

СеллСепт®

мофетила микофенолат

- знижує частоту поздних кризов отторжения трансплантата почки¹
- підвищує виживаемість больных после трансплантации почки²
- покращує профіль кардіоваскулярних ризиків у пацієнтів з трансплантованою ниркою³



СЕЛЛСЕПТ® (CELLCEPT®) Діюча речовина: мусорфеноліска кислота; 1 капсула містить мофетила микофенолату 250 мг; **Лікарська форма.** Капсули. **Фармакодинаміка.** Мофетила микофенолат – це 2-морфоліноетиловий ефір микофенолової кислоти (МФК). 2-морфоліноетиловий ефір микофенолової кислоти – потужний селективний неконкурентний оборотний інгібітор інозинмонофосфатдегідрогенази (ІМФДГ), що пригнічує синтез гуанозинових нуклеотидів de novo без включення в ДНК. 2-морфоліноетиловий ефір микофенолової кислоти здійснює більш виражену цитостатичну дію на лімфоцити, ніж на інші клітини, оскільки проліферація Т- і В-лімфоцитів дуже залежить від синтезу пуринів de novo, в той час як клітини інших типів можуть переходити на обхідні шляхи метаболізму. **Показання.** Профілактика гострого відторгнення органа у хворих після аlogenної трансплантації нирки, серця, печінки у складі комбінованої терапії з циклоспорином і кортикостероїдами. **Протипоказання.** Гіперчутливість до мофетила микофенолату, микофенолової кислоти та інших компонентів препарату. Годування груддю. **Спосіб застосування та дози.** **Профілактика відторгнення нирки Дорослі.** Прийом препарату необхідно починати протягом 72 годин після проведення трансплантації. Хворим із нирковими трансплантатами рекомендується прийом по 1 г двічі на добу (добова доза 2 г). **Діти віком від 2 до 18 років.** Рекомендована доза становить 600 мг/м² перорально двічі на добу (до максимальної добової дози 2 г). Селлсепт®, капсули, слід призначати лише пацієнтам з площею поверхні тіла не менше 1,25 м². Пацієнтам з площею поверхні тіла від 1,25 до 1,5 м² Селлсепт®, капсули, можна призначати у дозі 750 мг двічі на добу (добова доза – 1,5 г). Пацієнтам з площею поверхні тіла більше 1,5 м² Селлсепт®, капсули, можливо призначати у дозі 1 г двічі на добу (добова доза – 2 г). **Профілактика відторгнення серця Дорослі.** Прийом препарату необхідно починати протягом 5 днів після проведення трансплантації. Хворим із нирковими трансплантатами рекомендується прийом по 1,5 г двічі на добу (добова доза – 3 г). **Діти.** Даних з безпеки та ефективності препарату Селлсепт® для дітей після трансплантації серця немає. **Профілактика відторгнення печінки Дорослі.** Після трансплантації печінки першу дозу Селлсепту® слід приймати якомога швидше. Рекомендований режим дозування – по 1,5 г 2 рази на добу (добова доза – 3 г). **Діти.** Даних з безпеки та ефективності препарату Селлсепт® для дітей після трансплантації печінки немає. **Побічні реакції.** Основними побічними реакціями, пов'язаними із застосуванням Селлсепту® в комбінації з циклоспорином і кортикостероїдами, є діарея, лейкопенія, сепсис і блювання; існують також дані про підвищення частоти опортуністичних інфекцій. У пацієнтів, які отримують комбіновану імуносупресивну терапію, у тому числі Селлсепт®, підвищений ризик виникнення лімфом та інших злоякісних новоутворень, зокрема шкіри. Сепсис, кандидоз шлунково-кишкового тракту, інфекції сечових шляхів, інфекція, спричинена вірусом простого герпесу, інфекція, спричинена вірусом опістхококного герпесу, рак шкіри, доброякісне новоутворення шкіри, лейкопенія, тромбоцитопенія, анемія (в тому числі гіпсохромна анемія), екхімози, білірубінемія, підвищення рівня креатиніну, гіперволемія, гіпонатріємія, збільшення маси тіла, підвищення азоту сечовини крові, порушення загоєння ран, гіпопротеїнемія, збудження, сплутаність свідомості, депресія, тривога, порушення мислення, безсоння, психомоторне збудження, судоми, підвищений гіпертонус скелетної мускулатури, тремор, сонливість, міастенічний синдром, запаморочення, головний біль, парестезії, порушення смаку, емоційна лабільність, галюцинації, нейропатія, делірій, сухість у роті, психоз, аритмія, брадикардія, серцева недостатність, перикардіальний випіт, артеріальна гіпотензія, у тому числі ортостатична, артеріальна гіпертензія, вазодилатація, тромбоз, легенева гіпертензія, втрата свідомості, вазоспазм, підвищення венозного тиску, артеріальний тромбоз, посилення кашлю, фарингіт, пневмонія, бронхіт; бронхіальна астма, риніт, синусит; ателектаз, свербіж, підвищена пітливість, блювання, абдомінальний біль, діарея, нудота, диспепсія, анорексія, дуже поширені – холангіт; поширені – гепатит, жовтяниця (в тому числі холестатична), гіпербілірубінемія, судоми в ногах, біль у м'язах, м'язова слабкість, гематурія, некроз ниркових каналців, інфекції сечовивідних шляхів, олігурія, амбліопія, цукровий діабет, захворювання паразитовидних залоз, синдром Кушинга, гіпотиреоз. Грижі, перитоніт, асцит; поширені – набряк, гарячка, озноб, болі (у тому числі абдомінальні болі, болі в спині, болі в грудній клітці), нездужання, астения, кісти (у тому числі лімфоцелі і гідроцелі), набряки обличчя, грипоподібний синдром, кровотечі, болі в ділянці таза, целюліт, біль у шиї, блідість шкірних покривів, абсцес. Підвищення рівня печінкових ферментів, підвищення рівня креатиніну в крові, підвищення рівня лактатдегідрогенази в крові, підвищення рівня сечовини в крові, підвищення рівня лужної фосфатази в крові, зниження маси тіла. **Термін придатності.** 3 роки. **Умови зберігання.** Зберігати у недоступному для дітей місці. Зберігати в захищеному від світла та вологості місці при температурі не вище 30 °С. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Література: 1. Meier-Kriesche HU et al. Long-Term Use of Mycophenolate Mofetil is Associated With a Reduction in the Incidence and Risk of Late Rejection. Am J Transplan 2003;37: 6B-73 2. Meier-Kriesche HU et al. Effect of Mycophenolate Mofetil on Long-Term Outcomes in African American Renal Trasplant Recipients. J Am Soc Nephrol 2000; 11: 2366-2370. 3. Schrama YCentral conversions to mycophenolat mofetil in conjunction with stepwise withdrawal of cydosporine in stable renal transplant recipients. Transplantation 2000; Feb. 15 69:376-383



UA.CEL.15.002

Информация для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников. Для размещения в специализированных изданиях, предназначенных для медицинских учреждений и врачей.

ООО «РОШ УКРАИНА» г. Киев, ул. П.Сагайдачного, 33 Тел.: +380 44 354 30 40 Факс: +380 44 354 30 41 www.roche.ua

А.С. Никоненко, член-корреспондент Национальной академии наук Украины, д.м.н., профессор, ГУ «Национальный институт хирургии и трансплантологии им. А.А. Шалимова НАМН Украины», г. Киев

Общие принципы современной иммуносупрессивной терапии

Трансплантация органов во всем мире стала ведущим методом лечения многих хронических заболеваний. Ежегодно в мире выполняются десятки тысяч трансплантаций различных органов. Максимальная продолжительность жизни после трансплантации составляет более 25 лет. После трансплантации органов больной полностью реабилитирован, что подтверждается не только восстановлением его профессиональной деятельности, но и участием лиц с пересаженными органами в Олимпийских играх. Ежегодно в этих спортивных мероприятиях участвуют десятки тысяч пациентов, получивших донорские органы.

Современную трансплантологию можно рассматривать одновременно как индикатор уровня состояния здравоохранения в конкретной стране и как показатель цивилизованности общества. С учетом того, что трансплантология не только одна из самых высокотехнологических, но и дорогостоящих областей, к тому же несущая в себе сложные этические, социальные и другие объективные проблемы, для ее успешного развития необходимо соблюдение ряда условий. В первую очередь необходимы эффективно действующее законодательно-правовое поле, адекватное государственное финансирование и полное понимание общества. Такая ситуация наблюдается сегодня во многих развитых странах, в которых трансплантация стала стандартным клиническим методом лечения многих заболеваний. Многие факты о трансплантации свидетельствуют о высокой эффективности и полноценной реабилитации реципиентов (рис. 1).

В развитых странах трансплантация органов является стандартом лечения многих заболеваний почек, сердца, печени, легких, кишечника.

За последние 10 лет произошли значительные изменения в использовании иммуносупрессивных средств. В частности, наряду с применением циклопорина начал более широко использоваться такролимус, азатиоприн стал постепенно вытесняться из практики мофетила микофенолатом (ММФ). Все чаще в протоколы иммуносупрессии включают индукционную терапию даклизумабом или базиликсимабом, анти timoцитарным глобулином. Основное направление в развитии современных протоколов иммуносупрессии – увеличение долгосрочной выживаемости трансплантатов.

Иммуносупрессивная терапия является обязательным разделом клинической трансплантологии, с которой связывают прогресс данного раздела медицины. Трансплантация органа в пределах одного биологического вида стимулирует иммунный ответ, который инициируется распознаванием антигена Т-лимфоцитами, конечным результатом этого процесса является отторжение органа. Длительное функционирование трансплантата возможно только в условиях пожизненной иммуносупрессивной терапии.

Наиболее востребована и экономически оправдана трансплантация почки. До внедрения в клиническую практику методов заместительной терапии (диализа и трансплантации) почечная недостаточность приводила к смерти больных в 100% случаев. Начиная с первой успешной трансплантации почки в 1954 г., накоплен значительный опыт, касающийся усовершенствования хирургической техники, консервации органов, совершенствования и оптимизации протоколов иммуносупрессии, а также послеоперационного ведения пациентов. Трансплантация почки является методом выбора в лечении терминальной стадии хронической почечной недостаточности (ХПН). Риск смерти для пациентов с почечным трансплантатом в 2 раза меньше, чем риск смерти для больных на диализе.

Однако даже после успешной трансплантации органа не исключается риск отторжения трансплантата в различные сроки после операции. С этой целью разработаны протоколы иммуносупрессивной терапии. При проведении иммуносупрессии основное внимание должно быть обращено на своевременную диагностику реакции отторжения, профилактику и коррекцию побочных эффектов. Следует помнить, что передозировка иммуносупрессивных препаратов может привести к инфекционным осложнениям, повышает риск развития злокачественных опухолей, а циклоспорин обладает выраженной нефротоксичностью.

На сегодняшний день отсутствует идеальный и тем более стандартный режим иммуносупрессии после трансплантации почки. Это подтверждается использованием множества комбинаций уже известных и новых иммунодепрессантов в различных трансплантационных центрах. Однако нужно стремиться к соблюдению протокола, основанного на результатах крупных клинических исследований и существующих рекомендациях. В то же время всегда существует возможность отклониться от протокола и выбрать нестандартный подход в лечении для минимизации нежелательных побочных реакций у конкретного пациента. Использование индивидуального подхода у отдельных категорий реципиентов должно основываться



А.С. Никоненко

на общепринятых международных рекомендациях и собственном опыте трансплантационного центра.

Все реципиенты различаются по риску развития отторжения или потери трансплантата, с учетом этого дозировки иммуносупрессивных препаратов должны быть индивидуальными. Дети и подростки, реципиенты после одномоментной трансплантации почки и поджелудочной железы или имеющие высокий уровень предсуществующих антител (как и перенесшие неудачные трансплантации в прошлом) нуждаются в более интенсивной иммуносупрессии, а реципиенты трансплантатов от хорошо совместимых трупных доноров или от живых родственных доноров – в существенно менее агрессивной иммуносупрессии.

Основной целью иммуносупрессии является профилактика острого отторжения. Последнее закономерно возникает в течение первого года, а эпизод отторжения считается состоявшимся при его морфологическом подтверждении. Степень тяжести острого отторжения оценивают по модифицированным Banff-критериям. Субклиническое отторжение, выявляемое при протокольных биопсиях, достигает 9% к 6 мес после трансплантации.

Одним из объективных показателей адекватности иммуносупрессии служит концентрация ингибиторов кальциневрина (ИКН) в крови. Низкая концентрация сопровождается увеличением частоты острого отторжения, высокая – неизбежно ведет к развитию нефротоксичности, является частой причиной дисфункции почечного трансплантата в поздние сроки, имеет четкие морфологические признаки (рис. 5).

В связи с тем, что иммунологический ответ выражен максимально в течение ближайшего посттрансплантационного периода и затем обычно ослабевает, весь период после пересадки любого органа может быть разделен на этапы иммуносупрессии, каждому этапу соответствует особый набор иммуносупрессоров (табл. 1). Примеры схем иммуносупрессии представлены в таблице 2.

Индукционная терапия (до и во время трансплантации) предназначена для уменьшения или модуляции ответа Т-клеток во время презентации антигена. Для индукционной терапии применяют:

- Биологические агенты – антитела к рецепторам интерлейкина-2 (ИЛ-2) – даклизумаб или базиликсимаб, которые связывают CD25 антиген на поверхности активированных Т-лимфоцитов и тем самым ингибируют активацию лимфоцитов, что является решающей фазой клеточной иммунной реакции отторжения трансплантата.

- Индукция истощающими антителами (анти timoцитарный глобулин) абсолютно показана пациентам с высоким иммунологическим риском или больным, у которых вероятно отсроченная функция трансплантата (доноры с расширенными критериями, субоптимальные доноры), но следует учитывать, что по сравнению с даклизумабом или базиликсимабом при использовании анти timoцитарного

Таблица 1. Этапы иммуносупрессии		
Начальный (индукционная терапия)	1. За 2 часа до трансплантации 2. Перед реперфузией	1. Биологические агенты – антитела к рецепторам ИЛ-2, Т-лейкоцитозелиминирующая терапия. 2. Такролимус или циклоспорин. 3. Кортикостероиды
Начальный (базисная терапия)	Первые 3 мес после трансплантации	ИКН (циклоспорин А, такролимус), антипролиферативные препараты (препараты микофенольной кислоты, азатиоприн); кортикостероиды; ингибиторы пролиферативного сигнала (сиролимус и эверолимус)
Длительная поддерживающая терапия	Ранняя и поздняя	Минимальные дозы иммуносупрессивных препаратов

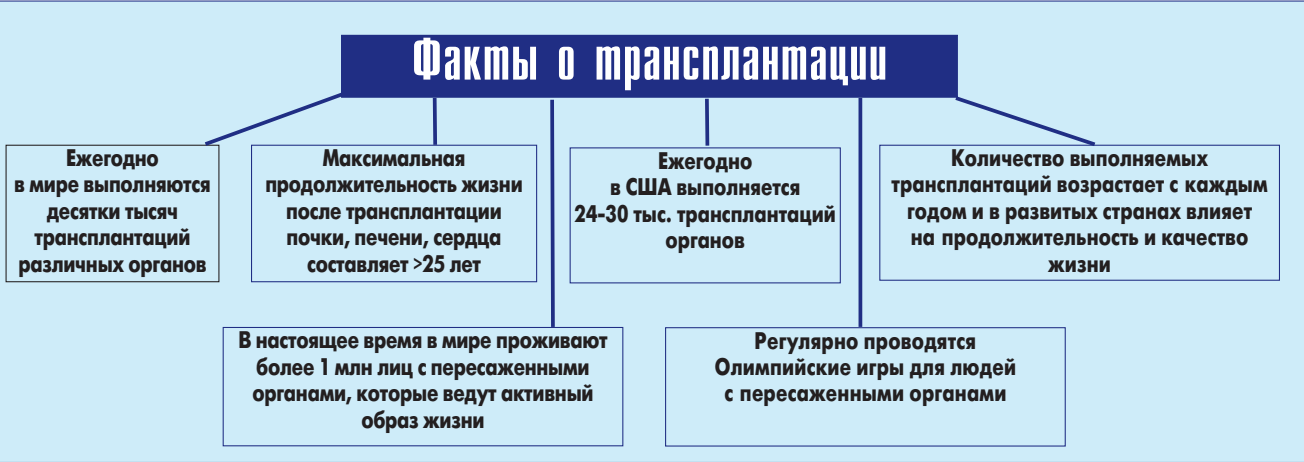


Рис. 1. Факты о трансплантации

Продолжение на стр. 4.

А.С. Никоненко, член-корреспондент Национальной академии наук Украины, д.м.н., профессор,
ГУ «Национальный институт хирургии и трансплантологии им. А.А. Шалимова НАМН Украины», г. Киев

Общие принципы современной иммуносупрессивной терапии

Продолжение. Начало на стр. 3.

глобулина риск инфекций и злокачественных новообразований выше.

К факторам высокого иммунологического риска относятся:

- несовместимость по HLA-DR;
- молодой возраст реципиента;
- наличие донорспецифических антител;
- отсроченная функция трансплантата;
- время холодовой ишемии >24 ч.

Начальная базисная терапия охватывает первые 3 мес после трансплантации, для которых характерны неустойчивая функция трансплантата и высокая вероятность кризов отторжения. Задачей иммуносупрессии на этом этапе является предупреждение и лечение острого отторжения. В то же время тактика иммуносупрессивной терапии должна предусматривать снижение риска побочных осложнений, в первую очередь инфекционных.

Выбор протокола начальной иммуносупрессивной терапии основывается на оценке иммунологического статуса реципиента и особенностей почечного трансплантата. Терапевтические стратегии начальной иммуносупрессии включают комбинацию иммуносупрессивных лекарственных препаратов нескольких групп: ИКН, антипролиферативного агента, кортикостероидов.

Начинать прием ИКН (такролимуса или циклоспорина А) необходимо до или во время трансплантации. В начальный период желательно быстро достигнуть необходимой концентрации иммуносупрессивных препаратов в крови реципиента. Чем раньше удастся достигнуть терапевтического уровня ИКН в крови, тем более эффективным будет предотвращение острого отторжения. Предпочтительнее использовать

такролимус как первоочередной ИКН. По сравнению с циклоспорином такролимус в большей степени снижает риск острого отторжения и увеличивает продолжительность функционирования трансплантата.

Кортикостероиды традиционно считаются основными препаратами поддерживающей иммуносупрессивной терапии. Однако побочные эффекты кортикостероидов заставили начать поиски вариантов поддерживающей иммуносупрессивной терапии, которые исключают либо минимизируют их использование.

Минимизация дозы кортикостероидов или их полная отмена рекомендуются только при следующих условиях: проведении полноценной индукции анти-тимоцитарным глобулином, низком иммунологическом риске, хорошей функции трансплантата, использовании в качестве базисного иммунодепрессанта такролимуса и отсутствии ранних эпизодов отторжения в течение первых 3 мес после трансплантации.

Одним из важных шагов в иммуносупрессивной терапии является внедрение в практику клинической трансплантологии ММФ — морфолино-этилового эфира микофеноловой кислоты (МФК), являющегося ферментативным продуктом гриба *Penicillium*. МФК была открыта в 1960-х гг. и изучалась изначально как антибактериальный, антинеопластический и антипсориазный препарат, позднее ее стали применять в трансплантологии в качестве иммуносупрессанта.

ММФ селективно обратимо ингибирует инозинмонофосфатдегидрогеназу (ИМФДГ) — главный фермент в синтезе нуклеотидов, содержащих пуриновое основание гуанин, тем самым блокируя пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, продукцию антител и генерацию цитотоксических Т-клеток. Таким образом, ММФ оказывает влияние на клеточный и гуморальный иммунитет.

Клетки других типов, например нейтрофилы, могут синтезировать пурины альтернативным путем, поэтому их пролиферацию ММФ нарушает в меньшей степени, что определяет высокую селективность действия и меньшую цитотоксичность ММФ.

После перорального приема ММФ полностью адсорбируется из желудочно-кишечного тракта и далее метаболизируется при первом прохождении через печень с образованием своего активного метаболита МФК. Результаты многих исследований показали высокую эффективность ММФ в комбинации с циклоспорином или такролимусом и кортикостероидами для профилактики острого отторжения.

Поддерживающая иммуносупрессия

Поддерживающая иммуносупрессия должна обеспечивать максимальную продолжительность жизни реципиента с функционирующим трансплантатом, что определяется адекватностью подавления иммунного ответа, с одной стороны, и минимизацией риска побочных эффектов иммунодепрессантов — с другой.

Поддерживающая иммуносупрессия может быть разделена на два периода. Первый (до 1 года) — период ранней поддерживающей терапии, когда постепенно планомерно снижаются дозы иммунодепрессантов. Второй, продолжающийся на протяжении всего срока функционирования пересаженной почки, период поддерживающей иммуносупрессии, когда уровень иммуносупрессии относительно стабилен и достаточен для предупреждения отторжения при минимизации риска осложнений.

Практически во всех современных протоколах иммуносупрессивной терапии используются микофенолаты. По сравнению с азатиоприном микофенолаты уменьшают риск острых отторжений и увеличивают выживание трансплантата в отдаленные сроки. Имеется две формы оригинальных препаратов МФК: мифетил микофенолат и микофенолат натрия с кишечнорастворимым покрытием, оба препарата обеспечивают адекватный уровень иммуносупрессии и обладают сходной частотой побочных эффектов.

Так, в исследовании G. Ciancio и соавт. не обнаружено различий в частоте развития первого эпизода острого отторжения трансплантата, а также в уровне выживаемости пациентов и выживаемости трансплантата в первые 4 года после трансплантации, в зависимости от формы МФК. Кроме того, не обнаружено различий в частоте гастроинтестинальных побочных эффектов в течение 4 лет после трансплантации.

Гастроинтестинальные побочные эффекты при использовании ММФ и микофенолата натрия с кишечнорастворимым покрытием связаны как с системным, так и с локальным действием МФК и ее метаболитов. Гистологические изменения при МФК-колите сходны для обоих препаратов. В клинических рекомендациях многих стран, а также в объединенных международных и Европейских рекомендациях по трансплантации почек указания на предпочтительность применения какого-либо из препаратов МФК отсутствуют. Факторы риска развития диареи у реципиентов почечного трансплантата включают женский пол, диабет, длительный период заместительной почечной терапии методом гемодиализа, генетическую предрасположенность, скрытую целиакию.

Индивидуальный подбор иммуносупрессивных препаратов, исходя из профиля рисков конкретного

Таблица 2. Примеры схем иммуносупрессии		
Препарат	Срок введения	Дозы и режимы введения
Протокол начальной иммуносупрессии с циклоспорином и индукцией базиликсимабом		
Базиликсимаб (индукция)	До разреза кожи или с началом операции, затем на 4-е сутки	Внутривенно, 20 мг в течение 30 мин
Метилпреднизолон	Интраоперационно перед реперфузией	Внутривенно, 10 мг/кг или 500-1000 мг для взрослых
	0-й день после операции	Внутривенно, 125-250 мг
Метилпреднизолон (преднизолон)	1-14-й день	Внутрь, 24 (30) мг
	15-21-й день	Внутрь, 20 (25) мг
	22-42-й день	Внутрь, 16 (20) мг
	43-56-й день	Внутрь, 12 (15) мг
	57-84-й день	Внутрь, 8 (10) мг
	Поддерживающая суточная доза	Внутрь, 4 (5) мг
Циклоспорин	1-й день	Внутрь, 6-10 мг/кг в 2 приема (в зависимости от начальной функции)
	Поддерживающая доза (начиная со 2-го дня)	Коррекция дозы по целевой концентрации
ММФ	1-й день	Внутрь, 1000 (720) мг 2 раза в сутки
	Поддерживающая доза	Внутрь, 1000 (720) мг 2 раза в сутки (коррекция дозы по переносимости)
Протокол начальной иммуносупрессии с такролимусом и индукцией базиликсимабом		
Базиликсимаб (индукция)	До разреза кожи или с началом операции, затем на 4-е сутки	Внутривенно, 20 мг в течение 30 мин
Метилпреднизолон	Интраоперационно перед реперфузией	Внутривенно, 10 мг/кг или 500-1000 мг для взрослых
	0-й день после операции	Внутривенно, 125-250 мг
Метилпреднизолон (преднизолон)	1-14-й день	Внутрь, 16 (20) мг
	15-42-й день	Внутрь, 12 (15) мг
	43-84-й день	Внутрь, 8 (10) мг
	Поддерживающая суточная доза	Внутрь, 4 (5) мг, возможна отмена
	1-й день	Внутрь, 6-10 мг/кг в 2 приема (в зависимости от начальной функции)
	Поддерживающая доза (начиная со 2-го дня)	Коррекция дозы по целевой концентрации
Такролимус	1-й день	Внутрь, 0,1-0,2 мг/кг в 2 приема (в зависимости от начальной функции)
	Поддерживающая доза (начиная со 2-го дня)	Коррекция дозы в зависимости от срока после трансплантации
ММФ	1-14-й день	Внутрь, 1000 (720) мг 2 раза в сутки
	С 15-го дня	Внутрь, 500 (360) мг 2 раза в сутки

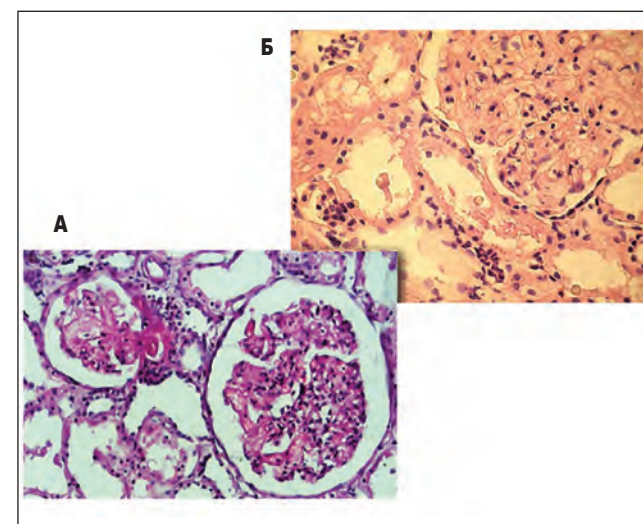


Рис. 2. Сверхострая реакция отторжения
Фибриновый тромб в приносящей артерии (А) и некроз клубочка (Б).

пациента (риск острого отторжения, побочных эффектов), считается стандартной практикой. Отмена или замена отдельных препаратов является стандартным решением, если преимущества (уменьшение симптомов), могут перевесить вред (острое отторжение). Случаи посттрансплантационного диабета могут быть вызваны или усугубляться приемом кортикостероидов, такролимуса и в меньшей степени — циклоспорина. У пациентов с нарушениями толерантности к глюкозе или в случае посттрансплантационного диабета целесообразно уменьшение дозы или отмена приема стероидов. Если этого недостаточно, следует рассмотреть вариант перехода от такролимуса к микроэмульсии циклоспорина А.

Дислипидемия может быть вызвана кортикостероидами, циклоспорином. В связи с этим контроль дислипидемии обязателен, так же как и прием статинов. Артериальная гипертензия может быть вызвана кортикостероидами, циклоспорином и в меньшей степени — такролимусом. Для пациентов с артериальной гипертензией, несмотря на достаточную антигипертензивную терапию, целесообразно сокращение или отмена стероидов или ИКН. Миелосупрессия может возникать при приеме ММФ, азатиоприна, при этом снижение дозы ММФ или азатиоприна является первоочередной из предлагаемых мер в случае возникновения анемии или лейкопении. Ни один из применяемых режимов иммуносупрессии не исключает развития отторжения, вероятность которого наиболее высока в первые 3 мес после трансплантации.

Основной причиной потери аллотрансплантата в отдаленные сроки после трансплантации является прогрессирующая хроническая дисфункция трансплантата (ХДТ). Хроническая нефропатия трансплантата/интерстициальный фиброз и тубулярная атрофия (Chronic allograft nephropathy/Interstitial fibrosis and tubular atrophy — CAN/IF) клинически проявляются нарастающей протеинурией, снижением функции трансплантата с исходом в терминальную стадию ХПН. Для своевременной диагностики и верификации причин дисфункции почечного трансплантата необходим морфологический мониторинг, так как только специальные морфологические методики дают полноценную информацию о состоянии аллотрансплантата (рис. 2-5). Оценка степени повреждения трансплантата основана на Banff-классификации-2005.

Биопсия трансплантата почек выполняется по конкретным клиническим показаниям или как часть программы наблюдения (протокольная биопсия, предусмотренная через заранее определенные промежутки времени после трансплантации, независимо от функции почек). Ряд исследований показали, что протокольная биопсия может обнаруживать клинически неочевидное (субклиническое) острое отторжение, токсичность ИКН, хроническое повреждение трансплантата (рис. 2-5).

Лечение острого отторжения трансплантата

Острое отторжение — результат иммунного ответа реципиента на антигены донора. Данное состояние следует заподозрить при резком повышении уровня креатинина (на 20-25% от исходного уровня) в сочетании со снижением мочеотделения, уплотнением и болезненностью трансплантата, а также лихорадкой.

Представленные клинические симптомы обладают низкой чувствительностью и специфичностью и

были характерны для ранее использовавшихся схем иммуносупрессии. По этой причине на первом этапе должны быть исключены другие причины дисфункции почечного трансплантата (сосудистые, урологические), а для подтверждения острого отторжения обязательно выполнение биопсии. Следует отметить, что в идеале биопсия всегда должна предшествовать лечению, поскольку это позволяет избежать гипердиагностики острого отторжения.

Лечение первого эпизода отторжения

Первый эпизод острого отторжения в большинстве случаев носит характер острого клеточного отторжения, чувствительного к глюкокортикоидам. Большинство протоколов предлагают в качестве терапии первой линии лечения острого отторжения пульс-терапию глюкокортикоидами.

Пульс-терапия глюкокортикоидами внутривенно позволяет в большинстве случаев купировать криз отторжения. Для этого используется метилпреднизолон в дозе 500-1000 мг в виде внутривенной инфузии в течение 30-60 мин (3 дня). Поддерживающая доза глюкокортикоидов может быть сохранена на прежнем уровне после завершения пульс-терапии. Эффективность пульс-терапии оценивается на 2-3-и сутки лечения по динамике восстановления уровня креатинина. Считается, что на 5-е сутки после начала лечения показатель креатинина должен вернуться к исходному уровню или даже стать ниже зарегистрированного на момент начала эпизода острого отторжения. Одновременно с проводимой терапией необходимо убедиться, что концентрация ИКН находится в пределах терапевтического диапазона. Доза микофенолатов не должна быть ниже рекомендуемой. При развитии эпизода острого отторжения на фоне адекватной концентрации циклоспорина можно рассмотреть конверсию на такролимус.

Лечение повторного и стероидрезистентного отторжения

Повторная пульс-терапия глюкокортикоидами может быть эффективной в лечении острых отторжений, однако назначать более двух курсов пульс-терапии перед применением антител не следует. Повторный эпизод острого отторжения представляет собой, как правило, тяжелое стероидрезистентное острое клеточное отторжение, требующее назначения препаратов поликлональных антител.

Рекомендуется начинать лечение антителами сразу, если не получено немедленного ответа на пульс-терапию, другие протоколы предлагают ожидать в течение нескольких дней. Если функция трансплантата быстро ухудшается, несмотря на пульс-терапию, следует немедленно начинать лечение антилимфоцитарным иммуноглобулином.

Дозы, в которых антилимфоцитарный глобулин применяется в лечении отторжения, могут быть выше по сравнению с индукционными, а длительность лечения должна составлять не менее 5-7 дней. В течение курса необходим контроль гематологических показателей и профилактическое применение ганцикловира в течение 2-3 нед.

Лечение гуморального (антитело-опосредованного) отторжения

Термин «рефрактерное отторжение» применяется для определения отторжения, продолжающегося,

несмотря на лечение глюкокортикоидами и антителами. Чаще всего оно имеет гуморальную природу. Повторные курсы лечения истощающими антителами позволяют сохранить функцию трансплантата у 40-50% реципиентов. Когда принимается решение о начале второго курса терапии антителами, следует взвешенно оценить тяжесть и потенциальную обратимость отторжения по данным биопсии, поскольку риски развития инфекционных осложнений существенно повышаются в результате массивной противокризисовой терапии, особенно если два курса назначаются с небольшим интервалом.

Для лечения антитело-опосредованного острого отторжения также применяют следующие альтернативы (с применением кортикостероидов или без них):

- плазмаферез;
- внутривенное введение иммуноглобулинов;
- антитела против CD20 — В-лимфоцитов (ритуксимаб);
- лимфоциторазрушающие антитела.

Для пациентов, которые имеют эпизоды отторжения, необходимо добавлять микофенолат, если больной не получает его.

Лечение хронического повреждения трансплантата

Реципиенты почечного трансплантата с постепенной снижающейся функцией, связанной с интерстициальным фиброзом и атрофией канальцев, классифицируются как имеющие хроническое отторжение или хроническую нефропатию аллотрансплантата. Однако ХДТ может возникать в результате антигенезависимых причин, таких как сахарный диабет, гиперлипидемия, артериальная гипертензия, инфекции, токсичность ИКН и др.

Всем больным со снижением функции почки неясной этиологии для выявления потенциально обратимых причин целесообразно проводить биопсию почечного аллотрансплантата. В случае развития ХДТ и гистологических признаков токсичности ИКН необходимо сокращать, отменять или заменять указанные препараты. Безопасным вариантом терапии является замена ИКН на препараты МФК, особенно при лечении пациентов в течение первых 3 лет с момента трансплантации. При наличии протеинурии назначение ингибитора ангиотензинпревращающего фермента или блокатора рецепторов ангиотензина II может способствовать замедлению темпов прогрессирования почечной недостаточности. К другим необходимым (поддерживающим) мероприятиям относятся коррекция артериального давления, липидемии, гликемии, анемии, ацидоза и лечение заболеваний костной системы.

Таким образом, хорошие длительные результаты после трансплантации почки можно получить только при рациональном использовании современных возможностей иммуносупрессивной терапии, комплексной медикаментозной терапии, своевременной диагностике причин дисфункции аллотрансплантата и патогенетически обоснованном лечении. Трансплантация почки является методом выбора для лечения терминальной стадии ХПН, поскольку ассоциируется с меньшими экономическими затратами, лучшими результатами лечения и более высоким качеством жизни пациентов в сравнении с проведением диализа.

Список литературы находится в редакции.

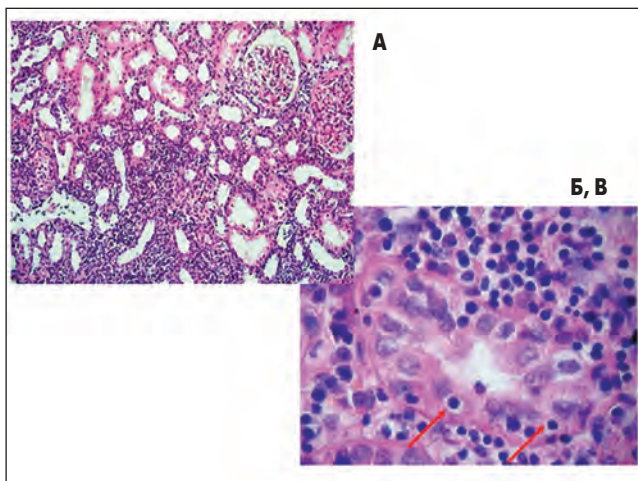


Рис. 3. Острое Т-клеточно-опосредованное отторжение

- А. Интерстициальный тип.
Б. Лимфоцитарная инфильтрация стромы.
В. Тубулит.

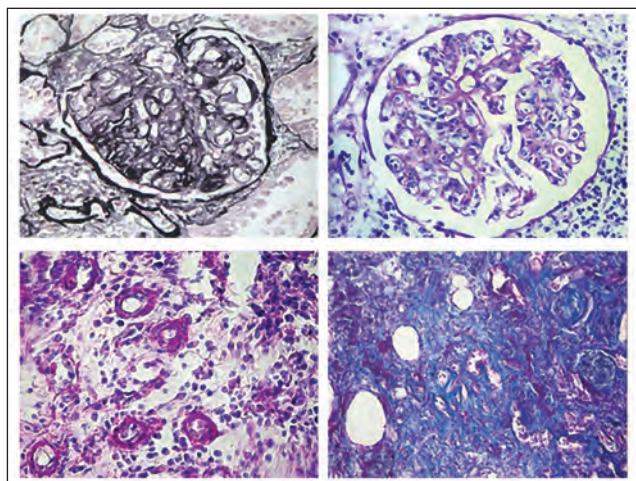


Рис. 4. Хроническое активное антитело-опосредованное отторжение. Хроническая трансплантационная гломерулопатия

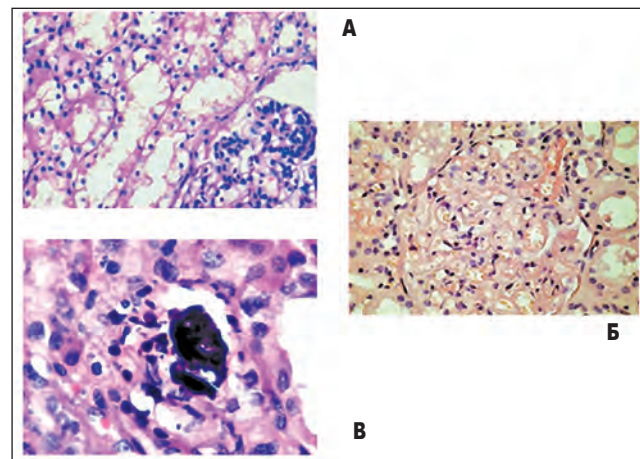


Рис. 5. Острая нефротоксичность циклоспорина А

- А. Изометрическая вакуолизация.
Б. Тромботическая микроангиопатия.
В. Микрокальцификаты в канальцах.