

БЕЛАТАЦЕПТ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

Сушков А.И.¹, Мойсюк Я.Г.^{1, 2}

¹ ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздрава РФ, г. Москва

² ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», кафедра трансплантологии и искусственных органов

Белатацепт – новый иммунодепрессант, подавляющий активацию Т-лимфоцитов за счет блокады ко-стимулирующей молекулы CD28. Белатацепт был разработан на основе абатацепта (CTLA-4 Ig) – рекомбинантного иммуноглобулина, который состоит из внеклеточной части молекулы CTLA-4 и константного домена IgG. Первые клинические исследования показали, что при сравнимых результатах выживаемости пациентов и трансплантатов скорость клубочковой фильтрации в группе пациентов, получавших белатацепт, была выше, чем в группе получавших циклоспорин А. Биологические иммуносупрессивные препараты представляют значительный интерес в первую очередь из-за того, что не обладают присущими ингибиторам кальциневрина (ИКН) побочными действиями. Белатацепт, возможно, может стать альтернативой ИКН в схемах поддерживающей иммуносупрессивной терапии после трансплантации почки. Однако большая частота эпизодов острого клеточного отторжения и повышенный риск развития пост-трансплантационных лимфопролиферативных заболеваний (ПТЛЗ) вызывают настороженность и требуют продолжения клинических исследований препарата.

Ключевые слова: трансплантация почки, белатацепт, CTLA-4 Ig, CD28.

BELATACEPT IN RENAL TRANSPLANTATION

Sushkov A.I.¹, Moysyuk Y.G.^{1, 2}

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

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Department of Transplantology and Artificial Organs, Moscow

Belatacept is a novel immunosuppressive agent that inhibits T-cell activation by blocking CD28 signaling pathway. It was developed based on abatacept (CTLA-4Ig), the first recombinant immunoglobulin fusion protein which contains extracellular part of CTLA-4 molecule and Fc domain of IgG. First clinical trials have shown the comparable patient and graft survival in group of kidney recipients with belatacept-based maintenance immunosuppressive therapy versus Cyclosporin A-based therapy. Advantages observed with belatacept include superior glomerular filtration rate and improved cardiovascular risk profile. Belatacept is a potential option for maintenance immunosuppressive therapy without calcineurin inhibitors. Concerns associated with belatacept use are higher rates of acute cellular rejection episodes and post-transplant lymphoproliferative disorder cases.

Key words: kidney transplantation, belatacept, CTLA-4 Ig, CD28.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на значительное снижение частоты развития острого отторжения, показатели долгосрочной выживаемости почечных трансплантатов остаются практически неизменными в течение последних 10 лет [22]. Основными причинами утраты функции пересаженной почки в отдален-

ном периоде являются хроническая трансплантационная нефропатия (ХТН) и смерть пациента с функционирующим трансплантатом. Применение ИКН – циклоспорина А (ЦсА), а затем такролимуса (Так), – позволило значительно улучшить показатели краткосрочной выживаемости, снизить частоту эпизодов острого отторжения, однако в

Статья поступила в редакцию 18.01.13 г.

Контакты: Сушков Александр Игоревич, младший научный сотрудник отделения трансплантации почки и печени.

Тел. 8 916 177 89 24, **e-mail:** sushkov.transpl@gmail.com

значительно меньшей степени отразилось на долгосрочных результатах. ИКН эффективно угнетают развитие Т-клеточного отторжения, но практически не предотвращают повреждения, возникающего в связи с выработкой антидонорских антител. Также ИКН обладают определенной нефротоксичностью, которая индуцирует тубуло-интерстициальный фиброз трансплантата, а также могут вызывать широкий спектр метаболических нарушений – артериальную гипертензию, гиперлипидемию, снижение толерантности к глюкозе, – ведущих к развитию сердечно-сосудистых заболеваний, которые становятся основной причиной смерти пациентов с функционирующим трансплантатом [11, 23].

Все это послужило предпосылками для разработки новых иммунодепрессантов, позволяющих если не полностью отказаться от ИКН, то хотя бы минимизировать их дозы, при том что подавление иммунного ответа на трансплантат оставалось бы достаточным. Большие надежды в этом направлении связывали с введением в протоколы комбинированной иммуносупрессии ингибиторов пролиферативного сигнала. Однако результаты применения таких протоколов на практике показали, что функция трансплантата несколько улучшалась и склерозирующий процесс в донорском органе существенно замедлялся, тем не менее полный отказ от ИКН сопряжен со значимым повышением риска развития острого отторжения [1].

Белатацепт – селективный блокатор пути ко-стимуляции Т-лимфоцитов CD28 – CD80/86, за счет чего угнетает активацию Т-клеток, потенциально может стать заменой ИКН в схемах поддерживающей иммуносупрессии после трансплантации почки. В статье обсуждается механизм действия препарата, результаты доклинических испытаний и первых клинических исследований.

МЕХАНИЗМ АЛЛОИММУННОГО РАСПОЗНАВАНИЯ

Способность Т-лимфоцитов распознавать чужеродные антигены является необходимым условием эффективного иммунного ответа. Антигенпредставляющие клетки (АПК): дендритные клетки, макрофаги, В-лимфоциты – являются одним из звеньев активации Т-лимфоцитов. Для полноценной активации Т-лимфоцита требуется несколько сигналов. Все существующие на сегодняшний день иммунодепрессанты на разном уровне воздействуют на эти сигналы. Во-первых, аллоантиген презентруется Т-лимфоциту с помощью молекул главного комплекса гистосовместимости (major histocompatibility complex – МНС), расположенных на поверхности АПК. «Сигнал 1» проходит внутрь Т-клетки в том случае, когда комплекс «аллопептид – МНС»

распознается Т-клеточным рецептором, и далее активируется сигнальный путь, сопряженный с CD3. Это взаимодействие через несколько передаточных звеньев, включая взаимодействие кальция и кальциневрина, активирует ядерный фактор активированных Т-лимфоцитов (Nuclear Factor of Activated T-cells – NFAT).

Для дальнейшего развития Т-клеточного ответа требуется «Сигнал 2», или так называемый ко-стимулирующий сигнал, который генерируется в результате взаимодействия молекул CD80 (B7.1) или CD86 (B7.2), расположенных на поверхности АПК со специфическим поверхностным рецептором Т-лимфоцита CD28 или с его гомологом CTLA 4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4).

Молекула CD28 принадлежит суперсемейству иммуноглобулинов, которая всегда экспрессируется на поверхности «наивных» Т-хелперов (CD4+) и Т-киллеров (CD8+), однако некоторые зрелые Т-лимфоциты, и в особенности Т-клетки памяти CD8+, утрачивают этот кластер дифференцировки [10]. В отличие от CD28 поступление сигнала внутрь Т-лимфоцита от молекулы CTLA4 приводит к угнетению пролиферации. Взаимодействие CD28 с CD80/86 требуется для клональной экспансии наивных CD4 Т-лимфоцитов. Сразу после активации на поверхности Т-лимфоцита резко возрастает концентрация молекул CTLA4. За счет того что аффинность связи CTLA4 – CD80/86 значительно выше, чем аффинность связи CD28–CD80/86, это предотвращает лавинообразную пролиферацию Т-клеток. Таким образом, ко-стимулирующий сигнал может как стимулировать, так и угнетать активацию Т-лимфоцита и является необходимым для нормальной активации, пролиферации и дифференцировки наивных Т-лимфоцитов (рис. 1). Если по каким-либо причинам взаимодействия CD28 – CD80/86 не происходит, то клетка подвергается апоптозу, или развивается состояние анергии к данному аллоантигену [19]. Поступление в клетку первого и второго сигналов приводит к ускоренной выработке цитокинов, в особенности интерлейкина-2 (ИЛ-2). Эти цитокины приводят к дальнейшей смене фазы клеточного цикла лимфоцита («Сигнал 3»).

ЭВОЛЮЦИЯ МОЛЕКУЛЫ: CTLA4-IG – АБАТАЦЕПТ – БЕЛАТАЦЕПТ. МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Разработка биологических молекул, обладающих способностью блокировать Т-клеточную ко-стимуляцию, представлялась многообещающим событием в создании новых иммуномодулирующих препаратов. CTLA4-Ig (абатацепт) – первый рекомбинантный иммуноглобулин, состоящий из

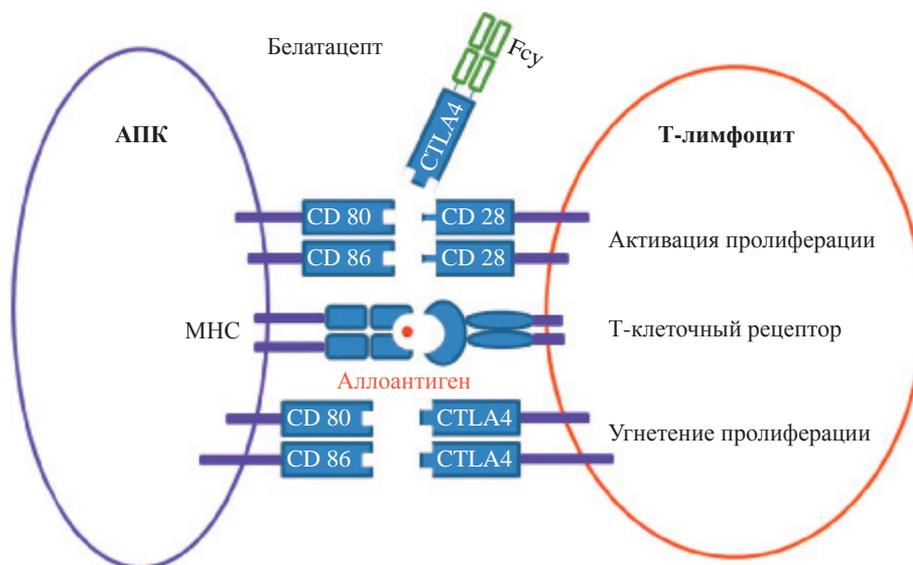


Рис. 1. Т-клеточная костимуляция и механизм действия белатацепта.

«Сигнал 1» поступает внутрь Т-лимфоцита после взаимодействия Т-клеточного рецептора с молекулой МНС на поверхности АПК, представляющей аллоантиген. Костимулирующий сигнал («Сигнал 2») генерируется при связывании молекул CD80/86 (АПК) с CD28 или его гомологом CTLA4 (Т-лимфоцит). Взаимодействие с CD28 приводит к активации пролиферации, а с CTLA4 – к ее угнетению. Белатацепт, связываясь с CD80 и CD86, блокирует костимуляцию Т-лимфоцита через CD28 и, таким образом, угнетает иммунный ответ.

внеклеточной части молекулы CTLA-4 и константного домена (Fc) молекулы IgG1. Использование Fc-фрагмента IgG1 позволило достигнуть значительного увеличения времени полужизни молекулы в сыворотке крови [21]. Теоретически молекула CTLA4-Ig должна обладать более высокой аффинностью к CD80/86, чем CD28, и блокировать костимулирующий путь CD28-CD80/86 и таким образом значительно угнетать иммунный ответ (рис. 1). Однако домен Fc сам по себе обладает способностью связываться с целым набором разнообразных рецепторов, которые модулируют иммунный ответ по пути антитело-зависимой клеточной цитотоксичности и комплемент-зависимой цитотоксичности. Соответственно, если CTLA4-Ig будет связываться своим Fc-концом, то ожидаемый эффект будет значительно снижен. Для того чтобы минимизировать иммунологическую «активность» домена Fc, в его «шарнирную» область были введены замены цистеина на серин. Таким образом, была получена окончательная молекула абатацепта [21]. Несмотря на то что препарат высокоэффективен в терапии таких аутоиммунных заболеваний, как ревматоидный артрит и псориаз, многочисленные экспериментальные работы по трансплантации органов на нечеловекообразных приматах показали, что абатацепт не обладает достаточной иммуносупрессивной активностью и не может быть использован в качестве поддерживающей иммуносупрессивной терапии при пересадке органов [2, 15, 18]. Дальнейшие исследования показали, что, несмотря на большее сродство абатацепта к CD80 и CD86, чем у CD28,

CTLA4-Ig значительно слабее взаимодействует с CD86, чем с CD80 [20].

Следующим шагом стал поиск такой модификации участка CTLA4 молекулы абатацепта, которая бы позволила значительно повысить сродство молекулы к CD86. Путем направленного мутагенеза удалось создать дочернюю молекулу – LEA29Y (белатацепт, Bristol-Myers Squibb, New York, NY, USA), которая отличается от исходной двумя аминокислотными заменами (лейцин 104 -> глутаминовая кислота и аланин 29 -> тирозин) [16]. Аффинность белатацепта к CD86 по сравнению с абатацептом выше в 4 раза, а к CD80 – в 2 раза. Такое улучшение физико-химических свойств позволило более чем 10 раз эффективнее ингибировать процесс активации Т-лимфоцитов [16]. Исследования, проведенные на реципиентах почечного аллотрансплантата, показали, что белатацепт полностью связывает и CD80, и CD86 как в образцах цельной крови, так и в культурах дендритных клеток [17]. Исследование, которое провели Davis et al., показало, что белатацепт, так же как и абатацепт, не провоцирует развития реакций антитело-зависимой или комплемент-зависимой цитотоксичности и не взаимодействует с В-лимфоцитами посредством своего Fc-домена. Эти факты свидетельствуют о том, что иммуномодулирующая активность белатацепта и абатацепта связана преимущественно с угнетением CD28-сигнального пути [5].

У человека от 5 до 15% Т-хелперов имеют фенотип CD4+CD25+. Эта субпопуляция так называемых Т-регуляторных клеток (Treg) обладает

важным свойством угнетать иммунный ответ на пересаженные органы [25]. Транскрипционный фактор FOXP3 – необходимый элемент для развития Treg. Также было показано, что ИЛ-2 и костимуляция через CD28 не менее важны для существования этих клеток [26]. Логично предположить, что препарат, угнетающий эти пути активации, будет негативно влиять и на Treg [24]. Однако клиническое исследование II фазы применения белатацепта при трансплантации почки показало, что блокада костимуляции не влияет на регуляторные Т-лимфоциты. Авторы выдвинули ряд гипотез, объясняющих этот феномен. Во-первых, предполагается, что трансплантация аллогенного органа индуцирует образование популяции Treg, не чувствительных к блокаде CD28, во-вторых, другие костимулирующие молекулы, например CD2, могут функционально замещать заблокированные CD28, и наконец, интермиттирующий режим введения белатацепта не создает полной блокады CD86, и оставшихся незаблокированными молекул вполне хватает для активации CD28 на Treg. Кроме того, было обнаружено, что в ткани трансплантатов пациентов, которых лечили белатацептом, концентрация FOXP3+ Т-лимфоцитов достоверно выше, чем у пациентов, принимающих другие иммунодепрессанты. Предполагается, что повышенная концентрация Treg в трансплантате позволит если не достигнуть иммунологической толерантности, то, по крайней мере, снизить тяжесть острого отторжения.

ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эффективность блокады молекул CD80/86 оценивалась разными группами исследователей как в экспериментах *in vitro*, так и *in vivo*. Vierboom et al. показали, что комбинация моноклональных антител к CD80 и CD86 приводит к полному подавлению иммунного ответа культуры мононуклеарных клеток, взятых у макак рода Rhesus [28]. Kirk et al. в эксперименте *in vivo* показали, что применение мо-

ноклональных антител к CD80 и CD86 без полной деплеции Т- и В-лимфоцитов приводит к значительному увеличению времени до развития острого отторжения пересаженной почки. Применение только моноклональных антител (без других иммуносупрессивных препаратов) позволяло добиться продолжительного функционирования трансплантата; острое отторжение возникало только после прекращения регулярного введения антител, поэтому был сделан вывод, что данные моноклональные антитела нельзя рассматривать в качестве индукторов иммунологической толерантности [14]. Исследования Emamaullee et al. показали, что комбинация белатацепта и базиликсимаба, а также применение этих препаратов по отдельности ингибируют аллоиммунный ответ в культурах мононуклеарных клеток свиньи и человека [8].

Исследование Larsen et al. показало, что монотерапия белатацептом по сравнению с комбинацией белатацепт + мофетила микофенолат (ММФ) + стероиды и индукция базиликсимабом + белатацепт демонстрирует меньшее время выживаемости трансплантата и большую частоту эпизодов острого отторжения [16]. В табл. 1 приведены результаты основных исследований II фазы применения белатацепта на животных при трансплантации солидных органов

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

В табл. 2 перечислены текущие и уже завершённые исследования применения белатацепта при трансплантации почки – клиническое исследование II фазы эффективности белатацепта в предотвращении острого отторжения почки в течение 6 месяцев после трансплантации по сравнению с циклоспирином А (NCT00035555) [31]. В это мультицентровое исследование в параллельных группах было включено 218 реципиентов почки, случайным образом сформировано 3 группы (74, 71 и 73 пациента в группах). Первая группа получала белатацепт в

Таблица 1

Исследования белатацепта при трансплантации солидных органов на животных

Модель	Орган	Иммуносупрессия	Медиана выживаемости трансплантата, дни
Макака резус [16]	Почка	Абатацепт-монотерапия	8
		Белатацепт-монотерапия	35
		Белатацепт + ММФ + стероиды	155
		Индукция базиликсимабом + белатацепт	>100
Макака резус [3]	Островковые клетки поджелудочной железы	Анти-CD40-монотерапия	16
		Белатацепт	59
		Белатацепт + анти-CD40	220
Макака резус [4]	Ксенотрансплантат островковых клеток поджелудочной железы	Индукция: базиликсимаб + анти-CD154; белатацепт + сиролimus	>140

Таблица 2

Клинические исследования применения белатацепта при трансплантации почки

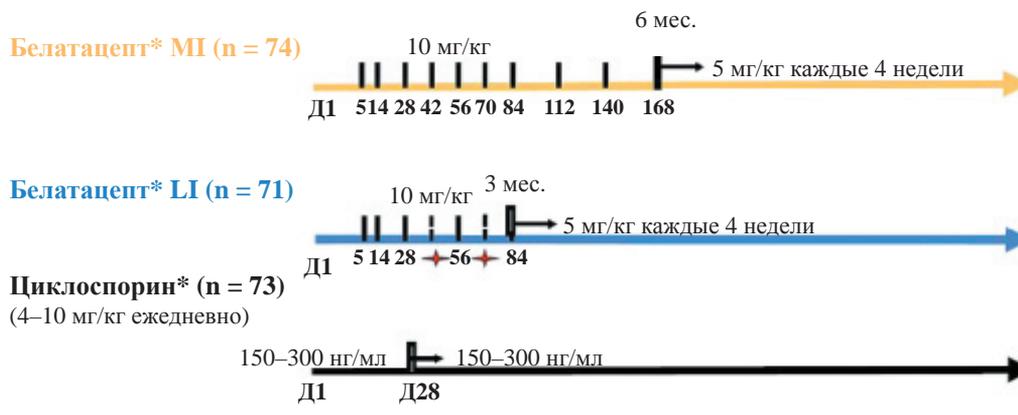
Исследование	Группы	Острое отторжение	Утрата трансплантата	СКФ на момент окончания исследования, мл/мин	Примечания
Фаза II. 6-месячное, рандомизированное, частично слепое, в параллельных группах [31]	MI белатацепт	5/74 (7%)	3/74 (4%)	66*	Индукция базиликсимабом, ММФ + стероиды
	LI белатацепт	4/71 (6%)	1/71 (1%)	62**	
	ЦсА	6/73 (8%)	2/73 (3%)	54	
Фаза II. 1-летнее, рандомизированное открытое [9]	Белатацепт + ММФ	5/33 (15%)	2/33 (6%)	64	Индукция тимоглобулином, р-значения не приведены
	Белатацепт + СРЛ	1/26 (4%)	2/26 (8%)	62	
	Так + ММФ	1/30 (3%)	0/30 (0%)	54	
Фаза III. Рандомизированное, частично слепое, мультицентровое (BENEFIT) [29]	MI белатацепт	49/219 (22%)	4/219 (2%)	65 [§]	Итоги 1-го года. Индукция базиликсимабом, ММФ + стероиды
	LI белатацепт	39/226 (17%)	5/226 (2%)	63 [§]	
	ЦсА	16/221 (7%)	8/221 (4%)	50	
Фаза III. Рандомизированное, частично слепое, мультицентровое (BENEFIT-EXT) [7]	MI белатацепт	33/184 (18%)	17/184 (9%)	52 [†]	Итоги 1-го года. Индукция базиликсимабом, ММФ + стероиды
	LI белатацепт	31/175 (18%)	16/175 (9%)	49 ^{††}	
	ЦсА	26/184 (11%)	20/184 (11%)	45	

Примечания. * – p = 0,01, ** – p = 0,04 против группы ЦсА; § – p < 0,01 против группы ЦсА; † – p < 0,01, †† – p = 0,1 против группы ЦсА.

«более интенсивном» режиме (more intensive, MI): 11 инфузий по 10 мг/кг в течение 6 месяцев, далее 5 мг/кг каждые 4–8 недель. Вторая группа получала препарат в «менее интенсивном» режиме (less intensive, LI): 5 инфузий по 10 мг/кг в течение первых 3 месяцев, далее 5 мг/кг каждые 4–8 недель. Пациенты в третьей группе получали циклоспорин А в начальной дозе 4–10 мг/кг, в течение первого месяца целевые концентрации препарата в крови 150–400 нг/мл, начиная со второго месяца 150–300 нг/мл. Белатацепт вводился внутривенно в течение 30 минут. Все пациенты получали микофенолата мофетил и кортикостероиды в качестве поддерживающей иммуносупрессии и базиликсимаб в качестве индукции. Схема протокола исследования представлена на рис. 2. По истечению 6 месяцев частота острого отторжения была практически одинаковой во всех группах: 7% (белатацепт, MI), 6% (белатацепт, LI) и 8% (ЦсА). Степень острого отторжения по классификации BANFF также была одинаковой во всех группах. Однако в группе, получавшей белатацепт в менее интенсивном режиме, чаще наблюдались субклиническое отторжение и эпизоды субклинического острого отторжения, требовавшие пульс-терапии стероидами (20 и 15%), по сравнению с группой «белатацепт, MI» (9 и 8%) и группой, получавшей ЦсА (11 и 7%). У пациентов, получавших белатацепт независимо от режима дозирования, наблюдалась достоверно более высокая скорость клубочковой фильтрации (СКФ), расчи-

танная по клиренсу йогексола по сравнению с группой пациентов, получавших ЦсА. Протокольные биопсии трансплантатов показали снижение частоты изменений, характерных для ХТН, на 15–24% в двух группах, получавших белатацепт. Также в этих двух группах достоверно ниже был риск развития нарушения толерантности к глюкозе и потребность в медикаментозном лечении гиперлипидемии и артериальной гипертензии.

Большой интерес представляет клиническое исследование II фазы, в котором оценивались безопасность и эффективность бесстероидного протокола поддерживающей иммуносупрессии, основанного на применении белатацепта (NCT00455013) [9]. 89 серопозитивных к вирусу Эпштейна–Барр взрослых реципиентов, получивших почку от живого или трупного донора, были рандомизированы в три группы (1:1:1): белатацепт + ММФ (n = 33), белатацепт + сиролимус (СРЛ) (n = 26), Так + ММФ (n = 30). В качестве индукции иммуносупрессии пациенты всех трех групп получали тимоглобулин в дозе 1,5 мг/кг день 0 – день 4 (у некоторых пациентов тимоглобулин продолжали вводить до 10-го послеоперационного дня), метилпреднизолон, в/в 500, 250, 125 и 60 мг соответственно на 1, 2, 3 и 4-й день после трансплантации. Через 6 месяцев после трансплантации эпизоды острого отторжения наблюдались у 4 пациентов в группе «белатацепт + ММФ», и по одному случаю в группах «белатацепт + СРЛ» и «Так + ММФ». Большинство отторжений были ран-



✦ Инфузии плацебо

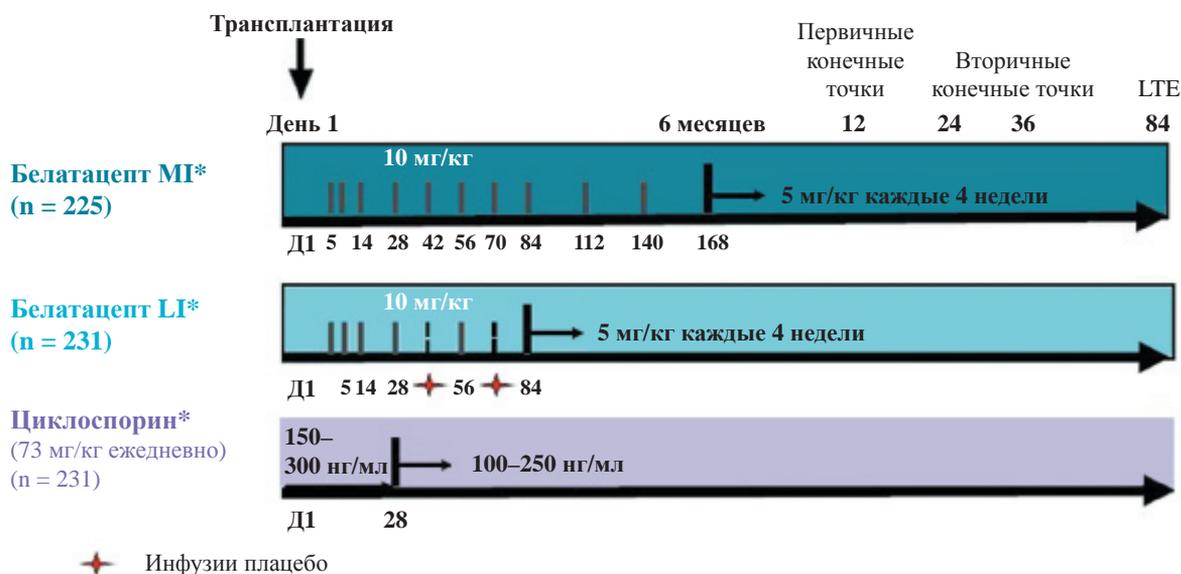
* Все пациенты получали базиликсимаб, ММФ и ГКС
 Д1 – день трансплантации

Рис. 2. Протокол клинического исследования II фазы эффективности белатацепта в предотвращении острого отторжения почки в течение 6 месяцев после трансплантации по сравнению с циклоспорином А (NCT00035555)

ними и диагностированы в течение первых трех месяцев после трансплантации. Более 2/3 пациентов, изначально получавшим лечение белатацептом, по истечении 1 года после трансплантации не потребовалось включения в схему иммуносупрессивной терапии ИКН и/или кортикостероидов. СКФ пациентов, получавших белатацепт, была на 8–10 мл/мин выше по сравнению с пациентами в группе «Так + ММФ». Частота и выраженность побочных эффектов иммуносупрессивной терапии во всех группах достоверно не отличались.

BENEFIT (Belatacept Evaluation of Nephroprotection and Efficacy as First-line Immunosuppression Trial) – трехлетнее мультицентровое, рандомизи-

рованное клиническое исследование III фазы, в котором оценивается безопасность и эффективность белатацепта в качестве основного компонента поддерживающей иммуносупрессивной терапии после трансплантации почки от живых доноров или от трупных, соответствующих стандартным критериям (NCT00256750) [29]. Пациенты были рандомизированы в три группы: ЦсА (n = 231), белатацепт, LI (n = 231) и белатацепт, MI (n = 225). Все пациенты получали индукцию базиликсимабом и микофенолата мофетил + кортикостероиды в качестве второго и третьего компонента поддерживающей иммуносупрессии. Схема протокола исследования представлена на рис. 3. В качестве конечных точек



* Все пациенты получали индукционную терапию базиликсимабом, ММФ и ГКС с постепенным снижением дозы; Группы белатацепта расщеплены через 12 месяцев; LI=less intensive (менее интенсивный режим); MI=more intensive (более интенсивный режим), LTE=long-term extension (длительное продолжение).

Рис. 3. Протокол клинического исследования III фазы BENEFIT (NCT00256750)

была выбрана 1-летняя выживаемость пациентов и трансплантатов, также оценивались СКФ и частота эпизодов острого отторжения. Годичная выживаемость пациентов достоверно не различалась между группами: ЦсА – 93%, белатацепт, LI – 97% и белатацепт, MI – 95%. При этом СКФ пациентов, получавших белатацепт, независимо от режима дозирования была достоверно выше, чем у больных в группе ЦсА: ЦсА – 50 мл/мин, белатацепт, LI – 63 мл/мин и белатацепт, MI – 65 мл/мин ($p < 0,001$ для MI или LI против ЦсА). Несмотря на улучшение функции пересаженной почки, в группах, получавших белатацепт, достоверно чаще наблюдались эпизоды острого отторжения: белатацепт, MI – 22%; белатацепт, LI – 17% и ЦсА – 7%. При этом тяжесть отторжения по BANFF была больше у пациентов, получающих белатацепт. Профиль безопасности был сопоставим в трех группах, однако при применении белатацепта посттрансплантационные лимфопролиферативные заболевания наблюдались чаще, особенно в группе пациентов, серонегативных к вирусу Эпштейна–Барр. Таким образом, при одинаковых показателях годичной выживаемости пациентов и трансплантатов применение белатацепта позволяет улучшить функцию пересаженной почки по сравнению с ЦсА. При этом у пациентов, получавших белатацепт, частота эпизодов раннего острого клеточного отторжения и их тяжесть по BANFF была выше независимо от режима дозирования, чем у пациентов, получавших ЦсА.

BENEFIT-EXT (Belatacept Evaluation of Nephroprotection and Efficacy as First-line Immunosuppression Trial – EXTended criteria donors) – трехлетнее, мультицентровое, рандомизированное клиническое исследование III фазы, в которое включено 543 реципиента почки [7]. Органы были получены от доноров с расширенными критериями. Основная идея исследования заключается в том, что пациенты, получающие органы от доноров с расширенными критериями, имеют больший риск потери трансплантата и, возможно, отсутствие нефротоксического эффекта, присущего ИКН, будет положительно влиять на выживаемость и функцию трансплантатов. Группы, режим дозирования препаратов и конечные точки аналогичны исследованию BENEFIT. Однолетняя выживаемость пациентов с функционирующим трансплантатом достоверно не различалась между группами: белатацепт, MI – 86%; белатацепт, LI – 89% и ЦсА – 85%. СКФ в группах, получавших белатацепт, была выше на 4–7 мл/мин ($p = 0,008$ для MI против ЦсА, $p = 0,1039$ LI против ЦсА). Немаловажно, что частота развития метаболических осложнений, частота и тяжесть артериальной гипертензии были меньше в группах, получающих белатацепт, независимо от режима дозирования. Отметим, что в отличие от исследования BENEFIT

в исследовании BENEFIT-EXT частота эпизодов острого отторжения достоверно не отличалась в сравниваемых группах: белатацепт, MI – 18%; белатацепт, LI – 18% и ЦсА – 14%. Частота инфекционных осложнений и злокачественных образований не различалась. Однако, так же как и в исследовании BENEFIT, у пациентов, получающих белатацепт, достоверно чаще встречались ПТЛЗ. Таким образом, реципиенты почки от доноров с расширенными критериями, получающие белатацепт, имеют такую же выживаемость с функционирующим трансплантатом и частоту раннего острого отторжения, более высокую СКФ, меньший риск развития кардиоваскулярных и метаболических осложнений по сравнению с группой пациентов, принимающих ЦсА в качестве основного иммунодепрессанта. Однако распространенность ПТЛЗ в когорте больных, получающих белатацепт, существенно выше по сравнению с группой ЦсА.

Результаты, полученные через 1 год в исследованиях BENEFIT и BENEFIT-EXT, были подтверждены и после 3 лет терапии [6, 30]. Большинство эпизодов острого отторжения регистрировались в течение первых 6 месяцев и возникали крайне редко на сроках более 1 года после трансплантации. Несмотря на более высокие значения частоты и тяжести эпизодов острого отторжения в исследовании BENEFIT, у пациентов, получавших белатацепт, развитие отторжения не сопровождалось продукцией донор-специфических антител. При этом частота развития острого отторжения не оказывала влияния на выживаемость пациентов и трансплантатов [30]. Частота развития ХТН, по данным протокольных биопсий, составила 18, 24 и 32% в группах белатацепт MI, белатацепт LI и ЦсА соответственно ($p = 0,001$) в исследовании BENEFIT и 45, 46 и 52% в соответствующих группах ($p = 0,220$) – в исследовании BENEFIT-EXT. Различия в частоте развития ХТН в двух исследованиях, вероятно, отражают исходно большее поражение почек, полученных от доноров, соответствовавших расширенным критериям, в исследовании BENEFIT-EXT. При оценке функции почек по значениям рассчитанной СКФ в исследовании BENEFIT продемонстрирована тенденция к повышению данного показателя в течение трех лет терапии у пациентов, получавших белатацепт, по сравнению с его снижением в группе ЦсА. В исследовании BENEFIT-EXT представители всех трех групп демонстрировали снижение показателя в течение трех лет терапии, однако у пациентов, получавших белатацепт, данное снижение было менее выраженным.

Другим потенциальным преимуществом отказа от использования ИКН при применении белатацепта может являться снижение риска сердечно-сосудистой патологии у пациентов, перенесших

трансплантацию почки. В рамках объединенного анализа данных исследований BENEFIT и BENEFIT-EXT, в который было включено 1209 пациентов, в течение 12 месяцев после трансплантации проводился мониторинг сердечно-сосудистых и метаболических нарушений [27].

Оба режима терапии белатацептом (M1 и L1) ассоциировались со снижением на 30% необходимости назначения большего количества гипотензивных средств (3 и более) в течение 12 месяцев исследования ($p = 0,02$, режим L1 против ЦсА). Параметры липидного профиля были также лучше на фоне терапии белатацептом. Концентрации холестерина и триглицеридов были ниже в группах белатацепта по сравнению с группой ЦсА ($p < 0,01$ и $p < 0,02$, режим M1 или L1 против ЦсА в обоих исследованиях). Впервые выявленный сахарный диабет после трансплантации реже регистрировался в группах белатацепта по сравнению с группой ЦсА ($p < 0,05$, режим M1 или L1 против ЦсА). Полученные данные демонстрируют значительное снижение риска сердечно-сосудистых и метаболических нарушений после трансплантации: лучший контроль артериального давления, снижение концентрации атерогенных липидов и частоты возникновения сахарного диабета у пациентов, получающих белатацепт, что может способствовать уменьшению количества лекарственных средств, обычно назначаемых пациентам, перенесшим трансплантацию почки, и может потенциально снизить частоту тяжелой сердечно-сосудистой патологии и обусловленную ею летальность.

Профиль безопасности иммуносупрессивной терапии с применением белатацепта оценивался в рамках объединенного анализа, в который были включены 1425 пациентов, принимавших участие в трех исследованиях II и III фазы [12] (получавшие белатацепт в более интенсивном режиме (M1) – 477 пациентов, менее интенсивном режиме (L1) – 472 пациента и группа ЦсА – 476 реципиентов), медиана длительности наблюдения составила 2,4 года. По результатам данного анализа был сделан общий вывод о хорошей переносимости белатацепта. Частота летальных исходов (режим M1 – 7%, режим L1 – 5%, ЦсА – 7%) и серьезных инфекций (режим M1 – 37%, режим L1 – 32%, ЦсА – 36%) были ниже в группе L1 по сравнению с группой ЦсА. Частота развития злокачественных новообразований в группах M1, L1 и CsA составила 10, 6 и 7% соответственно. Однако в группах белатацепта отмечена большая частота возникновения ПТЛЗ. В общей сложности было зарегистрировано 16 случаев ПТЛЗ ($n = 8$ в группе M1, $n = 6$ в группе L1 и $n = 2$ в группе ЦсА), в том числе 9 – с поражением центральной нервной системы (ЦНС): 6 – в группе M1 и 3 – в группе L1. По данным анализа, наибольший

риск развития ПТЛЗ отмечен у пациентов, серонегативных по вирусу Эпштейна–Барр (ВЭБ). Эти данные легли в основу противопоказания к назначению белатацепта ВЭБ-серонегативным пациентам (приблизительно 10% взрослых пациентов) или пациентам с неизвестным серологическим статусом по ВЭБ и свидетельствуют о необходимости оценки серологического статуса по ВЭБ у пациентов, включенных в листы ожидания [13].

В целом данные базовых исследований III фазы послужили обоснованием одобрения препарата белатацепт к использованию у пациентов, перенесших трансплантацию почки, Европейским медицинским агентством (EMA) и Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов, США (FDA). Поскольку показатели эффективности белатацепта, применяемого в менее интенсивном режиме (L1), идентичны таковым в более интенсивном режиме (M1) при лучших показателях безопасности терапии, именно менее интенсивный режим дозирования белатацепта одобрен к применению.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Белатацепт – селективный блокатор костимуляции Т-лимфоцитов – является новым биологическим иммунодепрессантом для поддерживающей иммуносупрессивной терапии при трансплантации почки. Теоретические предположения, что блокада костимулирующего пути должна приводить к индукции иммунологической толерантности, к сожалению, не подтвердились ни в одном из проведенных исследований. После отказа от идеи достижения иммунологической толерантности акцент в исследованиях сместился в сторону применения белатацепта в режимах иммуносупрессивной терапии без ИКН с целью избежать нефротоксических эффектов и снизить частоту кардиоваскулярных и метаболических осложнений в посттрансплантационном периоде. Особенностью белатацепта является его внутривенное введение. Считается, что ежемесячные инфузии, на которые пациент должен приходиться в трансплантационный центр, могут повысить приверженность к терапии среди реципиентов почки и улучшить медицинский контроль за ними. Существование достоверно более высокого риска развития ПТЛЗ при применении белатацепта, особенно в группе пациентов, серонегативных к вирусу Эпштейна–Барр, привело к выводу, что для данной когорты пациентов назначение белатацепта абсолютно противопоказано. К неоспоримым достоинствам белатацепта относится лучшая функция трансплантатов, меньшая частота развития посттрансплантационного диабета и снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний. Большая частота

та эпизодов ранних острых отторжений при применении белатацепта, по-видимому, не оказывает существенного влияния на функцию трансплантата в отдаленном периоде и выживаемость. Однако данное предположение подтверждено пока данными 3-летнего наблюдения в рамках клинических исследований. Кроме того, при использовании «жестких» конечных точек, таких как выживаемость трансплантатов и реципиентов, не было доказано преимуществ белатацепта. Многочисленные исследования – которые еще не закончены и которые только планируется начать, – бесспорно, позволят определить место белатацепта в арсенале современных иммуносупрессивных препаратов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Мойсюк Я.Г. и соавт.* Иммуносупрессия при трансплантации почки // Иммуносупрессия при трансплантации солидных органов / Под ред. С.В. Готье. М.: Триада, 2011. С. 46–113.
2. *Abrams J.R. et al.* Blockade of T lymphocyte costimulation with cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4-immunoglobulin (CTLA4Ig) reverses the cellular pathology of psoriatic plaques, including the activation of keratinocytes, dendritic cells, and endothelial cells // *J. Exp. Med.* 2000. Vol. 192 (5). P. 681–694.
3. *Adams A.B. et al.* Development of a chimeric anti-CD40 monoclonal antibody that synergizes with LEA29Y to prolong islet allograft survival // *J. Immunol.* 2005. Vol. 174 (1). P. 542–550.
4. *Cardona K. et al.* Long-term survival of neonatal porcine islets in nonhuman primates by targeting costimulation pathways // *Nat. Med.* 2006. Vol. 12 (3). P. 304–306.
5. *Davis P.M., Nadler S. and Suchard S.J.* Belatacept does not mediate complement-dependent cytotoxicity or antibody-dependent cellular cytotoxicity // *Am. J. Transplant.* 2008. Vol. 8.
6. *Durrbach A., Grinyo J. and Vanrenterghem Y.* Belatacept compared with cyclosporine in renal allograft recipients of extended criteria donor kidneys: 3-year outcomes from the phase III BENEFIT-EXT trial, in Annual Congress ERA EDTA. 2011: Prague, Czech Republic.
7. *Durrbach A. et al.* A phase III study of belatacept versus cyclosporine in kidney transplants from extended criteria donors (BENEFIT-EXT study) // *Am. J. Transplant.* 2010. Vol. 10 (3). P. 547–557.
8. *Emamaullee J.A. et al.* Belatacept and basiliximab diminish human antiporcine xenoreactivity and synergize to inhibit alloimmunity // *Transplantation.* 2008. Vol. 85 (1). P. 118–124.
9. *Ferguson R. et al.* Immunosuppression with belatacept-based, corticosteroid-avoiding regimens in de novo kidney transplant recipients // *Am. J. Transplant.* 2011. Vol. 11 (1). P. 66–76.
10. *Fife B.T., Bluestone J.A.* Control of peripheral T-cell tolerance and autoimmunity via the CTLA-4 and PD-1 pathways // *Immunol. Rev.* 2008. Vol. 224. P. 166–182.
11. *Gaston R.S.* Chronic calcineurin inhibitor nephrotoxicity: reflections on an evolving paradigm // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009. Vol. 4 (12). P. 2029–2034.
12. *Grinyo J. et al.* An integrated safety profile analysis of belatacept in kidney transplant recipients // *Transplantation.* 2010. Vol. 90 (12). P. 1521–1527.
13. *Hess R.D.* Routine Epstein–Barr virus diagnostics from the laboratory perspective: still challenging after 35 years // *J. Clin. Microbiol.* 2004. Vol. 42 (8). P. 3381–3387.
14. *Kirk A.D. et al.* Induction therapy with monoclonal antibodies specific for CD80 and CD86 delays the onset of acute renal allograft rejection in non-human primates // *Transplantation.* 2001. Vol. 72 (3). P. 377–384.
15. *Kremer J.M. et al.* Treatment of rheumatoid arthritis by selective inhibition of T-cell activation with fusion protein CTLA4Ig // *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 349 (20). P. 1907–1915.
16. *Larsen C.P. et al.* Rational development of LEA29Y (belatacept), a high-affinity variant of CTLA4-Ig with potent immunosuppressive properties // *Am. J. Transplant.* 2005. Vol. 5 (3). P. 443–453.
17. *Latek R. et al.* Assessment of belatacept-mediated costimulation blockade through evaluation of CD80/86-receptor saturation // *Transplantation.* 2009. Vol. 87 (6). P. 926–933.
18. *Levisetti M.G. et al.* Immunosuppressive effects of human CTLA4Ig in a non-human primate model of allogeneic pancreatic islet transplantation // *J. Immunol.* 1997. Vol. 159 (11). P. 5187–5191.
19. *Li X.C., Rothstein D.M., Sayegh M.H.* Costimulatory pathways in transplantation: challenges and new developments // *Immunol. Rev.* 2009. Vol. 229 (1). P. 271–293.
20. *Linsley P.S. et al.* Human B7-1 (CD80) and B7-2 (CD86) bind with similar avidities but distinct kinetics to CD28 and CTLA-4 receptors // *Immunity.* 1994. Vol. 1 (9). P. 793–801.
21. *Linsley P.S. et al.* Immunosuppression in vivo by a soluble form of the CTLA-4 T cell activation molecule // *Science.* 1992. Vol. 257 (5071). P. 792–795.
22. *Meier-Kriesche H.U., Schold J.D., Kaplan B.* Long-term renal allograft survival: have we made significant progress or is it time to rethink our analytic and therapeutic strategies? // *Am. J. Transplant.* 2004. Vol. 4 (8). P. 1289–1295.
23. *Nankivell B.J. et al.* The natural history of chronic allograft nephropathy // *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 349 (24). P. 2326–2333.
24. *Rangel E.B.* Belatacept in clinical and experimental transplantation – progress and promise // *Drugs Today (Barc).* 2010. Vol. 46 (4). P. 235–242.
25. *Sakaguchi S. et al.* Immunologic tolerance maintained by CD25+ CD4+ regulatory T cells: their common role in controlling autoimmunity, tumor immunity, and transplantation tolerance // *Immunol. Rev.* 2001. Vol. 182. P. 18–32.
26. *Tang, Q. et al.* Cutting edge: CD28 controls peripheral homeostasis of CD4+CD25+ regulatory T cells // *J. Immunol.* 2003. Vol. 171 (7). P. 3348–3352.
27. *Vanrenterghem Y. et al.* Belatacept-based regimens are associated with improved cardiovascular and metabo-

- lic risk factors compared with cyclosporine in kidney transplant recipients (BENEFIT and BENEFIT-EXT studies) // *Transplantation*. 2011. Vol. 91 (9). P. 976–983.
28. *Vierboom M.P. et al.* Induction of allograft tolerance through costimulatory blockade: first selection of drugs in vitro // *Transpl. Immunol.* 2003. Vol. 11 (2). P. 215–222.
29. *Vincenti F. et al.* A phase III study of belatacept-based immunosuppression regimens versus cyclosporine in renal transplant recipients (BENEFIT study) // *Am. J. Transplant.* 2010. Vol. 10 (3). P. 535–546.
30. *Vincenti F., Larsen C., Alberu J.* Three-year outcomes from benefit: a phase III study of belatacept vs. cyclosporine in kidney transplant recipients., in *Annual Congress ERA EDTA*. 2011: Prague, Czech Republic.
31. *Vincenti F. et al.* Costimulation blockade with belatacept in renal transplantation // *N. Engl. J. Med.* 2005. Vol. 353 (8). P. 770–781.