteria – an addition to the Banff-97 classification of renal allograft rejection // Am. J. Transplant. 2003. № 3. P. 708.
42. Racusen L.C., Solez K., Colvin R.B., Bonsib S.M. et al. The Banff-97 working classification of renal allograft pathology // Kidney Int. 1999. Vol. 55. P. 713–723.
43. Ramos E.L., Tisher C.C. Recurrent disease in the kidney transplant // Am. J. Kidney Dis. 1994. Vol. 24. P. 142.
44. Rotmans S., Collins A.B., Colvin R.B. C4d deposition in allograft: current concepts and interpretation // Transplantation reviews. 2005. Vol. 19. P. 65–77.
45. Ruiz J.C., Sánchez A., Rengel M. Use of the new proliferation signal inhibitor everolimus in renal transplant patients in Spain: preliminary results of the EVERODATA registry // Transplant Proc. 2007. Vol. 39 (7). P. 2157–2159.
46. Sánchez Fructuoso A., Ruiz San Millán J.C., Calvo N. Evaluation of the efficacy and safety of the conversion from a calcineurin inhibitor to an everolimus-based therapy in maintenance renal transplant patients // Transplant. Proc. 2007. Vol. 39 (7). P. 2148–2150.
47. Sijpkens Y.W., Doxiadis I.I., Mallat M.J. et al. Early versus late acute rejection episodes in renal transplantation // Transplantation. 2003. Vol. 75 (2). P. 204–208.
48. Sis B., Dadras F., Khoshjou F. et al. Reproducibility studies on arteriolar hyaline thickening scoring in calcineurin inhibitor-treated renal allograft recipients // Am. J. Transplant. 2006. Vol. 6. P. 1444–1450.
49. Solez K., Axelsen R.A., Benediktsson H. et al. International standardization of criteria for the histologic diagnosis of renal allograft rejection: the Banff working classification of kidney transplant pathology // Kidney Int. 1993. Vol. 44. P. 411–422.
50. Solez K., Colvin R.B., Racusen L.C. et al. Banff '05 Meeting Report: Differential Diagnosis of Chronic Allograft Injury and Elimination of Chronic Allograft Nephropathy ('CAN') // Am. J. Transplant. 2007. Vol. 21. № 3. P. 518–526.
51. Trompeter R., Filler G., Webb N. Randomized trial of tacrolimus versus cyclosporin microemulsion in renal transplantation // Pediatr Nephrol. 2002. Vol. 17. P. 141–149.
52. Webster A.C., Lee V.W., Chapman J.R., Craig J.C. Target of rapamycin inhibitors (sirolimus and everolimus) for primary immunosuppression of kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials // Transplantation. 2006. Vol. 81 (9). P. 1234–1248.