

Отдаленные результаты трансплантации почки в аспекте разных вариантов поддерживающей иммуносупрессии

Н.А. Томилина¹, Е.С. Столяревич², И.Г. Ким², Л.Ю. Артюхина²

¹ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов
им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России,

²ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52» ДЗМ

Контакты: Наталья Аркадьевна Томилина, E-mail: natomilina@yandex.ru

Long-term outcomes of kidney transplantation in terms of different variants of maintenance immunosuppression

N.A. Tomilina¹, E.S. Stolyarevich², I.G. Kim², L.Yu. Artyukhina²

¹V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology
and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

²GBU "City Clinical Hospital № 52"



Н.А. Томилина

Несмотря на значительные успехи клинической трансплантологии, одной из ее центральных проблем остается обеспечение длитель-

ного функционирования трансплантированного органа. При том, что трансплантация почки (ТП) является общепризнанным оптимальным и притом единственным радикальным методом лечения терминальной хронической почечной недостаточности, доля нефротрансплантатов, не сохраняющих достаточную функцию в течение более 10 лет, все еще остается весьма значительной, и в структуре причин начала/возобновления гемодиализа утрата функции трансплантированной почки составляет около 6% (USRDS – United States Renal Data System). По данным Collaboration Transplant Study – 2008 (CTS–2008), к 5 годам после трансплантации трупной почки функционируют 70% трансплантатов, а к 10 годам их число уменьшается до 60% (слайд 2). С этими данными полностью согласуются и результаты наших исследований, согласно которым 5-летняя выживаемость трансплантатов в когорте реципиентов, оперированных в 1995–2006 гг., составляет 77,7% и практически не отличается от величины этого показателя по данным EDTA – этилендиаминтетрауксусная кислота (слайд 3).

В настоящее время выделяют 3 класса причин дисфункции пересаженной почки. Один из них включает патологию трансплантата, обусловленную аллоиммунным ответом, которая проявляется разными морфологическими вариантами острого и хронического отторжения, второй – хроническим нефротоксическим эффектом инги-

биторов кальциневрина (иКН), а третий обусловлен действием разных факторов, не связанных с иммуносупрессией (слайд 4). В частности, к этому классу относятся рецидивы заболеваний реципиента, которые привели к хронической почечной недостаточности и рассматриваются в настоящее время как третья (после упомянутых первых двух) причина прекращения функции пересаженной почки в отдаленные сроки после трансплантации (Legendre et al., 2014). Третий класс причин включает вирусные поражения трансплантата и тубулоинтерстициальный склероз, обусловленный первоначальным ишемическим и реперфузионным повреждением донорского органа. Артериальная гипертензия, обструктивная нефропатия и хронический пиелонефрит также могут приводить к дисфункции трансплантата в позднем посттрансплантационном периоде.

По данным ряда многоцентровых исследований, в частности, одного из наиболее значимых из них, именуемого DeKAF study (2010), главной причиной, ограничивающей срок функционирования трансплантированной почки, при всех успехах современной клинической нефротрансплантологии остается позднее отторжение (слайд 5). По данным этого исследования, морфологические признаки острого либо хронического отторжения наблюдаются более чем у половины всех реципиентов, имеющих дисфункцию трансплантата в поздние (спустя 1 год и более) сроки после трансплантации почки. Главным выводом авторов этого исследования является заключение о том, что основной причиной потерь трансплантатов в поздние сроки после операции является их отторжение, в том числе с активацией гуморального звена иммунитета (слайд 6).

Наши собственные исследования, основанные на анализе морфологической структуры поздней дисфункции трансплантата по материалам 853 биопсий трансплантированной почки (слайд 7), полностью согласуются с этим выводом. В наших наблюдениях разные варианты острого и хронического отторжения были наиболее частой причиной поздней (по истечении 3 мес и более после трансплантации) дисфункции пересаженной почки, составляя 38% и несколько опережая хроническую нефротоксичность, индуцированную иКН (26%). В то же время наши данные свидетельствуют также о том, что в 2/3 всех случаев дисфункции трансплантата ее причиной была неадекватность иммуносупрессии, при которой недостаточная дозировка приводила к отторже-

нию, а передозировка – к развитию нефротоксичности.

Главным принципом современной иммуносупрессии (слайд 8) является комбинация минимальных доз разных классов иммуносупрессоров, достаточная для подавления аллоиммунного ответа благодаря потенцированию их иммуносупрессивного эффекта, при минимизации побочных действий иммуносупрессоров, как правило, дозозависимых. В настоящее время при трансплантации органов используют 6 основных классов иммуносупрессоров, 5 из которых применяют для поддерживающей иммуносупрессии. Последние включают: 1) кортикостероиды (КС), которые блокируют распознавание антигена и синтез ряда провоспалительных цитокинов; 2) иКН (циклоsporин – ЦиА и такролимус – Так), блокирующие транскрипцию и синтез интерлейкина-2 (IL-2) путем связывания кальциневрина и нарушения процесса дефосфорилирования ядерного фактора активации Т-лимфоцитов; 3) ингибиторы пролиферативного сигнала (эверолимус/сертикан и сиролимус/рапамун), блокирующие передачу на белки-циклины, регулирующие клеточный цикл, сигнала, возникающего при связывании IL-2 с его поверхностным клеточным рецептором, что предотвращает клональную экспансию эффекторных Т-клеток; 4) антимаболиты (азатиоприн и препараты микофеноловой кислоты), которые ингибируют синтез нуклеотидов, что предотвращает клональную пролиферацию Т-лимфоцитов; 5) ингибиторы ко-стимулирующего сигнала, единственным представителем которых в клинической нефротрансплантологии является белатасепт. Этот препарат является достаточно хорошей альтернативой иКН и показал свою эффективность, в основном сопоставимую с эффектом последних, что позволяет использовать его при наличии противопоказаний к применению иКН, в частности, при повышенном риске нефротоксичности. Ограничением к использованию белатасепта в настоящее время является его высокая стоимость. Кроме того, он противопоказан Эпштейна–Барр-негативным реципиентам, ибо повышает риск развития лимфопролиферативных заболеваний. К шестому классу иммуносупрессоров относятся моноклональные антитела к рецепторам IL-2 (применяемые для индукционной иммуносупрессии) и моно- или поликлональные антитела к Т-лимфоцитам, используемые как в индукционной иммуносупрессии, так и при терапии тяжелых Т-клеточно-опосредованных кризов отторжения.

Современные тенденции в поддерживающей иммуносупрессии нацелены на ее оптимизацию, исходя из конкретной ситуации в каждом отдельном случае. При этом стремление к индивидуализации иммуносупрессии опирается на определенные общие тенденции, нацеленные на предупреждение опасных для жизни реципиента инфекционных осложнений, с одной стороны, и связанных с действием иммуносупрессоров необратимых нефротоксических повреждений донорского органа – с другой (слайд 9). Одна из них состоит в минимизации или отмене КС, которая может быть выполнена к 7-м сут после трансплантации почки или спустя 6 посттрансплантационных месяцев. Показано, что минимизация использования КС значительно снижает риск серьезных побочных эффектов при сопоставимой с когортами получающих стандартную дозу КС выживаемости почечного трансплантата. Однако доказано также, что полная отмена этих препаратов сопряжена с повышением риска острого отторжения, что, в свою очередь, требует возобновления приема КС, притом в более высоких дозах, чреватых развитием осложнений. Так, по данным исследования FREEDOM (2008), частота острого отторжения составляет 36% при режиме иммуносупрессии без КС, 29,6% – в группе их отмены и 19,3% – при стандартном дозировании КС. Таким образом, полная отмена КС показана при условии индукционной иммуносупрессии. Ее чаще выполняют в условиях применения Тас и не рекомендуют при высоком иммунологическом риске (слайд 9).

На слайде 10 приведены данные CTS-2005, обобщающие отдаленные результаты более 4000 трансплантаций трупной почки. Чуть более 1000 реципиентов в этой когорте случаев не получали КС. Выживаемость трансплантатов, анализ которой учитывал и потери трансплантата вследствие смерти с функционирующей пересаженной почкой, к 5 годам наблюдения была на 10% выше, чем в группе из примерно 3000 реципиентов, получавших КС. Таким образом, эти данные с очевидностью демонстрируют преимущества режима иммуносупрессии без КС, которые, конечно, связаны с отсутствием всего спектра серьезных побочных действий этих препаратов. Остается вопрос: как часто мы можем применить такой режим, избежав при этом развития острого отторжения?

На слайде 11 представлены результаты нашего весьма скромного опыта. Попытку отмены КС, причем по показаниям, основными из которых

были метаболические и сердечно-сосудистые осложнения, мы предприняли у 32 больных. КС отменяли постепенно, в сроки 7–37 мес после трансплантации почки (в среднем через 17 мес). Все, кроме одного реципиента, в качестве базисного иммуносупрессора получали Тас, и только у одной пациентки применяли ЦиА. У 6 реципиентов мы были вынуждены возвратиться к КС (18,7%), что было связано с непереносимостью необходимой дозы микофенолатов (чаще всего из-за развития лейкопении, реже – вследствие появления диспептических явлений). Однако в 2 случаях прием КС был возобновлен ввиду возникновения протеинурии (0,1–0,2 г/л), которая ранее отсутствовала. После возобновления приема КС она исчезла. Только у одной пациентки функция трансплантата, причем родственного, была утрачена полностью, что было связано с ее некомплаентностью. Эта больная самостоятельно прекратила прием КС и далее, получая неполную дозу микофенолатов, принимала бесконтрольно и ЦиА. В целом же в 81,3% случаев более 1 года после отмены КС функция трансплантата оставалась стабильной, удовлетворительной. В настоящее время мы, к сожалению, прекратили это исследование, что связано с появлением разных генерических препаратов, клинического опыта применения которых у нас недостаточно, и сначала мы должны серьезно его проанализировать, чтобы далее иметь обоснованную стратегию иммуносупрессии.

Базисными иммуносупрессорами любых принятых современных режимов иммуносупрессивной терапии (ИСТ) являются иКН – ЦиА или Тас, которые применяют в комбинации с цитостатиками (микофенолаты или азатиоприн) и (чаще всего) с КС (слайд 12).

На слайде 13 схематически представлен механизм действия ЦиА и Тас на Т-лимфоцит. Принципиально основной механизм их действия одинаков. Оба препарата ингибируют действие фосфатазы кальциневрина, что блокирует вход в ядро клетки ядерного фактора активированного Т-лимфоцита (NF-AT), а тем самым и синтез IL-2. В этом заключается основной иммуносупрессивный эффект обоих препаратов. Однако каждый из них, входя в клетку, сначала связывается со своим собственным внутриклеточным рецептором, которым является циклофилин для ЦиА и FK506 binding protein (FKBP) для Тас. Это различие, как и отличное от ЦиА взаимодействие с белком-транспортером П-гликопротеином, в известной степени может объяснять как некото-

рые различия в спектре побочных эффектов этих препаратов, в частности, специально присущее Тас угнетение секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы, так и более сильный в сравнении с ЦиА иммуносупрессивный эффект Тас. Последний был продемонстрирован еще в период введения Тас в клиническую нефротрансплантологию в различных экспериментальных моделях и в клинике при лечении острого отторжения, и это даже позволило называть его в тот период «терапией спасения». Более сильный иммуносупрессивный эффект Тас при активном отторжении может объясняться положительным влиянием на апоптоз при отторжении и вызываемой им ингибцией секреции IL-10, что приводит к уменьшению инфильтрации трансплантата НК, а также ингибцией секреции IL-8, что ведет к ослаблению миграции лимфоцитов в почечный трансплантат и таким образом к уменьшению его лимфоцитарной инфильтрации. Отличим Тас от ЦиА является его способность связываться в клетке с рецептором КС с воспроизведением эффектов последних.

Однако широкое использование Тас в клинике и анализ отдаленных результатов трансплантации не подтвердили связанных с ним первоначальных ожиданий как «терапии спасения». В различных специальных проспективных исследованиях на большом материале клинических наблюдений никаких различий в выживаемости трансплантатов к 5 годам после пересадки почки выявить не удалось. Анализ текущей практики трансплантации, обобщающий опыт более 2000 трансплантаций, выполненных за период 2000–2007 гг., представленный CTS–2008, не выявил каких-либо различий в 5-летней выживаемости почечных трансплантатов в зависимости от режима иммуносупрессии независимо от того, базируется ли она на ЦиА или на Тас и сочетаются ли эти препараты с микофенолатами либо с азатиоприном (слайд 14).

В полном соответствии с этими данными в наших наблюдениях, как и в данных Opelz et al. (2009), величина таких важнейших показателей состояния почечного трансплантата, как уровень креатинина в сыворотке крови и протеинурия в условиях иммуносупрессии ЦиА (352 реципиента) и Тас (196 реципиентов) по истечении 12–24 мес (медиана – 19 мес) наблюдения существенно не различалась (слайд 15).

На слайде 16 представлены наши данные о частоте кризов отторжения почечного трансплантата в условиях базисной иммуносупрессии

ЦиА или Тас. Она была практически одинаковой для ранних кризов, возникавших в первые 3 мес после трансплантации, но значительно различалась для поздних кризов отторжения, под которыми мы, как и другие авторы, понимали кризы, развившиеся по истечении первых 3 посттрансплантационных месяцев. В условиях ЦиА последние возникали значительно чаще, чем при применении Тас (прографа). Эти данные полностью согласуются с литературными, в частности, с результатами мета-анализа данных 30 рандомизированных исследований (N – 4102), согласно которому Тас в сравнении с ЦиА более эффективен для предупреждения острого отторжения, возникающего спустя 3 мес после трансплантации почки, и особенно – для предупреждения КС-резистентных кризов отторжения (A.C. Webster et al., BMJ on line.bmj.com 21.06.2006).

Исходя из этих данных, а также доказанных преимуществ Тас перед ЦиА в отношении ранних кризов отторжения, мы изучили эффективность конверсии с ЦиА на Тас при позднем остром и хроническом активном отторжении, а также при пограничных изменениях, которые, как и другие авторы, рассматривали как «легкий» вариант острого клеточного отторжения. Конверсию с ЦиА на Тас выполняли сразу после лечения острой фазы отторжения, т.е. после пульсового введения метилпреднизолон (МР) и (по показаниям) антилимфоцитарных антител. При пограничных изменениях МР вводили трехкратно по 250 мг. При гуморальном отторжении, о котором судили по интенсивности и распространенности свечения С4d-компонента комплемента на перитубулярных капиллярах, применяли сеансы плазмафереза, иногда в сочетании с введением внутривенного человеческого иммуноглобулина. Длительность наблюдения после начала лечения составляла не менее 6 мес, в среднем ее медиана составляла 12,8 мес в группе пациентов, принимавших Тас, и 12,9 мес – у больных, у которых использовали ЦиА. На слайде 17 представлены наши данные по результатам конверсии с ЦиА на Тас при пограничных изменениях, при которых он был особенно разительным. В этих случаях введение МР в большинстве случаев приводило к улучшению функции трансплантата, причем в равной мере в обеих группах. Уровень креатинина в крови снижался с 0,17 (0,16; 0,19) до 0,12 (0,11; 0,16) ммоль/л на фоне Тас и с 0,19 (0,16; 0,27) до 0,15 (0,14; 0,19) ммоль/л на фоне ЦиА (p-NS). Однако затем у пациентов, конвертированных на Тас, функция трансплантата оставалась практи-

чески нормальной, с уровнем креатинина в крови 0,14 (0,11; 0,15), тогда как в группе, где применяли ЦиА, наблюдалось прогрессирующее дисфункции до уровня начальной хронической почечной недостаточности: содержание креатинина в крови при этом возрастало до 0,23 (0,15; 0,8) ммоль/л ($p=0,009$). Выживаемость трансплантатов к 3 годам после биопсии составила 100% в группе пациентов, принимавших Тас, и лишь 56,2% у больных, у которых применяли ЦиА. Правда, эти различия не достигают статистической значимости, что может быть связано с недостаточным количеством наблюдений.

На **слайде 18** представлены результаты конверсии на Тас при позднем остром отторжении ($n=146$). Хорошо известно, что именно эти кризисы чаще всего не удается полностью купировать, и они завершаются формированием прогрессирующей дисфункции трансплантированной почки. Наши исследования выявили очевидный благоприятный эффект в таких случаях конверсии с ЦиА на Тас. Различия в динамике функции трансплантата и его выживаемости между группами с конверсией и без нее были высоко значимы. Выживаемость трансплантатов через 1 и 3 года после морфологической верификации криза составляла соответственно в группе, где принимали ЦиА, 69,9% и 44,2%, тогда как в группе конверсии на Тас она была равна 84,5% и 60,7% ($p=0,01$).

В то же время на течение активного хронического отторжения конверсия на Тас не оказывала заметного влияния (**слайд 19**).

Вторым подходом к оптимизации современной поддерживающей иммуносупрессии является «уход» от иКН (**слайд 20**), с действием которых связывают вторую по частоте причину прекращения функции трансплантированной почки, а именно индуцируемую ими хроническую нефротоксичность. Для предупреждения последней в настоящее время применяют два подхода, предполагающие минимизацию или полную отмену иКН с восполнением их иммуносупрессивного эффекта ингибиторами пролиферативного сигнала (иПС, или mTOR-ингибиторы) – сиролимусом или эверолимусом. Соответственно с этой целью используют два режима: в одном из них базисная иммуносупрессия обеспечивается mTOR-ингибиторами, которые комбинируются с малыми дозами иКН и КС; в другом применяют ту же базисную терапию mTOR-ингибиторами, но без иКН, а в комбинации с микофенолатами и КС. При этом предпочтительным является первый

подход, при котором иКН полностью не отменяются. Более того, иммуносупрессия на основе mTOR-ингибиторов рекомендуется пациентам с низким иммунологическим риском, с высоким риском развития хронической нефротоксичности, а также реципиентам с анамнезом, осложненным онкологическими заболеваниями.

Следует подчеркнуть, что хотя угроза развития дисфункции трансплантированной почки вследствие хронического нефротоксического эффекта иКН бесспорно доказана и сомнений не вызывает, тем не менее уменьшение доз этих препаратов или даже их полная отмена при отсутствии адекватного восполнения необходимого иммуносупрессивного эффекта резко отрицательно сказывается на отдаленной судьбе трансплантированной почки. На **слайде 21** представлены данные CTS-2008, демонстрирующие снижение 5-летней выживаемости трансплантатов как от трупного, так и от живого донора при уменьшении дозировки иКН или их отмене.

Более того, как показано на **слайде 22**, в исследовании DeKAF (2010) не удалось выявить значимого влияния иКН-индуцированной нефротоксичности на отдаленную судьбу трансплантированной почки.

По нашим собственным данным (**слайд 23**), главными факторами низкой отдаленной выживаемости трансплантатов (35% к 5 годам после операции) являются недостаточная иммуносупрессия и связанное с этим формирование отторжения, в то время как при хронической нефротоксичности, индуцированной иКН, прогноз относительно благоприятный и 5-летняя выживаемость трансплантатов составляет 88%, практически не отличаясь от таковой при неспецифическом тубулоинтерстициальном склерозе (83%).

На **слайде 24** представлены два подхода, предложенные в свое время для лечения иКН-нефротоксичности. Один из них состоит в умеренном снижении/оптимизации дозы иКН при условии ее тщательного мониторинга (в условиях ЦиА предпочтительно по концентрации в крови через 2 ч после приема, C2) и сочетания с полной дозой микофенолатов и стандартным применением КС. Второй подход заключается в замене микофенолатов на иПС при более значительном снижении дозы иКН. Именно на этот подход возлагались большие надежды. Однако по истечении нескольких лет выяснилось, что он мало эффективен для лечения уже состоявшегося нефротоксического повреждения трансплантата. В многоцентровом исследовании CONVERT,

включавшем материалы наблюдений 830 реципиентов, которым проводили конверсию на сиролимус в поздние сроки после трансплантации почки с рандомизацией 2:1, было установлено, что перевод на сиролимус в случаях, когда скорость клубочковой фильтрации была ниже 40 мл/мин, приводил к прогрессированию дисфункции. С этими данными согласуются и результаты наших наблюдений, согласно которым конверсия на эверолимус у реципиентов с выраженным тубулоинтерстициальным склерозом усугубляла течение дисфункции трансплантированной почки.

По нашим данным (см. **слайд 24**), оба подхода при состоявшейся иКН-нефротоксичности были равно эффективными: выживаемость трансплантатов после снижения дозы ЦиА на фоне продолжавшейся терапии микофенолатами либо конверсии на иПС к 3 годам наблюдения значимо не различалась, составляя 76,3% и 73,8% при использовании микофенолатов и иПС соответственно, что было несколько выше, чем в контрольной группе (51,4%, P-NS). И сегодня иПС показаны не для лечения, а для профилактики нефросклероза, индуцируемого иКН, в связи с чем в настоящее время эти препараты рекомендуются для ранней, в первые 4–6 мес, конверсии с иКН, особенно в случаях высокой угрозы нефротоксичности, но при условии низкого иммунологического риска. Бесспорно также показание к их применению при онкологических заболеваниях.

Что касается случаев высокого иммунологического риска, то хотелось бы обратить внимание на данные, представленные на **слайде 25**, согласно которым кумулятивная частота развития первого антитело-опосредованного отторжения возрастает в условиях режима ИСТ на основе эверолимуса (L. Liefeld et al. *Am. J. Transplant.* 2012; 12:1192–1198). Кроме того, по материалам наблюдений 139 370 реципиентов в США за период 1999–2010 гг. было установлено, что риск потери трансплантированной почки и смерти в условиях режимов иммуносупрессии на основе mTOR-ингибиторов выше, чем при режимах на основе иКН (ОШ в первые 2 года равно 3,7) (T. Isakova et al. *Am. J. Transplant.* 2013; 13:100–110).

Заключение

Таким образом, в настоящее время клиническая трансплантология располагает достаточно широким спектром различных иммуносупрессоров, позволяющих модифицировать режимы

иммуносупрессии с учетом индивидуальных особенностей организма реципиента, в том числе уровня сенсibilизации, профиля морбидности, исходного состояния донорского органа, что, в свою очередь, является важнейшей предпосылкой к максимальному продлению срока функционирования трансплантированной почки.

Наиболее частыми причинами поздней дисфункции трансплантированной почки служат позднее острое отторжение и хроническая нефротоксичность, индуцированная иКН, поэтому основные усилия должны быть направлены на предупреждение и коррекцию этих состояний. Очевидно, что подходы к профилактике и лечению этих патологических процессов в пересаженной почке должны быть различными и подчас иметь противоположную направленность. Развиваясь на более поздних сроках и зачастую на фоне уже существующего повреждения трансплантата, острое позднее отторжение морфологически проявляется, с одной стороны, более значительной распространенностью интерстициального склероза и атрофии канальцев, которые сами по себе имеют значимое отрицательное прогностическое значение независимо от гистологических симптомов отторжения, а с другой стороны, чаще характеризуется прогностически более серьезной активацией гуморального звена иммунитета. Лечебные мероприятия, направленные на купирование активного аллоиммунного ответа в поздние сроки (пульс-терапия МР, антилимфоцитарные антитела, сеансы плазмафереза), как правило, не приводят к полному восстановлению функции трансплантата, что отрицательно сказывается на его отдаленной судьбе.

Хроническая нефротоксичность современных базисных иммуносупрессоров – иКН (СNI-нефротоксичность) является второй по частоте (после отторжения) важнейшей причиной, ограничивающей многолетнее функционирование трансплантированной почки. В связи с этим до настоящего времени она остается в центре внимания мировой нефротрансплантологии. Традиционно для ее решения применяют подход, предусматривающий максимально допустимую в пределах «терапевтического окна» минимизацию доз иКН в сочетании с введением полновесной дозы микофенолатов, что, однако, не всегда дает удовлетворяющие результаты. В связи с этим в целях дальнейшего решения этого аспекта проблемы был предложен другой подход – конверсия с иКН на иПС. В его основу было положено представление о том, что последние, обладая как

иммуносупрессивным, так и антипролиферативным действиями, а также синергизмом эффекта с ИКН, могут предупредить, ослабить и затормозить прогрессирование индуцированного ингибиторами нефросклероза, что приведет к значительному продлению функции трансплантата. Опыт внедрения в клиническую практику обоих вариантов применения ИПС склонил большинство авторов в пользу второго подхода, хотя вопрос о показаниях и сроках конверсии на ИПС в течение долгого времени оставался открытым.

Одним из важных подходов к решению вопроса снижения побочных эффектов иммуносупрессоров является создание режимов, предполагающих полную отмену КС, что может быть достигнуто в условиях иммуносупрессии Тас, обеспечивающей более сильный в сравнении с ЦИА иммуносупрессивный эффект, включающий в том числе и потенцирование действия эндогенных КС.

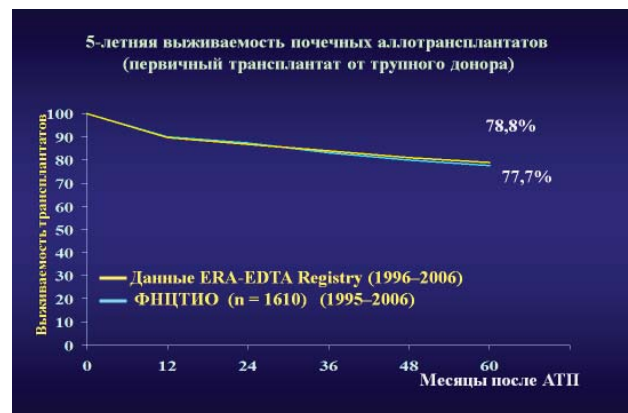
Отдаленные результаты трансплантации почки в аспекте разных вариантов поддерживающей иммуносупрессии

Н.А. Томиллина, Е.С. Столяревич, И.Г. Ким, Л.Ю. Артюхина

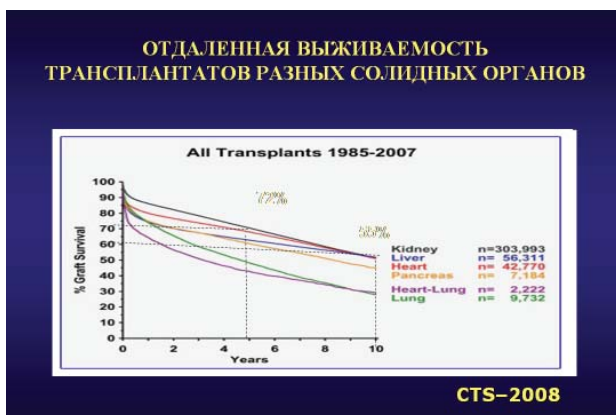
ФНЦТИО им. акад. В.И. Шумакова,
ГБУЗ «ГКБ № 52» Департамента здравоохранения Москвы

Московская городская конференция по трансплантации
НИИ им. Н.В. Склифосовского 08.04.2014

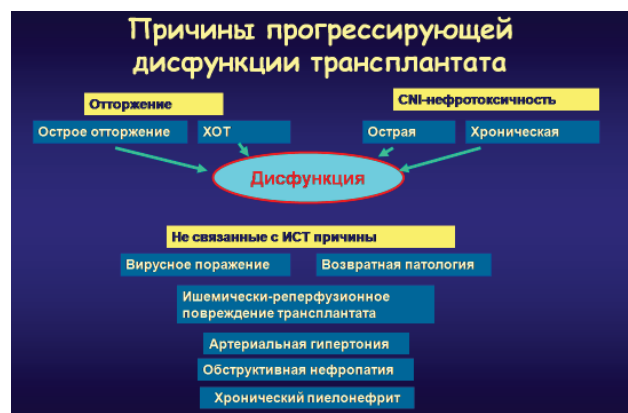
Слайд 1



Слайд 3

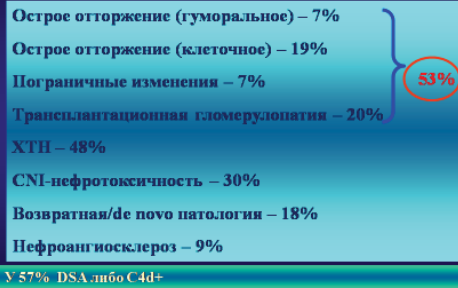


Слайд 2



Слайд 4

Морфологическая структура поздней (7,5±6,1 г.) дисфункции ТП (DeKAF study):



Gourishankar S Am J Transplant. 2010 Feb;10(2):324-30

Слайд 5

Главный принцип современной иммуносупрессии – комбинация минимальных доз разных классов иммуносупрессоров, подавляющая аллоиммунный ответ благодаря потенцированию иммуносупрессии при минимизации дозозависимых побочных действий иммуносупрессоров

- 6 основных классов иммуносупрессоров:**
- **Кортикостероиды** – блокируют распознавание антигена и синтез ряда провоспалительных цитокинов
 - **Ингибиторы кальциневрина (СуА и Так)** – блокируют транскрипцию и синтез интерлейкина-2 путем связывания кальциневрина и нарушения процесса дефосфорилирования ядерного фактора активации Т-лимфоцитов
 - **Ингибиторы пролиферативного сигнала (сертикан и рашамун)** – блокируют передачу сигнала, возникающего при связывании интерлейкина-2 с его поверхностным клеточным рецептором, на белки-циклины, регулирующие клеточный цикл, что предотвращает клональную экспансию эффекторных Т-клеток
 - **Антигистаминамины (азатиоприн и препараты микофеноловой кислоты)** – ингибируют синтез нуклеотидов, что предотвращает клональную пролиферацию Т-лимфоцитов
 - **Моноклональные антитела к рецепторам IL-2** (применяются для индукционной иммуносупрессии) и моноклональные антитела к Т-лимфоцитам (индукционная иммуносупрессия или терапия тяжелых кризов отторжения)
 - **Ингибиторы ко-стимулирующего сигнала (белгасент)**

Слайд 8

Уроки DeKAF-исследования (Deterioration of Kidney Allograft Function)

Am J Transplant 2010 Feb;10(2):2012
Allograft fibrosis—Unmasking the players at the dance.
Marron BB, Fainchtein R

Transplantation 2010 Jun 15;90(11):88-91
Evidence for antibody-mediated injury as a major determinant of late kidney allograft failure.
Gaston RS, Cecka JM, Kasiske BI, Fieberg AM, Leduc R, Cosio FC, Gountharankar S, Grande J, Halloran P, Hunsicker L, Manohar R, Rush D, Matas AJ

Am J Transplant 2010 Jun 15;10(6):1100-1104
Histopathologic correlates of late kidney allograft dysfunction.
Marron BB, Fainchtein R, Gountharankar S

Am J Transplant 2010 Jun 15;10(6):1105-1110
Pathological and clinical characterization of the "double-edged sword" of late kidney allograft dysfunction.
Gourishankar S, Leduc R, Connell J, Cecka JM, Cosio F, Fieberg A, Halloran P, Gaston R, Hunsicker L, Rush D, Grande J, Marron B, Matas AJ

Am J Transplant 2010 Jun 15;10(6):1111-1116
Cluster analysis of lesions in nonselected kidney transplant biopsies: microcirculation changes, tubulointerstitial inflammation and scarring.
Su D, Enecke G, Chang J, Hidalgo LG, Mengel M, Kaplan B, Halloran PF

Основной причиной потерь трансплантатов в поздние сроки является отторжение, в том числе с активацией гуморального звена иммунитета

Слайд Е.С. Столяревич

Слайд 6

Современные тенденции в поддерживающей иммуносупрессии (1)

УХОД ОТ КОРТИКОСТЕРОИДОВ

Минимизация или отмена КС (к 7 сут или после 6 мес) – снижает значимо риск серьезных побочных эффектов при сопоставимой с когортами получающих стандартную дозу КС выживаемости ТП

Полная отмена сопряжена с повышением риска ООТ

Проводится при условии индукционной ИСТ, чаще в условиях Так, не рекомендуется при высоком иммунологическом риске

Исследование FREEDOM (2008) – частота ООТ при режиме без КС – 36% в группе отмены КС – 29,6% при стандартном дозировании – 19,3%

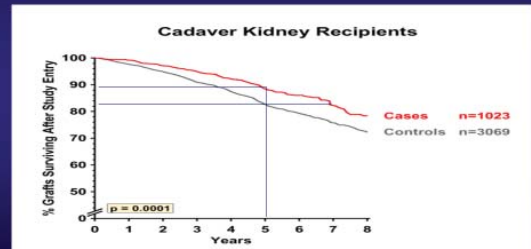
Слайд 9

Морфологическая структура поздней дисфункции трансплантата (по результатам 853 биопсий):



Слайд 7

Положительный эффект отмены кортикостероидов



CTS 2005

Слайд 10

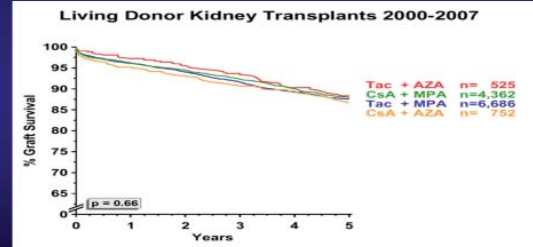
Собственный опыт отмены кортикостероидов

- Попытка отмены КС (по показаниям) – у 32 больных в сроки 7–37 мес после ТП (в среднем 17 мес) на фоне базисной иммуносупрессии Тас (31 больной) и ЦиА (1 больной).
- Вынужденный возврат на КС у 6 из 32 больных (18,7%) вследствие непереносимости необходимой дозы микофенолатов (лейкопения), у 2 больных – появление протеинурии 0,1–0,2 г/л
- У 1 из 6 больных – прекращение функции родственного трансплантата через несколько лет после отмены КС (на фоне неполной дозы МФ и бесконтрольного применения ЦиА)
- У 26 из 32 больных (81,3%) в течение более 1 г. после отмены КС – функция трансплантата стабильная, удовлетворительная

И.Г. Ким. Неопубликованные данные

Слайд 11

Выживаемость почечных трансплантатов не различается в условиях применения разных режимов иммуносупрессии



CTS-2008

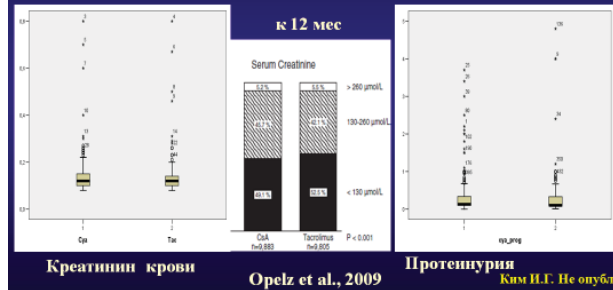
Слайд 14

Базисные иммуносупрессоры любых принятых современных режимов ИСТ – ингибиторы кальциневрина (ЦиА или Тас/програф)

ЦиА/ Тас + МФК / Аза ± КС

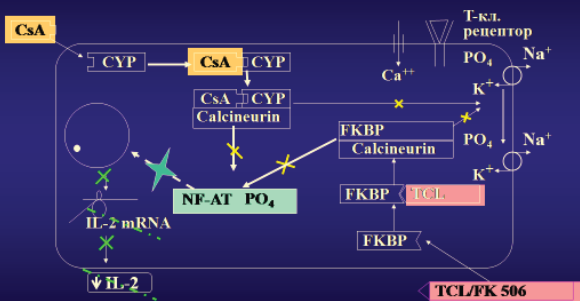
Слайд 12

Отсутствие существенных различий важнейших показателей состояния почечного трансплантата в условиях иммуносупрессии ЦиА и Тас (время наблюдения – медиана 19 мес)



Слайд 15

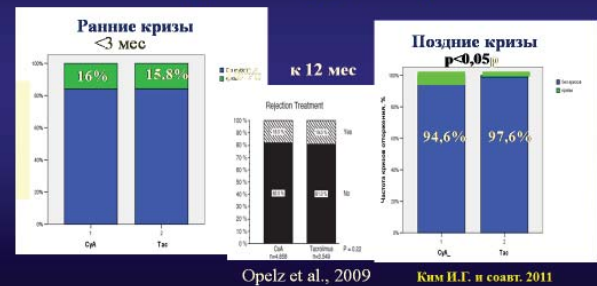
Схема механизма действия ингибиторов кальциневрина (ЦиА и Тас) на Т-лимфоцит



Адаптировано по Lea et al., *Kidney Int.*, 1994; 46: 647–652

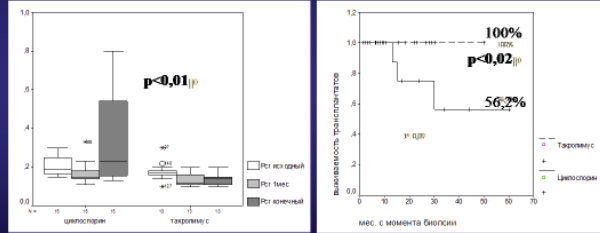
Слайд 13

Частота кризов отторжения почечного трансплантата в условиях базисной иммуносупрессии ЦиА или Тас (CyA n=352, Tac n=196)



Слайд 16

Конверсия на такролимус при пограничных изменениях существенно увеличивает сроки «жизни» ТП



Е.С. Столяревич, 2011

Слайд 17

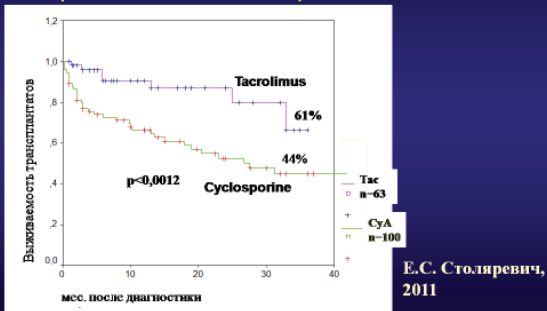
Современные тенденции в поддерживающей иммуносупрессии (реципиенты низкого иммунологического риска)

УХОД ОТ КОРТИКОСТЕРОИДОВ
(10%) Минимизация или отмена КС (к 7 сут или после 6 мес) при условии индукционной ИСТ (чаще в условиях Так и при низком иммунологическом риске)

УХОД ОТ ИНГИБИТОРОВ Кальциневрина
(7-12%) Базисные препараты mTOR-ингибиторы + КС + низкие дозы iCaN
ЛИБО
Базисные препараты mTOR-ингибиторы + кортикостероиды + МФК

Слайд 20

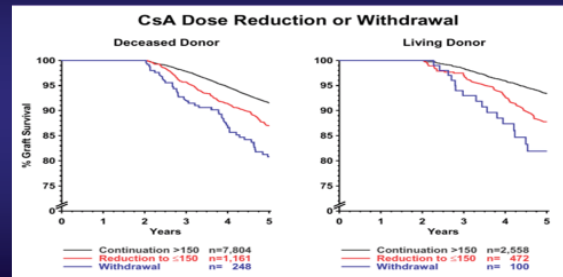
Значимое увеличение 3-летней выживаемости ТП с момента диагностики позднего острого отторжения после конверсии с ЦиА на Так



Е.С. Столяревич, 2011

Слайд 18

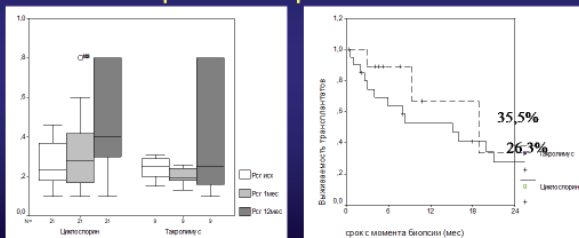
Отмена ингибиторов кальциневрина без адекватной замены их иммуносупрессивного эффекта снижает выживаемость трансплантата



CTS-2008

Слайд 21

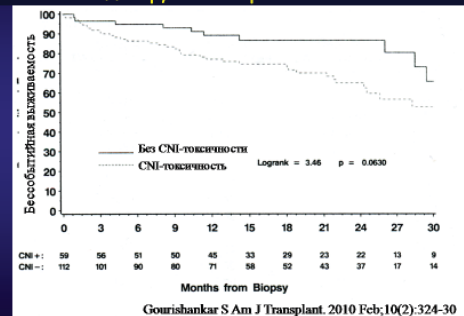
Отсутствие положительного эффекта конверсии на такролимус при активном хроническом отторжении трансплантата



Е.С. Столяревич, 2011

Слайд 19

Значение морфологических признаков CNI-нефротоксичности для отдаленного прогноза дисфункции трансплантата



Gourishankar S Am J Transplant. 2010 Feb;10(2):324-30

Слайд 22



Слайд 23



Слайд 25



Слайд 24