

Никоненко А. С., д-р мед. наук, профессор, академик НАМН Украины, ректор, <https://orcid.org/0000-0002-3903-1336>

ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования Министерства здравоохранения Украины», г. Запорожье, Украина

Общие принципы современной иммуносупрессивной терапии

Резюме. Иммуносупрессивная терапия – важнейшая составляющая медикаментозного лечения после трансплантации органов. Целью иммуносупрессии является предотвращение острого и хронического отторжения при максимальном увеличении выживаемости пациентов, а долгосрочная выживаемость трансплантата остается основной терапевтической проблемой до и после трансплантации органов. Однако преимущества иммуносупрессивной терапии должны быть сбалансированы с побочными эффектами и основной токсичностью этих препаратов. Иммунодепрессанты можно разделить на индукционные агенты, поддерживающую терапию, лечение острого и хронического отторжения и терапию, направленную на антитела. Хотя индукционная терапия остается предметом дискуссий при трансплантации органов, она все еще используется в большинстве центров трансплантации. Протоколы поддерживающей иммуносупрессивной терапии более или менее стандартизированы и включают, как правило, три препарата, ингибитор кальциневрина, антиметаболит и глюкокортикоид. Наличие HLA-антител у кандидатов на трансплантацию и развитие антител *de novo* после трансплантации остаются серьезной терапевтической проблемой до и после трансплантации органов. В этой лекции мы рассмотрим препараты, используемые для индукции и поддержания иммуносупрессии, а также их эффективность в предотвращении побочных эффектов.

Ключевые слова: иммуносупрессивная терапия, трансплантация органов, острое и хроническое отторжение.

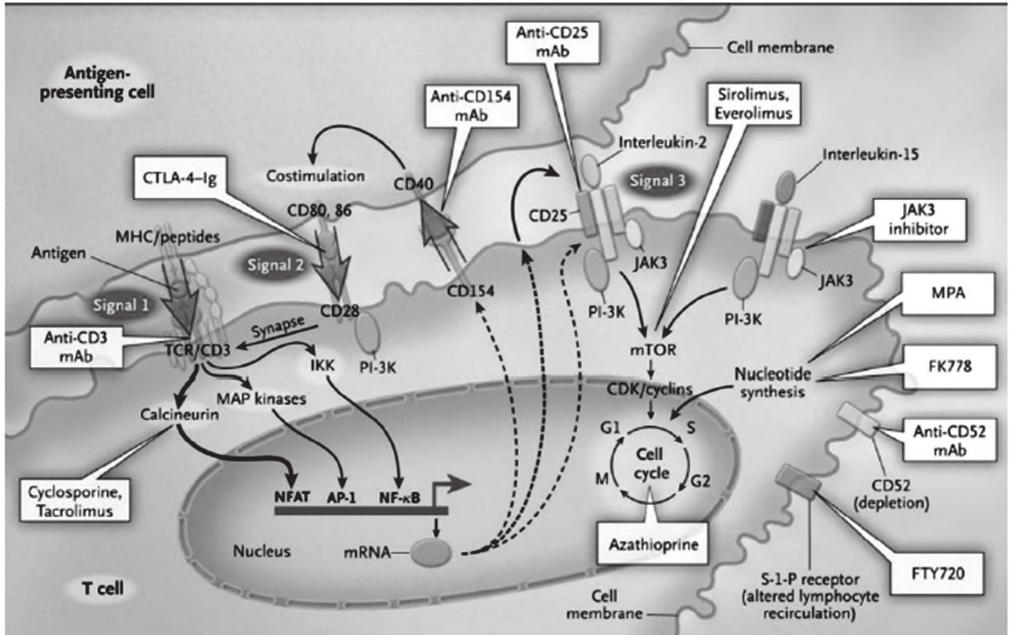
Начиная с первой успешной трансплантации почки в 1954 году, накоплен значительный опыт, касающийся усовершенствования хирургической техники, консервации органов, совершенствования и оптимизации протоколов иммуносупрессии. Значительный прогресс произошел с открытием и использованием иммунодепрессантов. Ранние иммуносупрессивные протоколы включали использование азатиоприна и кортикостероидов, значительное улучшение результатов произошло с добавлением ингибиторов кальциневрина, что привело к долгосрочному выживанию трансплантатов.

После трансплантации основное внимание должно быть обращено на своевременную диагностику реакции отторжения, профилактику и коррекцию побочных эффектов иммуносупрессии, так как передозировка иммуносупрессивных препаратов может привести к нефротоксичности, инфекционным осложнениям, повышает риск развития злокачественных опухолей, а недостаточная иммуносупрессия грозит развитием отторжения трансплантата.

По всей вероятности, отсутствует «идеальный» и стандартный режимы иммуносупрессии после трансплантации. Все пациенты различаются по иммунологическому статусу, поэтому протоколы иммуносупрессии должны быть индивидуальными. Детям, пациентам, имеющим высокий уровень предрасполагающих антител, как и перенесшим неудачные трансплантации, нужна более интенсивная иммуносупрессия, напротив, пожилые реципиенты плохо переносят интенсивную иммуносупрессию, у них реже развивается отторжение. Реципиенты трансплантатов от хорошо совместимых трупных доноров или от живых родственных доноров, особенно от доноров, совпадающих по двум гаплотипам, нуждаются в существенно менее интенсивной иммуносупрессии. Использование индивидуального подхода у отдельных категорий реципиентов должно основываться на общепринятых международных рекомендациях и собственном опыте трансплантационного центра.

Знание основ реакции иммунной системы на антигенпрезентирующую клетку является ключом к пониманию механизма действия широко используемых иммуносупрессивных режимов [1]. С момента контакта с антигенпрезентирующей клеткой происходит активация и пролиферация Т-клеток, что контролируется трехсигнальной моделью (рисунок 1).

Первый сигнал – антигенпрезентирующая клетка связывается с рецептором Т-клетки и активизирует Т-клетку. Молекулы костимулятора и лиганды связываются при сигнале 2. Активация обоих сигналов необходима для того, чтобы вызвать экспрессию интерлейкина-2 (ИЛ-2) и других факторов. При сигнале 3 стимуляция рецептора ИЛ-2 на поверхности Т-клеток запускает пролиферацию Т-клеток. Общее понимание трехсигнальной модели важно, потому что иммунодепрессанты действуют на определенные цели в этой модели. Механизмы действия иммунодепрессантов включают блокирование продукции и высвобождения цитокинов из активированных Т-клеток; подавление и ингибирование рецепторов на поверхности Т-клеток; подавление пролиферации Т-клеток, вызывают истощение Т-лимфоцитов (см. рисунок 1).



Anti-CD154 antibody has been withdrawn from clinical trials but remains of interest. FTY720 engagement of S-1-P receptors triggers and internalizes the receptors and alters lymphocyte recirculation, causing lymphopenia. Antagonists of chemokine receptors (not shown) are also being developed in preclinical models. AP-1 indicates activating protein 1; CD, cluster of differentiation; CDK, cyclin-dependent kinase; CTLA-4-Ig, cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 immunoglobulin; G1, gap 1; G2, gap 2; IKK, inhibitor of nuclear factor κ B kinase; JAK3, Janus kinase 3; M, mitosis; mAb, monoclonal antibody; MAP, mitogen-activated protein; MPA, mycophenolic acid; mRNA, messenger ribonucleic acid; mTOR, molecular target of rapamycin; NFAT, nuclear factor of activated T cells; NF- κ B, nuclear factor- κ B; PI-3K, phosphoinositide-3-kinase; S, synthesis; S-1-P, sphingosine-1-phosphate; TCR, T-cell receptor. From Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med*. 2004;351(26):2715-2729. Copyright © 2004 Massachusetts Medical Society. Reprinted with permission from Massachusetts Medical Society.

Рисунок 1. Индивидуальные иммунодепрессанты и участки действия в модели трех сигналов (Enderby C., Keller C. A. [1])

Циклоспорин и такролимус селективно ингибируют иммунный ответ, не подавляя фагоцитарную активность нейтрофилов. Их иммуносупрессивные эффекты зависят от формирования комплекса с их цитоплазматическими рецепторными протеинами, циклофилином для циклоспорина и такролимуссвязывающим белком (FKBP) для такролимуса. Образующиеся комплексы ингибируют кальциневрин, в результате уменьшается экспрессия некоторых генов воспалительных цитокинов, которые способствуют активации Т-клеток. Как следствие, имеет место количественное ограничение продукции цитокинов и уменьшение пролиферации лимфоцитов. Моноклональное антитело базиликсимаб связывает и ингибирует рецептор ИЛ-2. Азатиоприн действует как антиметаболит, предотвращая пролиферацию Т-клеток. Микофеноловая кислота (MPA) подавляет синтез пурина, что предотвращает пролиферацию Т- и В-клеток. Си-

ролимус и эверолимус подавляют цитокин-стимулированную пролиферацию Т-клеток [1].

Для иммуносупрессии используются несколько препаратов с разными участками действия [2–9], такой подход позволяет использовать более низкие дозы каждого лекарства и, следовательно, меньшую токсичность по сравнению с использованием более высоких доз одного агента [10].

Цели иммуносупрессии – предотвратить отторжение трансплантата, улучшить выживаемость трансплантата и пациента, уменьшить осложнения, свести к минимуму побочные эффекты лекарств, улучшить общее качество жизни пациента и минимизировать количество иммунодепрессантов, которые пациент получает на протяжении всей своей жизни [10].

Современным стандартом признается частота острого отторжения в течение первого года не более 10 %, а годовая выживаемость – более 90 %, поэтому достаточный уровень иммуносупрессии в течение 1 года после трансплантации является наилучшей мерой профилактики хронического отторжения. В этот период одним из объективных показателей адекватности иммуносупрессии служит концентрация ингибиторов кальциневрина. Ежедневное использование иммуносупрессивной терапии, контроль концентрации иммуносупрессантов – обязательное условие снижения частоты эпизодов острого отторжения в течение первых 6 месяцев после трансплантации почки и улучшение краткосрочной (1 год), среднесрочной (5 лет) и долгосрочной (более 10 лет) выживаемости трансплантата.

Соответственно тому, что иммунологический ответ выражен максимально в течение ближайшего посттрансплантационного периода и затем обычно ослабевает, весь период иммуносупрессии после пересадки любого органа может быть разделен на этапы иммуносупрессии (таблица 1).

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

- биологические агенты – антитела к рецепторам ИЛ-2 – даклизумаб или базиликсимаб, которые связывают CD25 антиген (ИЛ-2 рецепторов α -цепочки) на поверхности активированных Т-лимфоцитов и тем самым конкурентно ингибируют активацию лимфоцитов, опосредованных ИЛ-2, что является решающей фазой клеточной иммунной реакции отторжения трансплантата;

- Т-лейкоцитозелиминирующая терапия: антитимоцитарный глобулин (АТГ), антилимфоцитарный глобулин (АЛГ), анти-CD52-антитела (Alemtuzumab – Campath 1H);

Таблица 1. Этапы (виды) иммуносупрессии

Вид иммуносупрессии	Период	Препараты
Начальная индукционная терапия	Перед или во время трансплантации	Биологические агенты – антитела к рецепторам ИЛ-2, Т-лейкоцитозелиминирующая терапия
Начальная базисная (обязательная) терапия	Первые 3 мес. после трансплантации	Ингибиторы кальциневрина (циклоsporин А, такролимус); антипролиферативные препараты (препараты микофенольной кислоты, азатиоприн); кортикостероиды; ингибиторы пролиферативного сигнала (mTORi) (сиролимус и эверолимус)
Длительная поддерживающая терапия	После 3 месяцев	Минимальные плановые дозы препаратов

– индукция истощающими антителами абсолютно показана пациентам с высоким иммунологическим риском или пациентам, у которых вероятно отсроченная функция трансплантата (доноры с расширенными критериями, субоптимальные доноры).

Факторы высокого иммунологического риска:

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

Индукционная терапия в настоящее время используется более чем в 90 % случаев трансплантации почек и более чем в 50 % случаев трансплантации других органов, в частности легких, сердца и кишечника. В результате применения протоколов комбинированной иммуносупрессивной терапии не только частота, но и интенсивность эпизодов острого отторжения заметно снизились, и в настоящее время 1-летняя выживаемость трансплантата и пациента составляет почти 98 % для реципиентов трансплантата почки и приблизительно более 80 % при трансплантации других органов [11].

Начальная базисная терапия охватывает первые 3 месяца после трансплантации, для которых характерны неустойчивая функция трансплантата и повышенная аллореактивность с максимальной вероятностью кризов отторжения. Задачей иммуносупрессии в этот период является предупреждение и лечение раннего отторжения при минимальном риске дополнительных повреждений, уже исходно пострадавшего в результате ишемии-реперфузии донорского ор-

гана. Тактика иммуносупрессивной терапии также должна быть направлена на снижение риска других серьезных, в первую очередь инфекционных, осложнений.

Выбор протокола начальной иммуносупрессивной терапии основывается на оценке иммунологического статуса реципиента и особенностей почечного трансплантата. Особый подход с применением предтрансплантационной подготовки, включая иммуносупрессию, требуется к сенсibilизированным реципиентам крайне высокого иммунологического риска и при выполнении ABO-несовместимой трансплантации почки (протоколы предоперационной десенсибилизации).

Терапевтические стратегии начальной иммуносупрессии включают комбинацию иммуносупрессивных лекарственных препаратов нескольких групп: ингибиторы кальциневрина, антипролиферативный агент, кортикостероиды, ингибиторы mTOR.

Начинать прием ингибиторов кальциневрина (такролимус или циклоспорин А) необходимо до или во время трансплантации, чем раньше достигнут терапевтический уровень ингибиторов кальциневрина в крови, тем более эффективными они будут в предотвращении острого отторжения. Оптимальный терапевтический уровень циклоспорина С0: ранний период – 200–220 нг/мл; 3–6 месяцев – 150–180 нг/мл; 6–12 месяцев – 130–150 нг/мл; 12 месяцев – 3 года 120–130 нг/мл; более отдаленный период – 90–110 нг/мл.

Предпочтительней использовать такролимус, как первоочередной ингибитор кальциневрина. По сравнению с циклоспорином А, такролимус уменьшает риск острого отторжения и увеличивает выживание трансплантата в течение первого года после трансплантации. Целевые минимальные концентрации такролимуса варьируются в зависимости от типа трансплантата органа, времени после трансплантации, сопутствующей иммуносупрессии и других факторов (например, активной инфекции, побочных эффектов). Для поддерживающей иммуносупрессии у взрослых реципиентов трансплантата минимальные концентрации такролимуса могут составлять от 5 до 15 нг/мл [8]. Рекомендуемая терапевтическая концентрация препарата в первый месяц после операции составляет 10–20 нг/мл. В ходе поддерживающей терапии дозу снижают до 5–10 нг/мл. Через 0,5 года еще снижается дозировка препарата – 0,08–0,1 мг/кг/сут., а через 1–2 года – около 0,05 мг/кг/сут.

Сравнивать эффективность циклоспорина и такролимуса сложно. Такролимус имеет более низкую частоту острого клеточного отторжения и меньшую почечную токсичность по сравнению с циклоспорином в первые 2 года после трансплантации [12–13]. Некоторые исследования показывают более низкую частоту подтвержденного биопсией отторжения при применении такролимуса в течение

первых 6 месяцев, но сопоставимые результаты с циклоспорином через 2 года с точки зрения потери трансплантата, смерти и подтвержденного биопсией отторжения [13]. Исследование Efficacy Limiting Toxicity Elimination (ELITE) показало, что низкие дозы такролимуса были связаны с более низкой частотой подтвержденного биопсией острого отторжения, большей длительностью выживания аллотрансплантата и более высокой средней скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) по сравнению со стандартной дозой циклоспорина [14].

В поисках более совершенного иммуносупрессивного режима был предложен препарат Адваграф® – такролимус пролонгированного действия. Однократный суточный прием препарата (0,10–0,15 мг/кг/сут.) позволяет пациенту более точно соблюдать режим терапии, а уменьшение колебаний концентрации такролимуса в крови поддерживает более стабильную экспозицию и снижает частоту побочных эффектов [15, 16]. При конверсии с прографа на адваграф у пациентов со стабильной функцией почечного трансплантата в отсроченном послеоперационном периоде отмечается улучшение функции трансплантата [16, 17]. Также у реципиентов с нарушением толерантности к глюкозе конверсия с прографа на адваграф приводит к увеличению секреции инсулина [18].

Адваграф эффективен в качестве основного иммуносупрессанта у больных после трансплантации почки. Отмечены удовлетворительная переносимость адваграфа в 98,4 % случаев, высокий темп нормализации уровня азотемии, а также удовлетворительная СКФ на момент выписки из стационара, что свидетельствует о достаточной безопасности препарата в отношении развития нефротоксического эффекта [17, 18].

Антипролиферативные препараты (препараты микофенольной кислоты, азатиоприн) должны назначаться одновременно с ингибиторами кальциневрина. Азатиоприн показан для предотвращения отторжения при трансплантации органов [5]. Поддерживающая доза азатиоприна составляет от 1 до 3 мг/кг/день перорально. Биодоступность составляет около 47 %. Азатиоприн – пролекарство, которое выделяет 6-меркаптопурин. 6-Меркаптопурин действует как метаболит после включения в клеточную ДНК, что приводит к снижению пролиферации Т-клеток. 6-Меркаптопурин метаболизируется двумя основными путями, одним из которых является тиопурин-S-метилтрансфераза (ТРМТ) [5]. Поскольку активность ТРМТ контролируется генетическим полиморфизмом, генотипирование и фенотипирование могут идентифицировать пациентов с повышенным риском развития токсичности от азатиоприна [19, 20]. По этой причине важно контролировать общий анализ крови еженедельно в течение первого месяца лечения, 2 раза в месяц в те-

ние второго и третьего месяцев, а затем ежемесячно или чаще, если необходимы изменения дозировки или другие изменения терапии.

Исследователи пришли к выводу, что у реципиентов трансплантатов трупной почки сочетание циклоспорина и препаратов микофенольной кислоты (которые они получали) не имеет преимуществ перед сочетанием с азатиоприном в предотвращении острого отторжения. Более того, учитывая, что терапия первым примерно в 15 раз дороже, стандартные схемы иммуносупрессии, возможно, должны содержать вместо микофенольной кислоты азатиоприн, по крайней мере, для трансплантатов почек. Авторы отмечают, что использование азатиоприна может привести к ежегодной экономии 75 млн евро (92 млн долларов) в Европе и 77 млн долларов в США [21].

Микофенольная кислота. В конце 1980-х гг. был разработан первый препарат микофенольной кислоты мофетила микофенолат (ММФ).

Рандомизированные контролируемые исследования показали, что ММФ значительно лучше предотвращает острое отторжение, чем плацебо. Это было показано в исследованиях, когда в качестве сопутствующей терапии использовались стероиды и либо такролимус, либо циклоспорин А. Так, острое отторжение на сроке 6 месяцев было сокращено с 55 % при приеме плацебо до 30 % и 26 % при приеме ММФ в дозировке по 2 и 3 г/день соответственно; выживание трансплантата улучшилось на 5–7 % при сроке 12 месяцев на фоне приема ММФ [5, 6]. Гастроинтестинальные побочные эффекты при использовании ММФ и микофенолата натрия с кишечнорастворимым покрытием связаны как с системным, так и локальным действием МФК и ее метаболитов. Гистологические изменения при МФК-колите сходны для обоих препаратов: неспецифический колит, воспалительные изменения [7].

Кортикостероиды традиционно считаются опорными препаратами поддерживающей иммуносупрессивной терапии. Кортикостероиды проявляют противовоспалительную и иммуносупрессивную активность, блокируя экспрессию цитокинов, полученных из Т-клеток и антиген-представляющих клеток. Из-за потенциальных побочных эффектов некоторые центры трансплантации избегают длительного использования высоких доз кортикостероидов.

Мишени ингибиторов рапамицина у млекопитающих: сиролимус и эверолимус

Сиролимус происходит из бактерии *Streptomyces hygroscopicus* и связывается с FK506-связывающим белком. В отличие от такролимуса, этот комплекс не связывается с кальциневрином, а ингибирует

рапамицин (mTOR), серин – треонинкиназу, необходимые для регуляции роста и пролиферации клеток [8]. Это приводит к ингибированию цитокин-управляемой пролиферации Т-клеток. Было также высказано предположение, что сиролимус подавляет синтез иммуноглобулина В-клетками, антитело-зависимую клеточную цитотоксичность, а также активность естественных клеток-киллеров. Ингибиторы mTOR используются в качестве поддерживающей терапии, и, поскольку замедленное заживление ран из-за нарушения реакции фибробластов на фактор роста фибробластов является серьезной проблемой при применении этих препаратов, обычно рекомендуется не начинать прием ингибиторов mTOR сразу после операции по трансплантации. Ингибиторы mTOR часто используются у пациентов, имеющих нефротоксичность при приеме циклоспорина или прографа [8].

Эверолимус является производным сиролимуса с улучшенной биодоступностью при пероральном приеме и имеет такой же механизм действия [9]. И сиролимус, и эверолимус связаны с повышенным риском инфекций, гиперлипидемии, а также лейкопении и тромбоцитопении. Также наблюдались реакции анафилаксии и гиперчувствительности. Ингибиторы mTOR менее нефротоксичны и диабетогенны по сравнению с ингибиторами кальциневрина, но они могут вызывать опасный для жизни пневмонит. Тем не менее, ингибиторы mTOR, по-видимому, обладают некоторыми противоопухолевыми свойствами, поэтому лечение является предпочтительным для пациентов с трансплантатами, у которых развиваются плоскоклеточные карциномы кожи или у которых развивается саркома Капоши после трансплантации. Тем не менее, ингибиторы mTOR продемонстрировали преимущества при добавлении к иммуносупрессивным схемам, включая снижение целевых минимальных уровней кальциневрина, что приводит к меньшей нефротоксичности и снижению риска злокачественных новообразований.

Белатасепт – это белок, который связывает рецепторы CD80 и CD86 на антигенпрезентирующих клетках (APC); эти рецепторы необходимы для APC-опосредованной стимуляции Т-клеток. Белатасепт блокирует костимуляцию Т-клеток, выработку цитокинов и пролиферацию Т-клеток. Белатасепт был первоначально одобрен для использования при трансплантации почек, но использовался в качестве вспомогательного средства у реципиентов трансплантата легкого с острой и хронической почечной недостаточностью или у реципиентов, которые иным образом не переносили ингибиторы кальциневрина [1]. Сопутствующая терапия белатацептом позволила снизить дозировку ингибиторов кальциневрина, стабилизировать или улучшить функцию почек [1] и поддерживать достаточную иммуносупрессию после отмены ингибиторов кальциневрина.

Таблица 2. Примеры схем базисной иммуносупрессии

Препарат	Срок введения	Дозы и режимы введения
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
	Поддерживающая доза	Коррекция дозы по целевой концентрации
Микофенолата мофетил (микофеноловая кислота), азатиоприн (АЗ)	1-й день	Внутрь, 1000 (720) мг 2 раза в сутки или АЗ-1–3 мг/кг
	Поддерживающая доза	Внутрь, 1000 (720) мг 2 раза в сутки (коррекция дозы по переносимости)
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
	42–84-й день	Внутрь, 8 (10) мг
	Поддерживающая суточная доза	Внутрь, 4 (5) мг, возможна отмена
Такролимус	1-й день	Внутрь, 0,1–0,2 мг/кг в 2 приема
	Поддерживающая доза	Коррекция дозы по целевой концентрации
Микофенолата мофетил (микофеноловая кислота) азатиоприн (АЗ)	1–14-й день	Внутрь, 1000 (720) мг 2 раза в сутки, АЗ-1–3 мг/кг
	С 15-го дня	Внутрь, 500 (360) мг 2 раза в сутки, АЗ-1–3 мг/кг

Существуют два наиболее распространенных подхода к начальной трехкомпонентной иммуносупрессивной терапии на основе такролимуса (таблица 2).

Первый подход (при хорошей начальной функции трансплантата):

- не обязательно, желательное применение индукционной терапии;
- целевая концентрация такролимуса 10–15 нг/мл на фоне приема суточной начальной дозы 0,1–0,2 мг/кг. С целью предсказуемости абсорбции такролимус принимается натощак (за 1 ч до еды или через 2 ч после приема пищи). При появлении нежелательных реакций или осложнений в этот период допускается снижение целевой концентрации (< 10 нг/мл).

- микофенолата мофетил: стартовая суточная доза после операции 2 г в течение 2 недель, начиная с 3-й недели постепенное или одномоментное снижение дозы в 1,5–2 раза (1–1,5 г в сутки).

Второй подход (при отсроченной функции трансплантата):

- индукционная терапия (базиликсимаб или антитимоцитарный глобулин);

- целевая концентрация такролимуса 8–10 нг/мл, рекомендуемая начальная доза такролимуса составляет 0,1–0,15 мг/кг в сутки;

- микофенолата мофетил 2 г в сутки.

Необходимо тщательно мониторировать количество лейкоцитов в крови, поскольку сочетание такролимуса, антитимоцитарного глобулина и полной дозы микофенолатов способно вызвать тяжелую лейкопению и даже панцитопению. Может потребоваться снижение дозы микофенолатов или их временная полная отмена.

Поддерживающая иммуносупрессия

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

Поддерживающими препаратами для иммуносупрессии являются ингибиторы кальциневрина, антипролиферативные антиметаболиты, кортикостероиды, мишени для млекопитающих ингибиторов рапамицина (mTOR). Реципиенты трансплантата получают один или несколько агентов на всю оставшуюся жизнь [1].

Режимы иммуносупрессивной терапии различаются в разных центрах трансплантации. Согласно последним данным реестра SRTR, тройной режим такролимуса, MMF/MPA (азатиоприн) и преднизона является наиболее распространенным поддерживающим режимом после трансплантации органов и используется в работе более 75 % трансплантационных центров.

Поддерживающая иммуносупрессия может быть разделена на два подпериода. Первый из них, относительно короткий (до 1 года), может быть обозначен как период ранней поддерживающей терапии, когда постепенно планомерно снижаются дозы иммунодепрессантов. Второй – период продолжающейся на протяжении всего срока функционирования пересаженной почки поддерживающей иммуносупрессии, когда уровень иммуносупрессии относительно стабилен и достаточен для предупреждения отторжения при минимизации риска ее осложнений. В этот период в связи с развитием дисфункции трансплантата может потребоваться изменение режима иммуносупрессии.

Таким образом, улучшение результатов трансплантации органов заключается в использовании комбинированных иммуносупрессивных режимов, чтобы избежать отторжения, с вытекающими отсюда побочными эффектами от этой терапии, такими как оппортунистические инфекции, рак и многие другие. Типирование HLA с высоким разрешением и множественные анализы с использованием гранул одного антигена позволяют выявить новые потенциально опасные подтипы антител к HLA, что будет способствовать лучшему подбору донор-реципиент и соответственно уменьшит интенсивность иммуносупрессии. Повышение выживаемости и качества жизни реципиентов трансплантата во многом будет зависеть от исследований, направленных на повышение толерантности с целью достижения состояния без иммуносупрессии после трансплантации. По данным литературы последних лет, применение аутологичных мезенхимальных стволовых клеток костного мозга реципиентам трансплантата почки привело к снижению частоты острого отторжения, уменьшению оппортунистических инфекций и улучшению почечной функции по сравнению с терапией индукцией антителом к рецептору ИЛ-2 [22, 23]. Дальнейшие исследования использования мезенхимальных стволовых клеток, ксенотрансплантации и достижений в регенеративной медицине должны привести к лучшим результатам у реципиентов трансплантата за счет повышения толерантности, избегая или минимизируя использование иммуносупрессивной терапии [23].

Никоненко О. С., д-р мед. наук, профессор, академик НАМН, ректор
ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я
України», м. Запоріжжя, Україна

Загальні принципи сучасної імуносупресивної терапії

Резюме. Імуносупресивна терапія є найважливішим компонентом медикаментозного лікування після трансплантації органів. Метою імуносупресії є запобігання гострому та хро-

нічному відторгненню, при цьому максимізація виживання пацієнта та тривала функція трансплантата залишаються основною терапевтичною проблемою до та після трансплантації органів. Однак переваги імуносупресивної терапії мають бути збалансовані щодо побічних ефектів і токсичності цих препаратів. Імунодепресанти можна класифікувати як індукційні засоби, підтримуючу терапію, лікування гострого та хронічного відторгнення і терапію, спрямовану на антитіла. Хоча індукційна терапія залишається предметом дискусій при трансплантації органів, вона все ще використовується в більшості центрів трансплантації. Протоколи підтримуючої імуносупресивної терапії більш-менш стандартизовані і включають, як правило, три препарати, інгібітор кальциневрину, антиметаболіт та глюкокортикоїд. Наявність антитіл HLA у кандидатів на трансплантацію та розвиток антитіл de novo після трансплантації залишаються серйозною терапевтичною проблемою до та після трансплантації органів. У цій лекції ми розглянемо ліки, що використовуються для індукції та підтримки імуносупресії, а також їх ефективність у запобіганні побічним ефектам.

Ключові слова: імуносупресивна терапія, трансплантація органів, гостре і хронічне відторгнення.

Нуконенко О. С.

Zaporizhia Medical Academy of Post-Graduate Education Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, Ukraine

General Principles of Modern Immunosuppressive Therapy

Abstract. Immunosuppressive therapy is the most important component of drug treatment after organ transplantation. The goal of immunosuppression is to prevent acute and chronic rejection while maximizing patient survival, and long-term graft survival remains a major therapeutic challenge before and after organ transplantation. However, the benefits of immunosuppressive therapy must be balanced against the side effects and underlying toxicity of the drugs used. Immunosuppressants can be classified as induction agents, maintenance therapy, treatment of acute rejection and chronic rejection, and antibody directed therapy. Although induction therapy remains a subject of debate in the field of organ transplantation, it is still used in most transplant centers. Protocols for maintenance immunosuppressive therapy are more or less standardized and include, as a rule, three drugs, a calcineurin inhibitor, an antimetabolite, and a glucocorticoid. The presence of HLA antibodies in transplantation candidates and the development of de novo antibodies after transplantation remain a serious therapeutic problem before and after organ transplantation. In this lecture, we will look at the drugs used to induce and maintain immunosuppression, as well as their effectiveness in preventing side effects.

Keywords: immunosuppressive therapy, organ transplantation, acute and chronic rejection.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

REFERENCES

1. Enderby C, Keller CA. An overview of immunosuppression in solid organ transplantation. Am J Manag Care. 2015 Jan;21(1 Suppl):s12-23.

2. Ch Sandimmune (cyclosporine) [package insert]. East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceuticals Corp; 2013.
3. Neoral (cyclosporine modified) [package insert]. East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceuticals Corp; 2013.
4. Prograf (tacrolimus) [package insert]. Northbrook, IL: Astellas Pharma US; 2013.
5. Imuran (azathioprine) [package insert]. San Diego, CA: Prometheus Laboratories; 2011.
6. Cellcept (mycophenolate mofetil) [package insert]. South San Francisco, CA: Genentech, Inc; 2013.
7. Myfortic (mycophenolic acid) [package insert]. East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceuticals Corp; 2013.
8. Rapamune (sirolimus) [package insert]. Philadelphia, PA: Wyeth Pharmaceuticals Inc; 2012.
9. Zortress (everolimus) [package insert]. East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceuticals Corp; 2018.
10. Wiesner RH, Fung JJ. Present state of immunosuppressive therapy in liver transplant recipients. *Liver Transpl*. 2011 Nov;17 Suppl 3:S1-9. <https://doi.org/10.1002/lt.22410>.
11. Karam S, Wali RK. Current State of Immunosuppression: Past, Present, and Future. *Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression*. 2015;25(2):113-134. <https://doi.org/10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2015011421>.
12. Johnson C, Ahsan N, Gonwa T, Halloran P, Stegall M, Hardy M, et al. Randomized trial of tacrolimus (Prograf) in combination with azathioprine or mycophenolate mofetil versus cyclosporine (Neoral) with mycophenolate mofetil after cadaveric kidney transplantation. *Transplantation*. 2000 Mar 15;69(5):834-841. <https://doi.org/10.1097/00007890-200003150-00028>.
13. Krämer BK, Montagnino G, Del Castillo D, Margreiter R, Sperschneider H, Olbricht CJ, et al. Efficacy and safety of tacrolimus compared with cyclosporin A microemulsion in renal transplantation: 2-year follow-up results. *Nephrol Dial Transplant*. 2005 May;20(5):968-973. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfh739>.
14. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko S, Nashan B, Gürkan A, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med*. 2007 Dec 20;357(25):2562-2575. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa067411>.
15. Prograf and Advagraf Mix-up. *ISMP Canada Safety Bulletin*. 2009;9(5):1-2.
16. Kuypers DR, Peeters PC, Sennesael JJ, Kianda MN, Vrijens B, Kristanto P, et al. Improved adherence to tacrolimus once-daily formulation in renal recipients: a randomized controlled trial using electronic monitoring. *Transplantation*. 2013 Jan 27;95(2):333-340. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3182725532>.
17. Spagnoletti G, Gargiulo A, Favi E, et al. Conversion from prograf to extended release tacrolimus in stable kidney transplant recipients: Better renal function after 3 year follow up. *Proceedings of the 16th Congress of the European Society for Organ Transplantation and using the Ecosystem*; 2013 Sept 8-11; Vienna, Austria. Vienna; 2013.
18. Shinichi I, Tomohiro T, Shingo N, et al. Effect of conversion from twice-daily to once-daily tacrolimus on glucose intolerance in stable kidney transplant recipient – evaluation at 12 months. *Proceedings of the 16th Congress of the European Society for Organ Transplantation and using the Ecosystem*; 2013 Sept 8-11; Vienna, Austria. Vienna; 2013.
19. Van Os EC, Zins BJ, Sandborn WJ, Mays DC, Tremaine WJ, Mahoney DW, et al. Azathioprine pharmacokinetics after intravenous, oral, delayed release oral and rectal foam administration. *Gut*. 1996 Jul;39(1):63-68. <https://doi.org/10.1136/gut.39.1.63>.
20. Black AJ, McLeod HL, Capell HA, Powrie RH, Matowe LK, Pritchard SC, et al. Thiopurine methyltransferase genotype predicts therapy-limiting severe toxicity from azathioprine. *Ann Intern Med*. 1998 Nov 1;129(9):716-718. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-129-9-199811010-00007>.
21. Wüthrich RP, Cicvara S, Ambühl PM, Binswanger U. Randomized trial of conversion from mycophenolate mofetil to azathioprine 6 months after renal allograft transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2000 Aug;15(8):1228-1231. <https://doi.org/10.1093/ndt/15.8.1228>.
22. Ehlayel A, Simms KJA, Ashoor IF. Emerging monitoring technologies in kidney transplantation. *Pediatr Nephrol*. 2021 Feb 1. <https://doi.org/10.1007/s00467-021-04929-9>. Epub ahead of print.
23. Hajkova M, Jaburek F, Porubská B, Bohacova P, Holan V, Krulova M. Cyclosporine A promotes the therapeutic effect of mesenchymal stem cells on transplantation reaction. *Clin Sci (Lond)*. 2019 Nov 15;133(21):2143-2157. <https://doi.org/10.1042/CS20190294>.

Стаття надійшла в редакцію 15.02.2021 р.