

DOI:10.23873/2074-0506-2018-10-3-222-231

Использование белатасепта* при пересадке почки

Н.Н. Бабенко, В.А. Горяйнов, М.М. Каабак, В.В. Никода, Е.А. Лишова

ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»,

119991, Россия, Москва, Абрикосовский пер., д. 2

Контактная информация: Михаил Михайлович Каабак, проф., д-р мед. наук, руководитель отделения трансплантации почки РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского, e-mail: kaabak@hotmail.com

Дата поступления статьи: 08.06.2018

Принята в печать: 26.06.2018

Актуальность. Эффективность аллотрансплантации почки ограничена нефротоксичностью иммунодепрессантов, а также гуморальным и хроническим отторжением. Снижение нефротоксичности поддерживающей иммуносупрессии является одной из стратегий улучшения отдаленных результатов трансплантации почки. Белатасепт, синтетический иммуноглобулин, блокирующий путь костимуляции Т-лимфоцитов CD28-B7, рассматривается в качестве альтернативы ингибиторам кальциневрина в поддерживающей иммуносупрессии, поскольку не имеет нефротоксичности.

Цель: на примере клинического опыта применения белатасепта – оценка его эффективности и безопасности при поддерживающей иммуносупрессии после трансплантации почки.

Материал и методы. С марта 2017 г. по май 2018 г. в отделении трансплантации почки ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» белатасепт был использован у 5 пациентов в возрасте от 4 лет до 21 года; 1 больная была женского пола, остальные – мужского. Трём пациентам пересадили почки от живых родственных, 2 – от посмертных доноров. Переключение с ингибиторов кальциневрина на белатасепт происходило в сроки от 6 до 112 месяцев после трансплантации, продолжительность наблюдения больных при лечении белатасептом составила в среднем 12 месяцев. В статье приводятся описание клинических случаев, обсуждение показаний и результатов конверсии на белатасепт.

Результаты. У 2 пациентов, переключенных на белатасепт с целью повышения комплаентности, конверсия оказалась неэффективной. У 3 больных, переведенных на белатасепт по причине токсичности такролимуса, конверсия оказалась успешной.

Выводы. Белатасепт показывает хорошие результаты при использовании вместо ингибиторов кальциневрина при плохой переносимости последних. Применение белатасепта в составе многокомпонентной иммуносупрессии у некоплаентных пациентов не дает эффекта.

Ключевые слова: трансплантация почки, иммуносупрессия, белатасепт

Бабенко Н.Н., Горяйнов В.А., Каабак М.М. и др. Использование белатасепта при пересадке почки. Трансплантология. 2018;10(3):222–231. DOI:10.23873/2074-0506-2018-10-3-222-231

* Белатасепт. Государственный реестр лекарственных средств. Регистрационный номер ЛП-001667. Электронный ресурс: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>

The use of belatacept in kidney transplantation

N.N. Babenko, V.A. Goryainov, M.M. Kaabak, V.V. Nikoda, E.A. Lishova

Petrovsky National Research Centre of Surgery,
2 Abrikosovskiy Ln., Moscow 119991 Russia

Correspondence to: Mikhail M. Kaabak, Prof., Dr. Med. Sci.,
Head of Department of Kidney Transplantation at Petrovsky National Research Centre of Surgery,
e-mail: kaabak@hotmail.com

Received: 8 June 2018

Accepted for publication: 26 June 2018

Background. Kidney transplantation efficacy is limited by immunosuppression nephrotoxicity, antibody-mediated and chronic rejection. Avoiding immunosuppression nephrotoxicity is a promising strategy to improve long term outcomes. Belatacept, a synthetic immunoglobulin which blocks CD28-B7 pathway of T-lymphocyte costimulation, is considered as an alternative to calcineurin inhibitors in maintenance immunosuppression since it has no nephrotoxicity.

Purpose: to evaluate belatacept efficacy and safety for maintenance immunosuppression therapy after kidney transplantatin based on the clinical experience.

Material and methods. From March 2017 to May 2018, we used belatacept in five kidney transplant recipients (one female and four males aged from 4 to 21 years) in the Kidney Transplantation Department of Petrovsky National Research Centre of Surgery Three kidneys were taken from related living donors, two kidney grafts were from deceased donors. Conversion from CNI to belatacept was performed between 6 and 112 month after transplantation. Patients were followed-up for average 12 months after conversion. We have described here these five cases, providing individual indications and the outcome of conversion.

Results. The conversion failed in two children switched to belatacept with the purpose to improve compliance. Three patients switched to belatacept because of tacrolimus toxicity demonstrated good results in one year follow up.

Conclusion. Belatacept demonstrated good results if was used instead of calcineurin inhibitors when the latter were poorly tolerated. The use of belatacept in multidrug immunosuppression in noncompliant patients was ineffective.

Keywords: kidney transplantation, immunosuppression, belatacept

Babenko N.N., Goryainov V.A., Kaabak M.M., et al. The use of belatacept in kidney transplantation. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation.* 2018;10(3):222–231. (In Russian). DOI:10.23873/2074-0506-2017-10-3-222-231

АТП – аллотрансплантация почки
АТПП – аллотрансплантация трупной почки
ИС – иммуносупрессия
ММФ – микофенолата мофетил
ПБТ – пункционная биопсия трансплантата
ПМР – пузырно-мочеточниковый рефлюкс

УЗИ – ультразвуковое исследование
ХПН – хроническая почечная недостаточность
ЦМВ – цитомегаловирус
ЧЛС – чашечно-лоханочная система
EBV – вирус Эпштейна–Барр
IFTA – Interstitial Fibrosis and Tubular Atrophy

Эффективность аллотрансплантации почки (АТП) ограничена нефротоксичностью иммунодепрессантов, а также гуморальным и хроническим отторжением [1]. Создание иммунодепрессантов с минимальным нефротоксическим эффектом является весьма важным моментом для улучшения результатов приживления почки. Некоторые многообещающие компоненты, основанные на усовершенствованном понимании молекулярных механизмов отторжения, разрабатываются или разработаны для предупреждения острого или хронического отторжения. Однако эти новые молекулы должны быть оценены относительно их эффективности и безопасности и дать уверенность в том, что они не увеличивают риск развития инфекционных осложнений и не способствуют образованию опухолей в трансплантате,

с одной стороны, и эффективно предотвращают отторжение – с другой.

К числу таких средств относится белатасепт (LEA29Y), который является новым агентом, блокирующим путь CD28-B7, и который был разработан как альтернатива ингибиторам кальциневрина (рисунок). В лиганде B7 выделяют 2 составляющих – B7-1, или CD80, и B7-2, или CD86. Белатасепт является модифицированной молекулой CTLA4-Ig, препятствующей вторичной активации сигнала T-лимфоцитов, вызывая таким образом блокаду CD28-80/86. По поводу данного препарата было опубликовано много работ, изложенные в них мнения разноречивы [2–7], в связи с чем мы решили описать наш клинический материал.

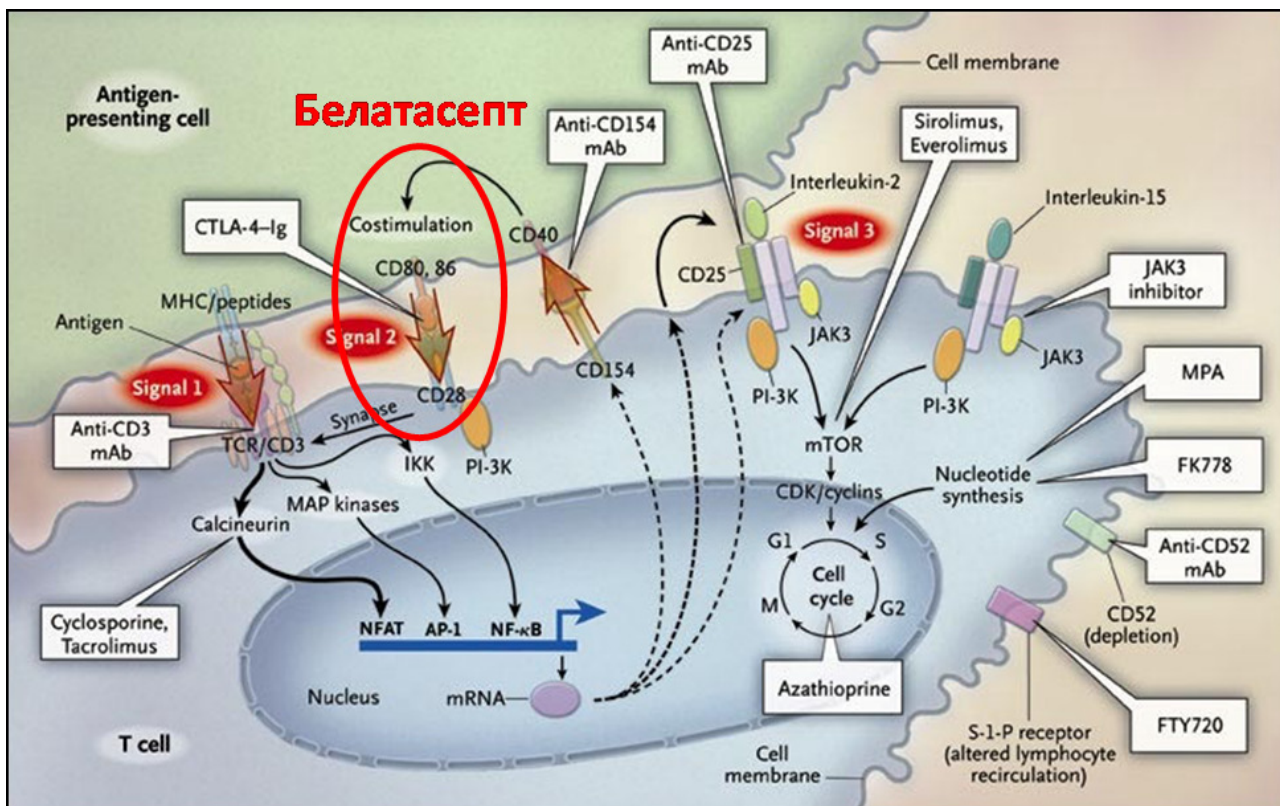


Рисунок. Схематичное изображение механизмов действия белатасепта и других иммуносупрессантов. Адаптировано из "Early Conversion to Belatacept in Patients with Presumed Calcineurin Inhibitor Nephrotoxicity". Luz Liriano-Ward, Ron Shapiro, Vinay Nair. TTS Congress 2016, Hong Kong

Figure. Schematic representation of the mechanisms of action of belatacept and other immunosuppressants. Adapted from "Early Conversion to Belatacept in Patients with Presumed Calcineurin Inhibitor Nephrotoxicity". Luz Liriano-Ward, Ron Shapiro, Vinay Nair. TTS Congress 2016, Hong Kong

Материал и методы

Группа из 5 пациентов детского и юношеского возраста (4 – мужского и 1 – женского пола) в возрасте от 4 до 21 года для конверсии с такролимуса на белатасепт была сформирована в марте 2017 г. Конверсию производили в сроки от 6 до 112 месяцев после трансплантации. Доза белатасепта была 10 мг/кг первые 4 введения: день 0, день +4, день +14, день +28, далее 10 мг/кг 1 раз в 4 недели в течение 4–5 месяцев. С 16–20-й недели доза белатасепта снижалась до 5 мг/кг каждые 4 недели. У 2 пациентов в последующем интервалы между введением белатасепта увеличивали до 8 недель из-за клинических проявлений гипериммуносупрессии. Такролимус отменяли через 0–7 недель после начала применения белатасепта. Показаниями к конверсии с такролимуса на белатасепт были: побочные эффекты такролимуса (нефротоксичность, гепатотоксич-

ность, диарея, диabetогенность) у 2 пациентов; неудовлетворительная комплаентность у 2 больных; иммунная токсичность такролимуса в виде синдрома гипериммуносупрессии у 1 пациента. Перед конверсией были получены лабораторные подтверждения наличия антител к вирусу Эпштейна-Барр (EBV) у всех 5 больных. Ниже приводится описание клинических случаев.

Клинический случай 1

Пациент МК, 1996 г.р. Диагноз: «нефропатический цистиноз, терминальная стадия хронической почечной недостаточности (ХПН). Преземптивная трансплантация почки от матери 24.11.2008. Сахарный диабет с 2011 по 2017 г.».

Имела место манифестация нарушения функции почек в годовалом возрасте в виде протеинурии. В 7-летнем возрасте на основании нефробиопсии и обследования офтальмологом (отложение кристаллов цистина в роговице) поставлен диагноз «цистиноз».

Преэмптивная трансплантации почки от мамы проведена 24.11.2008. Применена индукционная терапия алемтузумабом. Функция трансплантата немедленная. Снижение уровня креатинина в крови ниже 3 мг% (норма 0,8–1,2 мг%) на 1-е сутки. Поддерживающая иммуносупрессия (ИС): такролимус с 0-х суток в сочетании с микофенолатом мофетиллом (ММФ) с 4-х суток и преднизолоном с отменой последнего на 2-е сутки. Содержание креатинина в крови около 80–100 мкмоль/л до октября 2009 г., когда отмечено его повышение до 120 мкмоль/л. При плановой пункционной биопсии трансплантата (ПБТ) выявлен незначительный тубулит, в связи с чем увеличена доза ММФ. С течением времени отмечено продолжение роста уровня в крови креатинина. При ПБТ в октябре 2011 г. выявлено усугубление морфологических признаков отторжения, что послужило поводом для проведения пульс-терапии в сочетании с рециклом стероидов. На фоне этого отмечено развитие сахарного диабета de novo, назначен инсулин. Быстрое снижение дозы преднизолона и его отмена в октябре 2014 г. не привели к купированию диабета. С 2012 по 2016 г. доза ММФ была ниже расчетной из-за диареи. Функция трансплантата сохранялась стабильной: креатинин крови – 150–140 мкмоль/л, протеинурия – около 100 мг/сут. Контрольная ПБТ в апреле 2014 г. с положительной динамикой. Контрольная биопсия в марте 2017 г. выявила прогрессирование Interstitial Fibrosis and Tubular Atrophy (IFTA), что при отсутствии тубулита было расценено как проявление нефротоксичности такролимуса. Учитывая три побочных эффекта такролимуса – диабет, нефротоксичность и диарею, с 21.03.2017 начата конверсия на белатасепт: 600 мг в день 0, в день +4, в день +14 и в день +28; 650 мг в день +56 и в день +84; далее 350 мг каждые 4 недели внутривенно. Такролимус отменен 16.05.2017, инсулин – 15.10.2017.

При последнем обследовании 15.05.2018: рост пациента – 165 см, масса тела – 62 кг, креатинин крови – 137 мкмоль/л, протеинурия – 236 мг/сут, глюкоза крови натощак – 4,2 ммоль/л, гликированный гемоглобин – 6%. ИС: белатасепт – 300 мг 1 раз в 4 недели, ММФ – 1250 мг/сут внутривенно. Для лечения основного заболевания получает внутривенные инфузии цистагона – 1200 мг/сут (табл. 1, 2).

Клинический случай 2

Пациент ТЭ, 2012 г.р. Диагноз: «инфантильный нефротический синдром, терминальная стадия ХПН (диализ – с 09.06.2014, аллотрансплантация трупной почки (АТТП) – 16.11.2014, функционирование АТТП – до 09.01.2015, повторная АТТП – 27.09.2016)».

В возрасте 1 месяца общий анализ мочи без патологии, в 4 месяца после острого респираторного заболевания появилась протеинурия 2 г/л. В апреле 2014 г. креатинин крови был 185–158 мкмоль/л. Диализ начат по экстренным показани-

ям 09.06.2014 при уровне креатинина в крови 1123 мкмоль/л. При АТТП № 1: индукция ИС – кэмпас в сочетании с солирисом, поддерживающая ИС – програф в сочетании с майфортиком. Первичная функция трансплантата удовлетворительная: с 1-х суток после операции уровень креатинина в крови составил около 25 мкмоль/л, протеинурия – ниже 100 мг/сут. Перенес респираторную вирусную инфекцию, начавшуюся 23.12.2014, сопровождавшуюся фебрильной температурой и дисфункцией трансплантата, приведшей к быстрой утрате его функции 09.01.2015. Трансплантат удален 15.01.2015. Начат перитонеальный диализ, осложнившийся перитонитом летом 2015 г. При АТТП № 2: индукция ИС – кэмпас в сочетании с солирисом, поддерживающая ИС – такролимус в сочетании с ММФ. Первичная функция трансплантата удовлетворительная: в 1-е сутки выделено 2190 мл мочи, нормализация азотемии на 2-е сутки; креатинин крови при выписке – 63 ммоль/л, альбумин-креатининовый индекс – 18,8. После выписки имел место нерегулярный прием такролимуса и стероидов. Через месяц после АТТП – фебрилитет, олигурия, рост уровня креатинина в крови в 3 раза, прибавка массы тела. Проведены 4 сеанса гемодиализа. На ПБТ – острое клеточное отторжение типа 2b. Прием солумедрола, кэмпаса и рецикл стероидов без эффекта. Начаты каскад плазмаферезов (всего 3 процедуры) и терапия тимоглобулином. Отмечены восстановление диуреза на 22-е сутки, медленное снижение содержания в крови азотистых шлаков. Выявлены рецидив фебрилитета 05.12.2016, снижение диуреза, рост уровня креатинина в крови. Усилена ИС (увеличение дозы ММФ, рецикл стероидов). В марте 2017 г. проведена конверсия с такролимуса на белатасепт с целью повышения комплаентности. В мае 2017 г. отмечены анемия на фоне постоянного введения эритропоэтина бета, агранулоцитоз. Периодически проводили стимуляцию лейкопоза неуластимом, однако агранулоцитоз время от времени рецидивировал. С августа 2017 г. температура тела повышалась до 39 °С – 2 раза в месяц, с декабря 2017 г. – 2 раза в неделю, 15.12.2017 диагностирована пневмония, назначен вильпрафен, затем меронем. С декабря 2017 г. интервалы между введениями белатасепта увеличены до 8 недель. В январе 2018 г. признаков инфекции нет, креатинин крови – 180 мкмоль/л, протеинурия – ниже 100 мг в сутки. Невозможность проводить эффективную иммуносупрессию из-за инфекционных осложнений привела к плановому возобновлению диализа в апреле 2018 г. при уровне креатинина крови 270 мкмоль/л (табл. 3).

Клинический случай 3

Пациент БГ, 2000 г.р. Диагноз: «рефлюкс-нефропатия, терминальная ХПН (диализ – с 10.01.2014, АТТП – 28.05.2016)».

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

CASE REPORTS

Таблица 1. Пациент МК, динамика лабораторных показателей и иммуносупрессии

Table 1. Patient MK, changes in laboratory parameters and immunosuppression over time

Дата, годы	2008	2011	2012–2013	2014–2015	2016	Март 2017	Май 2017	Октябрь 2017	Декабрь 2017	Май 2018		
Креатинин крови, мкмоль/л	87	211	148	150	141	135	149	133	139	137		
Протеинурия, мг/сут	85	149	138	—	—	—	82	149	152	236		
Гликогемоглобин	6	7	6,8	6,6	6,5	6,7	6,2	5,6	6,5	6,5		
Доза инсулина, ЕД/сут	—	—	20	30	20	10	6	4	0	0		
Иммуносупрессия	такролимус	мг/сут	6	5	4	3	3	3	Отмена 16.05.2017	—	—	—
		нг/мл	6,2	8,4	9,1	4,3	5,1	3,6		—	—	—
	ММФ, мг/сут	500	1000	540	180	180	500	750	1250	1250	1250	
	белатасепт, мг	—	—	—	—	—	600	600	300	300	300	
	стероиды, мг	0	25 Пульс-терапия 625 мг 3 р./д.	2,5	Отмена 24.10.2014	—	—	—	—	—	—	

Таблица 2. Пациент МК, пункционная биопсия трансплантата, полуколичественные индексы классификации Banff

Table 2. Patient MK, graft puncture biopsy, Banff classification semi-quantitative scoring

Дата, годы	t	v	i	g	ah	ct	ci	cv	cg	mm	ptc	CADi	Заключение
22.12.2008	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—	0	Норма
23.10.2009	0,5	0	0,5	0	0	1	1	0	0	0	—	2,5	Пограничные изменения
31.10.2011	1	0	0,5	1	0	1	1	0	0,1	0	—	2,6	Слабо выраженные признаки острого клеточного отторжения типа 1a несколько активнее, чем пограничное. Подозрение на начальные проявления слабо выраженного хронического отторжения с сегментарным гломерулитом
18.04.2014	0,3	0	0,5	0	0	0,5	0,5	0	0	0	0	1,5	Пограничные слабо выраженные изменения, гиалиноз отдельных клубочков
14.03.2017	0	0	0	0	1	2	2	0	0,5	1	0	5,5	Гиалиноз гломерул, склероз и атрофия паренхимы 2-й степени, гиалиноз артериол сегментарный 1-й степени. Отторжение отсутствует

Таблица 3. Пациент ТЭ, пункционная биопсия трансплантата, полуколичественные индексы классификации Banff. Изменения иммуносупрессии

Table 3. Patient TE, graft puncture biopsy, Banff classification semi-quantitative scoring. Changes in immunosuppression

Дата, годы	t	v	i	g	ah	ct	ci	cv	cg	mm	ptc	CADi	Заключение
03.11.2016	1	2,5	3	0	0	1	1	0	0	0	—	5	Острое клеточное отторжение типа 2b. Нельзя исключить сочетание отторжения с вирусным поражением трансплантата
Солу-медрол, кэмпас, рецикл стероидов, плазмаферезы № 3, тимоглобулин													
06.03.2017	1	0	0	0	0	0	0	0	1,5	0	0	1,5	Хроническая трансплантационная гломерулопатия 1–2-й степени как проявление хронического гуморального отторжения, слабые проявления острого клеточного отторжения типа 1a
Назначение белатасепта, отмена такролимуса													
27.10.2017	0	0	0	0	0	2	2	1	2	2	0	9	Хроническая трансплантационная гломерулопатия 2-й степени, склероз стромы с тубулярной атрофией 2-й степени в исходе хронического гуморального отторжения. Признаков острого отторжения нет

На 1-й неделе жизни отмечено расширение мочеточников, чашечно-лоханочной системы (ЧЛС) с обеих сторон. В 3,5 месяца – резекция дистальных отделов обоих мочеточников, их неоимплантация в мочевой пузырь по Политано–Лидбеттеру. После операции сохранялась лейкоцитурия. В возрасте 11 месяцев – двухсторонняя пиелостомия, повторное выпадение пиелостом, на ультразвуковом исследовании (УЗИ) – без улучшения со стороны ЧЛС. С 1 года отмечено постепенное ухудшение функции почек. В декабре 2001 г. после очередного выпадения пиелостомы справа выполнена двухсторонняя Т-образная уретерокутанеостомия. Имели место постоянные рецидивы инфекции мочевыводящих путей, проведены длительная антибактериальная терапия, лечение уросепсиса. В феврале 2005 г. выполнены резекция дистальных отделов левого мочеточника, его неоимплантация в мочевой пузырь по Политано–Лидбеттеру и пластическое закрытие левой уретерокутанеостомы. В апреле 2007 г. – эндоскопическое моделирование устья правого мочеточника, эндоскопическая коррекция пузырно-мочеточникового рефлюкса (ПМР) справа коллагеном. В апреле 2010 г. – эндоскопическое моделирование устья правого мочеточника. В конце декабря 2013 г. – острая респираторная вирусная инфекция, снижение диуреза, 10.01.2014 – развились одышка, судороги и кома I. В крови: креатинин – 1870 мкмоль/л, мочевины – 64,5 ммоль/л, анемия (Hb – 44 г/л), гиперкалиемия (K⁺ – 6,95 ммоль/л). В экстренном порядке начат гемодиализ. С апреля 2015 г. находится в листе ожидания трупной почки РНЦХ. АТТП проведена 28.05.2016. Первичная функция трансплантата удовлетворительная: диурез в 1-е сутки – 1700 мл, снижение креатинина до субнормальных значений на 3-и сутки. Индукция ИС – солу-медрол, дальнейшая ИС – такролимус в сочетании с ММФ и преднизолоном. После выписки отмечена плохая комплаентность пациента: анализы сдает нерегулярно, рекомендации по приему препаратов не соблюдает. В октябре 2016 г. в связи с ростом уровня в крови креатинина, протеинурии и нестабильной концентрацией такролимуса выполнена ПБТ – пограничные изменения, IFTA 1-й степени (t1, v0, i1, g0, ah0, ct1, ci1, cv0, cg1.5, mm1). Продолжен ежедневный прием преднизолона, оптимизирован прием ИС посредством сокращения кратности приема лекарств. С 16.02.2017 в крови персистирует цитомегаловирус (ЦМВ), проводится терапия валганцикловиром. С 18.04.2017 в связи с плохой комплаентностью начата терапия белатасептом, отменен такролимус. На введения белатасепта приходил с опозданием на 1–2 недели. С конца октября 2017 г. отмечены рост уровня в крови креатинина, протеинурии, увеличение трансплантата в размерах, гематурия. Увеличена доза преднизолона – без эффекта. Пульс-терапия и увеличение дозы перорального приема предни-

золона без эффекта. ПБТ от 15.11.2017: обнаружен ЦМВ-нефрит. Белатасепт заменен на такролимус, внутрь 10 мг/сут, назначен валганцикловир в лечебной дозе, на этом фоне отмечена временная положительная динамика: в анализах от 01.12.2017 – снижение уровня креатинина в крови до 371 мкмоль/л. При лабораторном контроле 10.05.2018 креатинин в крови – 400 мкмоль/л.

Клинический случай 4

Пациент ЕБ, 2009 г.р. Диагноз: «терминальная стадия ХПН неясной этиологии (диализ – с 04.12.2012, АТП от матери – 20.11.2013). Критическая задержка роста, соматотропин с сентября 2015 г.».

С рождения плохая прибавка массы тела. При плановом обследовании в сентябре 2011 г. при УЗИ выявлено увеличение размеров, гиперэхогенность и отсутствие дифференцировки паренхимы почек. К ноябрю 2012 г. – терминальная стадия ХПН, выраженная анемия. По месту жительства (Молдавия) были проведены 4 сеанса гемодиализа. С декабря 2012 г. наблюдается в ДГКБ Св. Владимира, где 14.12.2012 был имплантирован перитонеальный катетер, а 16.12.2012 начат перитонеальный диализ. В июле 2013 г. развилось инфицирование входного отверстия перитонеального катетера, в связи с чем проведена консервативная терапия. В августе 2013 г. перенес окклюзию артерии сетчатки обоих глаз, осложнившуюся двухсторонним амаврозом, с последующим медленным восстановлением зрения.

Индукция ИС – кэмпас, дальнейшая ИС – такролимус (програф, с 23.01.2014 – адваграф) в сочетании с майфортиком. Функция трансплантата немедленная, диурез в 1-е сутки составил 1760 мл. Снижение содержания креатинина в крови до субнормальных значений на 0-е сутки.

Функция трансплантата на протяжении всего послеоперационного периода оставалась стабильно удовлетворительной, креатинин крови – 44 мкмоль/л, протеинурия – 0,034 г/л (соотношение белок/креатинин разовой порции мочи – 0,09). ПБТ через 1 месяц после трансплантации: отторжение не определяется. На протяжении всего послеоперационного периода у ребенка отмечаются рецидивирующие бронхолегочные инфекции и рецидивирующая EBV-виремия, требовавшие временной отмены ИС. На ПБТ через 1 год после трансплантации: слабые пограничные изменения, выявлены C4d⁺ в микроциркуляторном русле почки. В связи с наличием EBV в декабре 2014 г. проведена конверсия на сиролimus. На этом фоне EBV в крови выявлен не был, но сохранились рецидивирующие бронхолегочные инфекции. С марта 2015 г. в крови вновь нерегулярно определяется EBV в титре 10⁴–10⁵. На ПБТ от 18.11.2016 выявлены слабые пограничные изменения, прогрессирование IFTA (t0.5, i1, ct1, ci1, cg0.5). Учитывая изменения на биопсии и стойкое отсутствие вирусов в течение 12 месяцев, в декабре

2016 г. больной был конвертирован с сиролимуса на такролимус, что привело к практически непрерывному течению отоларингологических и бронхолегочных инфекций с фебрильной температурой. В связи с этим 11.04.2017 была проведена конверсия на белатасепт, отмена такролимуса – в мае 2017 г. После конверсии отмечены эпизоды бронхолегочных инфекций в декабре и феврале 2018 г., в связи с чем с февраля 2018 г. частота введения белатасепта снижена до 1 раза в 8 недель. При обследовании в мае 2018 г.: креатинин крови – 56 мкмоль/л, протеинурия – 141 мг/л, инфекционный статус без осложнений.

Клинический случай 5

Пациентка КШ, 2013 г.р. Диагноз: «рефлюкс-нефропатия, терминальная стадия ХПН (гемодиализ – с 04.07.2015, АТП от бабушки – 16.05.2016). Врожденный фиброз печени».

Анамнез: с рождения отмечается анемия (Hb – 100–110 г/л). В возрасте 1 месяца перенесла остеомиелит, тогда же при обследовании выявлена губчатая почка. Со слов мамы, иной патологии не обнаружено. С 6-месячного возраста страдала умеренным кожным зудом (глаза, уши), расцениваемым как проявление аллергии, в связи с чем принимала антигистаминные препараты с частичным эффектом. В апреле 2015 г. (в возрасте 2 лет и 2 месяцев) перенесла острую кишечную инфекцию, лечилась амбулаторно. В мае 2015 г. выявлено снижение содержания гемоглобина до 76 г/л; в июне 2015 г. креатинин крови – 413 мкмоль/л; 04.07.2015 в экстренном порядке начат гемодиализ через временный центральный венозный катетер, неоднократно производились смены временных диализных катетеров.

16.05.2016 проведена АТП от бабушки, перед трансплантацией выполнена цистография, выявившая ПМР 4-й степени с двух сторон, в связи с чем трансплантация дополнена нативной бинефруре-терэктомией. Функция трансплантата немедленная, диурез в первые сутки – 3470 мл, снижение креатинина до нормы на 0-е сутки. Индукция ИС – алемтузумаб в сочетании с экулизумабом, дальнейшая ИС – такролимус в сочетании с ММФ. В раннем послеоперационном периоде отмечено ухудшение показателей функции печени (рост активности трансаминаз, щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтранспептидазы). На взятой интраоперационно биопсии печени получены данные о формирующемся циррозе печени, вероятнее всего, на фоне врожденной билиарной гипоплазии. При снижении дозы такролимуса до нижней границы протокола отмечена существенная положительная динамика со стороны печени. Концентрация такролимуса установлена на уровне 2,8–4,8 нг/мл. Креатинин крови – 33–54 мкмоль/л.

При плановых анализах по месту жительства 14 марта 2017 г. отмечены повышение креатинина до 120 мкмоль/л, снижение гемоглобина до 81–90 г/л, гиперкалиемия (6,5–6,7 ммоль/л). С 30 марта 2017 г. – эпизоды артериальной гипертонии, лихорадки, рост протеинурии до 2 г/л в разовой порции мочи. Концентрация такролимуса в крови – 1,7 нг/мл. По результатам ПБТ от 03.04.2017: хроническая трансплантационная гломерулопатия как проявление гуморального отторжения в сочетании с клеточным отторжением типа 1a, C4d-депозиты в микроциркуляторном русле. Были выполнены пульс-терапия стероидами, внутривенное введение иммуноглобулина с кратковременным эффектом в виде снижения креатинина, но с сохранением массивной протеинурии. Параллельно пациентка 16.05.2017 переведена с такролимуса на белатасепт с целью уменьшения гепатотоксичности. После отмены такролимуса произошли нормализация активности ферментов печени и стабилизация протеинурии. На фоне терапии белатасептом в течение года уровень креатинина крови снизился до 70 мкмоль/л, протеинурия стабилизировалась на уровне около 700 мг/сут, белок-креатининовый индекс составил 0,88.

Обсуждение

С появлением белатасепта связывались оптимистичные ожидания по улучшению отдаленных результатов трансплантации почки в связи с отсутствием у препарата нефротоксичности. Однако большая частота эпизодов острого отторжения и тяжесть этих эпизодов, выявленные в ходе III фазы клинических испытаний препарата при сравнении с аналогичными эффектами циклоспорина, вызывали озабоченность. Поскольку сравнение белатасепта с циклоспорином выявило больше отторжений в группе белатасепта, многие исследователи ожидали более ярких признаков активизации отторжения при сравнении белатасепта с такролимусом, который оказывается более мощным иммуносупрессантом, чем циклоспорин. Поэтому не стало неожиданностью выявление большей частоты и тяжести эпизодов отторжения в ходе рандомизированного контролируемого исследования, опубликованного de Graav et al. в марте 2017 г. [8], при сравнении белатасепта в качестве базового компонента поддерживающей ИС с первых дней после трансплантации с такролимусом. Помимо базового компонента все пациенты получили индукцию ИС базиликсимабом, микофенолаты и стероиды в составе поддерживающей ИС. Частота отторжений в группе белатасепта составила 55% в

течение 1-го года после трансплантации против 10% в группе такролимуса. Это исследование не позволило выявить биомаркеры, позволяющие определить, у кого из пациентов можно ожидать отторжения при лечении белатасептом.

Следовательно, белатасепт как основа стартового режима ИС не подходит большинству пациентов, по крайней мере, после индукции базиликсимабом. Отчеты об испытаниях белатасепта при индукции другими биологическими агентами пока не опубликованы.

Помимо использования в качестве стартовой ИС белатасепт применяется для конверсии с ингибиторов кальциневрина при клинически значимой токсичности последних [9]. Нами также рассматривалась возможность использования белатасепта у некомплаентных пациентов с целью повышения эффективности ИС посредством осуществляемой медиками внутривенной инфузии базового иммуносупрессанта с периодичностью 1 раз в несколько недель. Мы рассматривали белатасепт как инструмент дальнейшего улучшения результатов трансплантации почки в дополнение к оригинальным хирургическим технологиям [10, 11], методикам коррекции реперфузионной травмы [12, 13] и ИС [14, 15].

Наш опыт небольшой по объему – всего 5 пациентов, получавших белатасепт в течение 1 года. Однако за неимением другого опыта в России мы считаем важным проинформировать профессиональное сообщество о полученных нами результатах. Кроме того, утрата белатасептом российской регистрации в апреле 2017 г. требует от врачей экстраординарных усилий для назначения препарата пациентам. Поэтому описание преимуществ и недостатков белатасепта даже у небольшого числа больных необходимо Российскому трансплантологическому сообществу.

Мы убедились в эффективности белатасепта как альтернативы такролимусу у наблюдаемых нами пациентов с разнообразными проявлениями токсичности последнего.

Пациент МК, юноша с сахарным диабетом, развившимся на фоне многолетнего приема такролимуса, после лечения отторжения почечного трансплантата стероидами продемонстрировал восстановление автономной регуляции углеводного обмена через 7 месяцев после отмены такролимуса. В течение года после его отмены функция почечного трансплантата остае-

ся удовлетворительной, активизации реакции отторжения не наблюдается.

Пациентка КШ, 3-летняя девочка, плохо переносила такролимус из-за сопутствующего основному заболеванию фиброза печени. Конверсия на белатасепт позволила не только добиться нормализации активности печеночных ферментов и самочувствия ребенка, но также установить контроль над выявленным незадолго до конверсии гуморальным отторжением. Вероятно, при хорошей переносимости такролимуса отторжение у этой пациентки удалось бы вылечить обычной терапией, однако врожденный фиброз печени не позволил вести ребенка на нормальных или повышенных дозах такролимуса, что способствовало прогрессированию отторжения. Белатасепт у этой больной стал незаменимой альтернативой.

Пациент ЕБ, 4-летний мальчик, после трансплантации страдал от иммунной токсичности такролимуса, которая проявлялась инфекциями дыхательных путей. Конверсия на ингибитор пролиферативного сигнала привела к улучшению течения бронхолегочных инфекций, но сопровождалась активизацией процесса отторжения. Возврат на такролимус привел к активизации инфекции дыхательных путей. Разорвать этот порочный круг позволил белатасепт, лечение которым в течение года позволило эффективно контролировать как отторжение, так и инфекционный процесс.

Двое пациентов с подтвержденной некомплаентностью, мальчик 4 лет и подросток 16 лет, не получили преимуществ от назначения белатасепта. Если бы белатасепт был единственным компонентом поддерживающей ИС, то его введение под контролем медиков позволило бы осуществить эффективную ИС. Поскольку ИС у этих детей была комплексной, выявленная некомплаентность продолжала оказывать свое негативное воздействие на функцию трансплантата, несмотря на лечение белатасептом. Разумеется, представить себе в реальной клинической практике пациента с доказанной некомплаентностью, находящегося на монотерапии CN1, затруднительно, поскольку некомплаентность обычно выявляется в результате активизации отторжения, которая сопровождается назначением дополнительных компонентов ИС. Поэтому мы считаем, что некомплаентность не следует рассматривать как показание к переключению на белатасепт.

Выводы

1. Белатасепт является ценным компонентом в арсенале иммуносупрессивных препаратов, применяемых при трансплантации органов.

2. Белатасепт показывает хорошие результаты при его использовании вместо ингибиторов кальциневрина при плохой переносимости последних.

3. Применение белатасепта в составе многокомпонентной иммуносупрессии у некомплаентных пациентов не дает эффекта.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
CONFLICT OF INTERESTS. Authors declare no conflict of interest.

ФИНАНСИРОВАНИЕ. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.
FINANCING. The study was performed without external funding.

Литература

1. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am. J. Transplant.* 2009;(Suppl 3):S1–S155. DOI:10.1111/j.1600-6143.2009.02834.x
2. Sam T., Gabardi S., Tichy E.M. Risk evaluation and mitigation strategies: a focus of Belatacept. *Prog. Transplant.* 2013;23(1):64–70. DOI:10.7182/pit2013122
3. Grinyo J., Charpentier B., Pestana J.M., et al. An integrated safety profile analysis of belatacept in kidney transplant recipients. *Transplantation.* 2010;90(12):1521–1527. DOI:10.1097/TP.0b013e3182007b95
4. Vincenti F., Larsen C., Durrbach A., et al. Costimulation blockade with Belatacept in renal transplantation. *N. Eng. J. Med.* 2005;353(8):770–781. DOI:10.1056/NEJMoa050085
5. Vincenti F., Charpentier B., Vanrenterghem Y., et al. A phase III study of Belatacept-based immunosuppression versus cyclosporine in transplant recipients. *Am. J. Transplant.* 2010;10(3):535–546. DOI:10.1111/j.1600-6143.2009.03005.x
6. Durrbach A., Pestana J.M., Pearson T., et al. A phase III study of Belatacept versus cyclosporine in kidney transplants from extended criteria donors (BENEFIT EXT study). *Am. J. Transplant.* 2010;10(3):547–557. DOI:10.1111/j.1600-6143.2010.03016.x
7. Rostaing L., Vincenti F., Grinyo J., et al. Long-term Belatacept exposure maintains efficacy and safety at 5 years: results from the long-term extension of the BENEFIT study. *Am. J. Transplant.* 2013;13(11):2875–2883. DOI:10.1111/ajt.12460
8. de Graav G.N., Baan C.C., Clahsen-van Groningen M.C., et al. A randomized controlled clinical trial comparing Belatacept with tacrolimus after de novo kidney transplantation. *Transplantation.* 2017;101(10):2571–2581. DOI:10.1097/TP.0000000000001755
9. Liriano-Ward L., Nair V., Shapiro R., Florman S.S. Early conversion to belatacept in patients with poor or delayed graft function. *Transplantation.* 2016;100(7 Suppl):S84.
10. Горяинов В.А., Каабак М.М., Бабенко Н.Н. и др. Аллотрансплантация родственных почек у детей. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2008;6:58–62.
11. Каабак М.М., Зокоев А.К., Морозова М.М., Ильинский И.М. Использование нативных мочеточников для восстановления мочевых путей при трансплантации почки приводит к значительному уменьшению частоты встречаемости хронической трансплантационной нефропатии. *Нефрология и диализ.* 2002;4(4):250–255.
12. Каабак М.М., Горяинов В.А., Дьяченко И.В. Использование плазмафереза для коррекции реперфузионной травмы при пересадке почек. *Нефрология и диализ.* 2001;3(3):345–354.
13. Каабак М., Babenko N., Shapiro R., et al. A prospective randomized, controlled trial of eculizumab to prevent ischemia-reperfusion injury in pediatric kidney transplantation. *Pediatr. Transplant.* 2018;22(2):e13129. DOI:10.1111/ptr.13129
14. Каабак М.М., Babenko N.N., Zokoev A.K., et al. Alemtuzumab induction in pediatric kidney transplantation. *Pediatr. Transplant.* 2013;17(2):168–178. DOI:10.1111/ptr.12048
15. Каабак М.М., Babenko N.N., Shapiro R., et al. Eight-year follow-up in pediatric living donor kidney recipients receiving alemtuzumab induction. *Pediatr. Transplant.* 2017;21(5):e12941. DOI:10.1111/ptr.12941

References

1. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009;(Suppl 3):S1–S155. DOI:10.1111/j.1600-6143.2009.02834.x
2. Sam T., Gabardi S., Tichy E.M. Risk evaluation and mitigation strategies: a focus of Belatacept. *Prog Transplant.* 2013;23(1):64–70. DOI:10.7182/pit2013122
3. Grinyo J., Charpentier B., Pestana J.M., et al. An integrated safety profile analysis of belatacept in kidney transplant recipients. *Transplantation.* 2010;90(12):1521–1527. DOI:10.1097/TP.0b013e3182007b95
4. Vincenti F., Larsen C., Durrbach A., et al. Costimulation blockade with Belatacept in renal transplantation. *N Eng J Med.* 2005;353(8):770–781. DOI:10.1056/NEJMoa050085
5. Vincenti F., Charpentier B., Vanrenterghem Y., et al. A phase III study of Belatacept-based immunosuppression versus cyclosporine in transplant recipients. *Am J Transplant.* 2010;10(3):535–546. DOI:10.1111/j.1600-6143.2009.03005.x
6. Durrbach A., Pestana J.M., Pearson T., et al. A phase III study of Belatacept versus cyclosporine in kidney transplants from extended criteria donors (BENEFIT EXT study). *Am J Transplant.* 2010;10(3):547–557. DOI:10.1111/j.1600-6143.2010.03016.x
7. Rostaing L., Vincenti F., Grinyo J., et al. Long-term Belatacept exposure maintains efficacy and safety at 5 years: results from the long-term extension of the BENEFIT study. *Am J Transplant.* 2013;13(11):2875–2883. DOI:10.1111/ajt.12460
8. de Graav G.N., Baan C.C., Clahsen-van Groningen M.C., et al. A randomized controlled clinical trial comparing Belatacept with tacrolimus after de novo kidney transplantation. *Transplantation.* 2017;101(10):2571–2581. DOI:10.1097/TP.0000000000001755
9. Liriano-Ward L., Nair V., Shapiro R., Florman S.S. Early conversion to belatacept in patients with poor or delayed graft function. *Transplantation.* 2016;100(7 Suppl):S84.
10. Goryaynov V.A., Kaabak M.M., Babenko N.N., et al. Related kidney allotransplantation in children. *Khirurgiya. Zhurnal imeni N.I. Pirogova.* 2008;6:58–62. (In Russian).
11. Kaabak M.M., Zokoev A.K., Morozova M.M., Il'inskiy I.M. The use of native ureters to restore the urinary tract in kidney transplantation leads to a significant reduction in the incidence of chronic transplant nephropathy. *Nephrology and Dialysis.* 2002;4(4):250–255. (In Russian).
12. Kaabak M.M., Goryaynov V.A., D'yachenko I.V. Correction of ischemia/reperfusion injury with plasmapheresis in kidney transplantation. *Nephrology and Dialysis.* 2001;3(3):345–354. (In Russian).
13. Kaabak M., Babenko N., Shapiro R., et al. A prospective randomized, controlled trial of eculizumab to prevent ischemia-reperfusion injury in pediatric kidney transplantation. *Pediatr Transplant.* 2018;22(2):e13129. DOI:10.1111/petr.13129
14. Kaabak M.M., Babenko N.N., Zokoev A.K., et al. Alemtuzumab induction in pediatric kidney transplantation. *Pediatr Transplant.* 2013;17(2):168–178. DOI:10.1111/petr.12048
15. Kaabak M.M., Babenko N.N., Shapiro R., et al. Eight-year follow-up in pediatric living donor kidney recipients receiving alemtuzumab induction. *Pediatr Transplant.* 2017;21(5):e12941. DOI:10.1111/petr.12941