

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.И. ШУМАКОВА»

На правах рукописи

ГАЛЕЕВ ШАМИЛЬ РИНАТОВИЧ

**МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ИНДУКЦИЯ ИММУНОСУПРЕССИИ И
ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ**

3.1.14 – трансплантология и искусственные органы

Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант
Академик РАН,
Доктор медицинских наук, профессор
ГОТЬЕ СЕРГЕЙ ВЛАДИМИРОВИЧ

Москва, 2024

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ: РАЗВИТИЕ И СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	15
1.1 Основные классы иммуносупрессивных агентов.....	16
1.1.1 Глюкокортикостероиды	16
1.1.2 Антипролиферативные агенты: азатиоприн и микофенолата мофетил...20	
1.1.3 Ингибиторы кальциневрина (CNIs).....	23
1.1.4 Ингибиторы к мишени рапамицина млекопитающих (mTOR ингибиторы): Сиролимус и Эверолимус	26
1.1.5 Иммуносупрессанты на основе рекомбинантного иммуноглобулина: белатацепт	30
1.2 Индукция иммуносупрессии.....	33
1.2.1 Кроличий антиtimoцитарный иммуноглобулин (rATG): тимоглобулин. . .	35
1.2.2 Анти CD-25 моноклональное антитело: базиликсимаб.....	38
1.2.3 Анти CD-52 моноклональное антитело: алемтузумаб.....	40
1.2.4 Анти CD-20 моноклональное антитело: ритуксимаб	43
1.3 Заключение	44
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	46
2.1 Характеристика пациентов, включенных в исследование.....	46
2.2 Методы обследования пациентов	46
2.3 Хирургическая техника трансплантации почки.....	53
2.4 Режимы индукционной и поддерживающей иммуносупрессивной терапии. . .	56
2.5 Методы статистического анализа	61
ГЛАВА 3. АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ РЕЗУЛЬТАТОВ У РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧКИ, ПОЛУЧИВШИХ КОМБИНИРОВАННУЮ ИНДУКЦИЮ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ (АНТАГОНИСТ IL-2 Rα И ПОЛИКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА В НИЗКОЙ ДОЗЕ)	63

3.1 Клиническая характеристика группы реципиентов, получивших комбинированную индукцию иммуносупрессивной терапии	63
3.2 Результаты трансплантации почки у реципиентов, получивших комбинированную индукцию иммуносупрессивной терапии	68
3.3 Клинические наблюдения.....	77
ГЛАВА 4. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧКИ, ПОЛУЧИВШИХ РАЗЛИЧНЫЕ РЕЖИМЫ ИНДУКЦИИ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ	84
4.1 Сравнительная характеристика клинических и лабораторных показателей в группах реципиентов почки, получивших различные режимы индукции иммуносупрессивной терапии	84
4.2 Характеристика групп реципиентов после проведения процедуры псевдорандомизации	100
ГЛАВА 5. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФУНКЦИИ ПЕРЕСАЖЕННОЙ ПОЧКИ В РАННИЕ СРОКИ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ У РЕЦИПИЕНТОВ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМОВ ИНДУКЦИИ ИММУНОСУПРЕССИИ ...	110
5.1 Сравнительный анализ динамики концентрации креатинина в крови в группах реципиентов, получивших различные варианты индукции иммуносупрессии.....	113
5.2 Сравнительный анализ динамики концентрации мочевины в крови.....	120
5.3 Сравнительный анализ содержания альбумина в сыворотке крови.....	124
5.4 Сравнительный анализ потребности в диализе в ранние сроки после трансплантации почки в зависимости от режима индукции иммуносупрессии...	128
ГЛАВА 6. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ДИНАМИКИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА, ПОЛУЧИВШИХ РАЗЛИЧНЫЕ РЕЖИМЫ ИНДУКЦИИ ИММУНОСУПРЕССИИ	136

6.1 Анализ показателей гемоглобина и эритроцитов у реципиентов почечного трансплантата в зависимости от режима индукции иммуносупрессии.....	136
6.2 Изучения показателей содержания тромбоцитов периферической крови у реципиентов почечного трансплантата в зависимости от режима индукции иммуносупрессии.....	149
6.3 Анализ показателей количества лейкоцитов периферической крови и их динамика у реципиентов почечного трансплантата в зависимости от режима индукции иммуносупрессии.....	156
6.4 Сравнительный анализ динамики лимфоцитов периферической крови у реципиентов почки в зависимости от режима индукции иммуносупрессии.....	163
ГЛАВА 7. ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ИММУНОСУПРЕССИЯ У РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧКИ.....	171
7.1 Формы и режимы применения ингибиторов кальциневрина у реципиентов почки при различных режимах индукционной иммуносупрессии.....	173
7.2 Режим применения глюкокортикостероидов после трансплантации почки при различных режимах индукции иммуносупрессии.....	189
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	202
ВЫВОДЫ	211
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	214
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	216
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	218

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Трансплантация почки (ТП) в настоящее время является стандартом лечения терминальной почечной недостаточности (ТПН), обеспечивая максимальную продолжительность жизни, высокое ее качество и социальную реабилитацию реципиентов при высокой экономической эффективности ТП в сравнении с другими методами заместительной почечной терапии [Андрусев А.М., 2022, Готье С.В., 2022, Strohmaier S., 2022, Tonelli M., 2011]. Успех трансплантации солидных органов стал возможен благодаря признанию того, что повреждение трансплантата вызывается иммуноопосредованным процессом, который может быть купирован медикаментозно. Одним из важных этапов стало открытие циклоспорина А (CsA) и разработка клинических протоколов иммуносупрессивной терапии, основанных на его применении. [Calne R.Y., 1979]. Благодаря использованию этому с начала 1980-х годов годовичная выживаемость почечных трансплантатов увеличилась с 60 до 80% и более. [Miach P.J., 1986]. Более позднее открытие новых молекул, таких как такролимус, микофеноловая кислота и ее производные, эверолимус и сиролимус, хотя и внесли свой вклад в улучшение выживаемости как почечных трансплантатов, так и реципиентов, уже не принесли столь революционных изменений, как внедрение клинику циклоспорина А. [Lentine KL, 2022]. Несмотря на то, что такролимус в профилактике развития острой реакции отторжения превосходит по эффективности CsA, он имеет схожий профиль нежелательных явлений, из-за которых происходит потеря почечного трансплантата, а также провоцируется развитие артериальной гипертензии и нарушений углеводного обмена [Azarfar A., 2018, Bentata Y., 2019]. В раннем посттрансплантационном периоде у реципиентов донорской почки, когда рекомендуемые дозы и концентрации препарата наиболее высоки, острая нефротоксичность является самым частым нежелательным эффектом [Шабунин А.В., 2023]. При этом иммунологический конфликт

продолжает оставаться одним из основных этиологических факторов утраты функций почечных трансплантатов [Lai X., 2021]. По данным ряда авторов, до 42,2% случаев возврата на диализ спровоцированы развитием реакции отторжения [Van Loon E., 2020].

Важную роль в выживаемости почечных трансплантатов играют исходное состояние донорского органа, степень иммунологической совместимости, длительность холодовой, первичной и продолжительность вторичной тепловой ишемии, тяжесть реперфузионных повреждений [Данович Г.М., 2013, Галеев Ш.Р., 2020]. Неспецифические повреждения значимо повышают уровень иммунного ответа, для контроля над которым требуется увеличение доз CNIs, оказывающих нефротоксическое и дополнительное повреждающее воздействие на почечный трансплантат, снижающих его репаративные возможности. Установлено, что отсроченная функция почечного трансплантата ассоциирована с более выраженной частотой развития острой реакции отторжения [Райниене Т., 2005, Budhiraja P., 2022], а применяемые режимы индукционной иммуносупрессивной терапии не всегда оказываются достаточно эффективными [Lee H., 2021].

Решением данной проблемы может быть применение препаратов, обеспечивающих эффективную индукцию иммуносупрессии, которые бы обеспечивали надежную профилактику развития острой реакции отторжения и были лишены недостатков, присущих ингибиторам кальциневрина. В настоящее время в трансплантационных центрах наиболее широко применяются антагонист рецептора ИЛ-2R α (базиликсимаб), кроличий антиtimoцитарный иммуноглобулин и, в значительно меньшей степени, лошадиный антилимфоцитарный иммуноглобулин [Горяйнов В. А., 2011, Колбин А. С., 2013, Арзуманов С.В., 2015, Арзуманов С.В., 2016, Боровкова Н. В., 2018]. В свою очередь, последние при применении в стандартных дозах ассоциируются с более частым риском развития инфекционных осложнений в раннем посттрансплантационном периоде и злокачественных новообразований в отдаленном [Clesca P., Dirlando M., 2007, Пинчук А.В., 2014].

Вопросы поиска оптимальных протоколов, обеспечивающих надежную профилактику развития острой реакции отторжения почечного трансплантата при минимизации нежелательных явлений, обусловленных применением данных препаратов, остаются далеки от разрешения. Разработка, научное обоснование новых безопасных режимов иммуносупрессивной терапии, направленных на надежное предотвращение развития острой реакции отторжения в раннем посттрансплантационном периоде, остается актуальным, а их внедрение позволит улучшить исходы трансплантации почки, снизив бремя ранних дисфункций трансплантата, обусловленных иммунологическим конфликтом.

Цель исследования

Улучшение результатов трансплантации почки посредством оптимизации, научного обоснования эффективности и безопасности медикаментозной иммуносупрессии в ранние сроки после трансплантации.

Задачи исследования

1. Разработать режим индукции иммуносупрессии, основанный на комбинированном применении препаратов, влияющих на разные звенья иммунного ответа, и оценить его безопасность по результатам динамики лабораторных показателей крови у реципиентов почки.
2. Провести анализ показателей функции транспантированной почки у реципиентов, получивших комбинированную индукцию иммуносупрессии.
3. В группах реципиентов почки, получивших различные варианты индукции иммуносупрессии, провести сравнительный анализ динамики концентрации креатинина, мочевины, альбумина в сыворотке крови в течение 6 месяцев после трансплантации.

4. Оценить клиническую эффективность комбинированной схемы индукции иммуносупрессии и отдельно препаратов антагониста рецептора ИЛ-2R α ; антилимфоцитарных антител в стандартной дозе или антитимоцитарного иммуноглобулина в низкой дозе на основании сравнения потребности в диализе у реципиентов в ранние сроки после трансплантации почки.
5. Провести сравнительный анализ влияния различных режимов индукции иммуносупрессии у реципиентов почки на концентрацию гемоглобина, число эритроцитов, тромбоцитов в течение первых 6 месяцев после трансплантации.
6. Провести сравнительный анализ влияния различных режимов индукции иммуносупрессии на динамику показателей лейкоцитарного звена крови у реципиентов почки в первые 6 месяцев после трансплантации.
7. Оценить безопасность и эффективность отсроченного назначения такролимуса в капсулах пролонгированного действия у реципиентов почечного трансплантата после применения различных вариантов индукции иммуносупрессии.
8. Проанализировать режим применения глюкокортикостероидов в зависимости от схемы индукции иммуносупрессии.

Научная новизна

Впервые был разработан, научно обоснован и применен режим иммуносупрессивной терапии, основанный на комбинированном применении двух препаратов: антагониста рецепторов интерлейкина-2R α и антитимоцитарного иммуноглобулина в низкой дозе.

На основании сравнения результатов трансплантации почки в зависимости от режима индукции иммуносупрессивной терапии, доказанно преимущество режима индукции иммуносупрессии, основанного на комбинации лимфоцитистошающих антител с антагонистом рецептора IL-2R α , в отношении непосредственных результатов трансплантации почки в виде более ранней и

стабильной функции трансплантата, уменьшения потребности в заместительной почечной терапии методом диализа в раннем посттрансплантационном периоде, уменьшения числа отторжений в период до 6 месяцев после трансплантации.

Доказана безопасность и эффективность отсроченного назначения такролимуса в капсулах пролонгированного действия у реципиентов почечного трансплантата на фоне режима комбинированной иммуносупрессивной терапии в ранние сроки после трансплантации.

Теоретическая и практическая значимость

Разработана научная концепция повышения эффективности медикаментозной индукции иммуносупрессии за счет сочетанного воздействия на разные звенья иммунного ответа.

Разработана и впервые внедрена в клиническую практику оригинальная методика индукционной иммуносупрессии, основанной на комбинации антагониста рецепторов интерлейкина-2R α и антитимоцитарного иммуноглобулина в низких дозах, которая позволила улучшить клинические результаты трансплантации почки.

Проведен сравнительный анализ различных режимов индукции иммуносупрессивной терапии и их влияния на функцию почки и исходы трансплантации.

Практическое значение имеют разработанный алгоритм применения протокола комбинированной индукции иммуносупрессии и данные о его эффективности и безопасности.

Для практического здравоохранения предложен надежный, легко воспроизводимый и безопасный режим индукции иммуносупрессии, эффективно предотвращающий развитие отстрой реакции отторжения в раннем посттрансплантационном периоде. Определена возможность отсроченного назначения такролимуса в виде капсул пролонгированного действия у реципиентов почечного трансплантата.

Методология и методы исследования

Исследование было произведено методом ретроспективного анализа результатов трансплантаций почки, выполненных совершеннолетним реципиентам в период с 01.01.2020 по 31.01.2022 гг. в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова»). В исследование включены клинические данные доноров и реципиентов, данные общих анализов крови, биохимических анализов крови, иммунологические тесты, результаты инструментальных и функциональных методов исследований. Длительность наблюдения составила 6 месяцев после трансплантации почки.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Индукция иммуносупрессии, основанная на комбинации антагониста рецептора IL-2R α и лимфоцитистощающих антител, является безопасной и может быть применена у реципиентов при трансплантации почки.
2. Комбинированное применение препаратов, влияющих на разные звенья иммунного ответа (лимфоцитистощающих антител и антагониста рецептора IL-2R α), реализует более выраженный, по сравнению с отдельным применением каждого из препаратов указанных классов, биологический эффект.
3. Разработанная, научно обоснованная и внедренная в клиническую практику методика индукции иммуносупрессии, основанная на комбинации лимфоцитистощающих антител с антагонистом рецептора IL-2R α , в сочетании с отсроченным назначением такролимуса в виде капсул пролонгированного действия улучшает непосредственные результаты трансплантации почки.

4. Режим комбинированной индукции иммуносупрессии позволяет безопасно уменьшить дозу глюкокортикостероидов при сроке наблюдения до 6 месяцев после трансплантации почки.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов определяется: объемом проведенных исследований (в исследование включен анализ лечения 652 реципиентов почечного трансплантата, учтены исходные характеристики донорских почек, использованных для трансплантации), с применением современных стандартизированных лабораторных и инструментальных методов исследования, методами статистической обработки.

Апробация диссертации состоялась 14 июня 2024 года на заседании объединенной научной конференции научных и клинических подразделений ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России и кафедры трансплантологии и искусственных органов Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Результаты исследований и основные положения диссертации доложены и обсуждены на: V Российском национальном конгрессе с международным участием «Трансплантация и донорство органов» (Москва, 2020 г.) Научно-практической конференции «Современные аспекты клинической медицины» (Волжский, 2022 г.), XI Всероссийском съезде трансплантологов (Москва, 2022 г.), Юбилейной Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы трансплантологии», посвященной 10-летию трансплантации органов на Дону, (Ростов-на-Дону, 2023 г.), II ежегодной научно-практической конференции «Современные аспекты клинической медицины. Школа-семинар по нефрологии» (Волжский, 2023 г.), VI Российском национальном конгрессе «Трансплантация и

донорство органов» (с международным участием) (г. Москва, 2023 г.), Научно-практической конференции «Актуальные рекомендации по ведению пациентов до и после трансплантации» (г. Москва, 2024 г.), Межрегиональной научно-практической конференции: «Актуальные проблемы нефрологии, урологии, терапии: междисциплинарные подходы» Южного и Северо-Кавказского Федеральных округов (г. Волгоград, 2024), III Ежегодной научно-практической конференции «Современные аспекты клинической медицины: актуальные вопросы гепатологии и нефрологии» (г. Волжский, 2024 г.), 11-ой Научно-практической конференции с международным участием «Тренды современной трансплантологии» (г. Москва, 2024).

Связь работы с научными программами, планами, темами

Работа выполнена в рамках государственного задания Минздрава России на осуществление научных исследований и разработок по темам: «Разработка и усовершенствование методов диагностики и лечения осложнений после трансплантации солидных органов (почки, печени), направленных на пролонгирование функции трансплантата и полную реабилитацию, включая репродуктивную функцию и способность к рождению здоровых детей» (2018-2020 гг.), «Биомаркеры фиброза трансплантированной почки: клинические, морфологические, биохимические корреляции и роль в улучшении отдаленного прогноза реципиентов» (2021-2023 гг.), «Органозамещающие и реконструктивные операции на органах мочеполовой системы» (2021-2023 гг.).

Внедрение результатов исследования в практическую работу

Результаты исследования используются в работе хирургического отделения №1 ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, хирургического отделения №1 Филиала ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России (г. Волжский, Волгоградская область), отделения пересадки почки Государственного автономного учреждения здравоохранения

«Республиканская клиническая больница Министерства Здравоохранения Республики Татарстан»; в образовательном процессе на кафедре трансплантологии и искусственных органов Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), на кафедре урологии, нефрологии и трансплантологии Казанской государственной медицинской академии – филиала Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Личный вклад автора

Диссертантом самостоятельно сформулирована и обоснована концепция, определены цель и задачи, разработан дизайн исследования. Автором лично разработана методика индукции иммуносупрессии, основанная на комбинированном применении двух биологических препаратов: антагониста рецепторов интерлейкина-2 $R\alpha$ и низких доз антитимоцитарного иммуноглобулина. Автор принимал участие и самостоятельно выполнял операции трансплантации почки от живых и посмертных доноров, организовывал и осуществлял лечебный процесс у пациентов после проведенных операций. Диссертантом самостоятельно проведены анализ и статистическая обработка полученных данных.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 29 научных работ, из них 13 статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, в которых должны

быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук, 11 статей в изданиях, индексируемых в международных наукометрических базах данных; 1 глава в монографии.

Объем и структура работы

Диссертационная работа изложена на 248 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, характеристики материалов и методов исследования, 5 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 26 отечественных и 238 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 81 таблицами, 67 рисунками и 4 схемами.

ГЛАВА 1. ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ: РАЗВИТИЕ И СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Трансплантация является методом выбора в лечении пациентов с необратимой утратой функции жизненно важных органов. С момента первой успешной трансплантации почки было пройдено много этапов на пути достижения оптимальной выживаемости аллотрансплантатов и реципиентов. Достижение заданных результатов возможно при оптимальном применении и глубоком понимании механизмов иммуносупрессивной терапии (ИСТ), направленной на предотвращение острого и хронического отторжения аллотрансплантата. Например, начало широкого применения ингибиторов кальциневрина стало важной вехой в эволюции ИСТ, заметно снизив частоту острого отторжения [Calne R.Y., 1979, 1981, Morris P.J., 1981]. Несмотря на то, что долгосрочные результаты трансплантации также улучшаются, они не демонстрируют тех же благоприятных трендов, что и выживаемость реципиентов и трансплантатов в течение 1 года. [Gondos A., 2013, Holmberg C., 2016, Abramyan S., 2024, Hariharan S., 2024]. В связи с отсутствием в последние десятилетия принципиально новых молекул, которые бы решили вопрос с улучшением непосредственных и отдаленных результатов выживаемости почечных трансплантатов и пациентов, становится очевидным, что нам предстоит пойти по пути разработки новых протоколов иммуносупрессивной терапии, основанной на комбинации имеющихся в нашем распоряжении иммуносупрессивных агентов. Опасения врачей в развитии острых Т-клеточных отторжений, особенно в случаях ранних дисфункций почечного трансплантата, вынуждают применять внутривенное введение высоких доз глюкокортикостероидов (ГКС), поддерживать более высокие концентрации ингибиторов кальциневрина (CNIs) [Шабунин А.В., 2023], выполнять биопсию почечных трансплантатов. В свою очередь новые протоколы ИСТ кроме того, что должны надежно профилактировать развитие острых ранних отторжений, также быть доступны, универсальны и легко

применимы на практике. Кроме этого, предлагаемые режимы ИСТ должны быть направлены на уменьшение неблагоприятных эффектов, связанных с длительным применением этих препаратов, а в конечном итоге улучшать выживаемость реципиентов и трансплантатов.

1.1 Основные классы иммуносупрессивных агентов

1.1.1 Глюкокортикостероиды

Глюкокортикостероиды, или стероиды, еще до появления азатиоприна и циклоспорина, использовались в качестве препаратов первой линии при трансплантации органов. Они применялись как индукторы иммуносупрессивной терапии во время трансплантации, а также в качестве поддерживающей терапии для предотвращения острого отторжения. Парадигма клинического применения стероидов существенно изменилась за последнее десятилетие: стероиды в настоящее время все реже используются в качестве компонента поддерживающей ИСТ терапии. Тем не менее пульс-терапия стероидами по-прежнему остается основным методом лечения острого отторжения. ГКС являются мощными противовоспалительными агентами, и их иммуносупрессивный эффект является результатом нескольких механизмов, нацеленных на различные иммунные клетки. Они действуют через GC-рецептор, член суперсемейства ядерных рецепторов [Griekspoor A., 2007]. Активированный GC-рецептор транслоцируется в ядро и связывается со специфическими элементами ответа в промоторных областях противовоспалительных генов, таких как липокортин-1 и секреторный ингибитор лейкоцитарных протеаз (SLPI). Тем не менее, основные противовоспалительные эффекты глюкокортикоидов, по-видимому, в значительной степени являются результатом взаимодействия между активированным GC-рецептором и провоспалительными факторами транскрипции, особенно ядерным фактором-каппа В (NF- κ B) и фактором транскрипции AP-1 [Hayashi R., 2004]. Геномные эффекты ГКС реализуются в течение нескольких часов. ГКС также реализуют незамедлительный эффект, возникающий в течение нескольких секунд или минут

и называемый негеномной активностью ГКС [Buttgereit F., 2002, Lösel R., 2003, Stellato C. 2004].

ГКС обладают широким спектром иммуномодулирующего действия, оказываемого на иммунную систему. Эти эффекты включают ингибирование клеточно-опосредованного иммунитета за счет нарушения выработки различных типов цитокинов, таких как интерлейкины с IL-1 по IL-6, а также IL-8 и фактора некроза опухоли- α . Это уменьшает экспрессию Т-клеточного рецептора и замедляет клональную экспансию Т-клеток, что в свою очередь снижает иммунологическую реактивность. Уникальный эффект стероидов также связан с их способностью ингибировать выработку цитокинов, которые важны для развития гуморальных иммунных реакций [Anil Kumar M.S., 2008]. Стероиды ингибируют выработку IL-2 и родственных пептидов и предотвращают клональную экспансию В-клеток с заметным снижением выработки антител. Кроме того, стероиды вызывают снижение воспалительной реакции. В совокупности ГКС нарушают или замедляют различные механизмы клеточной активности, такие как миграция, фагоцитоз, высвобождение воспалительных хемокинов и цитокинов из различных клеток, экспрессирующих GCR [Anil Kumar M.S., 2008]. ГКС так же ускоряют апоптоз лимфоцитов, что реализуется в лимфоцитотоксичность и прерывают иммунные реакции на чужеродные антигены. Клинически эти цитотоксические эффекты ГКС провоцируют повышенный риск бактериальных, вирусных и грибковых инфекций у реципиента [Anil Kumar M.S., 2008].

Важность стероидоредуцированных протоколов впервые была признана и оценена в начале 80-х годов прошлого века на фоне начала применения циклоспорина [Chan L., 1980, 1981]. Начиная с 2000-х частота применения ГКС у реципиентов донорских органов сократилась. Побочные эффекты длительного применения ГКС включают в себя развитие инсулинорезистентности и стероид-ассоциированного сахарного диабета, минерально-костных нарушений и инфекционных осложнений [Citterio F., 2001, Gheith O.A., 2011]. Другие побочные эффекты, связанные с длительным приемом ГКС, включают в себя: артериальную

гипертензию, катаракту, гиперлипидемию, асептический некроз головки бедренной кости, остеопороз, изменение настроения и кушингоид, а применение ГКС у детей приводит к задержке их роста [Citterio F., 2001, Humar A., 2007]. Частота артериальной гипертензии, связанной с применением ГКС, составляет около 15%. Почти в 10% случаев стероиды являются причиной посттрансплантационного сахарного диабета, что в долгосрочной перспективе значительно увеличивает прямые и косвенные затраты, связанные с лечением пациентов [Veenstra D.L., 1999]. Эти побочные эффекты приводят к снижению приверженности пациентов к лечению и увеличивают риск развития острого отторжения и потери трансплантата. Следовательно, минимизация применения стероидов, по-видимому, не только способствует снижению заболеваемости, но также может улучшить выживаемость трансплантатов, цензурированную по смертности выживаемость трансплантатов и выживаемость пациентов [Opelz G., 2005, Kim J., 2018].

После внедрения в широкую клиническую практику препаратов группы микофеноловой кислоты идеи минимизации применения ГКС или даже их полной отмены стали неуклонно набирать силу. В клинических испытаниях по минимизации применения стероидов обычно оценивают раннюю, то есть менее чем через 7 дней после трансплантации, или позднюю, по истечении 3-х месяцев после пересадки, отмену ГКС. Цель же состоит в том, чтобы найти оптимальное для отмены стероидов время, которое сведет к минимуму побочные действия, связанные с приемом ГКС, но при этом не повысит риски развития острого и хронического отторжения. Метаанализ семи рандомизированных проспективных исследований, оценивающих влияние бесстероидных протоколов иммуносупрессивной терапии, основанной на приеме циклоспорина, на выживаемость трансплантата, пациентов и частоту острых реакций отторжения трансплантата, продемонстрировал, что отсутствие или поздняя отмена ГКС увеличивают риски развития острой реакции отторжения, но не оказывают неблагоприятного влияния на выживаемость пациентов или трансплантатов. Поскольку только в одном исследовании оценивалась выживаемость пациентов и

трансплантатов по истечении двух лет после пересадки, сделать достоверные долгосрочные выводы о риске развития хронического отторжения или потери трансплантатов не представлялось возможным [Hricik D.E. 1993]. Более поздний метаанализ десяти проспективных исследований продемонстрировал повышение риска острого отторжения в группах пациентов с отмененным преднизолоном (по сравнению с пациентами на поддерживающей терапии стероидами), наряду с повышенным относительным риском дисфункции трансплантата [Kasiske V.L., 2000]. Ввиду противоречивости полученных результатов и применения азатиоприна в качестве компонента поддерживающей ИСТ в этих исследованиях третий метаанализ включал только рандомизированные контролируемые исследования пациентов, принимавших ингибиторы кальциневрина (CNIs) и микофенолата мофетил (MMF). В этом исследовании вновь был сделан вывод, что поздняя отмена стероидов связана с более высокой частотой острого отторжения, но в среднесрочной перспективе не оказывает неблагоприятного влияния на выживаемость трансплантата [Pascual J., 2005]. Осознание того, что поздняя отмена стероидов ассоциирована с увеличением эпизодов острого отторжения, побудило многие центры прекращать прием стероидов до выписки пациента или же полностью отказаться от их применения. Поскольку сегодня большинство трансплантационных центров используют индукцию иммуносупрессивной терапии с последующей поддерживающей терапией такролимусом и MMF, существуют протоколы, которые предусматривают либо быструю отмену ГКС, либо полный отказ от их применения [Welberry Smith M.P., 2013].

В рекомендациях «Болезни почек – улучшение глобальных результатов лечения» (Kidney Disease: Improving Global Outcomes – KDIGO) полагают, что у пациентов с низким иммунологическим риском, получившим индукцию иммуносупрессивной терапии лимфоцитистошающими антителами, прием ГКС может быть прекращен в течение первой недели после трансплантации [Kasiske V.L., 2009, Heemann U., 2011]. Эти рекомендации подтверждаются другим метаанализом 9 исследований, в 5-и из которых поддерживающая иммуносупрессивная терапия базировалась на приеме такролимуса, а в 4-х – на

циклоспорине; в одном исследовании применялся ингибитор мишени рапамицина млекопитающих (ингибитор mTOR) [Pascual J., 2011]. Смертность и утрата функции трансплантата были одинаковыми как у пациентов, получающих стероиды, и так у больных на бесстероидных протоколах [Pascual J., 2012]. Эти данные согласуются с наблюдением, полученным в результате анализа данных регистра США, показывающим, что иммуносупрессия de novo без стероидов в среднесрочной перспективе не приводила к увеличению риска неблагоприятных клинических исходов [Luan F.L., 2008]. Тем не менее несмотря на имеющиеся данные, в реальной клинической практике врачи продолжают испытывать опасения в применении протоколов ИСТ, основанных на низких дозах или полной ранней отмене ГКС, а внутривенное введение сверхвысоких доз ГКС остается доминирующей стратегией в большинстве случаев острой дисфункции почечного трансплантата.

1.1.2 Антипролиферативные агенты: азатиоприн и микофенолата мофетил

Азатиоприн (AZA) относится к классу антиметаболитов, имидазолиновое производное 6-меркаптопурина, являясь структурным аналогом аденина, гипоксантина и гуанина, входящих в состав нуклеиновых кислот. Он был разработан в 1957 году компанией Elion в качестве химиотерапевтического средства [Elion GB., 1993]. Потенциальная ценность 6-меркаптопурина в качестве иммунодепрессанта была продемонстрирована Schwartz и соавторами, которые показали, что у лабораторных животных, сенсibilизированных аллогеном, введение 6-меркаптопурина предотвращало выработку антител [Schwartz R., 1958]. В это же время Peter Medawar и Gertrude Elion продемонстрировали, что отторжение трансплантированного органа является иммунологическим процессом [Mitchison NA., 1990, Kent R., 1999] а Roy Calne использовал 6-меркаптопурин у реципиентов почки и сердца, что привело к снижению частоты острых отторжений, но продемонстрировало типичные побочные эффекты [Calne R., 2015]. В последствии

было обнаружено, что азатиоприн у собак является мощным иммуносупрессивным средством [Calne R.Y., 1962], что позволило внедрить его в клиническую трансплантологию в начале 60-х годов, как компонент большинства протоколов поддерживающей ИСТ [Murray J.E., 1962]. Азатиоприн и 6-меркаптопурин являются пролекарствами, требующими активации гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазой для оказания цитотоксического эффекта [Lennard L., 1992]. Дальнейший внутриклеточный метаболизм приводит к образованию нескольких активных метаболитов тионуклеотидов, таких как S-метил-тиоинозин 5-монофосфат, который является сильным ингибитором синтеза пурина *de novo* [Tau B.S., 1969, Allan P.W., 1971]. Ингибирование синтеза пуринов *de novo* блокирует пролиферацию лимфоцитов [Elion G.B., 1989]. 6-меркаптопурин метаболизируется до 6-тиогуанозин-5'-монофосфата, который далее метаболизируется серией киназ и редуктаз с образованием дезокси-6-тиогуанозин-5'-трифосфата. Остановка клеточного цикла и апоптоз запускаются включением дезокси-6-тиогуанозин-5'-трифосфата в ДНК клетки [Swann PF, 1996]. Также было обнаружено, что азатиоприн блокирует путь костимуляции CD28, тем самым ингибируя пролиферацию активированных лимфоцитов [Karam S., 2015].

Азатиоприн, наряду со стероидами и циклоспорином был иммуносупрессантом выбора после трансплантации органов, пока несколько рандомизированных исследований, сравнивающих его с микофенолата мофетилем (MMF), не продемонстрировали значительные преимущества последнего в краткосрочной перспективе [Sollinger H.W., 1995]. Однако другие исследования не продемонстрировали существенного влияния MMF на выживаемость пациентов или почечных трансплантатов [Halloran P., 1997]. Несмотря на эти данные, в большинстве трансплантационных центров MMF заменил AZA.

Разработка MMF была примером первого применения генетического анализа, используемого для определения точки терапевтического воздействия: было замечено, что некоторые наследственные дефициты ферментов, обеспечивающих пути синтеза пуринов, оказывают значительное влияние на выраженность иммунологических реакций [Allison A.C., 2004]. MMF представляет собой 2-морфолиноэтиловый эфир

микофеноловой кислоты (МРА). ММФ - мощный селективный неконкурентный и обратимый ингибитор инозинмонофосфатдегидрогеназы, который подавляет синтез гуанозиновых нуклеотидов *de novo* в Т- и В-лимфоцитах [Fulton B., 1996, Sievers T.M., 1997]. Более того, МРА преимущественно ингибирует инозинмонофосфатдегидрогеназу II типа, активность которой повышается в активированных лимфоцитах, а следовательно, МРА в наибольшей степени влияет на пролиферацию активированных лимфоцитов и снижает выработку цитокинов и антител, индуцированную аллогенами и митогенами [Lee HJ., 1985, Nagai M., 1992, Carr SF., 1993]. МРА оказывает более выраженное цитостатическое действие на лимфоциты, чем на другие клетки, поскольку пролиферация Т- и В-лимфоцитов очень сильно зависит от синтеза пуринов *de novo*, в то время как клетки других типов могут переходить на обходные пути метаболизма [Eugui E.M., 1991]. Данное селективное воздействие является фактором, обеспечивающим лучший профиль безопасности МРА по сравнению с азатиоприном или циклофосфамидом [Eugui E.M., 1991].

Помимо антипролиферативного действия на лимфоциты МРА обладает и другими эффектами: за счет истощения запасов гуанозинтрифосфата нарушается процесс фукозилирования и поверхностной экспрессии молекул адгезии лимфоцитов и моноцитов. Это предотвращает их прикрепление к эндотелиальным клеткам во время их рекрутирования в очаги воспаления [Allison A.C., 1993, Blaheta R.A., 1999]. МРА ингибирует поверхностную экспрессию антигенов, ответственных за дифференцировку и эффективную презентацию аллогенов дендритными клетками, подавляя тем самым адаптивный иммунный ответ [Colic M., 2003, Lagaraine C., 2003]. Другим преимуществом МРА является его нефропротективный эффект, наблюдаемый у пациентов с хронической нефропатией трансплантата [Gonzalez Molina M., 2004]. В исследованиях на животных было продемонстрировано, что использование МРА замедляет прогрессию хронической нефропатии трансплантата, оказывая благоприятное воздействие на интерстициальный фиброз в почке [Luo L., 2012]. Систематический обзор 19 исследований, в которых сравнивали эффективность ММФ и азатиоприна, в сочетании с CNIs, продемонстрировал, что

использование MMF дает положительный клинический эффект за счет снижения абсолютного риска развития острого отторжения или потери трансплантата [Knight S.R., 2009].

1.1.3 Ингибиторы кальциневрина (CNIs)

CNIs являются наиболее широко применяемым классом иммуносупрессивных препаратов, используемых сегодня для долгосрочной поддерживающей ИСТ у реципиентов солидных органов и композитных тканей, пациентов после трансплантации костного мозга. Действующее вещество циклоспорин (CsA), выделенное из гриба *Tolypocladium inflatum*, было впервые успешно применено при трансплантации почки в 1980 году [Starzl T.E., 1980]. В 1983 году циклоспорин был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA), как препарат, применяемый для профилактики отторжения донорских органов. С этого момента циклоспорин становится стандартом в лечении пациентов, перенесших трансплантацию, во всем мире. В 1994 году такролимус – CNI второго поколения (FK506) - получил одобрение FDA. Было обнаружено, что иммуносупрессивная активность макролидного антибиотика, выделенного из культуры почвенного гриба *Streptomyces tsukubaensis*, *in vitro* была примерно в 100 раз выше, чем у CsA [Jordan M.L., 1991].

CsA, преимущественно в Т-лимфоцитах, связывается с цитозольным белком циклофилином (также называемым иммунофилином). Образовавшийся комплекс связывается с кальциневрином, нарушая его способность к дефосфорилированию ядерного фактора активированных Т-клеток. Ингибирование кальциневрина затрудняет транскрипцию гена, ответственного за синтез IL-2, тем самым снижая выраженность опосредованного Т-клетками иммунного ответа. CsA также ингибирует продукцию лимфокинов, высвобождение интерлейкинов и снижает функцию эффекторных Т-клеток. Другие эффекты CsA включают его способность блокировать функцию поры, изменяющей проницаемость мембраны митохондрий (Mitochondrial Permeability Transition Pore – mPTP) [Halestrap A.P., 2009, Пожилова

Е.В., 2014], предотвращая высвобождение цитохрома С, ускоряя тем самым апоптоз. Этот же эффект объясняет токсичность CsA в отношении канальцевого эпителия. Такролимус проявляет свои иммуносупрессивные эффекты, связываясь с иммуноофилином FKBP1A, который, образовав соединение с кальциневрином, ингибирует кальциневриновую фосфатазу и по тому же механизму, что и CsA, предотвращает активацию Т-клеток. Такролимус более эффективен по сравнению с CsA и имеет менее выраженный профиль побочных эффектов [Venkataramanan R., 1995].

Внедрение в клиническую практику CNIs привело к лучшей свободной от отторжения выживаемости трансплантата. Однако применение CsA или такролимуса требует частого контроля уровня препарата в крови из-за их очень узкого терапевтического индекса. Узкий терапевтический индекс, высокая индивидуальная вариабельность, плохо предсказуемая и изменчивая пероральная биодоступность обуславливают риск серьезных нежелательных эффектов данных препаратов [Thomas S.E., 1986, Provenzani A., 2013 Schutte-Nutgen K., 2018].

Наиболее известным побочным эффектом является нефротоксичность, которая была обнаружена практически с началом клинического применения препаратов [Calne RY, 1978]. Были предложены различные объяснения механизмов нефротоксичности CNIs, которые остаются предметом дискуссий даже спустя 40 лет с начала их клинического применения. В частности, наиболее популярной теорией является, то, что одним из проявлений нефротоксичности является дозозависимая вазоконстрикция афферентных артериол в почечном клубочке [Myers BD, 1984]. Сосудосуживающее воздействие CsA и в меньшей степени такролимуса как в случаях острой, так и хронической нефротоксичности, является результатом снижения продукции вазодилататоров и увеличения синтеза вазоконстрикторных веществ. Другим механизмом нефротоксичности является прямое воздействие CNIs на клетки канальцевого эпителия. По-видимому, прямая канальцевая токсичность является результатом блокады mPTP и ингибирования пептидилпролилизомеразы [Chapman JR., 2011]

Другим серьезным нежелательным эффектом CNIs является развитие инсулинорезистентности и прямое токсическое воздействие на островковые клетки поджелудочной железы, приводящее к снижению выработки инсулина. И хотя такролимус считается менее нефротоксичным, чем CsA, он до 5 раз более диабетогенен, что провоцирует развитие посттрансплантационного сахарного диабета (ПТСД). В долгосрочной перспективе ПТСД ассоциирован с нарушением функции трансплантата и ухудшением выживаемости пациентов [Kasiske B.L., 2003]. Еще одной проблемой применения CNIs является нейротоксичность, которая может проявляться как при терапевтических, так и токсических уровнях препарата. Основным проявлением нейротоксичности является синдром задней обратимой энцефалопатии, радиологическим признаком которого, является изменение интенсивности сигнала, отражающего вазогенный отек головного мозга (ОГМ), локализованного преимущественно в задних теменно-затылочных отделах мозга. [Гудкова В.В. 2018]. В редких случаях применение ингибиторов кальциневрина может привести к развитию акинетического мутизма, токсической энцефалопатии, парциальным и генерализованным судорогам. Другими побочными эффектами CNIs, которые возникают у 40 % пациентов, но считаются незначительными, включают бессонницу, головную боль, тремор, парестезию и изменение настроения [Anghel D., 2013, Souto-Rodríguez R., 2014]. Повышенная частота злокачественных новообразований [Tremblay F., 2002, Kessler M., 2006] и сердечно-сосудистых заболеваний [Kendrick E., 2001] также ассоциированы с длительным приемом ингибиторов кальциневрина.

В настоящее время такролимус рассматривается как более предпочтительный CNIs при всех видах трансплантации солидных органов из-за его способности лучше контролировать риски развития острой реакции отторжения и потенциально меньшей нефротоксичности [Kasiske B.L., 2010, Heemann U., 2011, Provenzani A., 2013].

В исследовании Efficacy Limiting Toxicity Elimination (ELITE)– Symphony сравнили четыре группы пациентов: 1 – получавшие стандартные дозы CsA с минимальной концентрацией (C₀) равной 200-300 нг/мл; 2 – получавшие низкие

дозы CsA с C0 равной 100-200 нг/мл; 3 – получавшие низкие дозы такролимуса с C0 равной 4-7 нг/мл; 4 – получавшие низкие дозы сиролимуса с C0 4-8 нг/мл. Все пациенты получили индукцию иммуносупрессивной терапии даклизумабом, а в качестве поддерживающей терапии получали MMF и ГКС. Частота острого отторжения была ниже у пациентов 3 группы. Выживаемость почечного трансплантата значительно различалась в четырех группах и была самой высокой в группе, получавшей низкие дозы такролимуса. В то же время серьезные побочные эффекты были наиболее часты в группе пациентов, получавших сиролимус [Ekberg H., 2007]. Данные тенденции прослеживались на протяжении 3-х лет [Ekberg H., 2009], хотя менее 50% из тех, кто был включен в исследование, закончили его. Тем не менее данное исследование предоставило надежное доказательство эффективности поддерживающей иммуносупрессивной терапии, основанной на комбинации такролимуса, MMF и ГКС для реципиентов почечного трансплантата, с той лишь оговоркой, что 90% включенных в исследование реципиентов были представителями белой расы.

1.1.4 Ингибиторы к мишени рапамицина млекопитающих (mTOR ингибиторы): Сиролимус и Эверолимус

Почвенная бактерия *Streptomyces hygroscopicus* была впервые выделена из образца почвы, собранного на острове Пасхи в 1965 г., а сиролимус, или рапамицин (RAPA), вторичный метаболит, продуцируемый *S. hygroscopicus*, получен в 70-х годах прошлого века [Vézina C., 1975, Benjamin D., 2011]. Эверолимус, являющийся производным сиролимуса, отличается повышенной биодоступностью при приеме внутрь и более коротким периодом полувыведения [Kirchner G.I., 2004]. Первоначально сиролимус рассматривался как противогрибковое или противоопухолевое средство, однако его способность вызывать лимфоцитопению определила его роль в качестве иммуносупрессанта. Рапамицин значительно подавляет стимулированную IL-2 пролиферацию Т-клеток [Benjamin D., 2011], а также воздействует на В-клетки, вызывая ингибирование их антиген- и цитокин- зависимой

пролиферации [Aagaard-Tillery KM, 1994]. Кроме этого, было показано, что RAPA тормозит цитокинзависимую (IL-2, IL-6) дифференцировку В-лимфоцитов в плазматические клетки, тем самым подавляет синтез иммуноглобулинов (Ig) [Kim H.S., 1994]. Как сиролимус, так и эверолимус имеют структуру, сходную с FK506, и связываются с одним и тем же внутриклеточным иммунофилином (FKBP12), но вместо ингибирования кальциневрина взаимодействуют с mTOR рецептором, а именно с его подтипом mTORC1. Комплекс FKBP12–рапамицин ингибирует активность mTORC1-киназ, что приводит к остановке клеточного цикла в поздней фазе G1 [Terada N., 1993]. С сентября 1999 г., после одобрения FDA, сиролимус стал использоваться в комбинации с циклоспорином в качестве препарата для профилактики острого отторжения у реципиентов почечного трансплантата [Kahan B.D., 1998, Groth C.G., 1999].

Основными дозозависимыми побочными эффектами mTOR-ингибиторов являются гиперлипидемия, тромбоцитопения, мукозит, отеки и протеинурия [Ponticelli C., 2014]. В первоначальных экспериментальных моделях на животных не было обнаружено явлений нефротоксичности для mTOR-ингибиторов [Viklický O., 2000]. Таким образом, основным мотивом использования данного класса препаратов было стремление избежать, основных нежелательных эффектов, в частности хронической нефротоксичности, присущей CNIs. Однако комбинация сиролимуса или эверолимуса со стандартной дозой CsA оказалась ассоциирована с повышенным риском нефротоксичности [Kahan B.D., 2000, Vítko S., 2004, Lorber M.I., 2005]. В результате обнаруженного профиля токсичности, клиницистам не удалось использовать сиролимус, как это рекомендовало FDA. В связи с этим были предприняты попытки использования сиролимуса вместо CNIs. Несколько рандомизированных исследований комбинации сиролимуса с MPA у реципиентов почечного трансплантата продемонстрировали повышенный риск отторжения, несмотря на поддержание целевые концентрации рапамицина [Garcia R, 2007, Flechner SM., 2011].

Как клиницисты, так и различные исследователи впоследствии изучали потенциал сиролимуса либо в качестве терапии спасения для замены CNIs на

ранних сроках после трансплантации (Spare-the-Nephron trial) [Weir M.R., 2011], либо у пациентов с проблемным аллотрансплантатом (CONVERT trial) [Schena F.P., 2009]. Также mTOR-ингибиторы изучались как средство сохранения почечной функции у реципиентов других органов, с повышенным уровнем креатинина на фоне лечения CsA или такролимусом [Cahill B.C., 2003, Kushwaha S.S., 2005, Farkas S.A., 2009, Roman A., 2011, De Simone P., 2012, Eisen H.J., 2013].

Первая стратегия была опробована в исследовании SMART и определяла влияние отмены CNIs (через 2-3 недели после трансплантации) и терапией сиролимусом, MMF и ГКС по сравнению со стандартной (CsA, MMF и ГКС) на функцию почек через год после трансплантации [Guba M., 2012]. В группе пациентов, получавших сиролимус и не получавших CsA, почечная функция была значительно лучше (≥ 10 мл/мин), частота развития цитомегаловирусной инфекции – меньше. Однако в этой группе было множество побочных эффектов, что привело к значительному числу отказов от применения препарата [Guba M., 2012, Mishra A., 2021]. Трехлетнее наблюдение в том же исследовании продемонстрировало персистенцию нежелательных явлений, схожих в обеих группах, за исключением более высокой частоты гиперлипидемии у пациентов, получавших сиролимус, и более высокой частоты рака у пациентов, получавших CsA [Guba M., 2012]. В исследовании Symphony, описанном ранее, поддерживающая иммуносупрессия без CNIs, основанная на сиролимусе, MMF и ГКС после индукции даклизумабом, продемонстрировала более низкую выживаемость по сравнению с режимом – низкие дозы такролимуса, MMF и ГКС [Ekberg H., 2007]. В исследовании CONVERT изучалась поздняя конверсия (от 6-ти мес. до 3-х лет после трансплантации) поддерживающей ИСТ, базирующейся на CNIs, на терапию, основанную на рапамицине [Schena F.P., 2009]. Через два года после конверсии функция почек незначительно улучшилась только в группе пациентов с исходной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) > 40 мл/мин, и наоборот, худшие исходы наблюдались у пациентов с исходно плохой функцией или значительной протеинурией [Russ G.R., 2013].

Более поздние исследования, такие как CONCEPT, в которых конверсия на сиролимус с отменой CNIs была проведена в течение первых трех месяцев после трансплантации, продемонстрировали сохранение расчетной СКФ [Lebranchu Y., 2009], достигаемой при первичной поддерживающей терапии на основе сиролимуса. Другое ретроспективное когортное исследование показало, что конверсия на mTOR-ингибиторы повышает риск продукции донорспецифических антител (DSA) II класса, особенно при несоответствии по DQ локусу, что потенциально приводит с ухудшением выживаемости трансплантата из-за риска развития антителоопосредованного отторжения [Croze LE., 2014].

Другая стратегия предусматривает применение mTOR-ингибитора в сочетании с минимизированной (субликлинической) дозой такролимуса. Имеющиеся данные свидетельствуют об эффективности данной стратегии: продемонстрированы показатели выживаемости и риска отторжения, сопоставимые с полученными на стандартной дозировке такролимуса, но обеспечивающие лучшую почечную функцию у реципиентов как почечного, так и сердечного, легочного и печеночного трансплантатов [Peddi V.R., 2013].

Потенциал эверолимуса внушал осторожную надежду при трансплантации сердца, а его комбинация с такролимусом, по-видимому, является безопасной альтернативой поддерживающей терапии на основе такролимуса и MMF [Wang S.S., 2012]. У реципиентов сердца без протеинурии Эверолимус можно использовать для минимизации дозы циклоспорина [Potena L., 2012]. Поскольку до 20% реципиентов печеночного трансплантата развивают терминальную стадию хронической болезни почек, эверолимус в комбинации с низкими дозами CNIs изучался у пациентов после пересадки печени [LaMattina J.C., 2013]. Например, данные 3-хлетнего рандомизированного исследования демонстрируют длительную сохранность функции почек у реципиентов печени без потери эффективности при ранней отмене CNIs, продолжающих прием эверолимуса [Sterneck M., 2014]. К преимуществам mTOR-ингибиторов также относят их способность блокировать пролиферацию эндотелия, способность подавлять репликацию вирусов и некоторых типов опухолевых клеток. В связи с этим

сиролимус и эверолимус можно использовать вместо CNIs для вторичной профилактики неоплазий, таких как рак кожи, саркома Капоши и гепатоцеллюлярная карцинома, а также посттрансплантационных лимфопролиферативных заболеваний [Finn R.S., 2012, Klintmalm G.B., 2014]. Из-за способности подавлять неоангиогенез mTOR-ингибиторы применяются в качестве противоопухолевых препаратов при лечении некоторых видов рака, однако их дозы намного выше тех, что применяются для профилактики отторжения [Jerusalem G., 2014, Lee L., 2018, Motzer R.J., 2020].

1.1.5 Иммуносупрессанты на основе рекомбинантного иммуноглобулина: белатацепт

Белатацепт разработан на основе абатацепта (CTLA-4 Ig) – рекомбинантного иммуноглобулина, который состоит из внеклеточной части молекулы CTLA-4 и константного домена IgG [Сушков А.И., 2013]. Он одобрен для использования с целью профилактики отторжения трансплантата и исключения нефротоксичности, связанной с CNIs, после пересадки почки (в комбинации с индукцией базиликсимабом, с поддерживающей терапией MMF и ГКС) [Su V.C., 2012]. Обычно белатацепт вводят раз в месяц в виде внутривенной инфузии. Он был разработан с целью обеспечения эффективной поддерживающей иммуносупрессии без риска развития нежелательных эффектов присущих CNIs [Larsen C.P., 2005]. Белатацепт представляет из себя белковый комплекс, состоящий из внеклеточной части молекулы CTLA-4 и константного домена (Fc) молекулы IgG1 [Roy A., 2007]. Связываясь с CD80/86 на антигенпрезентирующих клетках, белатацепт блокирует CD28-опосредованную костимуляцию в каскаде активации Т-клеток [Product information, 2011], прерывая тем самым второй сигнал, необходимый для активации Т-клеток [Nankivell B.J., 2010, Su V.C., 2012]

Исследования, такие как BENEFIT, в котором оценивались исходы у реципиентов, получивших донорские почки от стандартных посмертных и прижизненных доноров, BENEFIT-EXT – исходы у реципиентов почек от доноров

с расширенными критериями, установили, что использование белатацепта вместо циклоспорина способствует сохранению почечной функции [Florman S., 2018]. Было отмечено увеличение частоты острого клеточного отторжения (ОКО) у пациентов, получавших белатацепт, по сравнению с теми, кто получал CsA. Однако это не повлияло на функцию трансплантата по истечении 3-х и 5-ти лет наблюдения. Это объяснили тем, что белатацепт менее эффективен, чем циклоспорин, в предотвращении раннего [Vincenti F., 2005, Vincenti F., 2010], но не позднего ОКО [Vincenti F., 2012, Pestana J.O., 2012]. Кроме этого, лишь у небольшой доли пациентов на поддерживающей терапии белатацептом образуются донорспецифические антитела (3% против 8% на циклоспорине), что является хорошим прогностическим маркером [Everly M.J., 2009]. Считается, что данные реакции отторжения вызываются Т-клетками памяти, которые экспрессируют высокие уровни поверхностного CD2 и избегают иммуномодуляции, реализуемой посредством костимулирующей блокады. Эти клетки эффективно ингибируются CNIs, несмотря на то что CNIs, противодействуют механизмам, посредством которых блокада 2 сигнала обеспечивает долгосрочное приживание аллотрансплантата [Larsen C.P., 1997, Li Y., 1999, Wells A.D., 1999, Gao W., 2007, Barth R.N., 2013]. Кроме этого, поддерживающая терапия на основе белатацепта по сравнению с CsA обеспечивает лучший профиль сердечно-сосудистых и метаболических рисков, поддерживает более низкие цифры артериального давления и уровень липидов, а также ассоциирована с меньшим риском развития посттрансплантационного сахарного диабета [Vanrenterghem Y., 2011]. Рандомизированных контролируемых исследований, напрямую сравнивающих белатацепт с такролимусом, не проводилось. В метаанализе, включавшем с себя три исследования, в которых белатацепт сравнивали с циклоспорином, пытались получить косвенную оценку эффективности белатацепта, циклоспорина и такролимуса в отношении выживаемости трансплантатов и пациентов, частоты острого отторжения и почечной функции [Vincenti F., 2010, Durrbach A., 2010, Vincenti F., 2012]. В результате исследования был получен вывод, что все три препарата обеспечивали

сопоставимую выживаемость трансплантатов и пациентов. В дополнение белатацепт был ассоциирован со значительно лучшими показателями СКФ по сравнению с циклоспорином. По сравнению с такролимусом эта разница была клинически значимой, но статистически недостоверной. [Goring S.M., 2014]. В другом исследовании в попытке отказаться от использования нефротоксических CNIs и ГКС пациентам после трансплантации почки от живого родственного донора и индукции иммуносупрессивной терапии алемтузумабом назначали поддерживающую терапию на основе ежемесячного введения белатацепта и ежедневного приема сиролимуса. Половина пациентов в дополнение получили инфузию нефракционированного костного мозга донора. Через 12 и 36 месяцев в обеих группах были получены обнадеживающие результаты [Kirk A.D., 2014].

Исследования по применению белатацепта выявили повышенный риск развития лимфопролиферативных заболеваний, вовлекающих преимущественно центральную нервную систему у реципиентов с серонегативной на момент трансплантации реакцией на вирус Эпштейна-Барр [инструкция]. Поэтому, когда в 2011 году FDA одобрило применение белатацепта для профилактики отторжения почечного трансплантата у взрослых реципиентов, оно предостерегло от его применения у серонегативных пациентов [Archdeacon P., 2012]. Белатацепт не применяется при трансплантации других органов, кроме почки, за исключением досрочно прекращенной II фазы исследования при трансплантации печени, обусловленного повышенным риском смерти и дисфункции трансплантата в двух из трех группах пациентов, получавших лечение белатацептом [Klintmalm G.B., 2014]. Несмотря на то, что белатацепт был одной из наиболее перспективных разработок двух прошлых десятилетий, в связи отсутствием значимых преимуществ по сравнению со стандартными протоколами ИСТ его роль в трансплантационных программах значительно сократилась. На сегодняшний день белатацепт остается препаратом отдельных трансплантационных центров для тщательно отобранной категории трансплантированных больных [Yakubu I., 2022, Ortiz A.C., 2023].

Таким образом, за последние два десятилетия не произошло сколько-нибудь значимого прорыва в развитии медикаментозной поддерживающей иммуносупрессии. Большинство препаратов, так и не закончили третьей фазы клинических исследований и не поступили в трансплантационные центры в качестве основных препаратов для ИСТ. В сложившихся реалиях отсутствия новых препаратов для ИСТ врачам клиницистам для улучшения краткосрочных и отдаленных результатов трансплантации почки остается искать наиболее оптимальные режимы терапии, которые с одной стороны дают универсальный и предсказуемый результат, а с другой просты и легко воспроизводимы в реальной клинической практике. В этом фоне своё решающее значение приобретает индукционная иммуносупрессия, выполненная непосредственно в момент трансплантации и служащая залогом длительного удовлетворительного функционирования трансплантированной почки.

1.2 Индукция иммуносупрессии

Основываясь на идее, что во время кондиционирования донора, изъятия органов, тепловой и холодовой ишемии происходит усиленная активация иммуногенных комплексов, стала реализовываться концепция индукции ИСТ, направленной на ослабление каскада иммунологической реакции для профилактики острого отторжения в раннем и позднем посттрансплантационном периоде. Еще одним обоснованием применения индукции ИСТ является тот факт, что риск развития острых реакций отторжения максимален в первые недели и месяцы после трансплантации.

Поликлональные антитела (антитимоцитарный и антилимфоцитарный иммуноглобулины) традиционно используются в фазе индукции иммуносупрессивной терапии и вводятся до момента реперфузии донорского органа. В результате их применения значительно снижается не только частота, но и выраженность острых реакций отторжения, а долгосрочная выживаемость трансплантатов возрастает [Cai J., 2010, Lentine K.L., 2015].

На сегодняшний день доступны 2 различные категории иммунологических агентов, применяемых для индукции ИСТ. К первой относятся лимфоцитистоощающие антитела: например, поликлональные антитела, такие как лошадиный и кроличий антиtimoцитарный иммуноглобулин (rATG); моноклональные мышинные анти-CD3-антитела; генно-инженерные гуманизированные IgG1 каппа моноклональные анти-CD52 антитела) [Baran D.A., 2007, Hunt S.A., 2008, Petite S.E., 2016]. Ко второй – не истощающие лимфоцитарное звено: например, анти-CD 25 (даклизумаб, базиликсимаб) гуманизированные или химерные антитела [Olyaei A.J., 2001, Wang S., 2022]. Поскольку активированные аллоантигеном Т-клетки экспрессируют высокоаффинный рецептор к IL-2 (IL-2R или CD25), моноклональные антитела, не разрушающие лимфоциты, нацеленные на IL-2R, такие как базиликсимаб (химерное моноклональное антитело; Simulect; Novartis Pharmaceuticals) или даклизумаб (гуманизированное моноклональное антитело; Zenarax; Roche Pharmaceuticals) были одобрены FDA для индукции ИСТ. Применение антител к IL-2R в комбинации с поддерживающей ИСТ: CsA, ГКС и AZA/MMF снижало частоту острого отторжения [Nashan B., 1997, Vincenti F., 1998].

По состоянию на 2007 год препараты для индукции иммуносупрессивной терапии получали 82 % реципиентов почек [Cecka JM., 2008]. У реципиентов других органов индукция иммуносупрессии применялась реже: 57% при трансплантации легких, 47% - сердца и 26% - печени. При трансплантации экстраренальных органов, как правило применялись, не лимфоцитистоощающие агенты [2009 OPTN/SRTR annual report]. В 2020 году индукция иммуносупрессии применялась уже у 91% реципиентов почки, снизившись на 1% по сравнению с 2019 году. Примечательно, что основное снижение использования препаратов, истощающих лимфоцитарное звено, пришлось на начало пандемии COVID-19 в 2020 году. [Lentine K.L., 2022]. Среди поликлональных антител антиtimoцитарный иммуноглобулин (timoглобулин) в значительной степени заменил антилимфоцитарный иммуноглобулин и полностью вытеснил муромонаб-CD3 (ОКТ3). Исторически ОКТ-3 широко применялся как агент

индукции иммуносупрессивной терапии, так и для лечения эпизодов острого отторжения [Wilde M.I., 1996]. Но из-за способности провоцировать, такие жизнеугрожающие состояния, как «синдром высвобождения цитокинов», кульминацией которого является цитокиновый шторм, проявляющийся отеком легких, асептическим менингитом и тромбозом сосудов трансплантата, препарат перестал использоваться в клинической практике и был снят с продажи. В настоящее время в мире распространено применение трех основных препаратов: rATG, базиликсимаб и алемтузумаб [Wagner S.J., 2012, Koyawala N., 2017, Asderakis A., 2022]. В свою очередь вопросы комбинированного применения препаратов для индукции иммуносупрессивной терапии изучены недостаточно. Одним из основоположников использования схемы индукции иммуносупрессии, основанной на комбинированном применении базиликсимаба и низких доз кроличьего антиtimoцитарного иммуноглобулина в мире является профессор Франко Читтерио, продемонстрировавший определенные преимущества предложенной схемы [Favi E., 2010, Spagnoletti G., 2017].

1.2.1 Кроличий антиtimoцитарный иммуноглобулин (rATG): тимоглобулин

rATG – поликлональные антитела, продуцируемые кроликами после иммунизации детской тканью тимуса человека. В связи с этим он содержит антитела не только к Т-лимфоцитам, но и к множеству других антигенов, экспрессируемых в тканях тимуса человека [Préville X., 2001]. Было предположено несколько механизмов действия rATG. Основным механизмом иммуносупрессии при применении rATG является его способность уменьшать количество лимфоцитов за счет комплемент- и антитело-опосредованного лизиса [Préville X., 2001]. Согласно инструкции по применению к препарату, данный механизм реализуется за счет распознавания белков, участвующих в активации Т-лимфоцитов и в формировании специфического иммунного ответа: CD2, CD3, CD4, CD8, CD11a, CD18, CD25, HLA-DR и HLA 1 класса. Другим механизмом является вмешательство в реакции лейкоцитов на хемотаксический сигнал и

ингибирование экспрессии интегринов, необходимых для прочной клеточной адгезии [Michallet M.C., 2003, Beiras-Fernandez A., 2009]. Было показано, что rATG *in vitro* приводит к увеличению регуляторных Т-клеток CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺, подавляющих иммунный ответ на аллоген и участвующих в индукции толерантности [Lopez M., 2006, Feng X., 2008, Жулай Г.А., 2012], а также подавляет гены участвующих регуляции работы NF-κB, костимуляции, апоптозе, хемоаттракции и функции дендритных клеток [Urbanova M., 2012]. Он одобрен к применению в качестве лимфоцитистошающего средства индукции иммуносупрессивной терапии у пациентов при трансплантации. Введение rATG переносится в основном хорошо. Иногда в ответ на введение может развиваться синдром высвобождения цитокинов, проявляющийся острой болью в груди, одышкой и дыхательной недостаточностью, обусловленный некардиогенным отеком легких [Deeks E.D., 2009]. Премедикация ГКС, антигистаминными препаратами, а также медленная скорость введения препарата снижают вероятность возникновения и выраженность цитокинового шторма. Согласно инструкции к препарату наиболее частыми клиническими проявлениями нежелательных реакция являются лихорадка, кожная сыпь, артралгия и/или миалгия. Развитие описанных симптомов являются одним их проявлений сывороточной болезни, которая может возникнуть, как во время терапии rATG, так и через несколько недель или месяцев после введения препарата. Также отмечается, что у ряда пациентов могут вырабатываться антитела против кроличьего иммуноглобулина. Исследования показали, что антитела обнаруживаются у более 50% пациентов после применения rATG, однако их присутствие не влияет на эффективность препарата [Deeks E.D., 2009]. Индукция ИСТ тимоглобулином по сравнению с базиликсимабом у реципиентов почки от посмертного донора с высоким риском отсроченной функции или острого отторжения значительно снижала вероятность развития отторжения, но не влияла на продолжительность дисфункции трансплантата. Выживаемость пациентов и трансплантатов была сопоставимой в обеих группах [Brennan D.C., 2006, Asderakis A., 2022].

Лимфоцитистоощающая индукция ИСТ является более эффективной в профилактике острых реакций отторжения. Так, была установлена достаточная безопасность и высокая эффективность rATG в качестве индуктора ИСТ по сравнению с базиликсимабом [Lebranchu Y., 2002]. В проспективном рандомизированном международном исследовании по сравнению безопасности и эффективности rATG и базиликсимаба для индукции ИСТ у пациентов с высоким риском острого отторжения или отсроченной функцией трансплантата, которым были пересажены почки от посмертных доноров, через 12 месяцев в группе rATG было меньше случаев острого отторжения и острого отторжения, требующего лечения антителами, по сравнению с группой получивших базиликсимаб [Brennan D.C., 2006]. Эффект оставался стойким в течение последующих 5 лет [Brennan D.C., 2008]. Кроме этого, в субанализе этого исследования индукция rATG продемонстрировала лучшие результаты у реципиентов, получивших почку от доноров со стандартными критериями, уменьшив в этой группе количество случаев отторжения и смерти [Hardinger K.L., 2009]. Тем не менее rATG, видимо, не влияет на частоту отсроченных функций почечного трансплантата [Foster C.E. 3rd., 2012], за исключением случаев использования почечного трансплантата от возрастного донора [Gavela Martínez E., 2008]. Было продемонстрировано, что применение rATG в высоких дозах, более 7 мг/кг, ассоциировано с повышенным риском инфекционных осложнений [Clesca P., Dirlando M., 2007] и злокачественных новообразований. Другой анализ пятилетней выживаемости не продемонстрировал повышенного риска развития злокачественных новообразований у пациентов после индукции rATG [Brennan D.C., 2008]. В свою очередь, использование rATG при трансплантации почки у реципиентов низкого иммунологического риска может не иметь значимых преимуществ перед применением базиликсимаба [Laftavi M.R., 2011]. У реципиентов почек, полученных от живых доноров, 8-летняя выживаемость не различалась при сравнении групп, получавших низкие дозы rATG и базиликсимаб. Тем не менее rATG был ассоциирован с меньшей частотой острого отторжения и меньшим уровнем креатинина в сыворотке крови у реципиентов через 3 и 5 лет после

трансплантации. У реципиентов почек, полученных от посмертного донора, rATG обеспечивает лучшую отдаленную выживаемость трансплантата, а частота вирусных инфекций и злокачественных новообразований оказывается сопоставимой.

В то же время последний ретроспективный анализ базы данных UNOS продемонстрировал отсутствие различий в исходах трансплантации почки при индукционной терапии тимоглобулином в сравнении с базиликсимабом у реципиентов почки, полученных от живого донора, при легком и умеренном иммунологическом риске [Ali H., 2023]. В другом исследовании, сравнивающем очень низкие дозы rATG с базиликсимабом у неиммунизированных реципиентов почки, было установлено, что применение rATG безопасно и ассоциировано с более низкой частотой острого клеточного отторжения (ОКО) и посттрансплантационного сахарного диабета без увеличения частоты инфекционных осложнений [Masset C., 2023].

1.2.2 Анти CD-25 моноклональное антитело: базиликсимаб

Базиликсимаб представляет собой химерное моноклональное антитело мыши/человека, не разрушающее лимфоциты и направленное против α -цепи IL-2R (известной так же, как CD25 или IL-2R α) [Boggi U., 2004].

Известно, что Базиликсимаб блокирует α -цепочку рецептора интерлейкина-2 (IL-2R α), также именуемого, как антиген CD25, расположенный на поверхности прошедших активацию Т-лимфоцитов [Morris J.C., 2000]. В последующем оба рецептора IL-2R $\beta\gamma$ и IL-2R $\gamma\gamma$ необходимы для передачи внутриклеточного сигнала, так как они обеспечивают связь с внутриклеточными эффекторами [Gaffen S.L., 2001]. Под воздействием базиликсимаба на IL-2R α -позитивные (CD25+) клетки доля IL-2R $\beta\gamma$ -позитивных Т-клеток снижается, так как вследствие подавления IL-2R $\beta\gamma$ ингибируется IL-2- и IL-15-зависимая пролиферация [Ваап С.С., 2002]. Применение базиликсимаба при трансплантации органов основывается на ключевой роли IL-2 в инициировании реакции отторжения.

Основным преимуществом при использовании анти-CD25 моноклональных антител является его специфичность и отсутствие лейкопении и тромбоцитопении, которые часто наблюдаются при использовании лимфоцитистощающих антител.

В настоящее время базиликсимаб используется в качестве препарата первой линии для индукции ИСТ при трансплантации почки. Многочисленные рандомизированные контролируемые исследования показали, что базиликсимаб значительно снижал риск острого отторжения по сравнению с плацебо у реципиентов почечного трансплантата, получавших двойную (CNIs и ГКС) или тройную иммуносупрессивную терапию (CNIs, ГКС и AZA или MMF). Однако показатели выживаемости трансплантата и пациента через 12 месяцев были одинаковыми [Nashan B., 1997, Kahan B.D., 1999, Beniaminovitz A., 2000, Ponticelli C., 2001, Lawen J.G., 2003, Lim W.H., 2009, Sugiyama K., 2012]. Эффекты базиликсимаба оказываются еще менее выраженными при использовании в качестве основного компонента поддерживающей ИСТ такролимуса. Возможно, это обусловлено отсутствием крупных исследований или же более выраженным иммуносупрессивным эффектом такролимуса по сравнению с CsA [Sugiyama K., 2012]. В последние годы количество исследований, посвященных эффективности базиликсимаба, сокращается. Тем не менее в недавнем исследовании было показано, что применение базиликсимаба, по-видимому, ассоциируется с меньшей частотой отторжения без увеличения числа инфекций при трансплантации сердца [Rudzik K.N., 2023]. В то же время информации о долгосрочных эффектах базиликсимаба мало. Что касается профиля безопасности, базиликсимаб, видимо, является независимым фактором риска развития посттрансплантационного сахарного диабета [Prasad N., 2014].

1.2.3 Анти CD-52 моноклональное антитело: алемтузумаб

Алемтузумаб представляет собой гуманизированное крысиное моноклональное антитело (крысиный IgG2b), направленное против антигена CD52. Антиген CD52 присутствует на поверхности Т-клеток, В-клеток, естественных киллеров, макрофагов и моноцитов [Morris P.J., 2006]. Применение даже небольших доз препарата вызывает стойкую глубокую лимфоцитопению, а для восстановления количества лимфоцитов может потребоваться значительное время. Количество макрофагов, NK-киллеров и В-клеток обычно восстанавливаются к первому - третьему месяцу после введения препарата. CD8⁺ Т-клеткам требуется большее время на восстановление популяции, а CD4⁺ Т-клетки обычно остаются пониженными на протяжении всего времени наблюдения за пациентами [Hale G., 2001]. Восстановление популяции Т-клеток, по-видимому, обеспечивается за счет Т-клеток памяти, которые, как показано Pearl et al., 2005, устойчивы к истощению алемтузумабом. Возможно, что эти Т-клетки памяти, могут быть ответственны за развитие поздних реакций острого отторжения, а также могут запускать процесс антителоопосредованного отторжения после индукции однократной дозой алемтузумаба. Таким образом, успех в профилактике острого отторжения в раннем периоде, достигаемый с помощью алемтузумаба, можно развить последующей оптимальной поддерживающей ИСТ, хотя подобная в настоящий момент и не определена.

Впервые алемтузумаб с целью индукции ИСТ применил Calne et al. в 1998 году. Он предположил, что достигнутое глубокое истощение лимфоцитарного звена, позволит минимизировать дозу ГКС, CNIs, и даже будет способствовать развитию толерантности иммунной системы в отношении трансплантированной почки. При применении алемтузумаба в качестве средства для индукции ИСТ у пациентов при трансплантации почки от живого родственного донора, даже без поддерживающей ИСТ, в периферических и вторичных лимфоидных тканях наблюдалось глубокое истощение лимфоцитов. Однако несмотря на наблюдаемое истощение, у всех пациентов в течение первого месяца развивались эпизоды обратимого острого

отторжения трансплантата, характеризовавшиеся преимущественно моноцитарными инфильтратами [Kirk A.D., 2003]. Это исследование показало, что делеция лимфоцитов сама по себе не способна индуцировать толерантность. Другие исследования оценивали эффективность и безопасность алемтузумаба на поддерживающей терапии с применением CNIs, или его сочетания с MMF [Margreiter R., 2008, Hanaway M.J., 2011]. В одном рандомизированном многоцентровом контролируемом исследовании у пациентов с низким иммунологическим риском подтвержденное биопсией острое отторжение трансплантата в течение первого года встречается реже при применении алемтузумаба по сравнению со стандартной индукцией ИСТ базиликсимабом или rATG, в то время как при высоком иммунологическом риске эффективность всех трех препаратов была сопоставима [Hanaway M.J., 2011].

В другом ретроспективном обзоре, включавшем в себя 1687 трансплантаций почки взрослым реципиентам, выполненных в период с 1 января 2002 года по 31 декабря 2007 года, сравнивались результаты у пациентов, получивших в качестве индуктора ИСТ алемтузумаб ($n = 632$), базиликсимаб ($n = 690$), или тимоглобулин ($n = 125$). Кумулятивная 1, 3 и 5-летняя выживаемость была значительно ниже в группе пациентов, получивших алемтузумаб, а частота антителоопосредованного отторжения – выше, при эквивалентной выживаемости реципиентов. Алемтузумаб оказался независимым фактором риска потери трансплантата в группе пациентов, получивших трансплантат от прижизненного донора ($P = 0,004$), оппортунистических инфекций ($P = 0,01$), ЦМВ-инфекций ($P = 0,001$) и антителоопосредованного отторжения ($P = 0,002$) [LaMattina J.C., 2012]. Анализ пожилой когорты населения показал, что алемтузумаб, по-видимому, связан с повышенным риском смерти и потери трансплантата в этой группе [Hurst F.P., 2011].

Учитывая эффективность алемтузумаба в достижении продолжительной делеции лимфоцитов, ряд исследователей рассмотрели вопрос индукции донор-специфической толерантности, что позволило бы использовать минимальную поддерживающую иммуносупрессию, особенно для предотвращения нефротоксичности, обусловленной CNIs. Однако при сравнении алемтузумаба в

сочетании с низкими дозами циклоспорина с более традиционной схемой (CsA, AZA, преднизолон) количество лимфоцитов было значительно ниже в группе алемтузумаба только в первые 3 месяца после операции и, несмотря на более низкие концентрации циклоспорина, существенной разницы в функции почек течение первых 2-х лет не наблюдалось. Более того, несмотря на пользу в виде снижения частоты острого отторжения у пациентов, получавших алемтузумаб в раннем послеоперационном периоде, уровень отторжения к 6 месяцам увеличился, что привело к сходной частоте отторжения в обеих группах. Существенной разницы в выживаемости пациентов или трансплантатов, а также в частоте инфекций или других серьезных нежелательных явлений не было [Watson C.J., 2005, Friend P.J., 2013].

Комбинация индукции алемтузумабом с монотерапией сиролимусом была еще одной привлекательной гипотезой и была апробирована на 29 пациентах. Восемью пациентам потребовалось лечение по поводу острого отторжения, а в одном случае произошла потеря трансплантата [Knechtle S.J., 2003]. Другие исследователи обнаружили, что комбинация сиролимуса с микофенолатом после индукции алемтузумабом, была ассоциирована с высокой частотой отторжения и осложнений в виде лейкопении и респираторного дистресс-синдрома [Flechner S.M., 2005]. В связи с этим был протестирован другой протокол, на этот раз с использованием индукции алемтузумабом, коротким курсом терапии CNIs и переходом на поддерживающую терапию сиролимусом [Sutherland A.I., 2014]. В этом исследовании, проведенном на 30 пациентах, вслед за индукцией алемтузумабом получали комбинацию такролимуса (5–8 нг/мл в течение 6 месяцев) в сочетании с MMF. Через 6 месяцев такролимус заменяли на сиролимус (5–8 нг/мл), а через 12 месяцев отменяли MMF. В последующем из-за повышенной частоты поздних острых отторжений пациентам вернули MMF в дозе 250 мг 2 раза в сутки. Данные изменения позволили достичь показателей острого отторжения по истечении 12 месяцев в 6,6%. Контрольная группа получала стандартную индукцию и ИСТ на основе CNIs. Шестилетняя выживаемость пациентов и трансплантатов составила 83% и 80% в группе с алемтузумабом по сравнению с 77% и 70% в контрольной.

1.2.4 Анти CD-20 моноклональное антитело: ритуксимаб

Ритуксимаб – противоопухолевое и иммуномодулирующее средство. Представляет собой химерное моноклональное антитело мыши/человека, которое прочно связывается с трансмембранным белком CD20 [Столяревич Е. С., 2016]. Ритуксимаб после взаимодействия с CD20 рецептором на В-лимфоцитах запускает иммунологические реакции, обуславливающие их гибель. Согласно инструкции, показанием к его применению является В-клеточная лимфома и ряд аутоиммунных заболеваний. В отношении трансплантации ритуксимаб является лекарственным средством, используемым для лечения определенных патологических состояний, но до сих пор не имеющим для этого юридического одобрения. В течение последних 15 лет он в основном использовался при АВО-несовместимых трансплантациях почек и с разной степенью успеха применялся в протоколах десенсибилизации реципиентов почечных трансплантатов и лечения антителоопосредованного отторжения [Vo A.A., 2008, 2010, Fuchinoue S., 2011, Столяревич Е.С., 2016]. Данные о применении ритуксимаба в качестве средства для индукции ИСТ пока ограничены. Эффективность и безопасность применения ритуксимаба в качестве индуктора ИСТ были оценены в проспективном двойном слепом рандомизированном плацебо контролируемом исследовании [Tydén G., 2009]. Частота острых отторжений и почечная функция существенно не отличались между группой, получившей ритуксимаб, и группой плацебо. Другое рандомизированное контролируемое исследование, сравнивающее ритуксимаб с даклизумабом, было остановлено досрочно из-за повышенной частоты развития острого клеточного отторжения в группе пациентов, получавших ритуксимаб [Clatworthy M.R., 2009].

1.3 Заключение

С момента первой успешной пересадки почки, выполненной в 1951 году, трансплантация почки стала золотым стандартом в лечении терминальной почечной недостаточности. Достижения в понимании врожденных и адаптивных иммунологических реакций позволили разработать современные, надежные схемы поддерживающей ИСТ, которые привели к существенному снижению частоты острых реакций отторжения, опосредованного Т-клетками. Эти достижения привели к экспоненциальному росту трансплантации органов в странах с развитой системой здравоохранения в надежде, что трансплантация предложит надежный метод коррекции терминальных заболеваний почек. К сожалению, несмотря на все достижения и наилучшие годовые результаты при трансплантации органов, пяти- и десятилетняя выживаемость реципиентов и трансплантатов существенно не изменились. Например, ежегодно порядка 10% почечных трансплантатов утрачивают свою функцию, пополняя ряды пациентов, требующих диализных методов лечения терминальной почечной недостаточности. Смерть с функционирующим трансплантатом, к сожалению, тоже слишком частое событие. Инфекции являются причиной 11,7 % смертей в первый год после пересадки среди реципиентов почечного трансплантата, 10,1% приходится на злокачественные новообразования и 30,1% – на сердечно-сосудистые заболевания. Иммуномодулирующие эффекты современных протоколов ИСТ увеличивают риски развития оппортунистических инфекций и злокачественных новообразований. Другими побочными эффектами современных схем иммуносупрессии, не затрагивающих иммунную систему, являются нефротоксичность, гиперлипидемия, артериальная гипертензия, ускоренное развитие атеросклероза и посттрансплантационный сахарный диабет. В совокупности они суммируются и приводят к бремени различных хронических заболеваний. Сегодня продолжаются поиски оптимальной иммуномодулирующей терапии, которая могла бы привести к достижению толерантности иммунной системы в отношении трансплантированного органа. Есть надежда, что новые

разработки в будущем предотвратят развитие хронического патологического состояния, с которым мы сталкиваемся в результате использования существующих на настоящий момент иммуносупрессивных препаратов, но с момента появления белатацепта, не появилось ни одной новой молекулы, которая бы *de facto* стала современным стандартом иммуносупрессивной терапии. Связи с этим разработка новых протоколов ИСТ, основанных на комбинации уже известных препаратов, остается реальной современной клинической возможностью внести посильную лепту в улучшение результатов трансплантации почки. Необходимо продолжить поиск надежных, безопасных, эффективных и легко воспроизводимых режимов ИСТ, которые будут эффективно предотвращать недостаточность пересаживаемых органов, обеспечивая надежную коррекцию хронической органной недостаточности с помощью трансплантации органов.

С учетом сказанного, в настоящей работе предпринято исследование и обоснование нового варианта индукции иммуносупрессивной терапии, основанного на комбинации двух препаратов: антагониста рецепторов интерлейкина-2R α и антитимоцитарного иммуноглобулина в низкой дозе.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Характеристика пациентов, включенных в исследование

В исследование были включены 652 пациента в возрасте от 18 до 77 лет, которым в период с 01.01.2020 по 31.01.2022 в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» были выполнены 652 трансплантации почки. Отбор больных, их обследование и лечение проводилось ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России. Наблюдение за исходами трансплантации почки осуществлялось на протяжении последующих 6 месяцев. В исследовании учитывались показатели почечной функции, частота острых реакций отторжения, доля пациентов, сохраняющих зависимость от диализных методов лечения, и летальность по окончании периода наблюдения.

2.2 Методы обследования пациентов

С целью выявления противопоказаний к трансплантации почки и их своевременного устранения все пациенты перед трансплантацией почки от живого родственного донора или перед постановкой в лист ожидания на трансплантацию почки проходили обследование в соответствии с локальным протоколом трансплантационного центра и учетом национальных клинических рекомендаций по трансплантации почки (таблица 1). Целью обследования было выявление и своевременное устранение факторов риска неблагоприятных исходов трансплантации почки. Для решения вопроса о возможности прижизненного донорства почки потенциальные родственные доноры обследовались в соответствии с локальным протоколом трансплантационного центра и учетом национальных клинических рекомендаций. Объем обследования прижизненных доноров почки был сопоставимым с объемом обследования потенциальных реципиентов. Объем обследования доноров определялся потребностью вынесения экспертного «заключения консилиума врачей-специалистов о возможности изъятия почки», определенного статьей 11 Закона Российской Федерации от 22.12.1992 N 4180-1 «О трансплантации органов и (или) тканей человека», статьей 47, Федерального закона от 21.11.2011 N 323-ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации".

Таблица 1 – Обследование перед трансплантацией почки

Гематологические показатели	Анализ крови общий; Биохимические показатели С-реактивный белок. Гликированный гемоглобин Коагулограмма ((ПТИ, МНО, АЧТВ, фибриноген) Протеинограмма Простатический специфический антиген для мужчин старше 40 лет Определение основных групп крови Определение резус принадлежности Определение подгруппы других групп меньшего значения A-1, A-2, D, Cc, E, Kell, Duffy Определение HLA антигенов Определение уровня предрасполагающих антител (PRA)
Инфекционный статус	Определение антител классов M, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1, ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV 1, Human immunodeficiency virus HIV 2) Определение антигена к вирусу гепатита В (HBsAg Hepatitis B virus) Определение антител классов M, G (IgM, IgG) к вирусному гепатиту С (Hepatitis C virus). Выявление суммарных антител класса M, G (IgM, IgG) к возбудителю сифилиса (Treponema pallidum) Определение антител классов M, G (IgM, IgG) Цитомегаловируса (Cytomegalovirus), вируса Эпштейна-Барра (Epstein - Barr virus), вируса простого герпеса (Herpes simplex virus 1,2) Молекулярно-биологическое исследование крови на Вирус иммунодефицита человека (Human immunodeficiency virus HIV), вирусный гепатит В (Hepatitis B virus), вирусный гепатит С (Hepatitis C virus), Цитомегаловирус (Cytomegalovirus), вирус Эпштейна-Барра (Epstein - Barr virus), вирус простого герпеса (Herpes simplex virus 1,2)
Анализ мочи	Общий анализ мочи, Анализ мочи по Нечипоренко Суточная Протеинурия Микробиологическое исследование мочи на аэробные и факультативно-анаэробные условно-патогенные микроорганизмы
Инструментальные исследования	Электрокардиография Суточное мониторирование электрокардиографических данных Холтеровское мониторирование артериального давления Ультразвуковое исследование органов брюшной полости, забрюшинного пространства, мочевого пузыря до и после мочеиспускания, малого таза для женщин, предстательной железы для мужчин старше 40 лет Эхокардиоскопия Ультразвуковое исследование сосудов (артерий и вен) нижних конечностей Оценка функции внешнего дыхания Электрокардиография с физической нагрузкой Эзофагогастродуоденоскопия Колоноскопия для пациентов старше 40 лет Магнитно-резонансная томография головы Рентгеновская компьютерная томография органов грудной клетки Рентгеновская компьютерная томография органов брюшной полости, забрюшинного пространства и полости таза с контрастным усилением

Определение основных гематологических параметров образцов крови проводили автоматическим гематологическим анализатором Nihon Kohden MEK8222K (Япония).

Исследования биохимических показателей крови осуществляли на автоматических биохимических анализаторах Beckman Coulter AU 680 (США) и САПФИР 400 Премиум, TOKYO BOEKI MEDISYS Inc (Япония). Количественное определение креатинина в сыворотке осуществляли некомпенсированным методом Яффе. Референсными значениями у женщин считали показатели от 58 до 96 мкмоль/л, у мужчин – от 72 до 127 мкмоль/л. Определение мочевины в сыворотке крови осуществляли кинетическим (уреазным) методом. Референсными значениями считали показатели в диапазоне от 5 до 21 ммоль/л. Содержание альбумина в сыворотке крови проводили колориметрическим фотометрическим методом. Референсными считали значения в диапазоне от 35 до 52 г/л.

Определение концентрации ингибиторов кальциневрина выполняли на иммунохимическом анализаторе ARCHITECT i1000SR Abbott (США) и анализаторе иммунохимическом электрохемилюминесцентном Cobas e 411 Roche (Япония).

Исследования показателей свертывания крови осуществляли на автоматическом коагулометре ACL TOP 300 CTS (IL Werfen, США). В процессе исследования определяли протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время и тромбиновое время. Референсными считали значения для ПТИ: 70-140%, для МНО: 0,9-1,2, для протромбинового времени: 9,4-12,5 сек. Анализ газового состава крови газов крови, электролитов и метаболитов осуществляли на аппарате GEM Premier 3500, (IL Werfen, США).

HLA-генотипирование пациентов проводилось по технологии SSO (детекция результатов на анализаторе Luminex 200, США), реализованная на специальных микросферах (принятая в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России методика). Типирование состояло из 5 этапов:

1. Выделение генетического материала с помощью наборов Extra-Gene I, либо QIAamp DSP DNA Blood mini kit. Концентрация ДНК находилась в пределах

от 10 до 200 нг/мкл. Измерение концентрации проводилось с помощью спектрофотометра BioWaveDNA, Фирма "Biochrom Ltd.", Великобритания.

2. Амплификация генетического материала с праймерами, мечеными биотином, осуществлялась на Амплификаторе Veriti, фирма ThermoFisher Scientific, Сингапур.
3. Гибридизация меченых продуктов амплификации с типизирующими нуклеотидными последовательностями, нанесенными на микросферы, проводилась на Амплификаторе Veriti, фирма ThermoFisher Scientific, Сингапур.
4. Добавление в систему конъюгата «стрептавидин-фикоэритрин»

Последующее измерение и идентификация результата осуществлялось мультиплексном на анализаторе Luminex 200, США.

Проведение лимфоцитотоксического теста проводилась на планшетах Терасаки. Раскапывалась сыворотка реципиента и выделенные лимфоциты донора, после инкубации смеси в течение 30 минут в неё добавлялся комплемент. Через 60 минут смесь окрашивалась эозином и с помощью инвертированного микроскопа Olympus CKX53, Olympus Corp., (Япония) проводилась оценка перекрестной совместимости. Проба считалась положительной в случае лизиса более 10 % клеток.

При проведении АВ0-несовместимой трансплантации почки от живого родственного донора проводилось определение антител групповой системы АВ0. Определялось 2 вида антигрупповых антител:

1. Естественные полные антитела – агглютинины α и β (термолабильные).
2. Иммунные неполные антитела IgG – анти –А, анти –В (термостабильные).

Выявление антител проводилось гелевой технологией с использованием стандартных 0,8% эритроцитов. Естественные антитела определялись на гелевых картах NaCl. Использовалась нативная непрогретая сыворотка. После добавления стандартных эритроцитов соответствующей группы крови и сыворотки пациента гелевая карта инкубировалась при 23 С⁰ в течение 15 минут, а затем центрифугировалась в центрифуге Grifols DGspin (Испания) в течение 9 минут на 1000 оборотах в минуту.

Неполные иммунные антитела определялись на гелевых картах Liss/Coombs. Использовалась прогретая на 70 C° сыворотка. После добавления стандартных эритроцитов соответствующей группы крови и сыворотки пациента гелевая карта инкубировалась при 37 C° в термостате Grifols DGtherm (Испания), а затем центрифугировалась в течении 9 минут на 1000 оборотах в минуту.

Интерпретация результатов осуществлялась по распределению эритроцитов в геле. Результат расценивался как отрицательный – при полном осаждении эритроцитов на дно и как положительный – при нахождении эритроцитов на поверхности геля, либо в его толще. При положительном результате определения антигрупповых антител проводилось уточнение их титра.

УЗИ исследования проводились на аппаратах ACUSON P500, ACUSON X300, ACUSON S2000, ACUSON SC2000, Сименс Медикал Солюшенс (Германия).

С целью оценки качества исходных свойств и особенностей донорских почек и учета «донорского» фактора в исходах трансплантации почки для последующего анализа были учтены следующие параметры:

1. Возраст
2. Пол
3. Вид донорства: прижизненное или посмертное
4. Степень родства для прижизненного донора
5. Индекс массы тела
6. Уровень креатинина и мочевины
7. Длительность холодовой ишемии и длительность оперативного вмешательства
8. Анатомические особенности донорского органа (в том числе потребность сосудистых реконструкций)

С целью учета в последующем анализе параметров почки, полученной от посмертного донора, доноры были распределены на две группы: стандартные и доноры с расширенными критериями. С целью стандартизации подходов определению донорских критериев в работе использованы параметры, соответствующие клиническим рекомендациям и утверждённые приказом департамента здравоохранения города Москвы от 19.10.2017 №737 «Об организации

медицинской деятельности, связанной с донорством органов человека и оказанием медицинской помощи по профилю «хирургия» (трансплантация органов и тканей) в городе Москве».

К донорам с расширенными критериями были отнесены пациенты, у которых была констатирована смерть на основании сердечно-легочных критериев, а также доноры, у которых была констатирована смерть мозга и выявлены медико-эпидемиологические характеристики, представленные в таблице 2.

Таблица 2 – Критерии отнесения донора в категорию доноров с расширенными критериями

Клинические параметры донора с констатированной смертью головного мозга	Возраст доноров	
	50-59 лет	≥60 лет
ОНМК* + ГБ** + Cr*** > 132 мкмоль/л	X****	X
ОНМК + ГБ	X	X
ОНМК + Cr > 132 мкмоль/л	X	X
ГБ + Cr > 132 мкмоль/л	X	X
ОНМК		X
ГБ		X
Cr > 132 мкмоль/л		X
Ничего из вышеприведенного		X

*ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

**ГБ – гипертоническая болезнь

***Cr – креатинин

**** X – наличие критерия

С целью оценки возможного влияния не иммунологических факторов на исходы трансплантации со стороны реципиента оценивались возраст реципиента на момент трансплантации, пол, вид и длительность заместительной почечной терапии, доля пациентов с диабетической нефропатией.

С целью последующего анализа результатов трансплантации учитывались и анализировались такие факторы, как идентичность, совпадение или несовпадение по группе крови, общее количество несовпадений по A, B и Dq локусам системы HLA в паре донор-реципиент, отдельно учитывались повторные трансплантации почки. Во всех случаях трансплантации почки выполнялась только при наличии отрицательного результата перекрестной лимфоцитарной пробы.

Факт отторжения почечного трансплантата констатировался на основании: изменения клинико-лабораторных показателей, результатов инструментальных методов исследований – верификация диагноза осуществлялась морфологическим методом.

Для более детального и стандартизированного подхода в описании всех нежелательных событий исследуемого протокола все события, развившиеся в посттрансплантационном периоде в течение 30 дней после операции фиксировались и были проанализированы в соответствии с классификацией, предложенной Dindo D., Demartines N., Clavien P.A. в 2004 году (таблица 3) и всестороннему индексу осложнений (Comprehensive Complication Index, <https://www.cci-calculator.com/cciCalculator>).

Таблица 3 – Классификация хирургических осложнений по Clavien-Dindo [Dindo D., 2004]

Степень	Определение
I	Любые отклонения от нормального послеоперационного течения, не требующие медикаментозного лечения или хирургического, эндоскопического, радиологического вмешательства. Разрешается терапевтическое лечение: антипиретики, анальгетики, диуретики, электролиты, физиотерапия. Сюда же относится лечение раневой инфекции.
II	Требуется лечение в виде гемотрансфузии, энтерального или парентерального питания.
III	Требуется хирургическое, эндоскопическое или радиологическое вмешательство:
IIIa	Вмешательство без общего обезболивания.
IIIb	Вмешательство под общим обезболиванием.
IV	Жизнеугрожающие осложнения (включая осложнения со стороны ЦНС) *, требующие интенсивной терапии, наблюдения в отделении реанимации, резекции органа:
IVa	Недостаточность одного органа.
IVb	Полиорганная недостаточность.
V	Смерть больного.

С целью определения частоты и степени выраженности нежелательных реакций, связанных с введением препаратов для индукционной иммуносупрессивной терапии в послеоперационном периоде у реципиентов, анализировались следующие факторы: уровень гемоглобина, количество эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов и лимфоцитов в периферической крови – в 0, 1, 3, 5, 7, 14, 30, 90 и 180 сутки после трансплантации.

Для оценки эффективности исследуемых протоколов и оценки результатов проведенной трансплантации почки у реципиентов донорской почки в качестве маркера были избраны уровни креатинина, анализируемые в 0, 1, 2, 3, 4, 5, 7, 14, 30, 60 и 90 сутки после трансплантации, а также мочевины и альбумина оцениваемые через 30, 60 и 90 дней после пересадки.

Критерием отсроченной функции почечного трансплантата было принято считать потребность любого количества сеансов диализной терапии в течение первых 14 суток после трансплантации.

2.3 Хирургическая техника трансплантации почки

Трансплантации почки выполнялись по стандартной методике в операционной, под мультимодальной комбинированной анестезией.

Перед трансплантацией осуществляли обработку почечного трансплантата на отдельном столике, у донорской почки удалялась паранефральная клетчатка, выполнялась мобилизация почечной артерии до ворот почки, выделялась почечная вена, мелкие притоки которой пересекались и прошивались, и перевязывались. Для профилактики нарушений кровоснабжения мочеточника, паранефральная клетчатка, располагающаяся в зоне между нижним полюсом и латеральной поверхностью мочеточника, не удалялась. Во время предтрансплантационной подготовки оценивались особенность анатомии, качество перфузии, исключались объемные образования и дефекты эксплантации. Почечная вена правого почечного трансплантата, полученного от посмертного донора, удлинялась за счет участка нижней полой вены. В случаях двух или более почечных артерий и при наличии

технической возможности производилась экстракорпоральная реконструкция сосудистого русла, в противном случае артерии готовились для формирования отдельных анастомозов с артериями реципиента.

При первичной трансплантации почки выбирали преимущественно подвздошную область контралатеральную донорской почке. В случае экстремально короткой вены правой почки, полученной от прижизненного донора, трансплантацию выполняли в правую подвздошную область, за исключением случаев предшествующих трансплантаций в указанную область. При повторных трансплантациях выбиралась контралатеральная первой трансплантации область.

Доступ в забрюшинное пространство и расположенным в ней расположенным подвздошным сосудам и мочевому пузырю осуществлялся посредством с дугообразного параректального разреза длиной 20-25 см. Рассекалась кожа, подкожно-жировая клетчатка, апоневроз, мышцы и поперечная фасция, париетальная брюшина отводилась медиально. Нижние надчревные сосуды и круглая связка матки у женщин лигировались нерассасывающимся шовным материалом и пересекались, семенной канатик у мужчин оттягивался к низу при помощи резиновых турникетов. В случае наличия дополнительной отдельно расположенной нижнеполярной почечной артерии небольшого диаметра нижняя надчревная артерия мобилизовалась и подготавливалась для формирования анастомоза с дополнительной почечной артерией. Производилась аппаратная коррекция операционной раны стационарным ретрактором. Тупо и остро из окружающих тканей и сопровождающих лимфатических сосудов освобождались наружных подвздошных артерии и вены, последние брались на сосудистые турникеты. Мелкие кровеносные и лимфатические сосуды пересекались и лигировались. После завершения мобилизации при помощи двух сосудистых зажимов пережималась наружная подвздошная артерия и вскрывалась на протяжении длины планируемого артериального анастомоза. Просвет артерии промывался гепаринизированным физиологическим раствором. В рану укладывался трансплантат, окутанный марлей и обложенный крошкой стерильного льда. Артериальные анастомозы формировались непрерывным швом нитью из изотактического кристаллического стереоизомера полипропилена толщиной от 5-0 до 7-0. По

завершению артериального/ых анастомозов на почечную артерию/и накладывался зажим сосудистый типа «Бульдог», после чего зажимы с артерии реципиента снимались и оценивалась состоятельность артериальных анастомозов. В случае вариантной анатомии магистрального артериального русла почечного трансплантата производилось восстановление артериального кровоснабжения почечного трансплантата по ранее описанной автором методике [Галеев Ш.Р., 2005]. Следом после предварительного пережатия наружной подвздошной вены формировался венозный анастомоз конец в бок непрерывным швом нитью из того же материала необходимой толщины. По той же методике проверялась состоятельность венозного анастомоза. Трансплантат освобождался от марли, из раны удалялась ледяная крошка после чего с почечной вены, а следом и артерии почки удалялись сосудистые зажимы: осуществлялась реперфузия почечного трансплантата. Трансплантат и зона сформированных ранее анастомозов обкладывались салфетками, смоченными теплым физиологическим раствором, для отогревания пересаженной почки и обеспечения гемостаза. В случае наличия источников кровотечения из паренхимы или ворот почки проводился дополнительный гемостаз биполярной коагуляцией или прошиванием. При отсутствии признаков кровотечения удалялись сосудистые турникеты.

Через заранее установленный катетер Фолея в полость мочевого пузыря вводился физиологический раствор хлорида натрия до его упругого наполнения при давлении в 100 см вод. ст., следом выполнялась мобилизация переднебоковой стенки мочевого пузыря от паравезикальной клетчатки, намечалась зона будущего анастомоза. Уретеронеоцистоанастомоз выполнялся по методике Lich-Gregoir: непрерывным швом синтетическим рассасывающимся моноволоконным шовным материалом, изготовленным из полидиоксанона, со слизистой мочевого пузыря сшивался спатулированный мочеточник. В обязательном порядке устанавливался внутренний мочеточниковый двойной Pigtail стент: одним завитком в лоханку почечного трансплантата, другим - в полость мочевого пузыря. Мышечный слой пузыря над сформированным анастомозом ушивался отдельными узловыми швами из того же шовного материала. Из операционной раны через контрапертуру выводился силиконовый дренаж. Трансплантат располагали в забрюшинном пространстве в

наиболее удобной позиции без кинкинга и гемодинамически значимых перегибов почечной артерии и без сдавления почечной вены. Выполнялось послойное ушивание раны, кожный шов укрывался стерильной асептической наклейкой. Страховой дренаж подключался к активной аспирации.

2.4 Режимы индукционной и поддерживающей иммуносупрессивной терапии

Целью оценки эффективности и безопасности различных протоколов индукционной иммуносупрессии все пациенты были разделены на 4 группы: исследуемую (индукционная иммуносупрессия у которых была обеспечена комбинацией антагониста рецептора IL-2R α и низких доз анти- лимфо/тимоцитарного иммуноглобулина) и три группы сравнения. В группе сравнения I пациенты получали стандартную дозировку антагониста рецептора IL-2R α ; в группе сравнения II пациенты в качестве индукционной иммуносупрессии получали стандартные дозировки антилимфоцитарного иммуноглобулина; и группа сравнения III – пациенты, у которых индукция иммуносупрессивной терапии была осуществлена низкими дозами антитимоцитарного иммуноглобулина.

В исследуемой группе иммуносупрессия осуществлялась по следующему протоколу. Индукционная иммуносупрессия была обеспечена внутривенным введением метилпреднизолона в 0, 1, 2 сутки, базиликсимаба в 0 и 4 сутки и антитимоцитарного или антилимфоцитарного иммуноглобулина в 0 и 1 сутки, в некоторых случаях назначались повторные введения иммуноглобулинов на 2-е, но не более 3-х суток. Суммарная доза антитимоцитарного иммуноглобулина составляла от 75 до 200 мг, и 500-1000 мг для антилимфоцитарного иммуноглобулина. Первая доза метилпреднизолона и тимоглобулина вводилась до реперфузии органа. Поддерживающая иммуносупрессия начиналась с 4-х суток и проводилась таблетированной формой метилпреднизолона, ингибитором кальциневрина с дозировкой с 0,2 мг/кг/сутки для такролимуса или 5 мг/кг/сутки для циклоспорина и подбором дозировки по концентрации препарата в крови, препаратами

микофеноловой кислоты. Препараты группы микофеноловой кислоты назначали с 4-х суток, а если у пациентов отмечалась абсолютная лейкопения на фоне применения поликлональных антител, то после достижения уровня лейкоцитов выше 4×10^9 /л. Сопроводительная терапия: блокаторы протонной помпы, ганцикловир в дозе, подбираемой по скорости клубочковой фильтрации и последующей заменой на валганцикловир, ко-тримоксазол. Предоперационная антибактериальная профилактика начиналась за 30 минут до операции и продолжалась до 5-7х суток (схема 1).

Схема 1 – Протокол медикаментозной терапии реципиентов почечного трансплантата исследуемой группы

Сутки	-1	0	1	2	3	4	5	6	7	...
Метилпреднизолон (мг)		10 мг/кг	5 мг/кг	2,5 мг/кг	16	16	16	16	16	↓
Базиликсимаб (мг)		20	-			20	-			
Преднизолон* (мг)		-			±30	-				
Хлоропирамин* (мг)		20	±20*	±20*	±20*	-	-			
Парацетамол* (мг)		500	±500*	±500*	±500*	-	-			
Антитимоцитарный иммуноглобулин (мг)		50/75 мг	±	±	±	Не более 200 мг суммарно				
CNI ингибитор		-	-	-	±	+	Под контролем концентрации в крови		↑↓	
Микофенолаты			Под контролем уровня лейкоцитов						↑↓	
Ко-тримоксазол (мг)			480		480		480		480	3 мес.
Ганцикловир / Валганцикловир		Согласно инструкции и под контролем почечной функции							200 дней	
Антибактериальные препараты		+	+	+	+	+	+	±	±	
Низкомолекулярные гепарины	±	+	+	+	+	+	+	+	+	-

* Препарат вводится, только в качестве премедикации к введению поликлональных антител

В группе сравнения I, иммуносупрессия проводилась по следующему общепринятому протоколу: индукционная иммуносупрессия была обеспечена внутривенным введением метилпреднизолона в 0, 1, 2 сутки и базиликсимаба в 0 и 4 сутки. Первая доза метилпреднизолона и базиликсимаба вводилась до реперфузии органа. Поддерживающая иммуносупрессия проводилась таблетированной формой метилпреднизолона, ингибитором кальциневрина с дозировкой с 0,2 мг/кг/сутки для такролимуса или 5 мг/кг/сутки для циклоспорина и подбором дозировки по концентрации препарата в крови, препаратами группы микофеноловой кислоты. Сопроводительная терапия: блокаторы протонной помпы, ганцикловир в дозе, подбираемой по скорости клубочковой фильтрации и последующей заменой на валганцикловир, ко-тримоксазол. Периоперационная антибактериальная профилактика начиналась за 30 минут до операции и продолжалась до 5-7х суток (схема 2). Сопроводительная терапия была идентичной исследуемой группе.

Схема 2 – Протокол медикаментозной терапии реципиентов почечного трансплантата группы сравнения I

Дни	-1	0	1	2	3	4	5	6	7	...
Метилпреднизолон (мг)		10 мг/кг	5 мг/кг	2,5 мг/кг	16	16	16	16	16	↓
Базиликсимаб (мг)		20	-			20	-			
CNI ингибитор		±	+	+	+	+	+	+	+	↑↓
Микофенолаты			+	+	+	+	+	+	+	↑↓
Ко-тримоксазол (мг)			480		480		480		480	3 мес.
Ганцикловир/ валганцикловир		Согласно инструкции и под контролем почечной функции								200 дней
Антибактериальная терапия		+	+	+	+	+	+	±	±	
Низкомолекулярные гепарины	±	+	+	+	+	+	+	+	+	-

В группе сравнения II иммуносупрессия осуществлялась по следующему общепринятому протоколу. Индукционная иммуносупрессия была обеспечена

внутривенным введением метилпреднизолона в 0, 1, 2 сутки, и антилимфоцитарного иммуноглобулина в дозе 10 до 15 мг/кг/сут. в течение 5-14 дней. Поддерживающая иммуносупрессия проводилась таблетированной формой метилпреднизолона с 3-х суток, ингибиторы кальциневрина назначались с 1-х суток в дозировке 0,2 мг/кг/сутки для такролимуса или 5 мг/кг/сутки для циклоспорина и последующим подбором дозы по концентрации препарата в крови. Препараты группы микофеноловой кислоты назначали с 4-х суток или, если у пациентов отмечалась абсолютная лейкопения на фоне применения поликлональных антител, после достижения уровня лейкоцитов выше $4 \times 10^9/\text{л}$ (схема 3).

Схема 3 – Протокол медикаментозной терапии реципиентов почечного трансплантата группы сравнения II

Сутки	-1	0	1	2	3	4	5	6	7	...
Метилпреднизолон(мг)		10 мг/кг	5 мг/кг	2,5 мг/кг	16	16	16	16	16	↓
Преднизолон* (мг)		-	-	-	30	30	30	30	30	±
Хлоропирамин* (мг)		20	±20	±20*	±20	±20	±20	±20	±20	±
Парацетамол* (мг)		500	±500	±500	±500	±	±	±	±	±
Антилимфоцитарный иммуноглобулин (мг)		10 до 15 мг/кг	10 до 15 мг/кг	10 до 15 мг/кг	±	±	±	±	±	±
CNI ингибитор	-	+	+	+	±	+	Под контролем концентрации			↑↓
Микофенолаты		-	±	+	+	+	+	+		↑↓
Ко-тримоксазол (мг)			480		480		480		480	3 мес.
Ганцикловир/ Валганцикловир		Согласно инструкции и под контролем почечной функции								200 дней
Антибактериальные препараты		+	+	+	+	+	+	±	±	
Низкомолекулярные гепарины	±	+	+	+	+	+	+	+	+	-

* Препарат вводится, в качестве премедикации к введению поликлональных антител

В группе сравнения III иммуносупрессия осуществлялась по следующему общепринятому протоколу. Индукционная иммуносупрессия была обеспечена внутривенным введением метилпреднизолона в 0, 1, 2 сутки и антилимфоцитарного иммуноглобулина в 0, (1) сутки в суммарной дозе 50-100 мг. Первая доза

метилпреднизолона и антитимоцитарного иммуноглобулина вводилась до реперфузии органа. С первых суток пациенты переходили на базовую иммуносупрессивную терапию, включавшую в себя метилпреднизолон, ингибитор кальциневрина с подбором дозировки по концентрации препарата в крови. Поддерживающая иммуносупрессия проводилась таблетированной формой метилпреднизолона, ингибитором кальциневрина, которые назначались в дозировке 0,2 мг/кг/сутки для такролимуса или 5 мг/кг/сутки для циклоспорина и последующим подбором дозы по концентрации препарата в крови, препаратами микофеноловой кислоты. Препараты группы микофеноловой кислоты назначали с 4-х суток, или, если у пациентов отмечалась абсолютная лейкопения на фоне применения поликлональных антител, после достижения уровня лейкоцитов выше 4×10^9 /л. Сопроводительная терапия была идентичной (схема 4).

Схема 4 – Протокол медикаментозной терапии реципиентов почечного трансплантата группы сравнения III

Сутки	-1	0	1	2	3	4	5	6	7	...
Метилпреднизолон (мг)		10 мг/кг	5 мг/кг	16	16	16	16	16	16	↓
Хлоропирамин* (мг)		20	±20	-						
Парацетамол* (мг)		500	±500	-						
Антитимоцитарного иммуноглобулина (мг)		50/100	±	-						
CNI ингибитор	-	+	+	+	±	+	Под контролем концентрации		↑↓	
Микофенолаты		+		+	Под контролем уровня лейкоцитов				↑↓	
Ко-тримоксазол (мг)			480		480		480		480	3 мес.
Ганцикловир/ Валганцикловир		Под контролем почечной функции							200 дней	
Антибактериальные препараты		+	+	+	+	+	+	±	±	
Низкомолекулярные гепарины	±	+	+	+	+	+	+	+	+	-

* Препарат вводится, в качестве премедикации к введению тимоглобулина

Всем пациентам после трансплантации проводилась профилактика цитомегаловирусной инфекции препаратом валганцикловир с расчетом дозы препарата по СКФ и в течение 200 дней. Профилактика инфекции, вызываемой *Pneumocystis jirovecii*, осуществлялась препаратом Ко-тримоксазол в дозе 480 мг через день на протяжении 90 дней.

Целевые значения CNI ингибитор были идентичны для всех групп и представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Целевые концентрации ингибиторов кальциневрина в зависимости от сроков после трансплантации

CNI ингибитор	Комбинация	Дни после трансплантации			
		0-14	15-42	43-182	>182
Такролимус	Tac +MMF(MPA)+mPr	10-12	8-10	6-8	5-7
Циклоспорин C0	CsA+MMF(MPA)+mPr	100-200	100-200	100-200	100-200
Циклоспорин C2	CsA+MMF(MPA)+mPr	600-800	600-800	500-700	400-600

2.5 Методы статистического анализа

Статистический анализ и визуализация полученных данных проводилось с использованием среды для статистических вычислений R 4.3.2 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия).

Описательные статистики представлены в виде наблюдаемого числа наблюдений (относительная частота) для качественных переменных и среднего ($\pm$ стандартное отклонение) и медианы (1-ый и 3-ий квартили) – для количественных переменных с симметричным распределением, и медианы (1-ый и 3-ий квартили) – для количественных переменных с асимметричным распределением отличным от нормального. Для оценки симметричности выборочного распределения использовался коэффициент асимметрии (критическим считали абсолютное значение коэффициента равное 1,96), для тестирования гипотезы о соответствии выборочного распределения нормальному закону использовался тест Шапиро-Уилка.

С целью обеспечения баланса в отношении основных предикторов исходов проводилась процедура псевдорандомизации 2:1, в качестве метода оценки propensity score использовалась бинарная логистическая регрессия, отбор наблюдений для последующего анализа проводился методом ближайшего соседа. Для оценки достигнутого баланса использовались стандартизованные разницы средних, критическим значением считали 0,2.

Для сравнения двух групп в отношении количественных переменных в зависимости от характеристик выборочного распределения использовался t-тест Уэлча и тест Манна-Уитни. Для сравнения групп в отношении количественных переменных использовался тест Краскела-Уоллиса, в качестве метода для попарных post hoc сравнений использовался тест Данна с поправкой Холма. Для сравнения групп в отношении качественных переменных использовался точный тест Фишера, при проведении post hoc сравнений применялась поправка Холма.

Для исследования количественных показателей в динамике использовались смешанные линейные модели с включением времени наблюдения, индикатора групп, а также термина взаимодействия между ними в качестве ковариат, в качестве случайного фактора выступал уникальный индикатор пациента. Зависимые переменные с правосторонней асимметрией включались в модели после логарифмической трансформации, при наличии левосторонней асимметрии или нулевых значений проводилась ранговая трансформация. При post hoc сравнении групп между собой использовались стандартные ошибки Хубера-Уайта 4 типа. Для контроля инфляции ошибки I рода при проведении попарных сравнений использовалась поправка Холма. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ РЕЗУЛЬТАТОВ У РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧКИ, ПОЛУЧИВШИХ КОМБИНИРОВАННУЮ ИНДУКЦИЮ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ (АНТАГОНИСТ IL-2R α И ПОЛИКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА В НИЗКОЙ ДОЗЕ)

3.1 Клиническая характеристика группы реципиентов, получивших комбинированную индукцию иммуносупрессивной терапии

С целью оценки эффективности и безопасности применения исследуемого протокола индукционной иммуносупрессии, основывающегося на комбинированном применении антагониста рецептора IL-2R α и низких дозировок анти-лимфо/тимоцитарного иммуноглобулина, было проанализировано 80 случаев трансплантации почки. В 40 случаях почки для трансплантации были получены от посмертных доноров и в 40 – от живых родственных доноров. Соотношение мужчин доноров к донорам женщинам составило 0,95/1. В случае прижизненного донорства донорами выступали родители (28 случаев), сибсы (9 случаев), и по одному случаю – дочь, дед и тетка. Распределение прижизненных доноров представлено в рисунке 1.

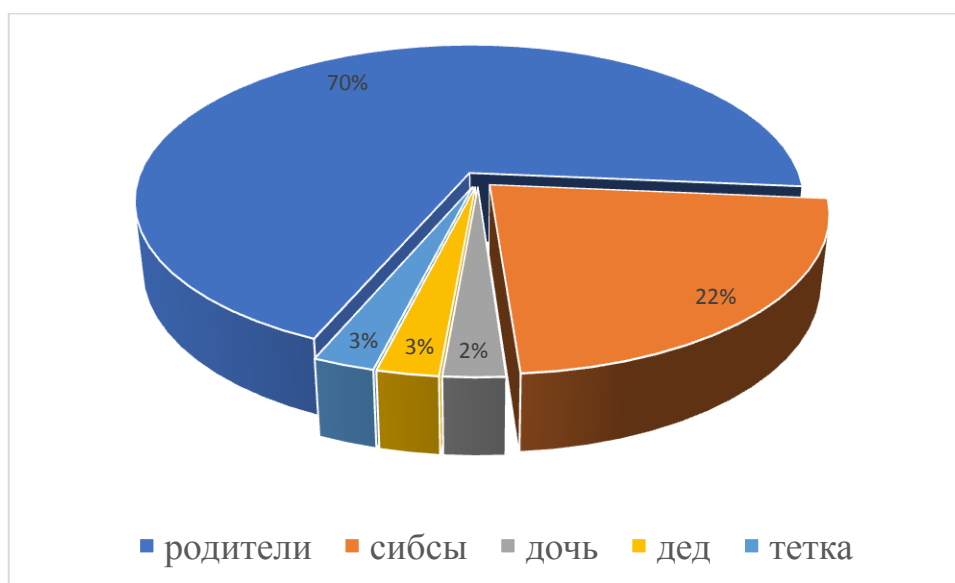


Рисунок 1 – Распределение прижизненных доноров почки в исследуемой группе

Из 40 почек, полученных от посмертных доноров с констатированной смертью головного мозга, 3 почки были получены от доноров, погибших в результате травмы головного мозга, 37 почек от доноров, погибших от острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК). Из них 23 почки получены от доноров, соответствующих критериям стандартного донора, 17 почек получены от доноров характеризующихся, как доноры с расширенными критериями. Средний возраст доноров составлял 50.9 (± 10.5) лет, для прижизненного – 51.7 (± 11.3) лет, для посмертного донора – 50 (± 9.8) лет. Всего было получено 29 почек от доноров O(I) группы крови, 19 – A(II) группы крови, 19 – B(III) и 13 от доноров AB(IV) группы крови (таблица 5).

Таблица 5 – Распределение донорских почек по группе крови и резус фактору

Группа крови	N	Резус фактор		Резус фактор	
O(I)	29	Rh +	27	Rh+	75
		Rh -	2		
A(II)	19	Rh +	18		
		Rh -	1		
B(III)	19	Rh +	19	Rh-	5
		Rh -	0		
AB(IV)	13	Rh +	11		
		Rh -	2		

Распределение донорских органов по источнику и полу представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Распределение донорских органов по полу

Источник донорского органа	Пол	N	%
Прижизненный донор	мужчин	12	30
	женщин	28	70
Посмертный донор	мужчин	27	67.5
	женщин	13	32.5

Средний вес донора составил 80.7 (± 15.5) кг, для прижизненного 76.8 (± 10.9) кг, для посмертного донора 84.5 (± 18.4) кг. Средний индекс массы тела доноров составил 28.2 (± 5.5), для прижизненного 28.3 (± 4.6), для посмертного 28 (± 6.3).

Прижизненные доноры на момент изъятия имели достоверно лучшие показатели почечной функции ($p < 0,05$), определенные через показатели креатинина, мочевины и альбумина (таблица 7).

Таблица 7 – Биохимические показатели доноров

Категория	N*	Биохимические показатели		
		креатинин (мкмоль/л)	мочевина (ммоль/л)	альбумин (ммоль/л)
Все доноры	80	105.9 (± 49.3)	7.1 (± 3.7)	38.9 (± 6.8)
Прижизненные доноры	40	77.2 (± 11.1)	5.2 (± 1.2)	43.1 (± 2.1)
Посмертные доноры	40	134.6 (± 55.8)	9.1 (± 4.3)	34.6 (± 7.2)

Всего в целях трансплантации было получено 35 (43.8%) правых и 45 (56.2%) левых почек, а при прижизненном донорстве было использовано 14 (35%) правых и 26 (45%) левых почек.

Средний возраст реципиентов почечного трансплантата составил 39.7 (± 13.1) лет, реципиенты почек, полученных от прижизненных доноров, были достоверно моложе 32.1 (± 8.1) ($p < 0,05$) реципиентов почек, получивших орган от посмертных доноров 47.3 (± 12.7). Данное различие объясняется тем, что в большинстве (70%, N=28) случаев прижизненными донорами являлись родители для своих детей. Распределение реципиентов донорской почки по полу, представлено в таблице 8.

Таблица 8 – Распределение реципиентов по полу и источнику донорской почки

Все реципиенты		Трансплантации от прижизненных доноров		Трансплантации от посмертных доноров	
пол	N (%)	пол	N (%)	пол	N (%)
мужчины	48 (60%)	мужчины	24 (60%)	мужчины	24 (60%)
женщины	32 (40%)	женщины	16 (40%)	женщины	16 (40%)
всего	80 (100%)		40 (100%)		40

Этиологическую причину развития терминальной почечной недостаточности в группе пациентов исследуемого режима индукционной иммуносупрессии удалось установить в 39 из 80 случаев 48,75% (таблица 9).

Таблица 9 – Этиологические причины терминальной почечной недостаточности

Нозология	N
Наследственные заболевания (Синдром Альпорта)	4
Наследственные заболевания (Поликистоз почек)	2
Врожденная аномалия почек	3
Быстропрогрессирующий гломерулонефрит	1
Гранулематоз с полиангиитом	1
Системная красная волчанка	1
Гипертонический нефросклероз	2
Сахарный диабет 1 тип	9
Сахарный диабет 2 тип	3
Сахарный диабет 1 тип/ВИЧ-инфекция	1
Периодическая болезнь, осложнённая АА амилоидозом	1
Последствия перенесенного гемолитико-уремического синдрома	1
Тромботическая микроангиопатия	1
Последствие акушерского кровотечения, сепсиса	1
Лимфома Ходжкина, полихимиотерапия	1
Тубуло-интерстициальные нефриты	7
Хронические гломерулонефриты, гистологически верифицированные	7
Хронический гломерулонефрит, гистологический не верифицированный	34
Всего	80

Из 80 реципиентов почки сахарный диабет был у 14 (17,5%) реципиентов. Десяти реципиентам с сахарным диабетом 1 типа было выполнено 5 трансплантаций от прижизненного и 5 от посмертного доноров. Четырем реципиентам с сахарным диабетом 2 типа было выполнена 1 трансплантация от прижизненного и 3 от посмертного донора.

Средняя длительность заместительной почечной терапии к моменту трансплантации составила 31.7 (± 36.7) месяца и была достоверно меньше ($p < 0,05$) в случае трансплантации от прижизненного донора 14.5 (± 18.4), по сравнению с трансплантацией от посмертного 48.9 (± 42.3). 7 (17,5%)

трансплантаций от прижизненного донора были выполнены до начала программного гемодиализа.

Как видно из таблицы 10, большинство пациентов получало ЗПТ методом гемодиализа.

Таблица 10 – Вид заместительной почечной терапии к моменту трансплантации почки

Вид заместительной почечной терапии	При трансплантации почки от прижизненного донора N (%)	При трансплантации от посмертного донора N (%)	Всего N (%)
Гемодиализ	37 (92.5%)	36 (90%)	73 (91.2%)
Перитонеальный диализ	3 (7.5%)	4 (10%)	7 (8.8%)
Всего	40 (100%)	40 (100%)	80 (100%)

Распределение реципиентов в зависимости от групповой принадлежности, и резуса фактора представлены в таблице 11.

Таблица 11 – Распределение реципиентов почек по группе крови и резус-фактору

Группа крови	N (%)	Резус-фактор		Резус-фактор	
O(I)	29 (36.2%)	Rh +	16	Rh+	74
		Rh -	3		
A(II)	19 (23.8%)	Rh +	23		
		Rh -	2		
B(III)	19 (23.8%)	Rh +	24	Rh-	6
		Rh -	1		
AB(IV)	13 (16.2%)	Rh +	11		
		Rh -	0		

Таким образом, с учетом данных таблицы 5 в исследуемой группе была выполнена 61 (76,3%) АВ0 идентичная трансплантация почки, 13 (16,2%) АВ0 совместимых и 6 (7,5%) АВ0 несовместимых трансплантаций почки. Все АВ0 несовместимые трансплантации почки были выполнены в плановом порядке после предварительной десенсибилизирующей терапии, почки были получены от живых родственных доноров.

Среднее количество несовпадающих по системе HLA антигенов при трансплантации почки составило 3.5 (± 1.4). При трансплантации почки, выполняемой от живого родственного донора, количество несовпадений было достоверно ниже, 2.5 (± 1.1), по сравнению с трансплантацией от посмертного донора 4.4 (± 0.9) (таблица 12).

Таблица 12 – Распределение несовпадений по системе главного комплекса гистосовместимости в зависимости от источника донорского органа исследуемой группы

Количество несовпадений	При пересадке от прижизненного донора N (%)	При пересадке от посмертного донора N (%)	Общее распределение в исследуемой группе N (%)
0	2 (5%)	-	2 (2.5%)
1	4 (10%)	-	4 (5%)
2	12 (30%)	1 (2.5%)	13 (16.2%)
3	17 (42.5%)	5 (12.5%)	22 (27.5%)
4	4 (10%)	13 (32.5%)	17 (21.2%)
5	1 (2.5%)	18 (45%)	19 (23.8%)
6	-	3 (7.5%)	3 (3.8%)

3.2 Результаты трансплантации почки у реципиентов, получивших комбинированную индукцию иммуносупрессивной терапии

Всего было выполнено 74 первичные и 6 (три от прижизненного и 3 от посмертного донора) повторных трансплантаций почки. В 65 случаях почка была пересажена в правую, а в 15 случаях левую подвздошные области.

Время операции при трансплантации почки составило [Me (Q1-Q3) 220 (185; 251.2) минут, при трансплантации почки от живого родственного донора

этот показатель составил [Me (Q1-Q3) 230 (200; 261.2) минут против [Me (Q1-Q3) 210 (175; 236.2) минут при трансплантации почки от посмертного донора. Данное различие было обусловлено, как правило, в несколько большем времени, затрачиваемом на формирование сосудистых анастомозов, с меньшими по длине артерией и веной у почки, полученной от прижизненного донора.

В то же время длительность холодовой ишемии при трансплантации почки, полученной от прижизненного донора, составила [Me (Q1-Q3) 95 (83.2; 105.5) мин. против [Me (Q1-Q3) 554.5 (419.8; 670.8) мин. при трансплантации почки, полученной от посмертного донора.

Сосудистая реконструкция потребовалась в 11 (13.8%) случаях, в 7 (17.5%) при трансплантации почки от живого родственного донора и в 4-х (10%) при трансплантации от посмертного донора.

Индукционная иммуносупрессия при трансплантации почки в исследуемой группе была обеспечена введением двух биологических препаратов: антагониста рецептора IL-2R α (базиликсимаб, торговое наименование Симулект®) в дозе 20 мг в нулевые сутки до реперфузии и на 4 сутки после трансплантации и иммуноглобулина анти-Т-лимфоцитарного животного происхождения для применения у человека (в 15 случаях был применён препарат под торговым наименованием Атгам®, в 65 случаях Тимоглобулин®), первая доза которого также вводилась до реперфузии органа. Средняя доза Атгам®, которая была применена у реципиентов (N=15) почечного трансплантата, составила [Me (Q1-Q3) 750 (500; 750) мг или [Me (Q1-Q3) 9.1 (8.1; 11.1) мг/кг массы пациента; доза Тимоглобулин® (N=65) составила [Me (Q1-Q3) 125 (75; 150) мг или [Me (Q1-Q3) 1.6 (1.1; 2.2) мг/кг массы. Так же в качестве компонента индукционной иммуносупрессии применялась внутривенная форма метилпреднизолона в качестве стартовой «пульс-терапии» в дозе [Me (Q1-Q3) 1125 (1000; 1125) мг или [Me (Q1-Q3) 15.2 (12.3; 18.9) мг/кг массы.

В качестве базовой поддерживающей иммуносупрессивной терапии применялось три препарата: такролимус в виде капсул пролонгированного действия (торговое наименование Адваграф®), микофенолата мофетил или

микофенолат натрия и таблетированная форма метилпреднизолона. Адваграф® назначался на [Ме (Q1-Q3] 4 (4; 4) сутки после трансплантации, перевод с внутривенной формы метилпреднизолона на таблетированную осуществлялся на [Ме (Q1-Q3] 4 (4; 4) сутки. Средняя стартовая доза таблетированного метилпреднизолона составила [Ме (Q1-Q3] 16 (16; 16) мг (в 2-х из 80-ти случаев стартовая доза таблетированного метилпреднизолона составила 24 мг, в остальных 16 мг).

Трем пациентам (3,8%) на фоне дисфункции почечного трансплантата, было повторно внутривенно введен метилпреднизолон в дозе [Ме (Q1-Q3] 750 (500; 750) мг или 11.7 (7.1; 14) мг/кг веса больного. Ни в одном из этих случаев не потребовалось проведения гистологического исследования с целью определения причин дисфункции почечного трансплантата, во всех случаях наступило восстановление почечной функции.

Для оценки безопасности исследуемого режима индукционной иммуносупрессивной терапии были проанализированы основные гематологические и биохимические показатели у реципиентов почечного трансплантата, потребность в гемодиализе и гемотрансфузиях, а также проанализированы хирургические осложнения в соответствии с классификацией Clavien-Dindo.

В виду наличия, согласно инструкции к применению, таких частых побочных эффектов со стороны системы кроветворения как: лейкопения и лимфоцитопения, тромбоцитопения и анемия, при применении анти-Т-лимфоцитарного иммуноглобулина животного происхождения, был проведен анализ динамики гематологических показателей в сроках до 6 месяцев после трансплантации почки.

Как видно из рисунков 2, 3 максимальная выраженность анемии у пациентов после трансплантации почки развивалась к 3-им суткам с последующим прогрессивным восстановлением показателей красной крови и превышением средних показателей предтрансплантационного периода к 3-ему месяцу наблюдения.

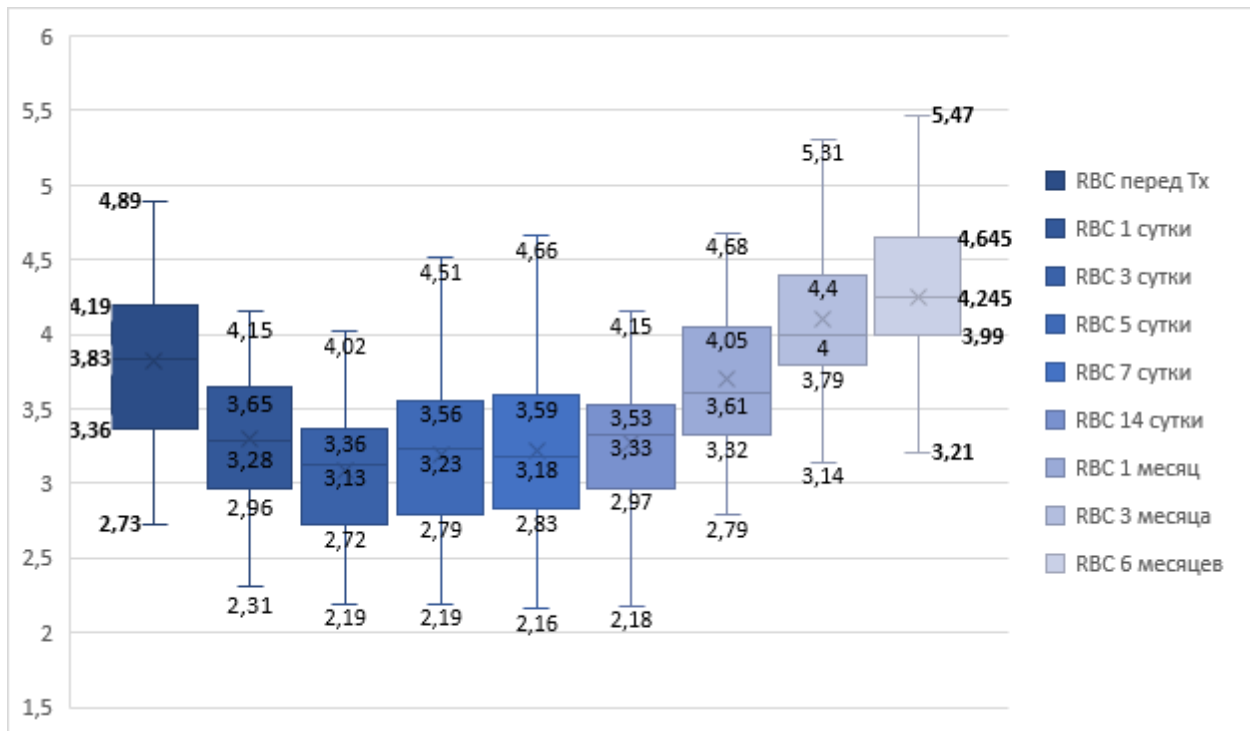


Рисунок 2 – Динамика уровня эритроцитов у реципиентов почки исследуемого протокола ($\times 10^{12}/л$)

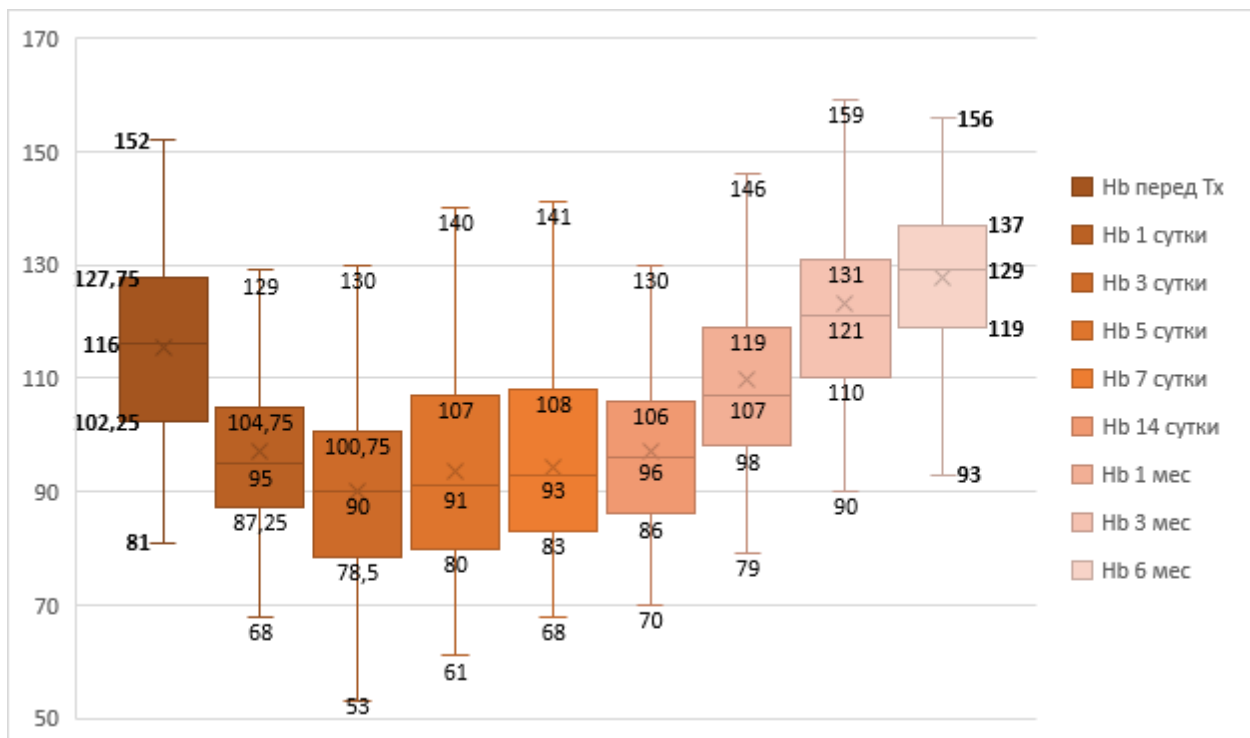


Рисунок 3 - Динамика уровня гемоглобина у реципиентов почки исследуемого протокола (грамм/л)

Уровень тромбоцитов, рисунок 4, так же снижался в послеоперационном периоде на фоне перенесенной хирургической травмы и применения поликлональных антител, достигая минимальных значений к 1-ым суткам постепенным восстановлением до исходных значений и превышением их уже начиная с 14 суток посттрансплантационного периода.

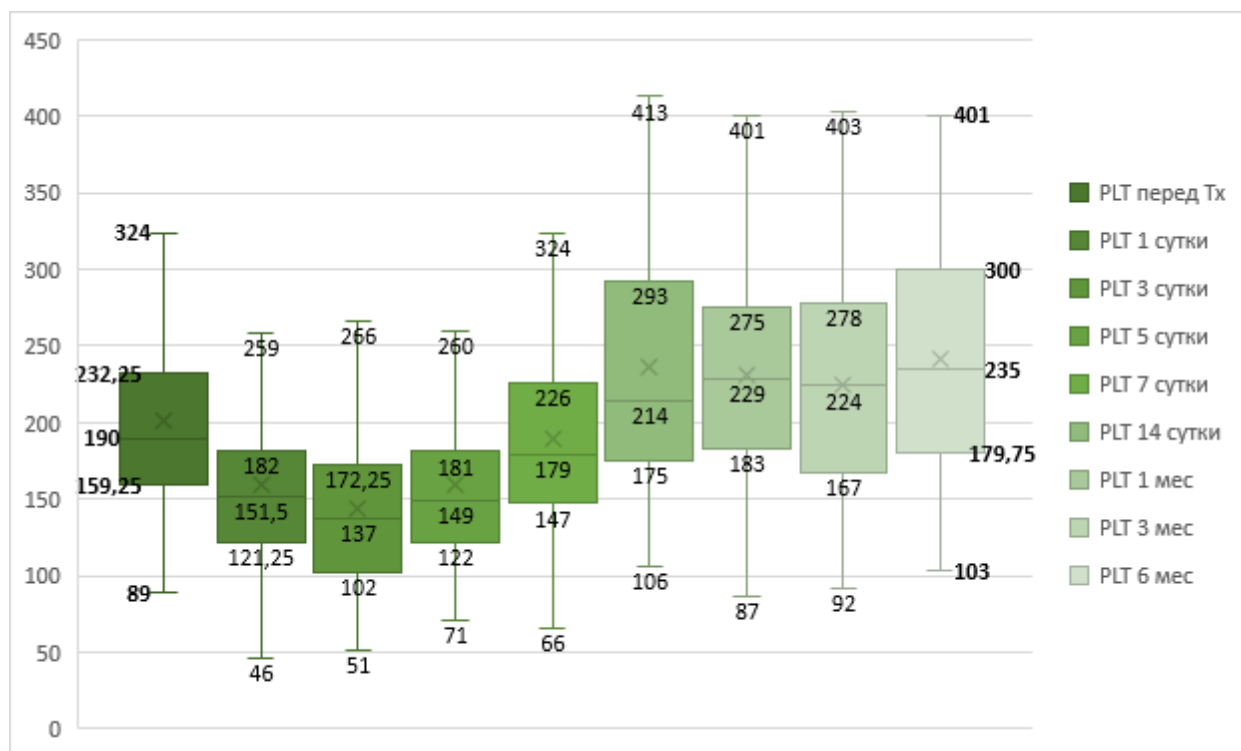


Рисунок 4 – Динамика уровня тромбоцитов у реципиентов почки исследуемого протокола ($\times 10^9/\text{л}$)

Анализ показателей уровня лейкоцитов (рисунок 5) демонстрирует их значимый прирост в первые сутки после трансплантации, что объяснимо хирургической травмой, и применением высоких доз внутривенной формы метилпреднизолона, используемого, как компонент индукционной иммуносупрессивной терапии. Достижение медианы нормальных значений уровней лейкоцитов наступает к 14 суткам с последующим восстановлением ее исходных значений.

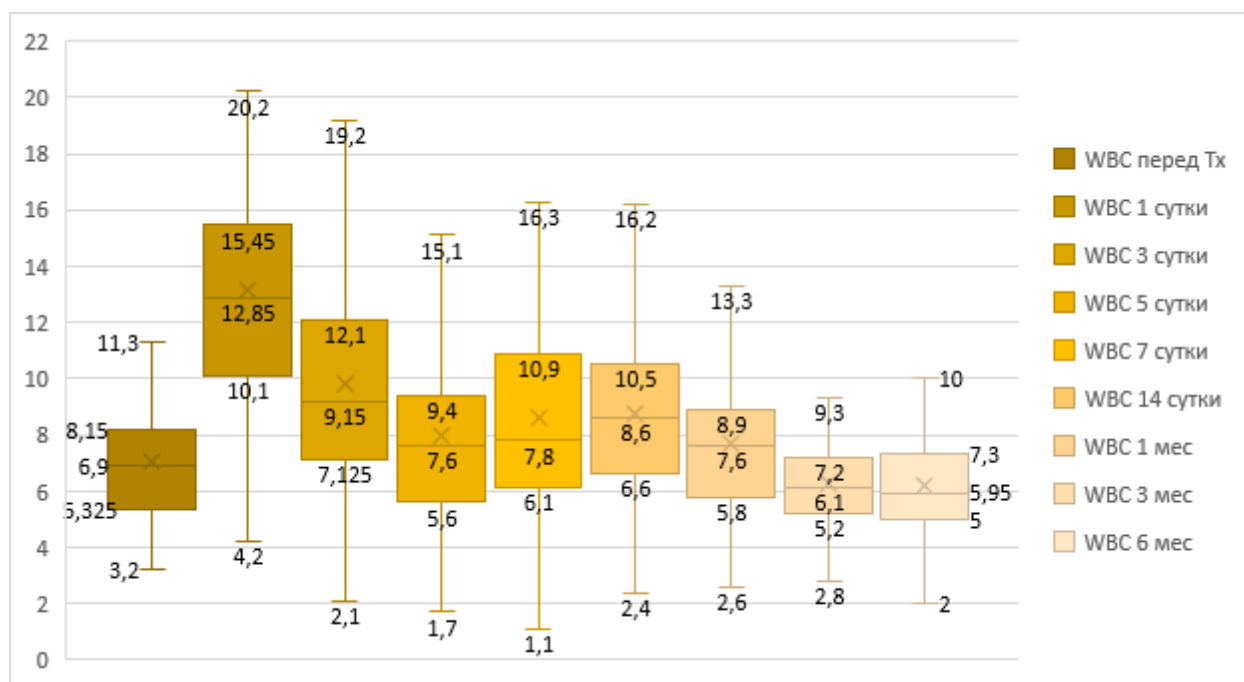


Рисунок 5 - Динамика уровня лейкоцитов у реципиентов почки исследуемого протокола ($\times 10^9/\text{л}$)

В отношении уровня лимфоцитов (рисунок 6), мы видим противоположно направленное движение их количества.

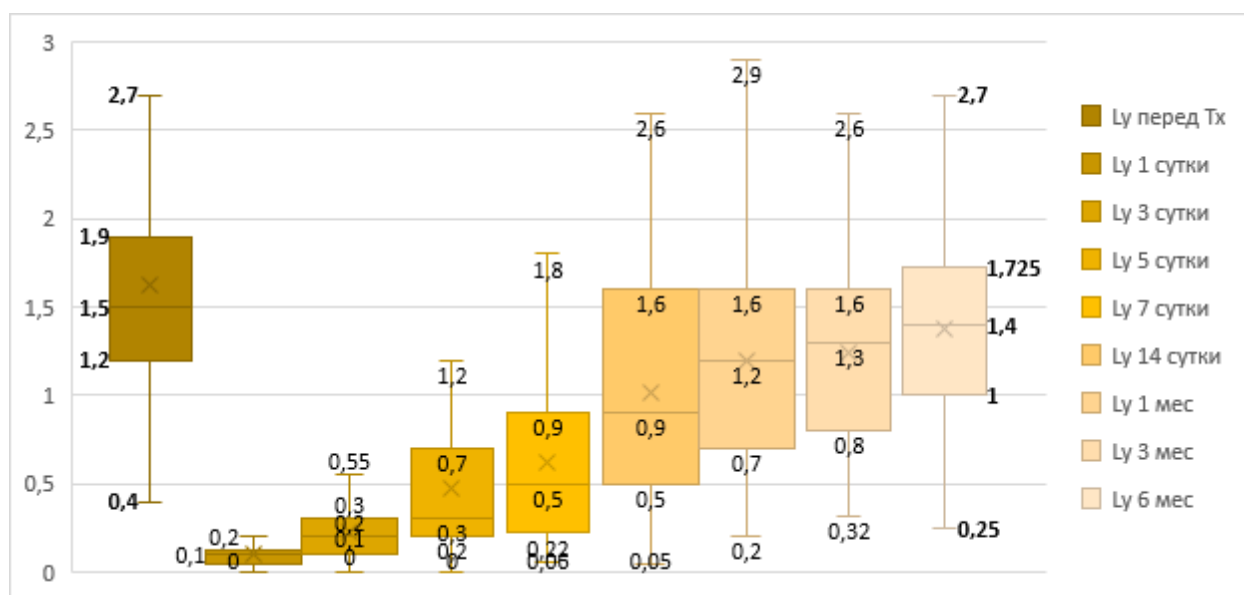


Рисунок 6 – Динамика уровня лимфоцитов у реципиентов почки исследуемого протокола ($\times 10^9/\text{л}$)

Так, с момента введения поликлональных антител и на протяжении первых суток удастся достигнуть абсолютной лимфоцитопении. Медиана абсолютной лимфоцитопении сохраняется на протяжении первых пяти суток, превышая порог

абсолютного значения уровня лимфоцитов в $0,4 \times 10^9/\text{л}$ к седьмым суткам. Как видно из диаграммы, абсолютные значения уровня лимфоцитов остаются сниженными на протяжении последующего периода наблюдения, восстанавливая исходные значения к 6 месяцу посттрансплантационного периода. Именно данный наблюдаемый нами эффект позволяет отсрочить назначение препаратов группы CNI, который в отношении исследуемой группы составил [Me (Q1-Q3) 4 (4; 4) суток.

Мы также провели анализ функции почки в исследуемой группе в ранние сроки после трансплантации. В связи с отсутствием стандартизованных методик оценки почечной функции в ранние сроки после трансплантации мы решили проанализировать следующие показатели, описывающие состояние почечного трансплантата: доля отсроченных функций почечного трансплантата, суммарная потребность в заместительной почечной терапии методом диализа и ее пересчет на 100 пациенто/дней терапии, динамика креатинина сыворотки крови. Функция почечного трансплантата определялась как отсроченная, в том случае, если в посттрансплантационном периоде возникала потребность в проведении сеансов диализа. Показаниями для проведения сеанса гемодиализа мы считали наличие любого из следующих признаков у реципиента: гипергидратация (прирост более чем на 7% от «сухого веса»), уровень мочевины более 30 ммоль/л, уровень калия более 5,5 ммоль/л при отсутствии эффекта от консервативной терапии, направленной на нормализацию указанных показателей. Оценка потребности в проведении сеансов гемодиализа в посттрансплантационном периоде представлена в виде рисунка 7.

В заместительной почечной терапии методом гемодиализа нуждалось 7 (8,75 %) из всех пациентов после трансплантации. Таким образом, на первые 7 дней посттрансплантационного периода лечения пациентов (или 560 пациенто/дней наблюдения) пришлось 22 сеанса гемодиализа, или 3,92 сеанса гемодиализа на 100 пациенто/дней посттрансплантационного периода).

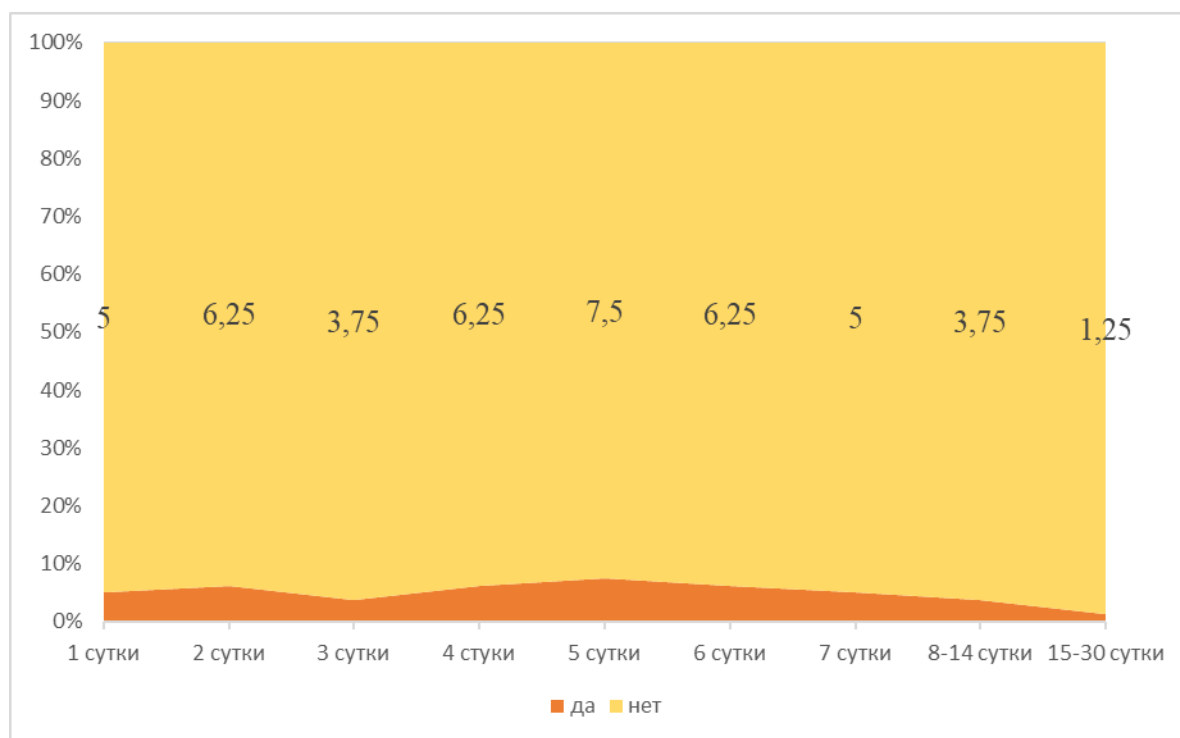


Рисунок 7 – Доля пациентов, нуждавшихся в заместительной почечной терапии на различных сроках после трансплантации почки

Из 80 трансплантаций почки в 31 (38,75%) случае терапия посттрансплантационного периода не требовала отступления от описываемого протокола и включала в себя в качестве дополнения не более двух антигипертензивных препаратов из различных классов. У остальных 49 (61,25%) реципиентов в первый месяц возникли отклонения в течении посттрансплантационного периода, потребовавшие дополнительного специального лечения. Любые отклонения от стандартной медикаментозной терапии, описанной протоколом и дополненной не более двумя антигипертензивными препаратами в течение первых 30 дней послеоперационного периода, были зафиксированы и учтены в виде всестороннего индекса осложнений (Comprehensive Complication Index), который составил [Me (Q1-Q3) 20,9 (0; 29,6)]. В большинстве случаев тяжесть осложнений соответствовала I и II степени по Clavien-Dindo. Из 80 выполненных трансплантаций неблагоприятный исход был у одного пациента в виде первично нефункционирующего трансплантата. Показатели восстановления почечной функции представлены на рисунке 8.

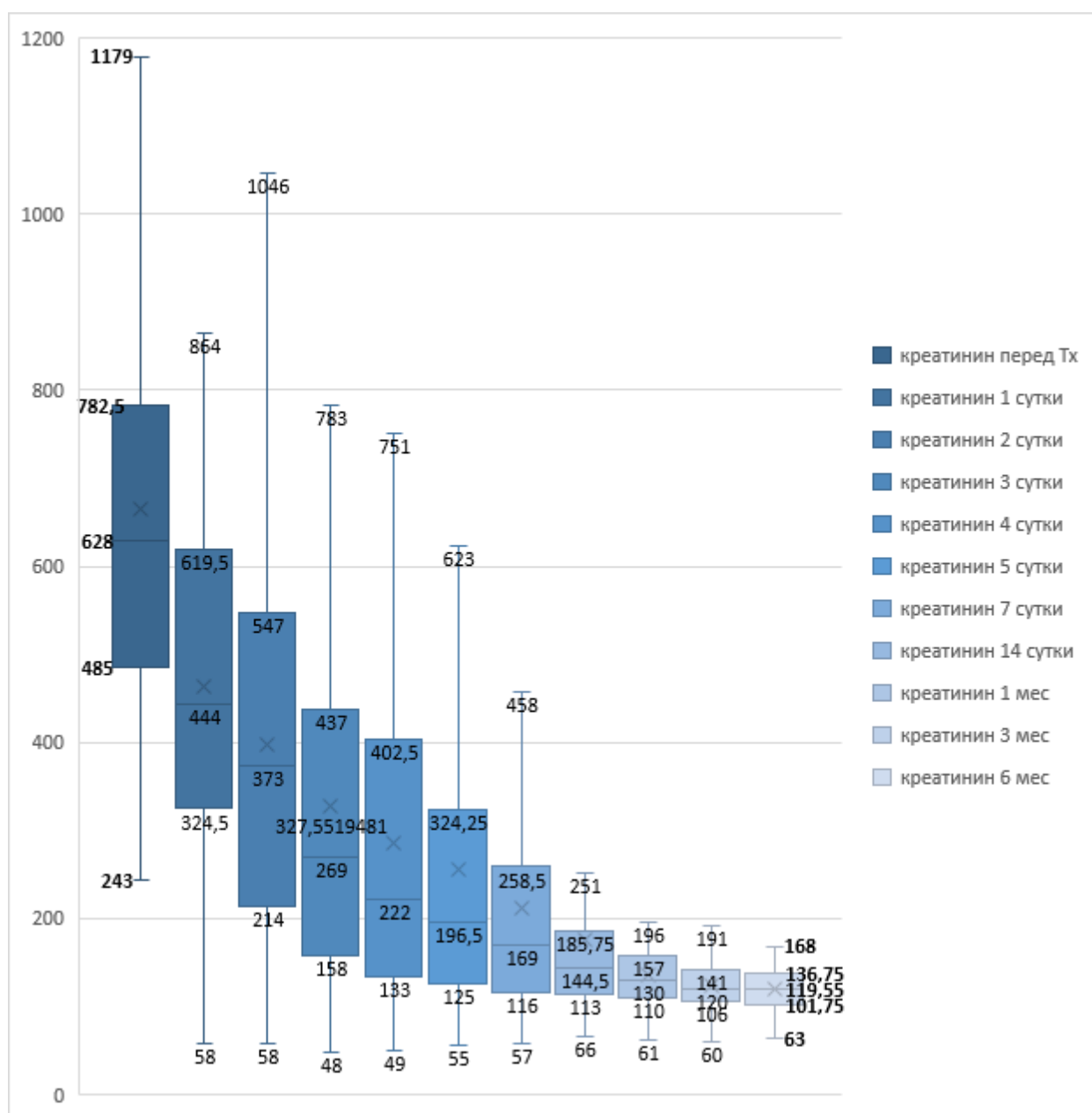


Рисунок 8 – Распределение показателей креатинина (мкмоль/л) у реципиентов почки на протяжении 6 месяцев после трансплантации

Как видно из представленной диаграммы, режим индукции иммуносупрессивной терапии, основанный на комбинации антагониста рецептора ИЛ-2Rα с анти timоцитарным иммуноглобулином в низких дозах, позволяет добиться хороших результатов трансплантации почки, при минимальном числе нежелательных явлений, обусловленных его применением, быстрым восстановлением функции пересаженного органа у большинства больных и ее стабильно хорошей функцией на протяжении последующих 6 месяцев периода времени, определенном дизайном исследования.

3.3 Клинические наблюдения

Учитывая разнообразие этиологических факторов, приведших к терминальной почечной недостаточности в описываемой нами исследуемой группе, относительной редкости применения описываемого протокола в трансплантационных центрах и с целью демонстрации безопасности и эффективности приводим наиболее интересные клинические примеры трансплантаций почки, выполненных с применением исследуемого протокола.

Клиническое наблюдение №1: трансплантация почки у пациентки с семейной средиземноморской лихорадкой, осложненной вторичным амилоидозом.

Из анамнеза пациентки Ч., 1974 года рождения (армянка), было установлено, что первые признаки заболевания семейной средиземноморской лихорадкой выявлены у нее в возрасте двух лет в виде болей в голеностопных суставах. В возрасте четырех лет после перенесенного гепатита А к суставному синдрому присоединился лихорадочный синдром (приступы длились по 2–3 дня и купировались самостоятельно); в 9 лет – абдоминальный синдром; в 10 лет появился торакальный синдром. До 18-летнего возраста пациентку продолжали беспокоить эпизоды лихорадки по 3–4 дня, разрешавшиеся самостоятельно. До 18 лет в связи с доминированием суставного синдрома больная неоднократно лечилась в ревматологических отделениях, где был поставлен диагноз «системная красная волчанка с поражением суставов, реактивный полиартрит, системный васкулит с поражением суставов, абдоминальный синдром». В двадцатилетнем возрасте у пациентки при очередном обследовании была выявлена гепатоспленомегалия, в анализах мочи – протеинурия до 0,2 г/сут. В клиническом анализе крови отмечалось снижение гемоглобина, повышение СОЭ. С учетом анамнеза и клинических данных пациентки поставлен диагноз средиземноморской лихорадки. В качестве базисной терапии был назначен колхицин в дозировке 2 мг/сут. Переносимость терапии была удовлетворительной. На фоне лечения частота приступов снизилась до одного раза в год. Выраженность клинических симптомов при приступах также уменьшилась. С целью морфологического подтверждения диагноза в 1997 году, в возрасте 23 лет,

пациентке была выполнена биопсия печени, где присутствие амилоида обнаружить не удалось. Проведенная биопсия слизистой прямой кишки выявила отложение амилоида. В 2004 году в тридцатилетнем возрасте диагноз периодической болезни был генетически подтвержден, были выявлены мутации гена MEFV (M694V, V726A, M680I, F479L, E148Q, M694I, R761H), одна из мутаций обнаружена в гомозиготном состоянии. В период 2006–2016 гг. клинических проявлений не отмечалось, но сохранялись изменения в анализах в виде повышения СРБ, СОЭ, что свидетельствовало о наличии хронического субклинического воспаления. В 2016 году, в возрасте 42 лет, на фоне стресса произошло очередное обострение заболевания. При обследовании были впервые выявлены одышка при физической нагрузке, выраженные отеки нижних конечностей, повышение трансаминаз, снижение уровня альбумина при нормальном уровне общего белка и повышение уровня СРБ в 10 раз. Была проведена коррекция терапии, дозировка колхицина увеличена до максимально переносимой дозы в 6 мг/сут. В том же году в связи с прогрессированием АА-амилоидоза на фоне периодической болезни, развившимся нефротическим синдромом, резистентным к лечению колхицином, больной было рекомендовано применение генно-инженерной терапии моноклональными антителами к интерлейкину-1 β (зарегистрированный в Российской Федерации препарат «Канакинумаб»). В июле 2019 года (45 лет) при очередном контроле лабораторных данных выявлен рост уровня креатинина до 164 мкмоль/л, снижение фильтрационной функции почек до 43 мл/мин./1,73м² по СКД-EPI. Отмечено прогрессирование патологического процесса, проявившееся в виде повышения СОЭ до 70 мм/ч, роста СРБ до 47 мг/л, снижение уровня альбумина до 26,3 г/л, при нормальном показателе общего белка – 70,9 г/л, увеличение суточной протеинурии до 4,8 г/сут. К терапии были добавлены моноклональные антитела к интерлейкину-1 β (канакинумаб) в дозировке 150 мг один раз в 4 недели подкожно, низкомолекулярные гепарины. На фоне проводимого лечения была отмечена стабилизация лабораторных показателей: снижение СРБ до 1,1 мг/л, СОЭ – до 15 мм/ч, уменьшение суточной протеинурии до 1,1 г/сут. Полное купирование клинической симптоматики. В январе 2020 года больная в легкой форме перенесла

инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, с минимальным процентом поражения легких (5%). Спустя 8 месяцев отмечались усиление одышки, увеличение отеков на нижних конечностях, плохая коррекция артериальной гипертензии. В анализах выявлено увеличение уровня креатинина до 570 мкмоль/л (СКФ СКD-EPI 7 мл/мин./1,73 м²), мочевины – до 32 ммоль/л, калия до – 6,04 ммоль/л. Уровень общего белка оставался высоким (82,4 г/л) при суточной протеинурии в 4 г/сут. Больной начата заместительная почечная терапия методом программного гемодиализа.

В сентябре 2021 года при отсутствии признаков хронического аутовоспалительного процесса больная была включена в лист ожидания на трансплантацию почки. Больная продолжала получать патогенетическую терапию периодической болезни: колхицин в дозировке 1 мг/сут. и канакинумаб в дозе 150 мг один раз в 4 недели. На фоне проводимой терапии уровень СРБ оставался до 2 мг/л, СОЭ – до 20 мм/ч.

В возрасте 48 лет (19.03.2022) больной была выполнена трансплантация почки, полученной от посмертного донора. Функция трансплантата была немедленная, с прогрессирующим снижением уровня креатинина и достижением его концентрации в 164,7 мкмоль/л к 8-м суткам (рисунок 17). При трансплантации почки использовался протокол двойной индукции иммуносупрессивной терапии, основанный на антитимоцитарном иммуноглобулине и анти-CD-25 антителах. С четвертых суток пациентка переведена на стандартную трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию (метилпреднизолон, такролимус, микофеноловая кислота). Препарат колхицин был отменен. На 16-е сутки после трансплантации почки были введены моноклональные антитела к интерлейкину-1 β (канакинумаб) в дозировке 150 мг. Больная была выписана на 18-е сутки после трансплантации почки (уровень креатинина 121 мкмоль/л и уровень СРБ 8,8 мг/л). Через 8 месяцев после трансплантации скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле СКD-EPI, составила 65 мл/мин./1.73м², рисунок 9.

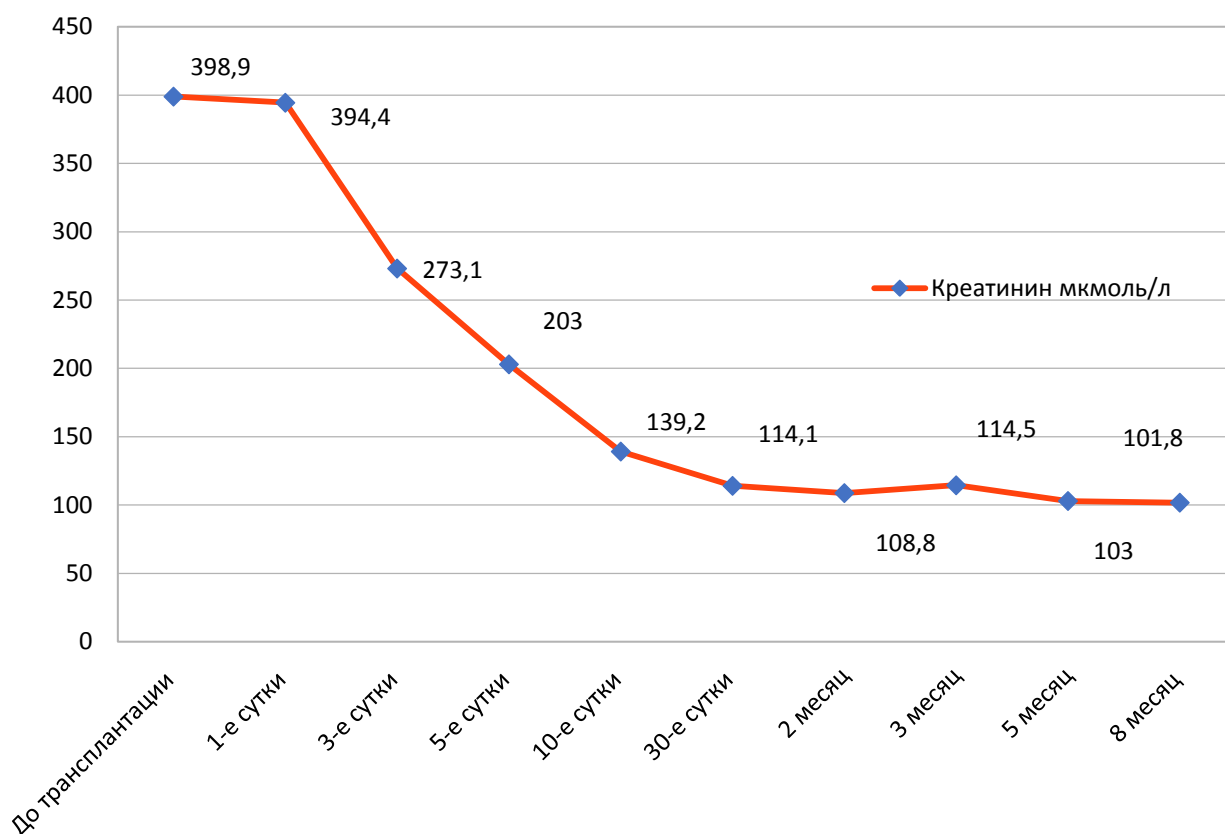


Рисунок 9 – Динамика показателей креатинина (мкмоль/л) на протяжении 8 месяцев после трансплантации почки

В последующем больная продолжала получать стандартную 3-компонентную иммуносупрессивную терапию, а для контроля аутовоспалительного процесса, характерного для периодической болезни, продолжена монотерапия моноклональными антителами к интерлейкину-1 β (канакинумаб) в дозировке 150 мг один раз в 4 недели. Уровень маркера воспаления (СРБ) имел положительную динамику на протяжении 8 мес., не превышая допустимых значений с 2 по 8 мес. наблюдения (рисунок 10).

Представленный клинический пример демонстрирует интересное наблюдение, в котором в качестве индукционной иммуносупрессивной терапии были применены одновременно три биологических препарата: антагонист рецептора IL-2R α (базиликсимаб, торговое наименование Симулект®) в дозе 20 мг в нулевые сутки до реперфузии и на 4 сутки после трансплантации,

иммуноглобулин анти-Т-лимфоцитарный животного происхождения для применения у человека (торговое наименование Тимоглобулин®) в дозе 75 мг, или 1 мг/кг массы тела до реперфузии органа и моноклональные антитела к интерлейкину-1 β (канакинумаб, торговое наименование Иларис®) в дозе 150 мг один раз в 4 неделю – препарат обладающий выраженным противовоспалительным действием и теоретически снижающий явления реперфузионного повреждения в трансплантируемом органе.

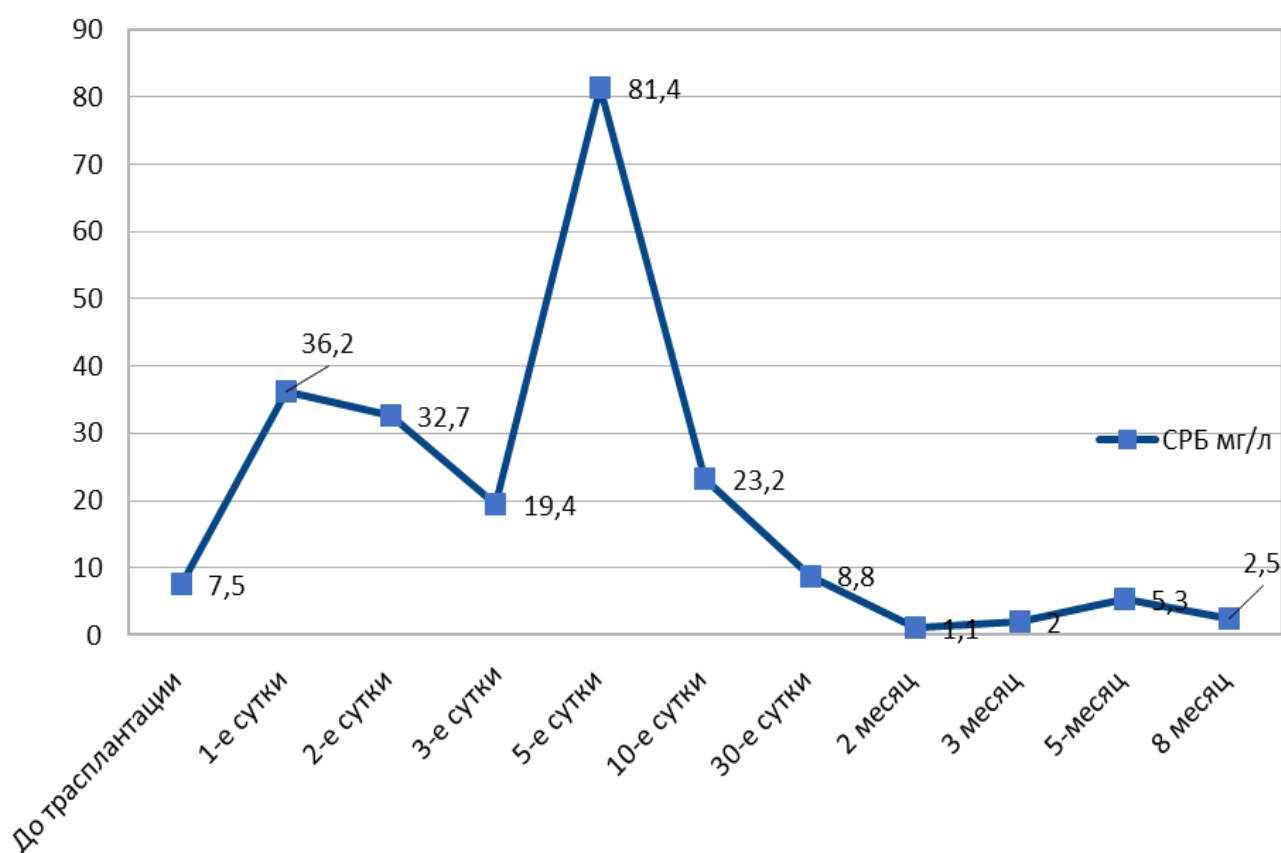


Рисунок 10 – Динамика С-реактивного белка на протяжении 8 месяцев посттрансплантационного периода

Клиническое наблюдение №2: Родственная трансплантация почки у пациента с ВИЧ-инфекцией.

Больная Б., женского пола, 24.01.1981 г.р. (42 года). Из анамнеза установлено, что с 11 лет страдает сахарным диабетом I типа. В 26-летнем возрасте у больной выявлена ВИЧ-инфекция, по поводу которой получала тройную антиретровирусную терапию (ламивудин, абакавир, релтагравир). С 2018

г. появились первые признаки почечного повреждения в виде протеинурии. В апреле 2022 г. госпитализирована в филиал ФГБУ «НМИЦ ТИО им. В.И. Шумакова» Минздрава России, г. Волжский. При поступлении креатинин – 451 мкмоль/л, мочевины 26,7 ммоль/л; СКФ (CKD_EPI — 11мл/мин./1.73м²). Выполнено обследование перед родственной трансплантацией почки. Совместно с инфекционистами Волгоградского областного центра по борьбе со СПИД проведена коррекция антиретровирусной терапии в виде замены релтагравира на долутегравир. Начато лечение программным гемодиализом. Проведено обследование для исключения возможных противопоказаний для трансплантации почки.

Результаты: в анализах крови перед трансплантацией мочевины 22,2 ммоль/л; креатинин 707,3 мкмоль/л; лейкоциты $7,1 \times 10^9$ /л; лимфоциты- $1,4 \times 10^9$ /л; CD4+ лимфоциты 655; количество РНК копий HIV – ниже порога определения. 18.08.2022 г. при наличии двух несовпадающих антигенов по системе HLA и отрицательной перекрестной пробе больной была выполнена трансплантация левой почки от матери в правую подвздошную область. В качестве индукционной иммуносупрессивной терапии были применены: антагонист рецептора IL-2R α (базиликсимаб, торговое наименование Симулект®) в дозе 20 мг в нулевые сутки до реперфузии и на 4 сутки после трансплантации, иммуноглобулин анти-Т-лимфоцитарный животного происхождения для применения у человека (торговое наименование Тимоглобулин®) в дозе 75 мг, или 0,77 мг/кг массы тела до реперфузии органа.

Ввиду использования антитимоцитарного иммуноглобулина с 1 по 3 сутки отмечалось снижение уровня лимфоцитов до уровня $0,3$; $0,18 \times 10^9$ /л и $0,39 \times 10^9$ /л, соответственно. На 4-е сутки уровень лимфоцитов восстановил нормальные значения и достиг $0,87 \times 10^9$ /л. Функция трансплантата была немедленная с прогрессирующим снижением креатинина и достижением цифр 147,2 мкмоль/л к 4-м суткам. Больная выписана на 13 сутки с уровнем креатинина 127,2 мкмоль/л; мочевины 7,6 ммоль/л; лейкоцитов $8,6 \times 10^9$ /л; лимфоцитов $1,5 \times 10^9$ /л, CD4+ лимфоцитов 509; количество РНК-копий HIV – ниже порогового определения.

Последующее наблюдение в течение 18 месяцев демонстрирует стабильную функцию почечного трансплантата на уровне: креатинин 130-140 мкмоль/л; СКД_ЕРІ — 48,23 мл/мин./1.73м²), при отсутствии признаков активности ВИЧ и оппортунистических инфекций.

Данный клинический пример демонстрирует возможность безопасного применения низких доз поликлональных антител, получая все преимущества от их применения, у больных с контролируемой ВИЧ инфекцией без угрозы длительного и необратимого снижения общего уровня лимфоцитов, а также CD4+ лимфоцитов.

Таким образом, благоприятные исходы демонстрируют высокую эффективность и безопасность применения исследуемого протокола индукционной иммуносупрессии у различных категорий пациентов, которым выполняется трансплантация почки, а представленные примеры показывают возможность его применения, в том числе и у особых пациентов, таких как больные с ВИЧ инфекцией и периодической болезнью.

ГЛАВА 4. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧКИ, ПОЛУЧИВШИХ РАЗЛИЧНЫЕ РЕЖИМЫ ИНДУКЦИИ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ

4.1 Сравнительная характеристика клинических и лабораторных показателей в группах реципиентов почки, получивших различные режимы индукции иммуносупрессивной терапии

Всего в исследование включено 652 случая трансплантации почки у реципиентов старше 18 лет, выполненные за период с 01.01.2020 по 31.01.2022, в хирургическом отделении №1 ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» и хирургическом отделении Филиала НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова в г. Волжском. Проведен анализ данных, характеризующих исходы трансплантаций, состояние пациентов и функцию почечного трансплантата в течение последующих 6 месяцев среди пациентов, которые оставались под динамическим наблюдением специалистов центра трансплантации имени В.И. Шумакова.

Все пациенты в зависимости от режима медикаментозной иммуносупрессивной терапии были разделены на 4 группы (таблица 13): исследуемую (N=80), индукционная иммуносупрессия у которых была обеспечена комбинацией антагониста рецептора IL-2R α и низких доз антилимфо/тимоцитарного иммуноглобулина и три группы сравнения. В группе сравнения I (N=500), пациенты получали индукцию применением антагониста рецептора IL-2R α ; в группе сравнения II (N=34) пациенты в качестве индукционной иммуносупрессии получали стандартные дозировки антилимфоцитарного иммуноглобулина; и группа сравнения III, пациенты, у которых индукция иммуносупрессивной терапии была осуществлена низкими дозами антитимоцитарного иммуноглобулина.

Так же различался и режим поддерживающей медикаментозной иммуносупрессии: в исследуемой группе, в отличие от всех групп сравнения, у пациентов применялся режим отсроченного назначения CNI и препаратов группы антипролиферативных агентов.

Таблица 13 – Распределение пациентов по группам в зависимости от режима иммуносупрессивной терапии

Наименование группы	Режим медикаментозной иммуносупрессивной терапии		Кол-во пац-тов
	Индукционная иммуносупрессивная терапия	Поддерживающая иммуносупрессивная терапия	
Исследуемая	Метилпреднизолон для в\в введения; Симулект® 20 мг в 0 и 4 стуки в комбинации с редуцированными дозами Тимоглобулина® или Атгама® в 0 – 3 сутки после трансплантации.	Метилпреднизолон в форме для приема внутрь; Отсроченное назначение CNI; Отсроченное назначение препаратов группы микофеноловой кислоты.	80
Группа сравнения I	Метилпреднизолон для в\в введения; Симулект® 20 мг в 0 и 4 стуки после трансплантации	Метилпреднизолон в форме для приема внутрь; Стандартное назначение CNI; Стандартное назначение препаратов группы микофеноловой кислоты.	500
Группа сравнения II	Метилпреднизолон для в\в введения; Стандартная дозировка Атгама®		34
Группа сравнения III	Низкая дозировка Тимоглобулина ®		38
Всего			652

Характеристика донорских факторов в исследуемой группе и группах сравнения представлены в таблице 14.

Таблица 14 – Параметры донорских факторов в исследуемой группе и группах сравнения

Донорские факторы		Исследуемая группа	Группа I	Группа II	Группа III	p
Пол	женский	41 (51,2%)	210 (42%)	7 (20,6%)	15 (39,5%)	0,023
	мужской	39 (48,8%)	290 (58%)	27 (79,4%)	23 (60,5%)	
Вид донора	прижизненный	40 (50%)	152 (30,4%)	1 (2,9%)	8 (21,1%)	<0,001
	посмертный	40 (50%)	348 (69,6%)	33 (97,1%)	30 (78,9%)	
	травма	3 (3,8%)	15 (3%)	1 (2,9%)	4 (10,5%)	<0,001
	ОМНК	37 (46,2%)	333 (66,6%)	32 (94,1%)	26 (68,4%)	
Характеристики посм-ого донора	стандартный донор	23/40 (57,5%)	218/348 (62,6%)	27/33 (81,8%)	24/30 (80%)	0,028
	донор с расширенными критериями	17/40 (42,5%)	130/348 (37,4%)	6/33 (18,2%)	6/30 (20%)	
Степень родства для прижизненного донора	отец/мать	28/40 (70%)	91/152 (59,9%)	1/1 (100%)	4/8 (50%)	0,073
	брат/сестра	9/40 (22,5%)	46/152 (30,3%)	–	3/8 (37,5%)	
	сын/дочь	1/40 (2,5%)	–	–	–	
	иное	2/40 (5%)	2/152 (1,3%)	–	1/8 (12,5%)	
	двоюродные	–	13/152 (8,6%)	–	–	
Возраст (лет)		50 (44; 60,2)	54 (43; 60)	49 (39,2; 55,5)	48 (42,8; 55,2)	0,03
Сторона нефрэктомии	левая	45 (56,2%)	294 (58,8%)	13 (38,2%)	22 (57,9%)	0,139
	правая	35 (43,8%)	206 (41,2%)	21 (61,8%)	16 (42,1%)	
Группа крови	0(I)	29 (36,2%)	180 (36%)	9 (26,5%)	11 (28,9%)	0,083
	A(II)	19 (23,8%)	182 (36,4%)	10 (29,4%)	10 (26,3%)	
	B(III)	19 (23,8%)	91 (18,2%)	11 (32,4%)	10 (26,3%)	
	AB(IV)	13 (16,2%)	47 (9,4%)	4 (11,8%)	7 (18,4%)	
Резус-фактор	Rh ⁺	75 (93,8%)	443 (88,6%)	30 (88,2%)	35 (92,1%)	0,553
	Rh [–]	5 (6,2%)	57 (11,4%)	4 (11,8%)	3 (7,9%)	
Вес донора (кг)		80,7 (±15,5)	81,8 (±15,7)	79,6 (±13,1)	81,6 (±17,1)	0,577
ИМТ (кг/м ²)		28,2 (±5,5)	27,7 (±4,7)	25,9 (±3,8)	27,2 (±4,9)	0,163
Креатинин (мкмоль/л)		84 (72,8; 116)	89 (76; 111)	103 (81; 141)	94 (82; 130,5)	0,117

При сравнительном анализе нами было установлено, что во II группе оказалось больше почек, полученных от доноров мужского пола по сравнению с группой I ($p=0,089$) и исследуемой группой ($p=0,02$), статистически значимых отличий между исследуемой группой и группой I в отношении гендерного состава донорских органов выявлено не было.

Доля почек, полученных от прижизненных доноров в исследуемой группе, была статистически значимо выше по сравнению с группами I ($p=0,003$), II ($p<0,001$) и III ($p=0,008$). Во II группе, в свою очередь, доля почек, полученных от прижизненных доноров, была самой низкой и статистически значимо ниже по сравнению с группой I ($p<0,001$).

При оценке характеристик почек, полученных от посмертных доноров, выявили тот факт, что в исследуемой группе доля доноров с расширенными критериями была больше, чем в группах сравнения ($p=0,028$), однако при попарных сравнениях отличия оказались недостоверными.

Различий между группами в отношении структуры родства для прижизненных доноров выявлено не было. В отношении возраста было установлено, что доноры, от которых получены почки во II группе были статистически значимо моложе доноров III группы ($p=0,048$), статистически значимых отличий между возрастами доноров исследуемой группой и группой I установлено не было ($p=0,958$). При детальном анализе, зависимости возрастных показателей от источника получения донорских органов (таблица 15) в отношении возрастных характеристик прижизненных органов достоверных различий установлено не было, а в отношении посмертных доноров различия в возрасте носили достоверный характер. Тем не менее, при попарных сравнениях статистические различия в отношении возраста посмертных доноров были установлены только у группы сравнения I, которые были достоверно старше, группы сравнения II ($p=0,004$).

Таблица 15 – Возрастные характеристики донорских органов в группах в зависимости от источника донорского органа

Тип донора	Исследуемая группа	Группа сравнения I	Группа сравнения II	Группа сравнения III	p
	Возраст (лет)	Возраст (лет)	Возраст (лет)	Возраст (лет)	
Прижизненный	54 (44.8; 61)	50 (41.8; 58.2)	64±0	53.5 (43.5;55.2)	0.37
Посмертный	48 (44; 58)	56 (44; 61)	48 (39; 54)	48 (42.8; 55.2)	0.004

Достоверных различий по доле правых и левых почек, использованных для трансплантации, установлено не было. Различий по группам крови, резус-фактору, весу доноров, индексу массы тела и уровню креатинина в группах обнаружено не было (таблица №14). Также различия в показателях веса доноров были сопоставимы независимо от того, источником донорской почки был посмертный или прижизненный донор. ИМТ был достоверно ниже в группе сравнения II по сравнению с группой сравнения I в случае, если почка была получена от посмертного донора ($p=0.043$), при попарном сравнении ИМТ между другими группами разницы показателей были не достоверны (таблица 16).

Таблица 16 – Антропометрические показатели доноров почки

Критерии донора	Исследуемая группа	Группа сравнения I	Группа сравнения II	Группа сравнения III	p
Вес (кг)					
Прижизненный	76.8 ±10.9	75.5 ±13	81±0	75.8 ±17.1	0.84
Посмертный	84.5 ±18.4	84.6 ±15.9	79.6 ±13.3	83.2 ±17	0.241
Среднее значение для всех типов доноров	80.7 ±15.5	81.8 ±15.7	79.6 ±13.1	81.6 ±17.1	0.577
Индекс массы тела					
Прижизненный	28.3 ±4.6	26.8 ±4.4	27,4±0	27.5 ±6.3	0.147
Посмертный	28 ±6.3	28.1 ±4.8	25.9 ±3.9	27.2 ±4.5	0.023
Среднее значение для всех типов доноров	28.2 ±5.5	27.7 ±4.7	25.9 ±3.8	27.2 ±4.9	0.163

С целью последующей возможности оценки функционального состояние пересаженных почек у реципиентов, были оценены исходные биохимические показатели: креатинин, мочевины – характеризующие почечную функцию (таблица 17).

Таблица 17 – Биохимические показатели

Критерии донора	Исследуемая группа	Группа сравнения I	Группа сравнения II	Группа сравнения III	p
Креатинин (мкмоль/л)					
Прижизненный	76.5 (68; 82)	77 (70; 88)	93	84 (77; 91)	0.325
Посмертный	116 (94.5; 174)	93 (80; 119)	96 (85.5; 136.5)	104 (80.5; 141.5)	0.009*
Среднее значение для всех типов доноров	84 (72.8; 116)	89 (76; 111)	103 (81; 141)	94 (82; 130.5)	0.117
Мочевина (ммоль/л)					
Прижизненный	5 (4.3; 5.8)	4.4 (4; 5.2)	5	4.6 (4.4; 5.2)	0.028
Посмертный	8.8 (5.8; 12)	6.5 (4.8; 8.4)	7.2 (5.8; 9.9)	6 (4.4; 8.6)	0.011
Среднее значение для всех типов доноров	5.8 (4.7; 8.8)	5.6 (4.2; 7.6)	7 (5.5; 9.7)	5.3 (4.4; 8.1)	0.008

Как видно из представленной таблицы, средние показатели почечной функции, оцененной по уровню креатинина при трансплантации почки, полученной от посмертного донора, имели достоверные статистические различия. При попарных сравнениях было установлено, что уровень креатинина и мочевины был достоверно выше у доноров исследуемой группы по сравнению с донорами группы I ($p=0.006$ и $p=0.024$, соответственно). Полученные различия в биохимических показателях, характерных для посмертных доноров, соотносятся с тенденцией к большей доле доноров с

расширенными критериями среди пациентов исследуемой группы ($p=0,028$) (таблица 14).

В таблице 18 представлена клиническая характеристика реципиентов и результаты их лабораторного исследования до проведения трансплантации. Статистически значимых отличий между группами в отношении гендерного состава реципиентов обнаружено не было. Пациенты исследуемой группы были статистически значимо младше пациентов группы I ($p=0,015$). Данные различия объяснимы с точки зрения соотношения прижизненных и посмертных доноров в группах пациентов. В исследуемой группе доля трансплантаций, выполненных от прижизненных доноров, была выше при основном количестве пересадок, выполненных от родителей детям.

Не было выявлено различий в группах среди реципиентов по соотношению групп крови и резус фактора, однако пациенты II и III группы характеризовались наиболее высокой частотой полной совместимости донора и реципиента по группе крови, трансплантаций при отсутствии совместимости в данных группах не проводилось, доля пациентов с полной совместимостью в исследуемой группе была ниже по сравнению с группами I ($p<0,001$), II ($p=0,016$) и III ($p=0,06$).

Так, в исследуемой группе было выполнено 61 (76,2%) трансплантация почки от донора с идентичной с реципиентом группой крови, 13 (16,2%) трансплантаций от донора с совместимой группой крови и 6 (7,6%) трансплантаций от АВ0 несовместимого донора; в группе сравнения I, идентичных по системе АВ0 трансплантаций было выполнено 466 (93,2%), совместимых – 22 (4,4%) и несовместимых 12 (2,4%); в группе сравнения II выполнялись только АВ0 идентичные трансплантации, а в группе сравнения III – 37 (97,4%) идентичных и одна (2,6%) совместимая трансплантация почки. Различия в данном наблюдении носили достоверный характер $p<0.001$, и были обусловлены достоверно более высоким количеством АВ0 несовместимых трансплантаций в исследуемой группе по сравнению с группой I, II, III (<0.001). При этом не было различий между группами сравнения.

Таблица 18 – Характеристика реципиентов в исследуемых группах

Характеристика		Исследуемая группа	Группа I	Группа II	Группа III	p
Пол	женский	32 (40%)	215 (43%)	18 (52,9%)	19 (50%)	0,506
	мужской	48 (60%)	285 (57%)	16 (47,1%)	19 (50%)	
Возраст (лет)	—	36,5 (30,5; 47)	44 (34; 54)	45,5 (37; 49)	41,5 (35; 49)	0,023
Сахарный диабет		14 (17,5%)	69 (13,8%)	4 (11,8%)	6 (15,8%)	0,779
	1 тип	10 (12,5%)	47 (9,4%)	—	6 (15,8%)	0,07
	2 тип	4 (5%)	22 (4,4%)	4 (11,8%)	—	0,129
Вид ЗПТ	гемодиализ	73 (91,2%)	464 (92,8%)	34 (100%)	36 (94,7%)	0,391
	перитонеальный диализ	7 (8,8%)	36 (7,2%)	—	2 (5,3%)	
Длительность ЗПТ (мес)		21 (5; 47)	28,5 (10; 55)	45 (12; 69,5)	34 (7; 84)	0,093
Группа крови	0(I)	29 (36,2%)	180 (36%)	9 (26,5%)	11 (28,9%)	0,083
	A(II)	19 (23,8%)	182 (36,4%)	10 (29,4%)	10 (26,3%)	
	B(III)	19 (23,8%)	91 (18,2%)	11 (32,4%)	10 (26,3%)	
	AB(IV)	13 (16,2%)	47 (9,4%)	4 (11,8%)	7 (18,4%)	
Резус-фактор	Rh+	74 (92,5%)	450 (90%)	30 (88,2%)	32 (84,2%)	0,524
	Rh—	6 (7,5%)	50 (10%)	4 (11,8%)	6 (15,8%)	
Совместимость по группе крови	нет	6 (7,5%)	12 (2,4%)	—	—	<0,001
	совместима	13 (16,2%)	22 (4,4%)	—	1 (2,6%)	
	совпадает	61 (76,2%)	466 (93,2%)	34 (100%)	37 (97,4%)	
Mismatch		3 (3; 5)	4 (3; 5)	4 (4; 5)	5 (4; 5)	<0,001
0		2 (2,5%)	21 (4,3%)	1 (3%)	1 (2,6%)	
1		4 (5%)	7 (1,4%)	—	—	
2		13 (16,2%)	41 (8,3%)	1 (3%)	1 (2,6%)	
3		22 (27,5%)	125 (25,3%)	6 (18,2%)	6 (15,8%)	
4		17 (21,2%)	132 (26,7%)	14 (42,4%)	8 (21,1%)	
5		19 (23,8%)	123 (24,9%)	7 (21,2%)	15 (39,5%)	
6		3 (3,8%)	45 (9,1%)	4 (12,1%)	7 (18,4%)	

Количество несовпадений (mismatch) было статистически значимо выше в группе III по сравнению с исследуемой группой ($p < 0,001$) и группой I ($p = 0,014$), статистически значимых различий в отношении данного показателя между исследуемой группой и группой I выявлено не было ($p = 0,1$).

Различий по длительности и виду заместительной почечной терапии к моменту трансплантации почки, а также доли и структуры пациентов с сахарным диабетом в группах пациентов выявлено не было (таблица 19). Тем не менее, самая большая доля пациентов с сахарным диабетом 17,5% была в исследуемой группе, но выявленные различия оказались статистически недостоверны.

Таблица 19 – Структура пациентов с сахарным диабетом в группах

Критерии донора	Исследуемая группа		Группа сравнения I		Группа сравнения II		Группа сравнения III		p
	N	Доля	N	Доля	N	Доля	N	Доля	
Всего пациентов с сахарным диабетом	14	17,5%	69	13,8%	4	11,8%	6	15,8%	0.779
СД*									
1 тип	10	12,5%	47	9,4%	0	0	6	15,8%	
СД *									
2 тип	4	5%	22	4,4%	4	11,78%	0		
Реципиентов с СД* при трансплантации от прижизненного донора	6	15%	21	13,8%	0	0	2	25%	0.532
СД *									
1 тип	5	12,5%	20	13,2%	0	0	2	25%	
СД*									
2 тип	1	2,5%	1	0,65%	0	0	0	0	
Реципиентов с СД при трансплантации от посм. донора	8	20%	48	13,8%	4	12,1%	4	13,3%	0.719
СД *									
1 тип	5	12,5%	27	7,8%	0	0	4	12,1%	
СД *									
2 тип	3	7,5%	21	6 %	4	12,12%	0	0	

*сахарный диабет

Как видно из таблицы 20, наименьшее время лечения методом диализа до трансплантации отмечается во всех группах реципиентов, получивших донорскую почку от прижизненного донора ($p < 0,05$).

Таблица 20 – Длительность заместительной почечной терапии

Критерии донора	Исследуемая группа	Группа сравнения I	Группа сравнения II	Группа сравнения III	p
Месяцев					
Прижизненный	7 (1; 22)	9 (0.2; 31)	12±0	5 (0; 27)	0.835
Посмертный	39 (19.8; 63.8)	36 (18; 63)	49 (12; 71)	39 (17; 86)	0.863
Среднее значение для всех типов доноров	21 (5; 47)	28.5 (10; 55)	45 (12; 69.5)	34 (7; 84)	0.093

Данные результаты вполне обоснованы в связи с тем, что трансплантация почки от живого родственного донора традиционно рассматривается как метод выбора для начала заместительной почечной терапии. В то же время, достоверных различий в длительности заместительной почечной терапии между исследуемой группой и группами сравнения, как у пациентов, получивших почку от прижизненного донора, так и от посмертного, отмечено не было. Вид заместительной почечной терапии, который пациенты получали на момент проведения им трансплантации почки представлен в таблице 21.

Таблица 21 – Распределение реципиентов по виду заместительной почечной терапии

Вид заместительной почечной терапии	Исследуемая группа N (%)	Группа сравнения I N (%)	Группа сравнения II N (%)	Группа сравнения III N (%)	p
Всего					
Гемодиализ	73 (91.2%)	464 (92.8%)	34 (100%)	36 (94.7%)	0.391
Перитонеальный диализ	7 (8.8%)	36 (7.2%)	0	2 (5.3%)	
При трансплантации от посмертных доноров					
Гемодиализ	36 (90%)	327 (94%)	33 (100%)	29 (96.7%)	0.317
Перитонеальный диализ	4 (10%)	21 (6%)	0	1 (3.3%)	
При трансплантации от прижизненных доноров					
Гемодиализ	37 (92.5%)	137 (90.1%)	1 (100%)	7 (87.5%)	0.713
Перитонеальный диализ	3 (7.5%)	15 (9.9%)	0	1 (12.5%)	

Как видно из представленной таблицы, основным методом заместительной почечной терапии к моменту трансплантации был гемодиализ, что согласуется с данными общероссийского регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества о распределении пациентов в зависимости от вида заместительной почечной терапии [Андрусев А.М., 2022). Достоверных различий в видах заместительной терапии между группами пациентов выявлено не было.

Средние значения несовместимости по системе HLA представлены в таблице 22.

Таблица 22 – Степень несовместимости по системе HLA между донорским органом и реципиентом

Критерии донора	Исследуемая группа		Группа сравнения I		Группа сравнения II		Группа сравнения III		p
	N	Miss Match	N	Miss Match	N	Miss Match	N	Miss Match	
Прижизненный донор	40	3 (2; 3)	152	3 (2; 3)	1	4	8	3 (2.8; 3)	0.101
Посмертный донор	40	5 (4; 5)	348	4 (4; 5)	33	4 (3.8; 5)	30	5 (4.2; 5)	0.007
Средние значения	80	3 (3; 5)	500	3 (3; 5)	34	4 (4; 5)	38	5 (4; 5)	<0.001

Как видно из приведенной таблицы, различия по количеству несовпадений в группах генеральной совокупности обусловлено различиями у групп трансплантаций почек, выполненных от посмертных доноров. При сравнении генеральных совокупностей в исследуемой группе и группе сравнения I количество несовпадений было достоверно меньше при сравнении с группой III ($p < 0.001$ и $p = 0.014$, соответственно), а при попарных сравнениях при трансплантации почки от посмертного донора степень совпадений была достоверно меньше только в группе I по сравнению с группой III ($p = 0.006$).

Исходная концентрация креатинина до пересадки почки была несколько выше в исследуемой группе по сравнению с остальными группами (таблица 23), но различия не были достоверными. Уровень гемоглобина до трансплантации был статистически значимо выше среди пациентов исследуемой группы по сравнению с группами I ($p<0,001$), II ($p<0,001$) и III ($p=0,03$). Уровень эритроцитов в периферической крови был статистически значимо выше среди пациентов исследуемой группы по сравнению с группой I ($p=0,002$). Уровень тромбоцитов в группе I был статистически значимо выше по сравнению с исследуемой группой ($p=0,023$) и группой II ($p=0,002$). Уровень лейкоцитов в периферической крови был несколько выше у пациентов I группы по сравнению с группами II и III ($p=0,077$) и статистически значимо выше по сравнению с исследуемой группой до ($p<0,001$). Статистически значимых отличий между группами в отношении уровня лимфоцитов до трансплантации выявлено не было ($p=0,298$).

Таблица 23 – Лабораторные показатели реципиентов в исследуемых группах

Характеристика	Исследуемая группа	Группа I	Группа II	Группа III	p
Креатинин (мкмоль/л)	632 (487; 762)	577 (470; 707)	553,5 (405,5; 765)	655 (489; 830)	0,065
Гемоглобин (г/л)	116 (103; 127)	102 (93; 111)	94 (87; 113)	109 (95; 118)	<0,001
Эритроциты ($\times 10^{12}/л$)	3,9 (3,4; 4,2)	3,6 (3,2; 3,9)	3,5 (3; 3,9)	3,8 (3,4; 4,1)	<0,001
Тромбоциты ($\times 10^9/л$)	190 (159,8; 230,8)	215 (171; 271)	163 (141; 198)	208,5 (152; 256)	<0,001
Лейкоциты ($\times 10^9/л$)	6,9 (5,4; 8,1)	9 (7; 11,7)	7,2 (5,8; 10,4)	7,3 (5,8; 9,8)	<0,001
Лимфоциты (%)	–	14,9 (7; 24,4)	19,85 (11,65; 25,25)	17,15 (12,12; 25,65)	0,107
Лимфоциты ($\times 10^9/л$)	1,5 (1,2; 1,9)	1,27 (0,76; 2,05)	1,37 (1,1; 1,79)	1,3 (0,94; 1,96)	0,298

Согласно данным из таблицы 24 частота повторных трансплантаций в группах II и III была выше по сравнению с исследуемой группой ($p < 0,001$ и $0,057$, соответственно) и группой сравнения I ($p < 0,001$ и $0,008$, соответственно). Длительность операции в исследуемой группе была статистически значимо большей по сравнению с другими группами ($p < 0,001$), а длительность холодовой ишемии была статистически значимо меньшей в исследуемой группе по сравнению со всеми группами сравнения ($p < 0,001$). Отмечена тенденция к меньшей частоте проведения сосудистой реконструкции в исследуемой группе ($p = 0,043$), при попарных сравнениях данного показателя достоверности в различиях между группами выявлено не было.

Таблица 24 – Характеристика операции в исследуемых группах

Характеристика		Исследуемая группа	Группа I	Группа II	Группа III	p
Повторная трансплантация		6 (7,5%)	35 (7%)	15 (44,1%)	9 (23,7%)	<0,001
Трансплантации в анамнезе	1	6 (7,5%)	32 (6,4%)	14 (41,2%)	6 (15,8%)	<0,001
	2	–	2 (0,4%)	1 (2,9%)	3 (7,9%)	
	3	–	1 (0,2%)	–	–	
Сторона трансплантации	справа	65 (81,2%)	2 (66,7%)	–	–	0,479
	слева	15 (18,8%)	1 (33,3%)	–	–	
Длительность холодовой ишемии (мин)		220,5 (95; 549,2)	719 (95,8; 910)	757,5 (651; 860)	793 (445; 950)	<0,001
Длительность операции (мин)		220 (185; 251,2)	170 (141,5; 210)	170 (126,2; 200)	155 (136,2; 177,5)	<0,001
Сосудистая реконструкция		11 (13,8%)	129 (25,8%)	12 (35,3%)	8 (21,1%)	0,043

Медиана ишемии при трансплантации почки в исследуемой группе была достоверно меньше по сравнению со всеми исследуемыми группами $p < 0.001$, а медиана времени операции достоверно выше по сравнению с теми же исследуемыми группами $p < 0.001$. Длительность операций по трансплантации почек, полученных от прижизненного и посмертного донора, достоверно не отличалась, а продолжительность холодовой ишемии была статистически значимо меньшей при трансплантации почки, полученной от живого родственного донора по сравнению с пересадкой от посмертного донора $p < 0,05$ (таблица 25).

Таблица 25 - Длительность холодовой ишемии и операции в зависимости от вида донора

Критерии донора	Исследуемая группа		Группа сравнения I		Группа сравнения II		Группа сравнения III		p
	N	мин. Me (Q1-Q3)	N	мин. Me (Q1-Q3)	N	мин. Me (Q1-Q3)	N	мин. Me (Q1-Q3)	
Длительность ишемии									
Приж. донор	40	95 (83.2; 105.5)	152	70 (55; 90)	1	55	8	66.5 (59.2; 85)	<0.001
Посм. донор	40	554.5 (419.8; 670.8)	348	833.5 (685; 970)	33	760 (653; 860)	30	891.5 (709; 1007.5)	<0.001
Ср. значения	80	220.5 (95; 549.2)	500	719 (95.8; 910)	34	757.5 (650.8; 860)	38	793 (445; 950)	<0.001
Длительность операции									
Приж. донор	40	230 (200; 261.2)	152	185 (160; 225)	1	200	8	182.5 (161.2; 207.5)	<0.001
Посм. донор	40	210 (175; 236.2)	348	162.5 (136.5; 205)	33	170 (125; 200)	30	150 (123.8; 165)	<0.001
Ср. значения	80	220 (185; 251.2)	500	170 (141.5; 210)	34	170 (126.2; 200)	38	155 (136.2; 177.5)	<0.001

Как видно из таблицы 26, все 4 группы имели достоверные различия в схеме, применяемой индукционно иммуносупрессивной терапии. Доза антилимфоцитарного иммуноглобулина была достоверно ниже в исследуемой

группе по сравнению с группой II ($p < 0.001$), в то же время достоверных различий в дозе антитимоцитарного иммуноглобулина в исследуемой группе и группе сравнения III выявлено не было. Несмотря на то, что доза кортикостероидов в абсолютных величинах имела достоверные различия между группами, различия в суммарной дозе метилпреднизолона при пересчете в мг/кг не носили достоверного характера. Повторное применения высоких доз внутривенного метилпреднизолона было достоверно ниже в исследуемой группе $p < 0.001$. Также было установлено, что суммарная повторная доза метилпреднизолона, в абсолютных значениях и в пересчете мг/кг, была достоверно больше в группе сравнения II относительно исследуемой группы, группы сравнения I и III. Различия в оставшихся группах при попарных сравнениях были недостоверны.

В группе сравнения I у 24 пациентов (4,8%) применение Атгама $N=16$ (3,2%) и Тимоглобулина $N=8$ (1,6%) было обусловлено не режимом индукционной иммуносупрессии, а лечением острой Т-клеточной реакции отторжения. Введение данных препаратов было обусловлено стероидорезистентным отторжением, общая доля которого составила 4,8%.

По истечении шести месяцев наблюдения летальность составила 0; 2,6; 2,9 и 0 процентов для исследуемой группы и групп сравнения I, II и III соответственно. Различия в летальности между группами не носили достоверного характера.

По результатам проведенного анализа было установлено, что по ряду показателей исследуемая группа и группы сравнения были не полностью сопоставимы. Для получения результатов, на основании которых можно было бы делать достоверные выводы в работе, пришлось прибегнуть в методике псевдорандомизации при сопоставлении показателей исследуемой группы и группы сравнения I. Подробно методика псевдорандомизации и полученные результаты описаны в разделе 4.2.

Таблица 26 – Режимы применения и дозы индукторов иммуносупрессивной терапии

Критерии донора	Исследуемая группа		Группа сравнения I		Группа сравнения II		Группа сравнения III		p
	N (%)	Доза Me (Q1-Q3)	N (%)	Доза Me (Q1-Q3)	N (%)	Доза Me (Q1-Q3)	N (%)	Доза Me (Q1-Q3)	
Атгам® (мг)	15 (18.8%)	750 (500; 750)	16 (3,2%)	4000 (2000; 5250)	34 100%	3500 (2562.5; 4375)	-	-	<0.001
Атгам® (мг/кг)		9.1 (8.1; 11.1)		52.5 (27.2; 58)		50.5 (38.2; 63.2)	-	-	<0.001
Тимоглобулин ® (мг)	65 (81.2%)	125 (75; 150)	8 (1.6%)	75 (68.8; 100)	-	-	38 100%	100 (56.2; 150)	0.1
Тимоглобулин ® (мг/кг)		1.6 (1.1; 2.2)		1.6 (1.0; 2.1)-	-	-		1.4 (0.9; 2.1)	0.091
mPr (мг)	80	1125 (1000; 1125)	500	1000 (750; 1250)	34	937.5 (750; 1125)	38	1125 (1000; 1375)	0.025
Метилпреднизолон (мг/кг)		15.2 (12.3; 18.9)		14.7 (11.8; 17.7)		14.1 (10.7; 17.8)		16.2 (14.3; 19.6)	0.1
Повторное применение высоких доз mPr (мг)	3 (3.8%)	750 (500; 750)	63 (12,6%)	1250 (500; 2000)	6 (17,6%)	4000 (2500; 6000)	9 (23,7%)	750 (250; 1500)	<0.05
Повторное применение высоких доз mPr (мг/кг)		11.7 (7.1; 14)		16.4 (8.1; 28.9)		69 (35.7; 100)		12.5 (3.1; 21.6)	<0.05

4.2 Характеристика групп реципиентов после проведения процедуры псевдорандомизации

С целью обеспечения баланса в отношении предикторов исходов среди пациентов исследуемой группы и группы I нами была проведена псевдорандомизация в отношении 1:2 с использованием в качестве ковариат вида донора, возраста донора и реципиента, ИМТ донора, уровня креатинина донора, наличия сахарного диабета, количества mismatch, совместимости по группе крови, индикатора повторной трансплантации, длительности ЗПТ, длительности холодовой ишемии трансплантата и операции, индикатора проведения сосудистой реконструкции. Результаты проведенной псевдорандомизации представлены в таблице на рисунках 11-12.

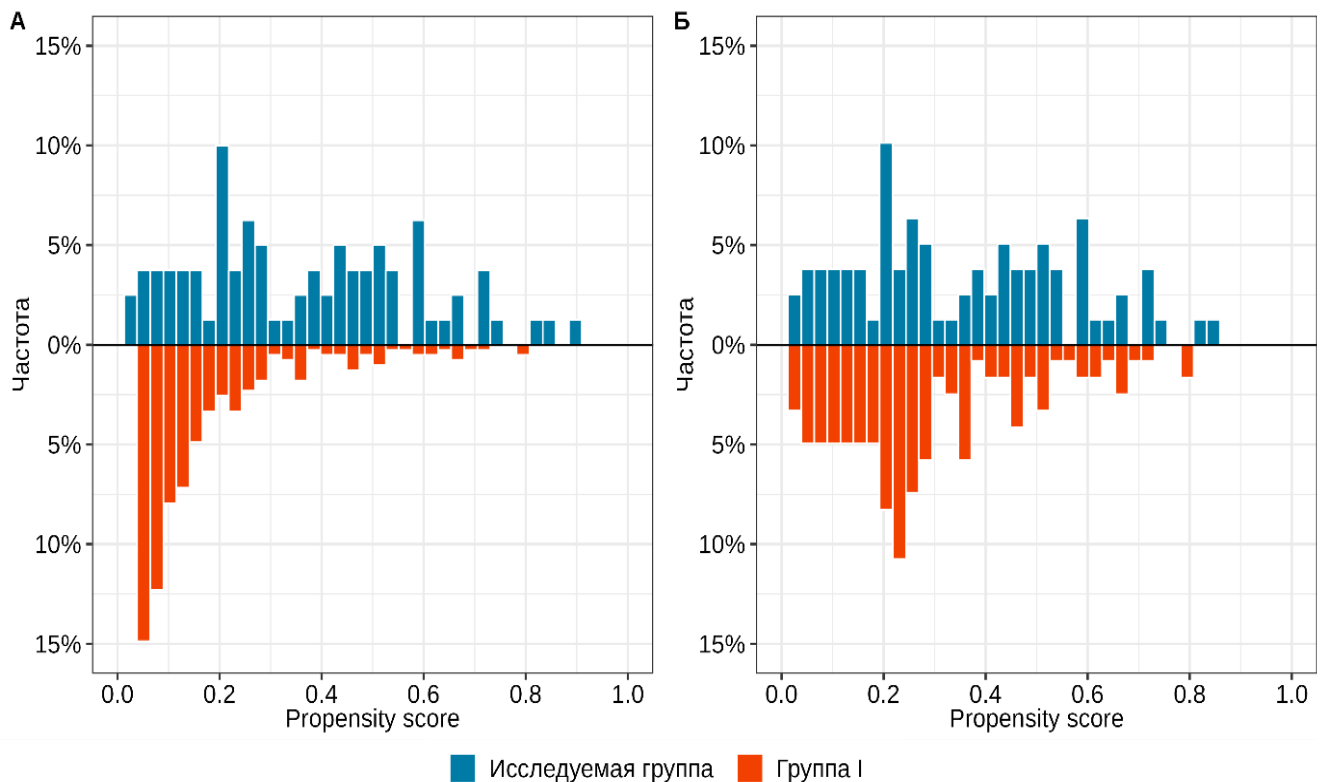


Рисунок 11 - Распределение propensity score в группах пациентов до (А) и после (Б) проведения процедуры псевдорандомизации

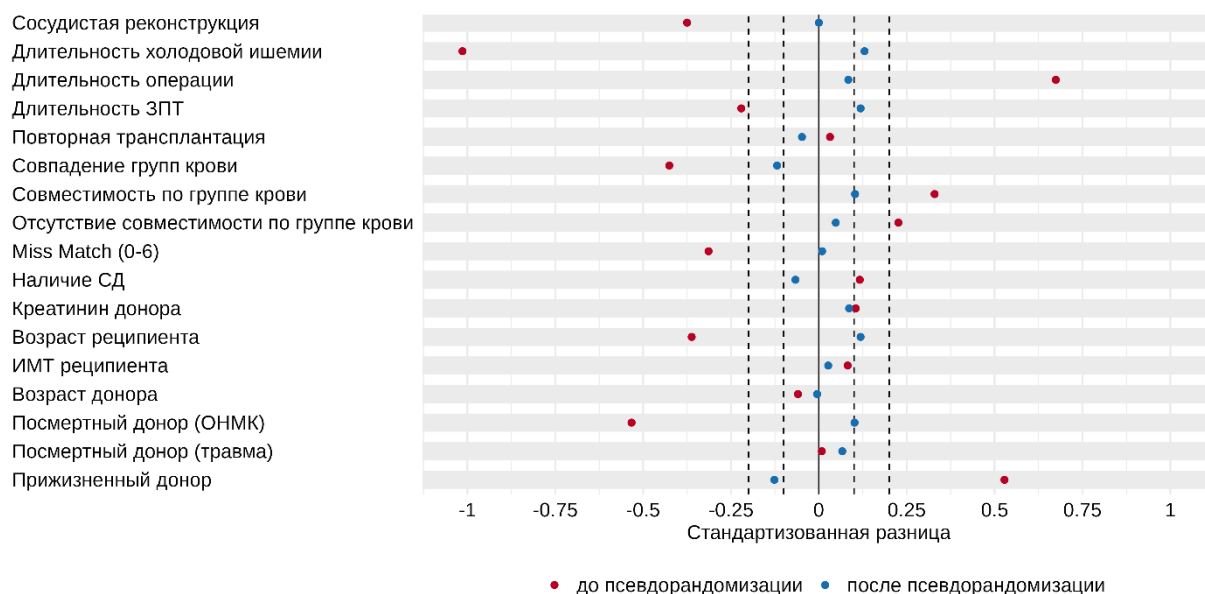


Рисунок 12 – Стандартизованная разница средних в группах пациентов до и после проведения процедуры псевдорандомизации

В таблице 27 представлена характеристика доноров в исследуемой группе и группе сравнения I после проведения псевдорандомизации. Доля прижизненных доноров до проведения псевдорандомизации в исследуемой группе была статистически значимо выше по сравнению с группами I ($p=0,003$), II ($p<0,001$) и III ($p=0,008$). После проведения псевдорандомизации дисбаланс в гендерном составе исследуемой группы и группы сравнения I был устранен. Статистически значимых отличий в отношении типа донора между исследуемой группой и группой I после проведения псевдорандомизации также выявлено не было ($p=0,885$). Был устранен относительный дисбаланс в отношении более высокой доли посмертных доноров, соответствующих расширенным критериям, среди пациентов исследуемой группы ($p=0,684$). Различия между группами в отношении структуры родства прижизненных доноров не было как до ($p=0,073$), так и после псевдорандомизации ($p=0,264$). Статистически значимых отличий в отношении возраста между исследуемой группой и группой I не было как до ($p=0,958$), так и по результатам псевдорандомизации ($p=0,261$). После проведения псевдорандомизации статистически значимых отличий в весе, ИМТ и значениях креатинина у доноров исследуемой группы и группы сравнения, также обнаружено не было.

Таблица 27 – Характеристика доноров после проведения псевдорандомизации

Характеристика		Исследуемая группа	Группа I (N=121)	P
Пол	женский	40/79 (50,6%)	54/121 (44,6%)	0,469
	мужской	39/79 (49,4%)	67/121 (55,4%)	
Вид	прижизненный	39/79 (49,4%)	62/121 (51,2%)	0,885
	посмертный	40/79 (50,6%)	59/121 (48,8%)	
	травма	3/79 (3,8%)	3/121 (2,5%)	0,86
	ОНМК*	37/79 (46,8%)	56/121 (46,3%)	
Посмертный донор	стандартный донор	23/40 (57,5%)	31/59 (52,5%)	0,684
	донор с расширенными критериями	17/40 (42,5%)	28/59 (47,5%)	
Родство	отец/мать	28/39 (71,8%)	43/62 (69,4%)	0,264
	брат/сестра	8/39 (20,5%)	12/62 (19,4%)	
	сын/дочь	1/39 (2,6%)	–	
	иное	2/39 (5,1%)	2/62 (3,2%)	
	двоюродные	–	5/62 (8,1%)	
Возраст (лет)		50 (44; 60,5)	56 (43; 61)	0,261
Сторона нефрэктомии	левая	44/79 (55,7%)	83/121 (68,6%)	0,072
	правая	35/79 (44,3%)	38/121 (31,4%)	
Группа крови	0(I)	29/79 (36,7%)	52/121 (43%)	0,005
	A(II)	19/79 (24,1%)	46/121 (38%)	
	B(III)	18/79 (22,8%)	18/121 (14,9%)	
	AB(IV)	13/79 (16,5%)	5/121 (4,1%)	
Резус-фактор	Rh+	74/79 (93,7%)	103/121 (85,1%)	0,073
	Rh–	5/79 (6,3%)	18/121 (14,9%)	
Масса тела (кг)		80,5 (±15,6)	81,8 (±14,9)	0,322
ИМТ (кг/м²)		28,1 (±5,5)	28 (±4,3)	0,535
Креатинин (мкмоль/л)		85 (74; 116)	86 (73; 111)	0,694

* ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

В таблице 28 представлена характеристика реципиентов, а также результаты лабораторного исследования реципиентов до проведения трансплантации.

Таблица 28 – Характеристика реципиентов после проведения псевдорандомизации

Характеристика		Исследуемая группа	Группа I (N=121)	P
Пол	женский	31/79 (39,2%)	58/121 (47,9%)	0,247
	мужской	48/79 (60,8%)	63/121 (52,1%)	
Возраст (лет)	–	37 (31; 47)	38 (30; 53)	0,928
Сахарный диабет	отсутствует	14/79 (17,7%)	24/121 (19,8%)	0,854
	1 тип	10/79 (12,7%)	20/121 (16,5%)	0,545
	2 тип	4/79 (5,1%)	4/121 (3,3%)	0,715
Вид ЗПТ*	гемодиализ	72/79 (91,1%)	108/121 (89,3%)	0,811
	перитонеальный диализ	7/79 (8,9%)	13/121 (10,7%)	
Длительность ЗПТ*		22 (6; 47)	14 (5; 40)	0,348
Группа крови	0(I)	29/79 (36,7%)	52/121 (43%)	0,005
	A(II)	19/79 (24,1%)	46/121 (38%)	
	B(III)	18/79 (22,8%)	18/121 (14,9%)	
	AB(IV)	13/79 (16,5%)	5/121 (4,1%)	
Резус-фактор	Rh+	73/79 (92,4%)	102/121 (84,3%)	0,125
	Rh–	6/79 (7,6%)	19/121 (15,7%)	
Совместимость по группе крови	нет	6/79 (7,6%)	6/121 (5%)	0,272
	совместима	13/79 (16,5%)	12/121 (9,9%)	
	совпадает	60/79 (75,9%)	103/121 (85,1%)	
Mismatch		3 (3; 5)	3 (3; 5)	0,696
Mismatch (0-6)	0	2/79 (2,5%)	5/121 (4,1%)	
	1	4/79 (5,1%)	4/121 (3,3%)	
	2	13/79 (16,5%)	13/121 (10,7%)	
	3	22/79 (27,8%)	41/121 (33,9%)	
	4	17/79 (21,5%)	27/121 (22,3%)	
	5	18/79 (22,8%)	21/121 (17,4%)	
	6	3/79 (3,8%)	10/121 (8,3%)	

* ЗПТ – заместительная почечная терапия

Статистически значимых отличий между группами в отношении гендерного состава реципиентов как до ($p=0,506$), так и после псевдорандомизации ($p=0,247$) обнаружено не было. После проведения псевдорандомизации различия между группами в отношении возраста были нивелированы ($p=0,928$). Если до псевдорандомизации доля пациентов с полной совместимостью в исследуемой группе была ниже по сравнению с группой I ($p<0,001$), то после проведения псевдорандомизации статистически значимых отличий между ними установлено не было ($p=0,272$). Различий в несовпадении по антигенам HLA-A, HLA-B и HLA-Dr (mismatch) между исследуемой группой и группой I выявлено не было как до проведения псевдорандомизации ($p=0,1$), так и после нее ($p=0,696$).

Таким образом, после проведения псевдорандомизации различия в гендерном составе, возрасте, структуре доноров почечного трансплантата, и исходных параметрах почечной функции, определяемых через вес, ИМТ и уровень креатинина у донора, виде и длительности заместительной почечной терапии у реципиентов, доле в структуре пациентов с сахарным диабетом, частоте совместимости по группе крови и уровне несовместимости по системе главного комплекса гистосовместимости были полностью нивелированы между исследуемой группой и группой сравнения I.

Различиями в соотношении групп крови у доноров, имевшихся и сохранившихся после проведения псевдорандомизации у реципиентов, с учётом отсутствия различий в структуре идентичных, совместимых и несовместимых по группе крови трансплантаций почки, можно пренебречь.

В таблице 29 представлены результаты лабораторного исследования реципиентов до проведения трансплантации.

Таблица 29 – Лабораторные показатели реципиентов перед проведением трансплантации почки после проведения псевдорандомизации

Характеристика	Исследуемая группа	Группа I	p
Креатинин (мкмоль/л)	636 (485; 763)	567 (453; 677,2)	0,022
Гемоглобин (г/л)	116 (103; 127,5)	102 (92; 110)	<0,001
Эритроциты ($\times 10^{12}/л$)	3,9 (3,4; 4,2)	3,5 (3,2; 3,8)	<0,001
Тромбоциты ($\times 10^9/л$)	188 (159,5; 231,5)	221,5 (179; 276,8)	0,002
Лейкоциты ($\times 10^9/л$)	6,9 (5,3; 8)	9,2 (7; 11,6)	<0,001
Лимфоциты ($\times 10^9/л$)	1,5 (1,2; 1,9)	1,17 (0,79; 1,88)	0,034

До проведения трансплантации исследуемая группа характеризовалась несколько большей концентрацией креатинина по сравнению с группами 1 и 2, в когорте после псевдорандомизации установлен статистически значимо более высокий уровень креатинина в исследуемой группе по сравнению с группой 1 ($p=0,022$) (рисунок 13).

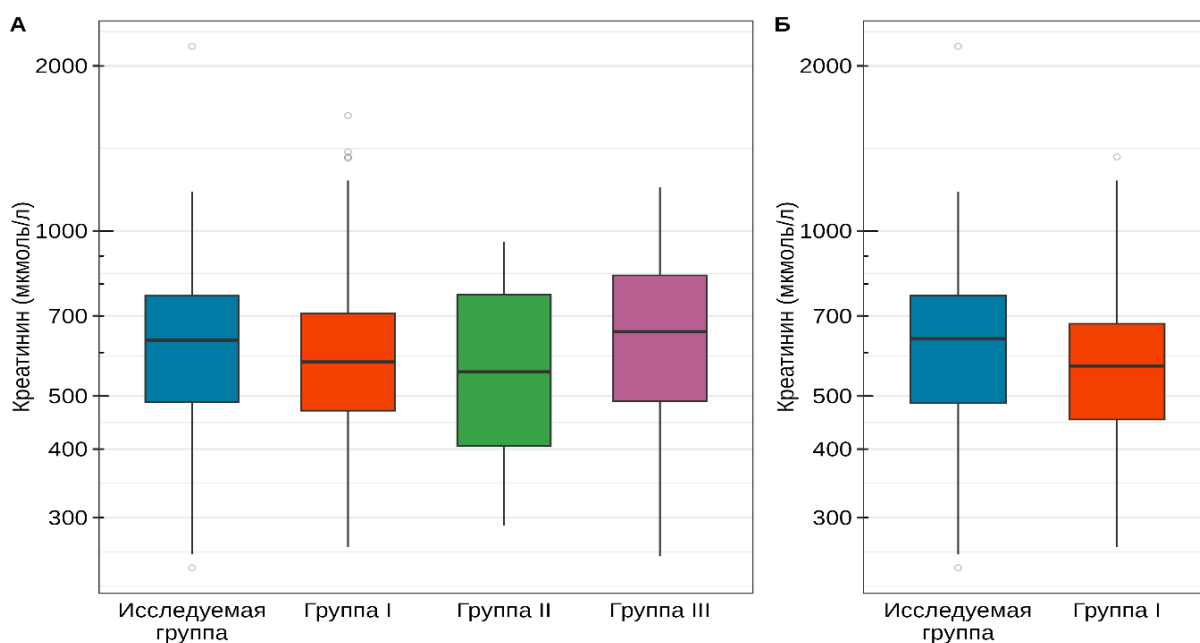


Рисунок 13 – Концентрация креатинина в исследуемых группах до проведения псевдорандомизации (А) и после нее (Б)

Уровень гемоглобина до трансплантации был статистически значимо выше среди пациентов исследуемой группы, при этом различия с группой I так же сохранились и после проведения псевдорандомизации ($p<0,001$) (рисунок 14).

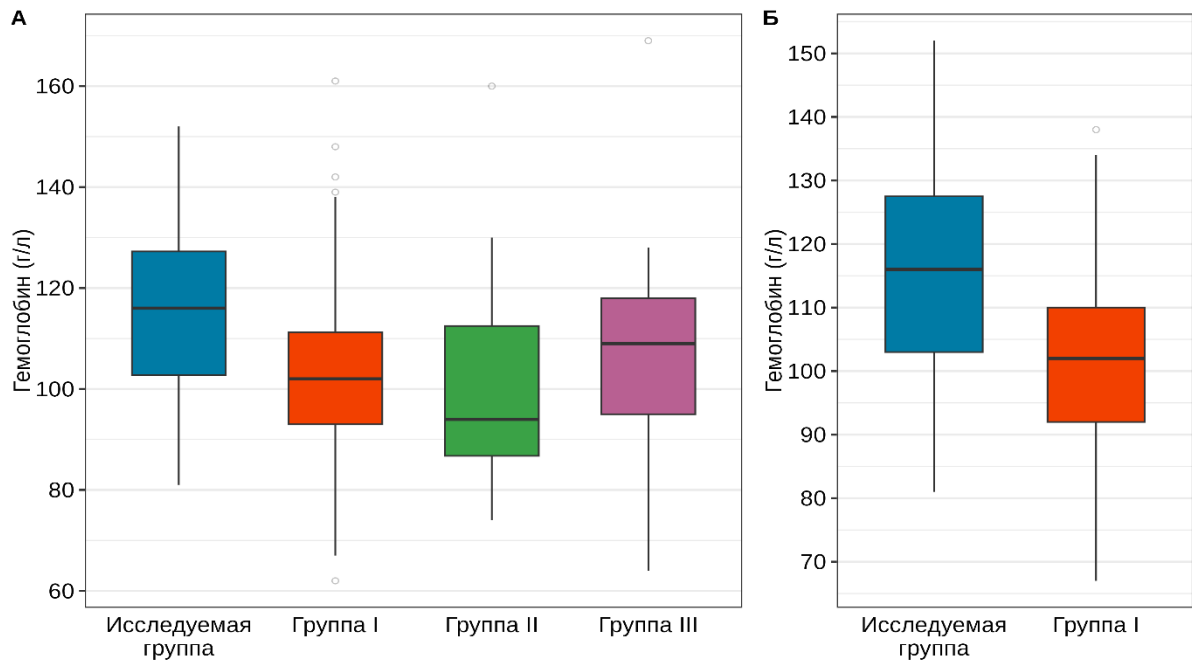


Рисунок 14 - Концентрация гемоглобина в исследуемых группах до проведения псевдорандомизации (А) и после нее (Б)

Уровень эритроцитов в периферической крови был статистически значимо выше среди пациентов исследуемой группы по сравнению с группой I как до ($p=0,002$), так и после псевдорандомизации ($p<0,001$) (рисунок 15).

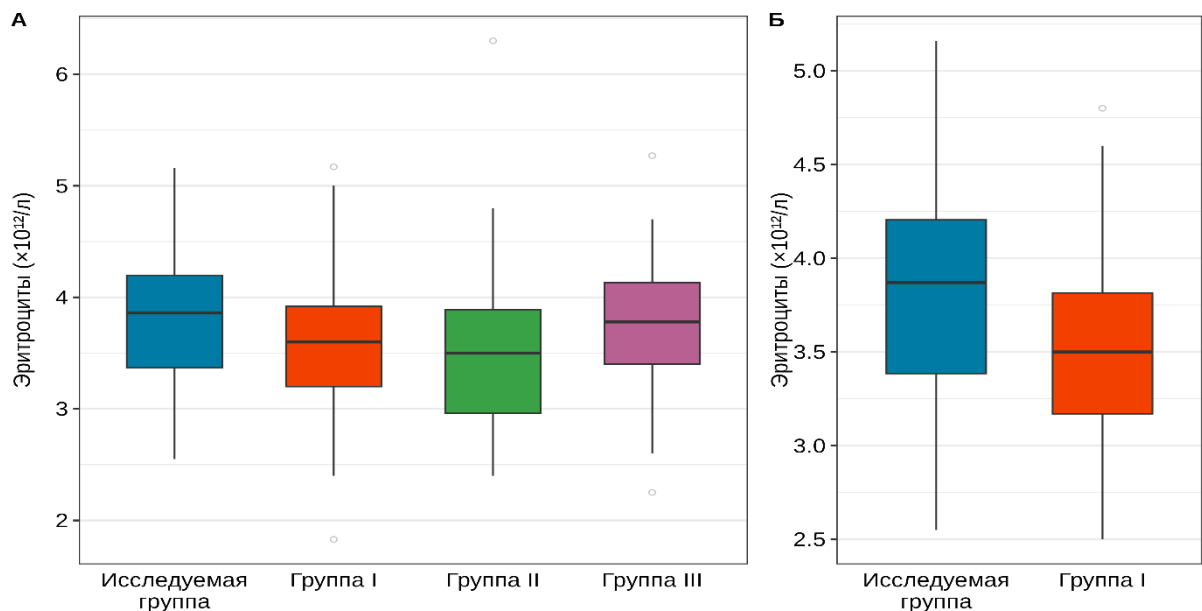


Рисунок 15 – Уровень эритроцитов в исследуемых группах до проведения псевдорандомизации (А) и после нее (Б)

В отличие от гемоглобина и эритроцитов уровень тромбоцитов в исследуемой группе был статистически значимо ниже по сравнению с

группой I ($p=0,023$), различия между группами после проведения псевдорандомизации также остались статистически значимыми ($p=0,002$) (рисунок 16).

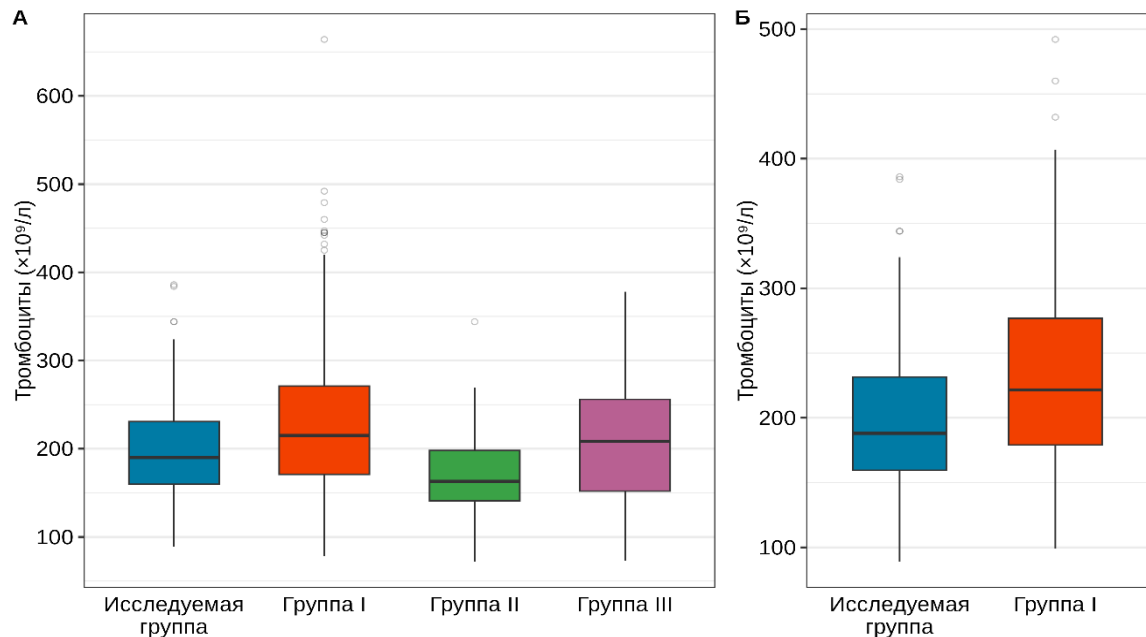


Рисунок 16 – Уровень тромбоцитов в исследуемых группах до проведения псевдорандомизации (А) и после нее (Б)

Уровень лейкоцитов в периферической крови был и статистически значимо выше у пациентов I группы по сравнению с исследуемой группой до ($p<0,001$) и после ($p<0,001$) псевдорандомизации (рисунок 17).

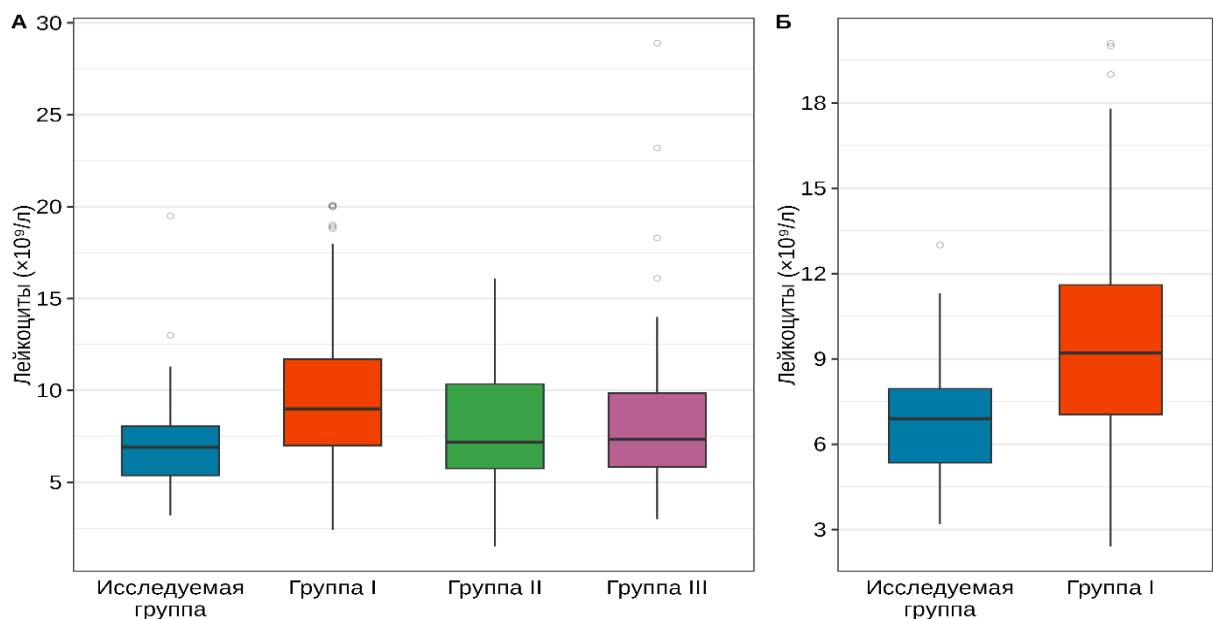


Рисунок 17 – Уровень лейкоцитов в исследуемых группах до проведения псевдорандомизации (А) и после нее (Б)

Уровень лимфоцитов до трансплантации являлся наиболее важным гематологическим параметром, по которому в дальнейшем будет проводиться оценка эффективности индукционной иммуносупрессии. Статистически значимых отличий между группами в отношении данного показателя ни до, ни после псевдорандомизации установлено не было ($p=0,298$, рисунок 18).

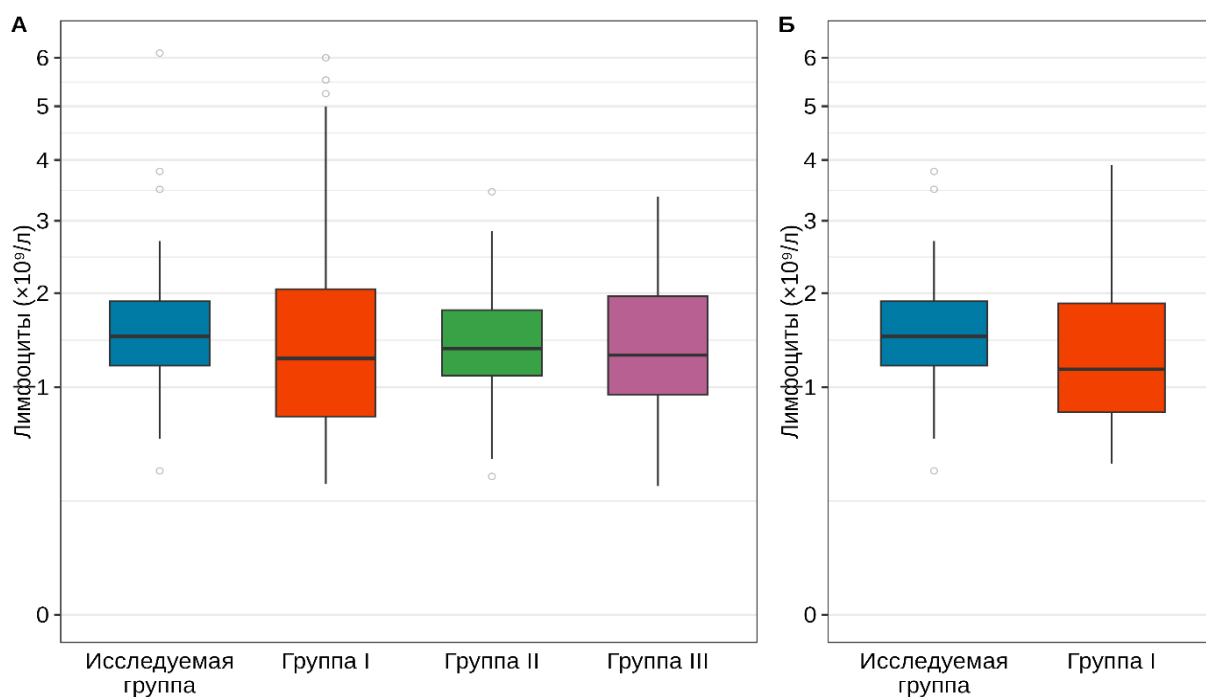


Рисунок 18 – Уровень лимфоцитов в исследуемых группах до проведения псевдорандомизации (А) и после нее (Б)

В таблице 30 представлена характеристика проведенных оперативных вмешательств. После проведения псевдорандомизации различия в долях повторных трансплантаций и частоте сосудистых реконструкций, длительности холодовой ишемии между исследуемой группой и группой сравнения I были нивелированы. Если при анализе генеральных совокупностей длительность операции в исследуемой группе была статистически значимо больше по сравнению с другими группами, после псевдорандомизации эти различия удалось несколько скомпенсировать, но тем не менее сохранялась разница между исследуемой группой и группой I в отношении данного показателя ($p=0,023$).

Таблица 30 – Хирургические показатели после псевдорандомизации

Характеристика		Исследуемая группа	Группа I	p
Повторная трансплантация		5/79 (6,3%)	9/121 (7,4%)	>0,999
Трансплантации в анамнезе	1	5/79 (6,3%)	7/121 (5,8%)	>0,999
	2	–	1/121 (0,8%)	
	3	–	1/121 (0,8%)	
Сторона трансплантации	справа	65/79 (82,3%)	–	>0,999
	слева	14/79 (17,7%)	–	
Длительность операции (мин.)		215 (185; 250)	200 (160; 230)	0,023
Длительность холодовой ишемии (мин.)		283 (95,5; 554,5)	130 (68; 630)	0,255
Сосудистая реконструкция		11/79 (13,9%)	18/121 (14,9%)	>0,999

Таким образом, после проведения псевдорандомизации, основные диспропорции в исходных показателях, между исследуемой группой и группой сравнения были нивелированы. Сравнения результатов исследования в группах, получившихся после псевдорандомизации, в дополнение с результатами, полученными при сравнении групп генеральной совокупности, а также в отношении результатов генеральной совокупности в подгруппах реципиентов, получивших почки от прижизненных и от посмертных доноров, позволяют делать надежные выводы в отношении исследуемых параметров. Анализ результатов показателей, предусмотренных дизайном исследования, представлены в следующих главах.

ГЛАВА 5. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФУНКЦИИ ПЕРЕСАЖЕННОЙ ПОЧКИ В РАННИЕ СРОКИ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ У РЕЦИПИЕНТОВ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМОВ ИНДУКЦИИ ИММУНОСУПРЕССИИ

Первичная функция пересаженной почки — это оптимальное течение раннего посттрансплантационного периода, в свою очередь, по данным литературных источников, отсроченная функция почечного трансплантата наблюдается от 11% до 30% и ассоциируется как с увеличением количества ранних послеоперационных осложнений, так и с худшими отдаленными результатами выживаемости почечных трансплантатов [Шабунин А.В., 2022]. Ряд отечественных авторов считает, что отсроченная функция почечного трансплантата встречается у 23-38 процентов реципиентов почки, полученной от посмертного донора, и ассоциирована с 40% риском его потери [Кузьмин Д.О., 2022]. Факторы риска развития отсроченной функции почечного трансплантата разделяют на донорские, периоперационные и определяемые состоянием реципиента. К первым относятся: тип донора (прижизненный, стандартный посмертный или донор с расширенными критериями), возраст донора, индекс массы тела. Также значимыми факторами для посмертных доноров являются степень вазопрессорной поддержки, длительность нахождения в реанимации и максимальные значения креатинина. К периоперационным предикторам ранней дисфункции почечного трансплантата относят пролонгированные сроки статической холодной консервации, длительность первичной и вторичной тепловой ишемии, высокие уровни CNIs у реципиента. В свою очередь к факторам риска со стороны реципиента принято относить: повышенный ИМТ, мужской пол, длительность ЗПТ к моменту трансплантации, отсутствие остаточного диуреза, предшествующую сенсibilизацию к антигенам главного комплекса гистосовместимости,

наличие трансплантаций в анамнезе, сахарный диабет и кардиоваскулярную патологию [Шабунин А.В., 2022].

Отсроченная функция почечного трансплантата возникает из-за сложного патофизиологического процесса, связанного с ишемией органа на этапе его консервации, а также его последующим дополнительным повреждением, обусловленным действием неспецифического иммунитета при реперфузии [De Vries D.K., 2011]. Ишемически-реперфузионное повреждение инициируется ишемией и дополнительно усугубляется при возобновлении кровотока. Воспалительная реакция, стимуляция клеточной адгезии и активация лейкоцитов являются ключевыми патологическими механизмами, которые приводят к значимому снижению функционального резерва органов или даже его первичной потере [Hashemi P., 2022]. После возобновления кровотока активированные клетки становятся источником свободных радикалов и ферментов лизиса [Schofield Z.V., 2013, Cahilog Z., 2020], а активация молекул адгезии способствует выходу гранулоцитов в интерстициальное пространство трансплантата, его лейкоцитарной инфильтрации. Все это усиливает реперфузионное повреждение донорской почки в организме реципиента [Nakamura K., 2019].

Адгезия лейкоцитов к эндотелию приводит к образованию крупных лейкоцитарных конгломератов, которые перекрывают сосудистый просвет и замедляют венозный отток. Это обуславливает сложности в восстановлении микроциркуляции при тяжелой ишемии [Иванов К.П., 1992]. Клетки иммунной системы блокируют микроциркуляторное русло, затрудняя реперфузию, что приводит к дополнительному повреждению тканей [Tejchman K., 2021]. Имунокомпетентные клетки, секретируя провоспалительные цитокины, усиливают реакцию специфического иммунитета [Qi H., 2017], а миграция нейтрофилов вызывает потерю целостности эндотелия и снижает регуляцию молекул адгезии [Mittal M., 2017, Urisono Y., 2018, Кузьмин Д.О., 2022].

Таким образом, ишемически-реперфузионные повреждения замедляют репаративные процессы, усиливают реакцию специфического иммунитета, повышая риски развития острого отторжения, способствуют увеличению продолжительности пребывания пациента в стационаре и стоимость его лечения, уменьшают выживаемость пациентов и трансплантатов [Tennankore K.K., 2016, Nakamura K., 2019].

В свою очередь критерии ранней дисфункции в отношении почечного трансплантата остаются во многом дискуссионными. Так, одни авторы предлагают рассматривать отсроченную функцию почечного трансплантата, исходя из критериев острого повреждения почек, другие предлагают в качестве критерия использовать потребность в заместительной почечной терапии в первые 7 дней после трансплантации [Шабунин А.В., 2022]. Тем не менее даже такой, казалось бы, понятный критерий как необходимость в заместительной почечной терапии, оказывается недостаточно надежным, в связи с различиями в определении показаний к проведению диализа у реципиентов почечного трансплантата в раннем послеоперационном периоде. В реальной клинической практике могут встречаться два диаметрально противоположных подхода: одни трансплантационные центры проводят сеансы диализа у реципиентов почечного трансплантата только в случае крайне выраженных метаболических нарушений, а в других они проводятся планово, до тех пор, пока у пациента не начинает снижаться показатель креатинина крови. В связи с этим и с целью получения достоверных результатов в определении функции почки в ранних сроках после трансплантации нами было принято решение использовать одновременно два параметра характеризующих функциональное состояние почечного трансплантата.

С учетом изложенного выше и тем, что в реализации реперфузионного повреждения одну из ведущих ролей играет неспецифический иммунитет, от степени активизации которого зависит выраженность специфической иммунологической реакции на аллогены, в

исследовании было принято решение оценить влияние различных режимов индукционной иммуносупрессии на частоту и выраженность ранних дисфункций почечного трансплантата и на функциональное состояние почек в сроках до 6 месяцев после их пересадки.

5.1 Сравнительный анализ динамики концентрации креатинина в крови в группах реципиентов, получивших различные варианты индукции иммуносупрессии

В таблице 31 и на рисунке 19 представлена концентрация креатинина после проведения трансплантации в исследуемой группе и трех группах сравнения. В результате были выявлены достоверные различия между группами в отношении динамики концентрации креатинина ($p=0,033$). Во всех группах отмечено статистически значимое снижение концентрации креатинина в течение периода наблюдения ($p<0,001$), данная закономерность вполне обоснована и определяется эффективным восстановлением почечной функции аллотрансплантата. Тем не менее, достоверных различий между группами в отношении уровня креатинина на 1 и 2 сутки после трансплантации ($p=0,491$ и $0,419$, соответственно) нами установлено не было, а начиная с 3-х суток после трансплантации была отмечена статистически значимая ассоциация уровня креатинина с протоколом индукционной иммуносупрессии, у пациентов исследуемой группы уровень креатинина по сравнению с группой 1 был ниже, но при проведении попарных сравнений была отмечена только тенденция к наличию различий на 4, 5 и 7 сутки ($p=0,06$, $0,064$ и $0,097$, соответственно), а различия между другими группами были статистически не значимыми.

Таблица 31 - Динамика концентрации креатинина (мкмоль/л) после проведения трансплантации в группах пациентов

Время	Исследуемая группа	Группа I	Группа II	Группа III	p
1 сутки	440 (323,8; 612)	471,5 (309,5; 637,5)	428 (315; 563)	409 (253; 667)	0,491
2 сутки	374 (222; 547)	395 (200,2; 647,8)	485,5 (200,5; 615,2)	294 (162,5; 673,5)	0,419
3 сутки	271 (162; 437)	339 (173; 645)	351 (180; 621)	355,5 (135,2; 753,8)	0,003
4 сутки	223,5 (133; 407)	279,5 (142; 621,2)	343,5 (138,5; 483,5)	232 (131,8; 530,2)	<0,001
5 сутки	199 (125; 325)	238 (131; 521)	176 (99; 531)	222 (126,8; 769,8)	<0,001
7 сутки	171 (116; 262)	182 (117; 404,2)	170 (114; 424)	178 (118; 635,2)	<0,001
14 сутки	145 (113; 187)	150 (115; 220)	170 (106; 296)	158 (111,5; 440,8)	0,03
1 месяц	130 (110,5; 154)	138 (104; 187)	135,5 (107,5; 222)	134,5 (110,2; 174,2)	<0,001
3 месяца	121 (108,5; 140,5)	134 (107; 166,5)	118,5 (103; 171)	131,5 (108,2; 185,5)	<0,001
6 месяцев	119,6 (102,5; 133,8)	133 (112; 161,8)	118 (99; 154)	138 (104,8; 156,5)	<0,001

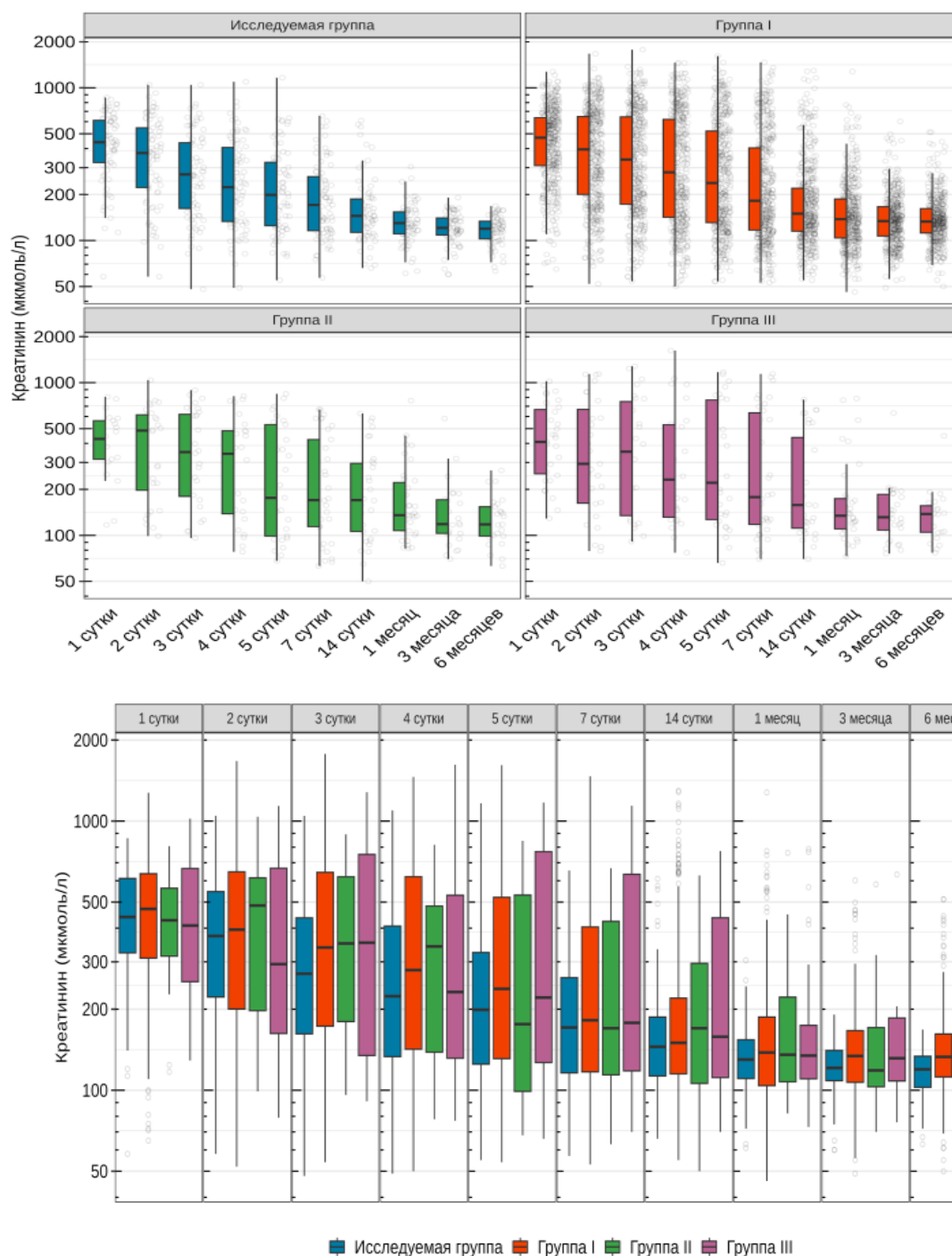


Рисунок 19 - Динамика концентрации (мкмоль/л) креатинина после проведения трансплантации в группах пациентов

При проведении сравнительного анализа динамики креатинина в исследуемой группе и группе I в зависимости от вида донора (таблица 32, рисунок 20), была выявлена статистически значимая ассоциация изменений уровня креатинина в течение периода наблюдения с протоколом индукционной

иммуносупрессии как в случае прижизненного, так и в случае посмертного донора ($p < 0,001$).

В случае прижизненного донора на сроке до 1 месяца в исследуемой группе отмечалась тенденция к более высоким уровням креатинина, однако выявленные различия не носили достоверного характера, а через 6 месяцев пациенты исследуемой группы характеризовались статистически значимо меньшим уровнем креатинина по сравнению с пациентами группы I ($p = 0,011$).

Таблица 32 – Динамика концентрации креатинина (мкмоль/л) после проведения трансплантации в группах пациентов в зависимости от вида донора

Время	Исследуемая группа	Группа I	p
Прижизненный донор			
1 сутки	345 (212,8; 447,2)	294,5 (190; 403,8)	0,18
2 сутки	237,5 (149; 384,2)	172 (130,8; 302)	0,058
3 сутки	197 (127,8; 323)	164,5 (102,8; 233)	0,06
4 сутки	165,5 (115; 264,5)	139 (95,5; 207)	0,073
5 сутки	152 (110,2; 238,8)	124 (91; 183,8)	0,052
7 сутки	136 (105,5; 214,8)	118 (91; 155,5)	0,056
14 сутки	130,5 (105,2; 163,2)	118 (92; 148)	0,053
1 месяц	128 (106,5; 157,5)	116 (90; 145)	0,637
3 месяца	119 (108,5; 140,5)	128 (102; 146,5)	0,242
6 месяцев	119,6 (101,8; 135,2)	129 (110; 147)	0,011
Посмертный донор			
1 сутки	567 (437,2; 700)	561 (390,8; 707,2)	0,832
2 сутки	490 (356; 623)	532,5 (288; 701,2)	0,243
3 сутки	396 (265,2; 564)	477 (224,5; 741,5)	0,001
4 сутки	298 (179,8; 479,2)	426 (198,5; 716,5)	<0,001
5 сутки	264 (156; 374)	356 (167; 668)	<0,001
7 сутки	182 (139; 283)	267 (148; 547)	<0,001
14 сутки	145 (126; 170)	179,5 (127; 280,2)	<0,001
1 месяц	131 (116,8; 152,2)	148 (111; 204)	<0,001
3 месяца	121,5 (110,5; 137,5)	137 (110,8; 175)	<0,001
6 месяцев	120 (103,5; 133,2)	135 (112; 170)	<0,001

В случае посмертного донора на 1 и 2 сутки не установлено статистически значимых отличий между исследуемой группой и группой I в

отношении уровня креатинина ($p=0,832$ и $0,243$, соответственно), начиная с 3 суток на протяжении всего периода наблюдения пациенты исследуемой группы характеризовались статистически значимо меньшим уровнем креатинина по сравнению с пациентами группы I, которым была проведена трансплантация от посмертного донора.

Полученные данные в виде значительной и значимой разницы уровней креатинина в пользу исследуемой группы в отношении пациентов после трансплантации почки, полученной от посмертных доноров, хорошо подтверждают гипотезу о более эффективной профилактике ишемически-реперфузионного повреждения при применении индукционной иммуносупрессии, основанной на комбинации лимфоцитистощающих антител с антагонистом рецептора IL-2R α .

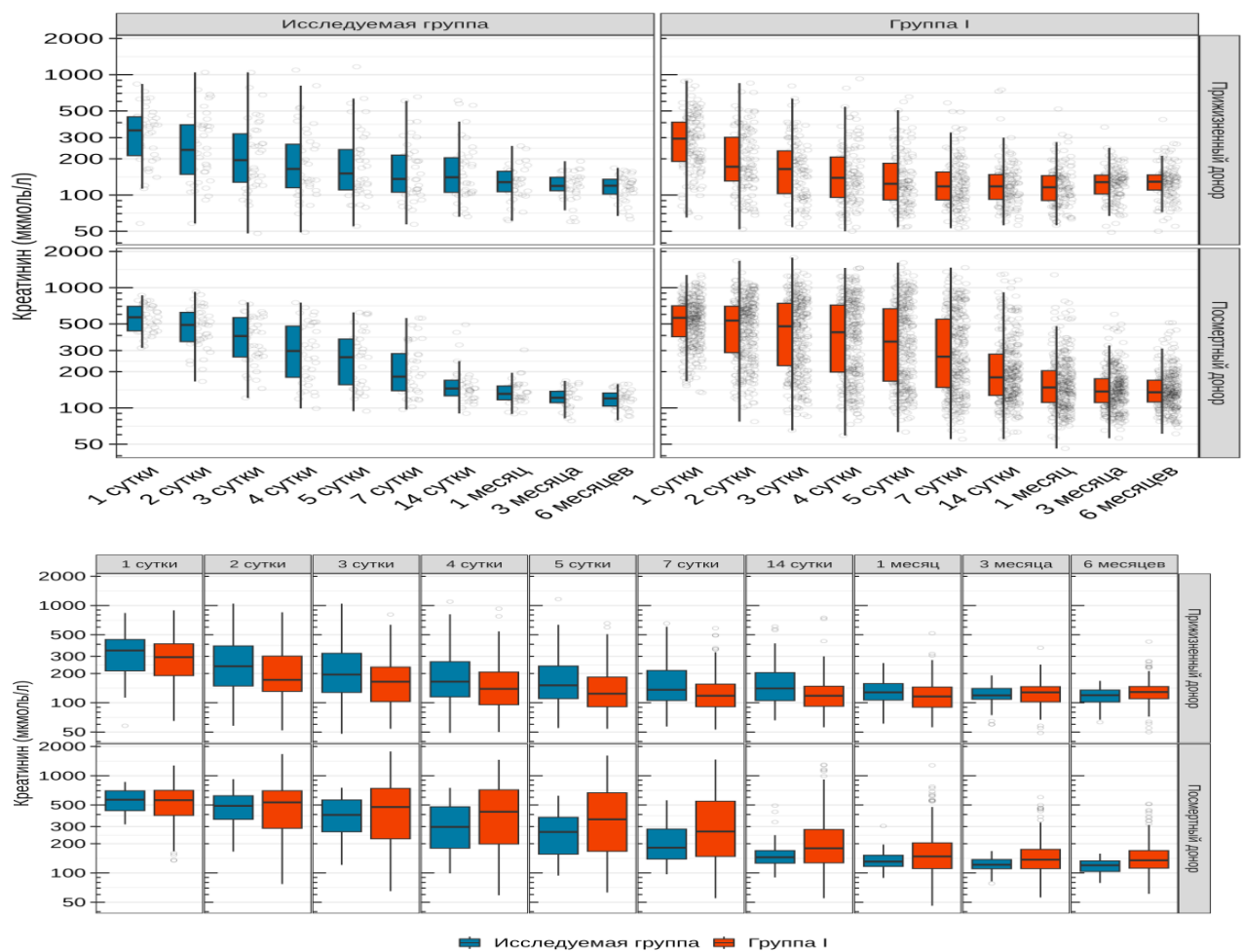


Рисунок 20 – Динамика концентрации (мкмоль/л) креатинина после проведения трансплантации в группах пациентов в зависимости от вида донора

При проведении сравнительного анализа концентрации креатинина после устранения дисбаланса базовых характеристик пациентов методом псевдорандомизации (таблица 33, рисунок 21) нами была установлена достоверная разница между пациентами исследуемой группы и группы I в отношении динамики данного показателя ($p < 0,001$). При проведении сравнений между двумя группами на протяжении периода наблюдения, было выявлено, что пациенты исследуемой группы характеризовались статистически значимо меньшим уровнем креатинина через 1, 3 и 6 месяцев (0,048, 0,005 и $< 0,001$, соответственно), на ранних этапах после проведения трансплантации статистически значимых отличий между группами установлено не было.

Таблица 33 – Динамика концентрации креатинина (мкмоль/л) после проведения трансплантации в группах после проведения псевдорандомизации

Время	Исследуемая группа	Группа I	p
1 сутки	444 (326; 615)	365 (232; 547)	0,083
2 сутки	375 (226,5; 547)	302 (167; 501)	0,232
3 сутки	273 (162; 437)	253 (159; 477)	0,959
4 сутки	225 (134; 412)	211 (130,8; 464,5)	0,437
5 сутки	201 (125,5; 329)	194 (121; 401)	0,238
7 сутки	175,5 (117,5; 265,5)	150 (104; 290)	0,275
14 сутки	145 (116,8; 187,2)	143,5 (110; 185,8)	0,709
1 месяц	130 (111; 154,5)	132 (102; 166)	0,048
3 месяца	121 (109,2; 140,8)	134 (105; 154)	0,005
6 месяцев	120 (104; 134)	133,5 (110,5; 157,8)	<0,001

Таким образом по результатам анализа динамики концентрации креатинина было установлено, что в исследуемой группе при различных вариантах сравнения (сравнение четырех групп генеральной совокупности, сравнение результатов трансплантации почки в зависимости от типа донора в исследуемой и группе сравнения I, сравнение результатов в группах после

проведения псевдорандомизации) были получены более низкие показатели креатинина. При этом различия были достоверны в пользу исследуемой группы при анализе результатов трансплантации почки, полученной от посмертного донора, уже начиная с четверых суток после пересадки. При трансплантации почки, полученной от прижизненного донора, уровень креатинина был достоверно ниже только в отношении наблюдений, проведенных через шесть месяцев после операции.

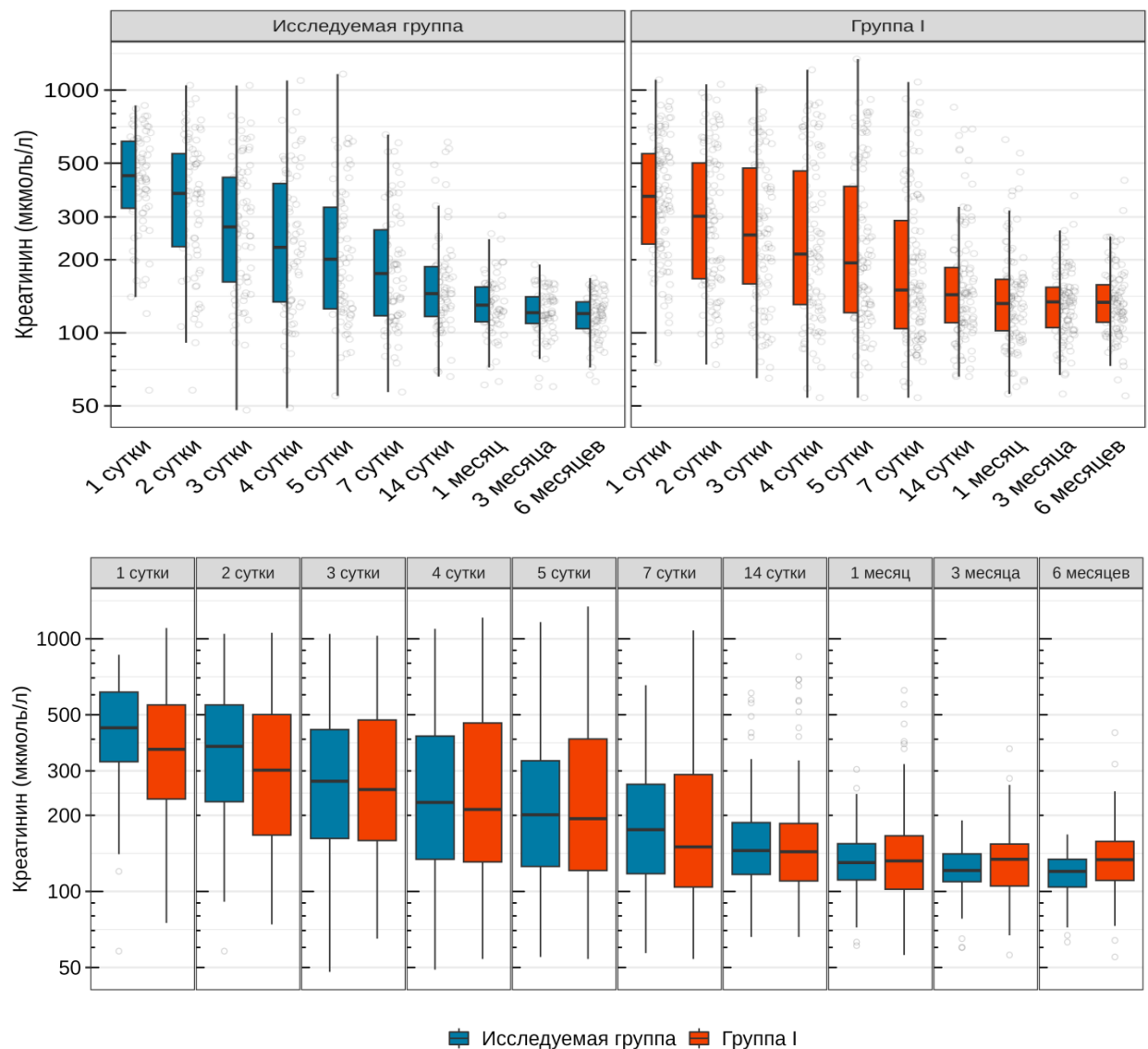


Рисунок 21 - Динамика концентрации (мкмоль/л) креатинина после проведения трансплантации в группах пациентов после проведения псевдорандомизации

5.2 Сравнительный анализ динамики концентрации мочевины в крови

В таблице 34 и на рисунке 22 представлены результаты сравнительного анализа концентрации мочевины через 1, 3 и 6 месяцев после трансплантации. Статистически значимых отличий между группами в отношении динамики мочевины на протяжении периода наблюдения выявлено не было ($p=0,145$). Как в исследуемой группе ($p=0,002$), так и в группах I ($p<0,001$), II ($p<0,001$) и III ($p=0,015$) было отмечено статистически значимое снижение концентрации мочевины к 6 месяцу наблюдения. Статистически значимых отличий между группами через 1 месяц после трансплантации установлено не было ($p=0,103$). Через 3 месяца пациенты исследуемой группы характеризовались меньшим уровнем мочевины по сравнению с группой I ($p<0,001$), группой II ($p<0,001$) и группой III ($p=0,062$), статистически значимых отличий при попарных сравнениях других групп через 3 месяца установлено не было. Через 6 месяцев после трансплантации пациенты исследуемой группы имели статистически значимо меньшую концентрацию мочевины по сравнению с группой I и группой II ($p<0,001$), различия данного показателя по сравнению с группой III не были статистически значимыми ($p=0,152$), статистически значимых отличий при попарных сравнениях других групп через 6 месяцев выявлено не было.

Таблица 34 – Динамика концентрации мочевины (ммоль/л) после проведения трансплантации в группах пациентов

Время	Исследуемая группа	Группа I	Группа II	Группа III	p
1 месяц	8,8 (7; 10,9)	11 (8,5; 15,2)	14,5 (11,4; 20,8)	11,1 (8,5; 16,5)	0,103
3 месяца	7,9 (6,3; 9,9)	10,3 (8,3; 14)	12,9 (9,6; 16,3)	10,1 (7,7; 13,5)	<0,001
6 месяцев	8 (6,2; 9,4)	10 (7,9; 13,2)	11,5 (9,5; 13,7)	9,2 (7,7; 11,1)	<0,001

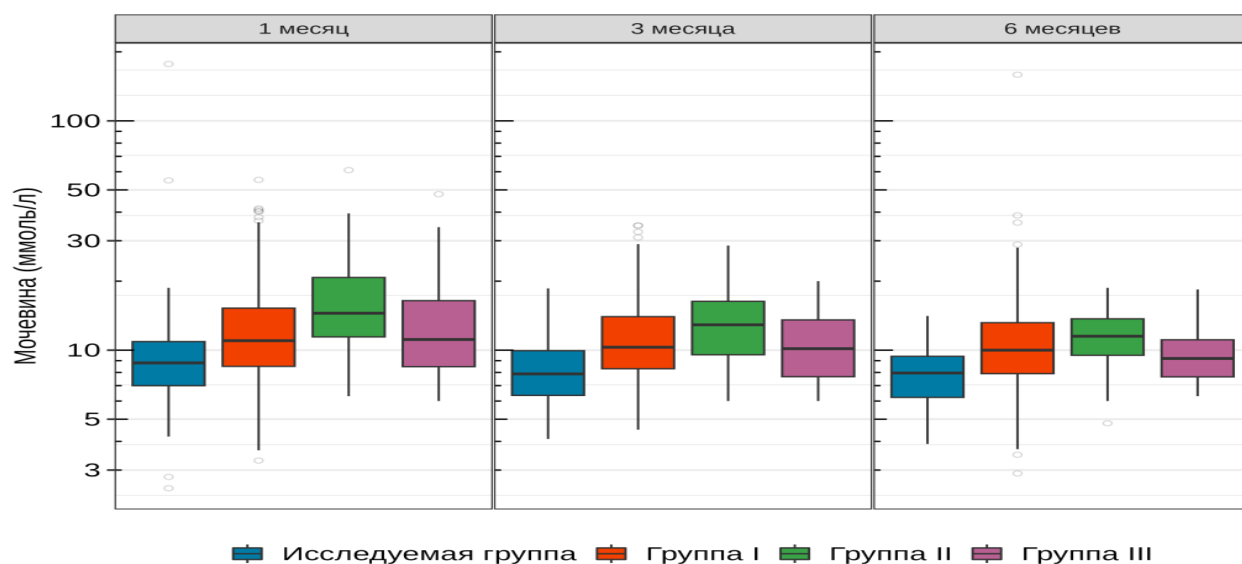


Рисунок 22 – Динамика концентрации мочевины (ммоль/л) после проведения трансплантации в группах пациентов

Различия в отношении динамики уровня мочевины между исследуемой группой и группой I не были статистически значимыми как при использовании трансплантата от прижизненного донора ($p=0,62$), так и при использовании трансплантата от посмертного донора ($p=0,383$) (таблица 35, рисунок 23).

Таблица 35 – Динамика концентрации мочевины (ммоль/л) после проведения трансплантации в группах пациентов в зависимости от вида донора

Время	Исследуемая группа	Группа I	p
Прижизненный донор			
1 месяц	8 (7; 10,6)	8,7 (7; 11,6)	0,064
3 месяца	7,5 (6,3; 9,8)	8,6 (7; 10,1)	0,38
6 месяцев	7,1 (6,2; 9,9)	8,2 (6,9; 10,4)	0,029
Посмертный донор			
1 месяц	9,3 (7,2; 11,2)	12,1 (9,2; 17,2)	0,762
3 месяца	8,6 (7; 10,1)	11,6 (9,1; 15)	<0,001
6 месяцев	8,1 (6,7; 8,8)	10,8 (8,8; 14)	<0,001

Статистически значимого изменения уровня мочевины в течение периода наблюдения при использовании трансплантата от посмертного донора не было установлено как среди пациентов исследуемой группы ($p=0,11$), так и среди пациентов группы I ($p=0,338$), в то время как при использовании трансплантата от прижизненного донора в обеих группах отмечено статистически значимое снижение концентрации мочевины к 6 месяцу ($p=0,021$ и $<0,001$, соответственно). При использовании трансплантата от прижизненного донора через 1 и 3 месяца после трансплантации между группами не было выявлено статистически значимых отличий при оценке концентрации мочевины (таблица 35), через 6 месяцев после трансплантации для пациентов исследуемой группы был характерен статистически меньший уровень мочевины по сравнению с пациентами группы I ($p=0,029$). При использовании трансплантата от посмертного донора различия между группами через 1 месяц после трансплантации не были статистически значимыми ($p=0,762$), через 3 и 6 месяцев среди пациентов исследуемой группы отмечена статистически значимо меньшая концентрация мочевины ($p<0,001$).

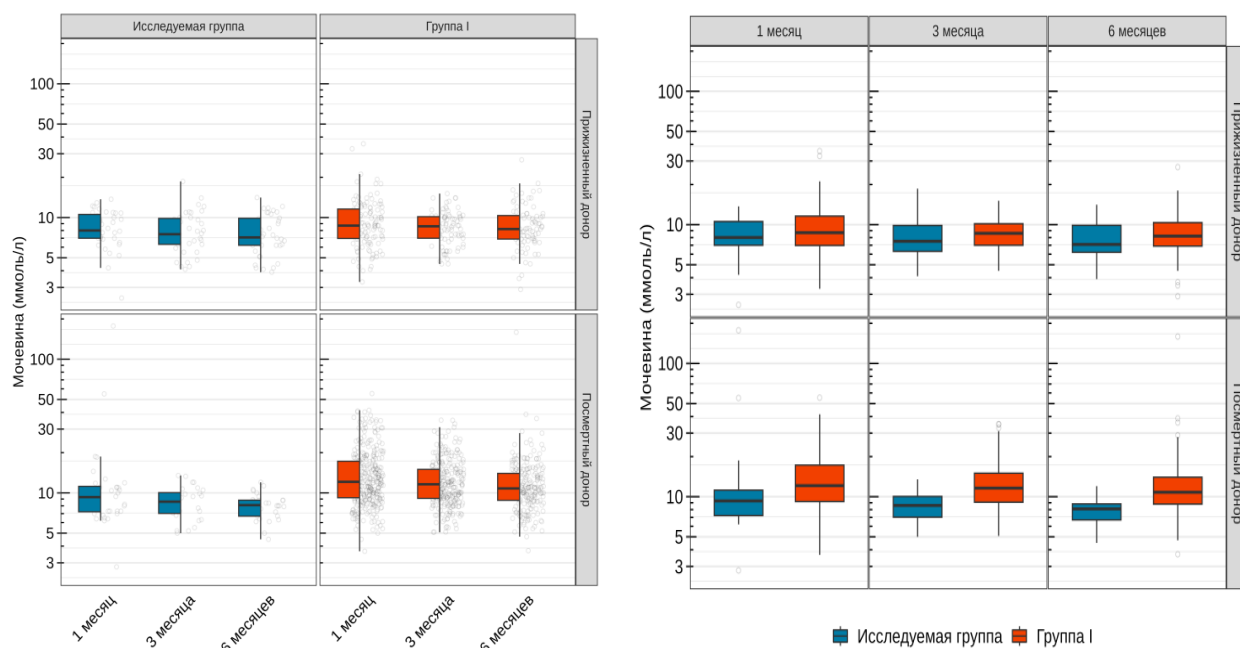


Рисунок 23 – Динамика концентрации мочевины (ммоль/л) после проведения трансплантации в группах пациентов в зависимости от вида донора

В когорте пациентов после проведения псевдорандомизации (таблица 36, рисунок 24) не отмечено статистически значимых отличий между группами в отношении динамики уровня мочевины ($p=0,264$), однако, в исследуемой группе было отмечено статистически значимое снижение концентрации в течение периода наблюдения ($p=0,003$), среди пациентов группы I статистически значимых изменений выявлено не было ($p=0,328$).

Таблица 36 – Динамика концентрации мочевины (ммоль/л) после проведения трансплантации в группах после проведения псевдорандомизации

Время	Исследуемая группа	Группа I	p
После проведения псевдорандомизации			
1 месяц	8,9 (7; 10,9)	10,4 (8; 13,6)	0,874
3 месяца	7,9 (6,4; 10)	9,9 (8,5; 12,5)	<0,001
6 месяцев	8 (6,3; 9,4)	10 (7,8; 12,8)	<0,001

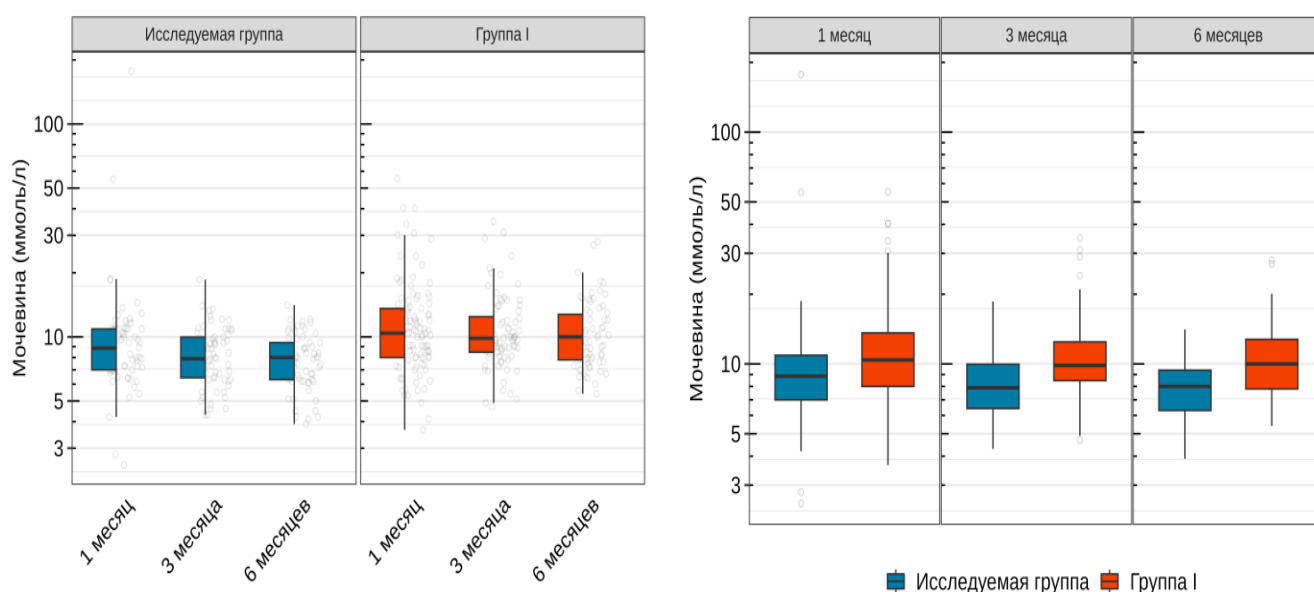


Рисунок 24 – Динамика концентрации мочевины (ммоль/л) после проведения трансплантации в группах пациентов после проведения псевдорандомизации

В результате межгруппового сравнительного анализа не было установлено статистически значимых различий между группами через 1 месяц после трансплантации ($p=0,874$), через 3 и 6 месяцев среди пациентов

исследуемой группы отмечена статистически значимо меньшая концентрация мочевины ($p < 0,001$).

По результатам анализа динамики уровня мочевины сыворотки крови было установлено, что в исследуемой группе, при различных вариантах сравнения (сравнение четырех групп генеральной совокупности, сравнение результатов трансплантации почки в зависимости от вида донора в исследуемой и группе сравнения I, сравнение результатов в группах после проведения псевдорандомизации) были получены достоверно более низкие показатели мочевины. Так же, как и показатели креатинина положительная тенденция в исследуемой группе была более выражена при трансплантации почки, полученной от посмертного донора. В данной когорте различия становились достоверными уже на сроке от трех месяцев после операции, в то время как при пересадке почки, полученной от прижизненного донора, достоверность различий в пользу исследуемой группы, была получена только к шестому месяцу наблюдений.

5.3 Сравнительный анализ содержания альбумина в сыворотке крови

В таблице 37 и рисунке 25 представлены результаты сравнительного анализа концентрации альбумина через 1, 3 и 6 месяцев после проведения трансплантации.

Таблица 37 – Динамика концентрации альбумина (г/л) после проведения трансплантации в группах пациентов

Время	Исследуемая группа	Группа I	Группа II	Группа III	p
1 месяц	40,5 (38,2; 42)	40 (37; 43)	39 (37; 42)	40 (38; 42,1)	0,175
3 месяца	41 (39,5; 42,1)	41,7 (39,4; 44)	40 (38; 41)	40 (39,4; 42,2)	0,181
6 месяцев	41,1 (40; 42,2)	42,1 (40,5; 44)	41,4 (40; 43,5)	41 (40; 42)	0,068

Была отмечена статистически значимая разница в отношении динамики альбумина между группами ($p < 0,001$), изменения уровня данного показателя были статистически значимыми как среди пациентов исследуемой группы ($p = 0,014$), так и среди трех групп сравнения ($p < 0,001$). Статистически значимых отличий между группами в отношении уровня альбумина после трансплантации установлено не было, однако, через 3 месяца отмечалась тенденция к более высокому содержанию у пациентов группы I ($p = 0,068$).

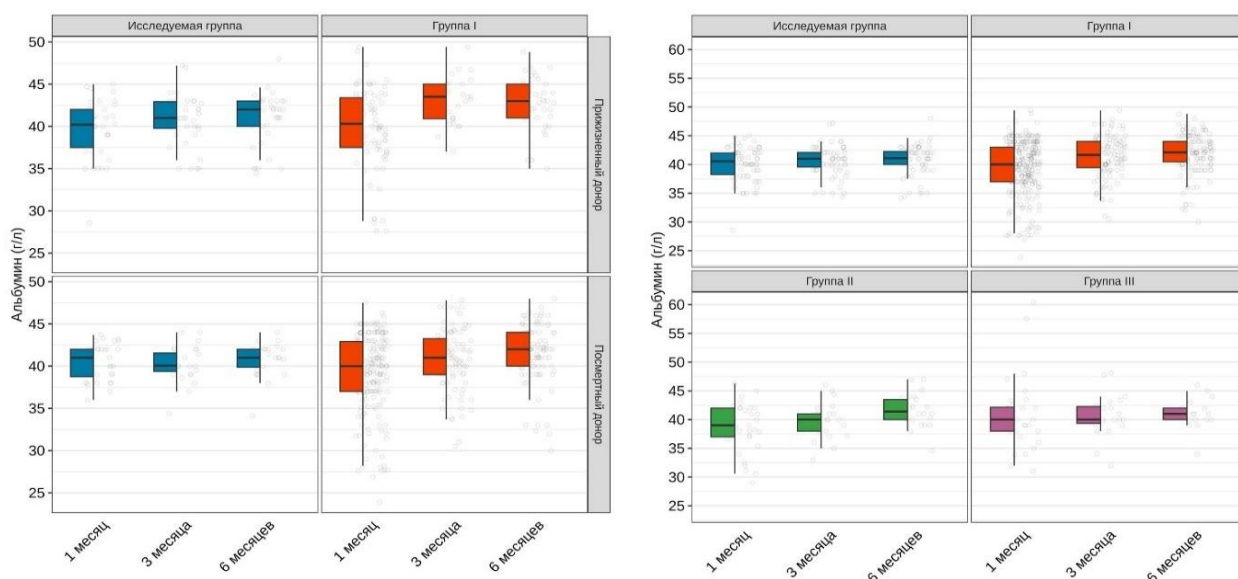


Рисунок 25 – Динамика концентрации альбумина (г/л) после проведения трансплантации в группах пациентов

Среди пациентов, у которых использовался трансплантат от прижизненного донора, отмечена статистически значимая разница в отношении динамики концентрации альбумина ($p < 0,001$): среди пациентов I группы отмечено статистически значимое снижение альбумина в течение периода наблюдения ($p < 0,001$), в то время как в исследуемой группе изменения концентрации альбумина не были статистически значимыми ($p = 0,47$), при проведении междгрупповых сравнений пациенты исследуемой группы характеризовались статистически значимо меньшими концентрациями альбумина через 3 и 6 месяцев после трансплантации (таблица 38, рисунок 26). Среди пациентов, у которых использовался трансплантат от посмертного донора, также были выявлены статистически значимые отличия в отношении динамики

уровня альбумина ($p=0,009$), в обеих группах отмечены статистически значимые изменения уровня альбумина на протяжении периода наблюдения ($p=0,017$ и $<0,001$ в исследуемой группе и группе I, соответственно), пациенты исследуемой группы имели статистически значимо больший уровень альбумина по сравнению с группой I через 1 месяц после трансплантации ($p=0,017$) и несколько более низкий уровень через 6 месяцев ($p=0,074$).

Таблица 38 - Динамика концентрации альбумина (г/л) после проведения трансплантации в группах пациентов в зависимости от вида донора

Время	Исследуемая группа	Группа I	p
Прижизненный донор			
1 месяц	40,2 (37,5; 42)	40,3 (37,5; 43,4)	0,91
3 месяца	41 (39,8; 42,9)	43,5 (40,9; 45)	0,003
6 месяцев	42 (40; 43)	43 (41; 45)	0,014
Посмертный донор			
1 месяц	41 (38,8; 42)	40 (37; 42,9)	0,017
3 месяца	40 (39,4; 41,5)	41 (39; 43,2)	0,342
6 месяцев	41 (39,9; 42)	42 (40; 44)	0,074

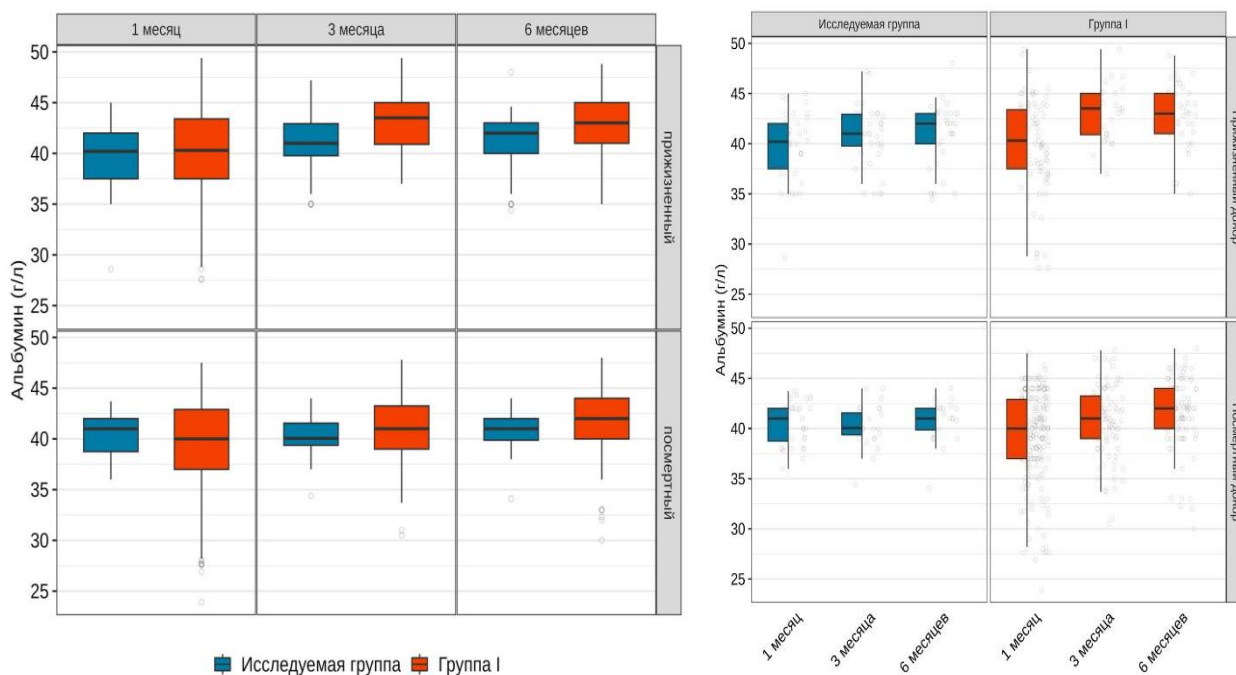


Рисунок 26 – Динамика концентрации альбумина (г/л) после проведения трансплантации в группах пациентов в зависимости от вида донора

В когорте пациентов после проведения псевдорандомизации (таблица 39, рисунок 27), была отмечена статистически значимая разница между группами в отношении динамики уровня альбумина ($p < 0,001$), при этом как в исследуемой группе ($p = 0,004$), так и в группе I ($p < 0,001$) были отмечены статистически значимые изменения концентрации в течение периода наблюдения. Пациенты исследуемой группы характеризовались статистически значимо более высоким уровнем альбумина через 1 месяц после трансплантации ($p = 0,034$), различия между группами через 3 и 6 месяцев не были статистически значимыми ($p = 0,143$ и $0,117$, соответственно).

Таблица 39 – Динамика концентрации альбумина после проведения трансплантации в группах после проведения псевдорандомизации

Время	Исследуемая группа	Группа I	p
1 месяц	40,3 (38; 42)	39,1 (36,8; 42,1)	0,034
3 месяца	41 (39,5; 42,1)	41 (40; 43,6)	0,143
6 месяцев	41,1 (40; 42,3)	42,1 (41; 44,2)	0,117

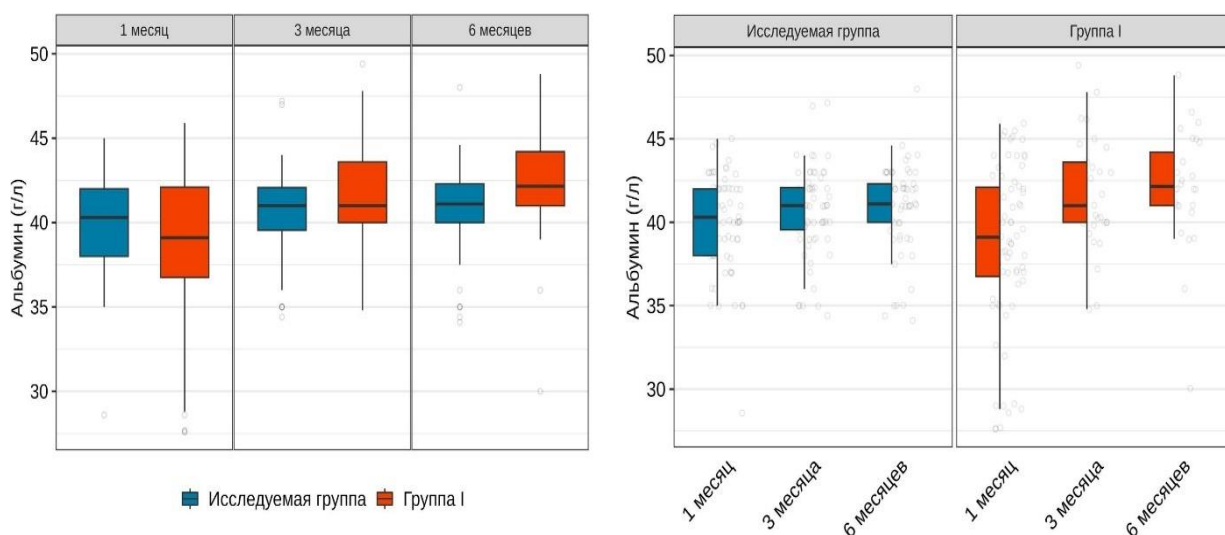


Рисунок 27 – Динамика концентрации альбумина (г/л) после проведения трансплантации в группах пациентов после проведения псевдорандомизации

По результатам анализа динамики уровня альбумина сыворотки крови при различных вариантах сравнения (сравнение четырех групп генеральной совокупности, сравнение результатов трансплантации почки в зависимости от вида донора в исследуемой и группе сравнения I, сравнение результатов в группах после проведения псевдорандомизации) не было получено значимого различия ни в одной из групп. Несмотря на то, что в ряде наблюдений были получены статистические различия в уровне альбумина, наблюдаемые различия не были клинически значимы, а его уровень всегда оставался в пределах референсных значений. В свою очередь, разнонаправленные различия в показателях уровня альбумина в группах пациентов после трансплантации почки не позволяют сделать надежных выводы о клинической значимости выявленных различий.

5.4 Сравнительный анализ потребности в диализе в ранние сроки после трансплантации почки в зависимости от режима индукции иммуносупрессии

В таблице 40 и на рисунке 28 представлены результаты сравнительного анализа потребности в проведении диализа на сроках до седьмого дня после трансплантации. Начиная со 2-х по 4-е и на 6-е сутки нами была отмечена достоверно более низкая потребность в проведении сеансов гемодиализа в исследуемой группе по сравнению с группами I, II и III. На 5-е сутки различия $p < 0,05$ были выявлены только при попарном сравнении исследуемой группы и группы I и III. На 7-е сутки достоверные различия в количестве проведенных сеансов гемодиализа наблюдались только при сравнении исследуемой и III группы.

Таблица 40 – Динамика потребности в диализе после проведения трансплантации в группах пациентов

Время	Исследуемая группа	Группа I	Группа II	Группа III	p
1 сутки	4/80 (5%)	49/500 (9,9%)	3/34 (8,8%)	2/38 (5,3%)	0,551
2 сутки	5/80 (6,25%)	48/500 (9,6%)	6/34 (17,6%)	9/38 (23,7%)	<0,05
3 сутки	3/80 (3,75%)	23/500 (4,6%)	4/34 (11,8%)	5/38 (13,2%)	<0,05
4 сутки	5/80 (6,25%)	72/498 (14,5%)	3/34 (8,8%)	6/38 (15,8%)	<0,05
5 сутки	6/80 (7,5%)	70/497 (14,1%)	3/34 (8,8%)	6/38 (15,8%)	0,386
6 сутки	5/80 (6,25%)	46/496 (9,3%)	4/34 (11,8)	6/38 (15,8%)	<0,05
7 сутки	4/80 (5%)	38/496 (7,7%)	3/34 (8,8)	5/38 (13,2%)	0,062

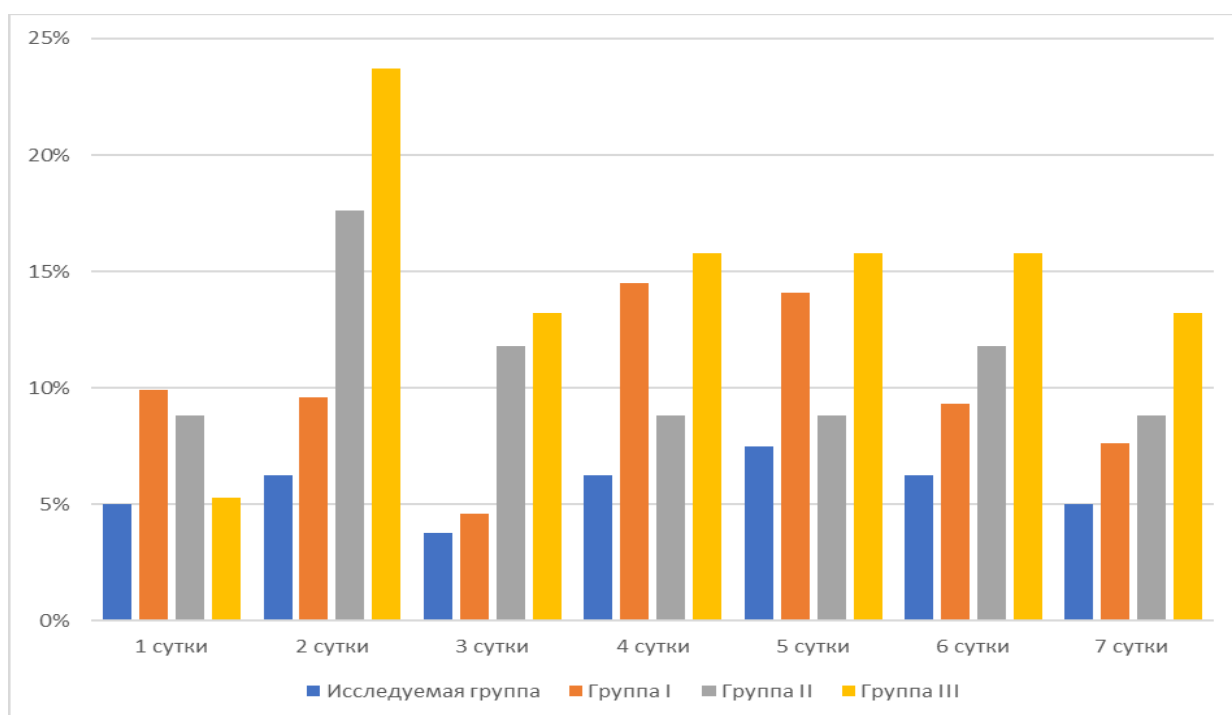


Рисунок 28 – Динамика потребности в диализе после проведения трансплантации в группах пациентов

Также была проанализирована доля пациентов, у которых, сохранялась потребность в заместительной почечной терапии в сроках от 8 до 14-х суток и с 15 до 30-х после проведенной трансплантации почки (таблица 41 и на рисунке 29).

Таблица 41 – Доля пациентов, продолжающих нуждаться в заместительной почечной терапии методом диализа после проведения трансплантации, в группах пациентов

Время	Исследуемая группа	Группа I	Группа II	Группа III	p
8-14 сутки	3/80 (3,75%)	53/496 (10,7%)	5/34 (14,7%)	9/38 (23,6%)	0,013
15-30 сутки	1/80 (1,25%)	31/496 (6,25%)	4/34 (11,8%)	10/38 (26,3%)	0,002

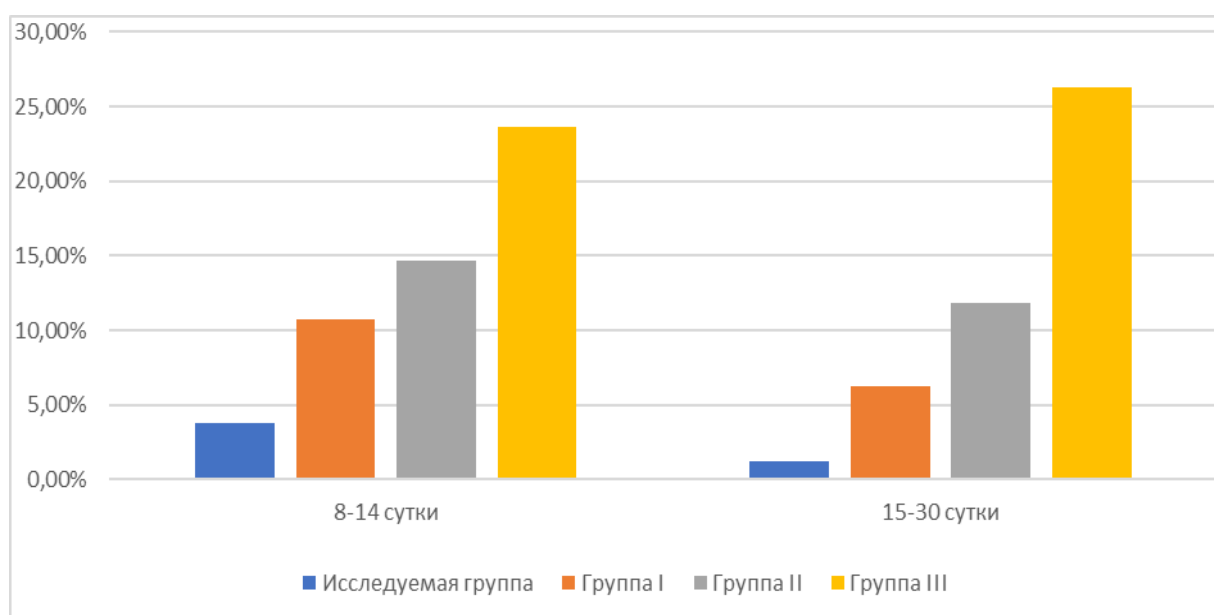


Рисунок 29 – Доля пациентов, продолжающих нуждаться в заместительной почечной терапии методом диализа после проведения трансплантации, в группах пациентов

В период с 8 по 14 сутки и с 15 по 30 сутки после трансплантации частота потребности в диализе была статистически значимо ниже среди пациентов исследуемой группы по сравнению с группой III ($p=0,018$ и $0,006$, соответственно), также отмечена тенденция к более низкой частоте проведения диализа среди пациентов I группы по сравнению с III группой ($p=0,069$ и $0,086$, соответственно), различия между другими группами не были статистически значимыми.

Через 3 месяца (таблица 42, рисунок 30) наименьшее количество пациентов, нуждающихся в диализе, наблюдалось в исследуемой группе, наиболее высокая частота потребности в диализе была отмечена среди пациентов I и III группы, однако при проведении попарных сравнений статистически значимых отличий выявлено не было.

Таблица 42 – Доля пациентов, продолжающих нуждаться в заместительной почечной терапии через 3 месяца после трансплантации, в группах пациентов

Время	Исследуемая группа	Группа I	Группа II	Группа III	p
3 месяца	1/80 (1,25%)	17/488 (3,5%)	1/34 (2,6%)	2/38 (5,9%)	0,043

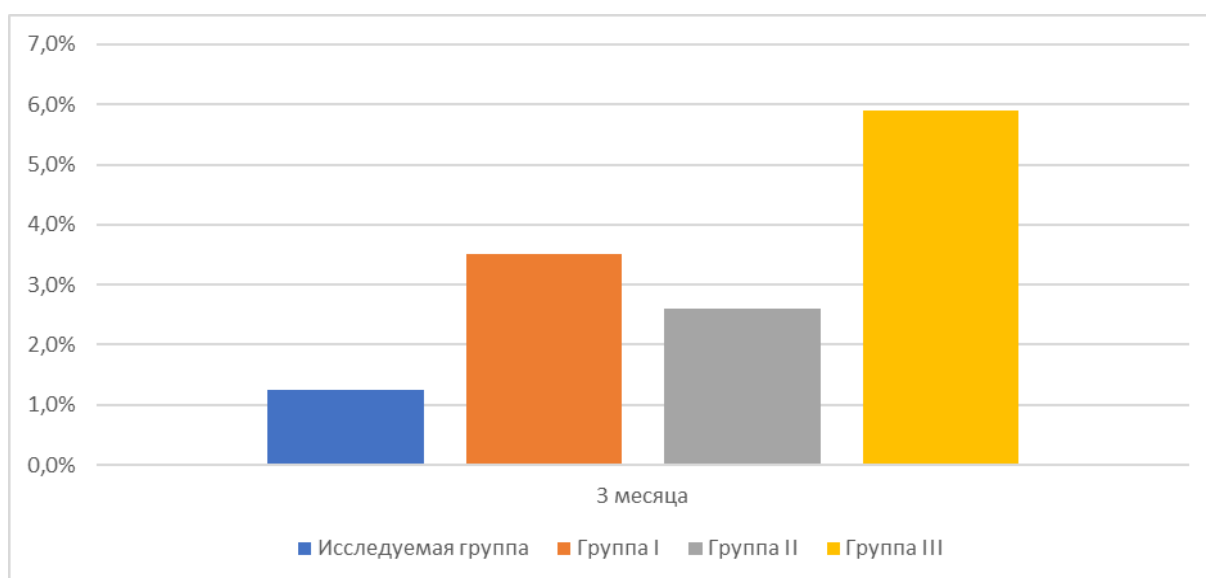


Рисунок 30 – Доля пациентов, продолжающих нуждаться в заместительной почечной терапии методом диализа после проведения трансплантации, в группах пациентов

При проведении внутригруппового сравнительного анализа (таблица 43, рисунок 31, 32) была более высокая частота потребности в проведении диализа у пациентов исследуемой группы по сравнению с группой I на 1-7 сутки после операции при использовании трансплантата от прижизненного донора, но различия были недостоверны; при использовании трансплантата от посмертного донора отмечалась статистически значимо меньшая частота потребности в диализе среди пациентов исследуемой группы на 4, 5 и 7 сутки.

Таблица 43 - Динамика потребности в диализе после проведения трансплантации в группах пациентов в зависимости от вида донора

Время	Исследуемая группа	Группа I	p
Прижизненный донор			
1 сутки	1/40 (2,5%)	1/152 (0,7%)	0,398
2 сутки	0/40 (0%)	2/152 (1,3%)	0,245
3 сутки	0/40 (0%)	0/152 (0%)	>0,999
4 сутки	1/40 (2,5%)	2/152 (1,3%)	0,475
5 сутки	1/40 (2,5%)	2/151 (1,3%)	0,246
6 сутки	0/40 (0%)	2/150 (1,3%)	>0,999
7 сутки	1/40 (2,5%)	2/150 (0,7%)	0,432
Посмертный донор			
1 сутки	3/40 (7,5%)	48/348 (13,8%)	0,326
2 сутки	5/40 (12,5%)	46/348 (13,2%)	>0,999
3 сутки	3/40 (7,5%)	23/348 (6,6%)	0,744
4 сутки	4/40 (10%)	70/346 (20,2%)	<0,05
5 сутки	5/40 (12,5 %)	68/346 (19,7%)	<0,05
6 сутки	5/40 (12,5%)	44/346 (12,5%)	>0,999
7 сутки	3/40 (12,8%)	36/346 (24,2%)	<0,05

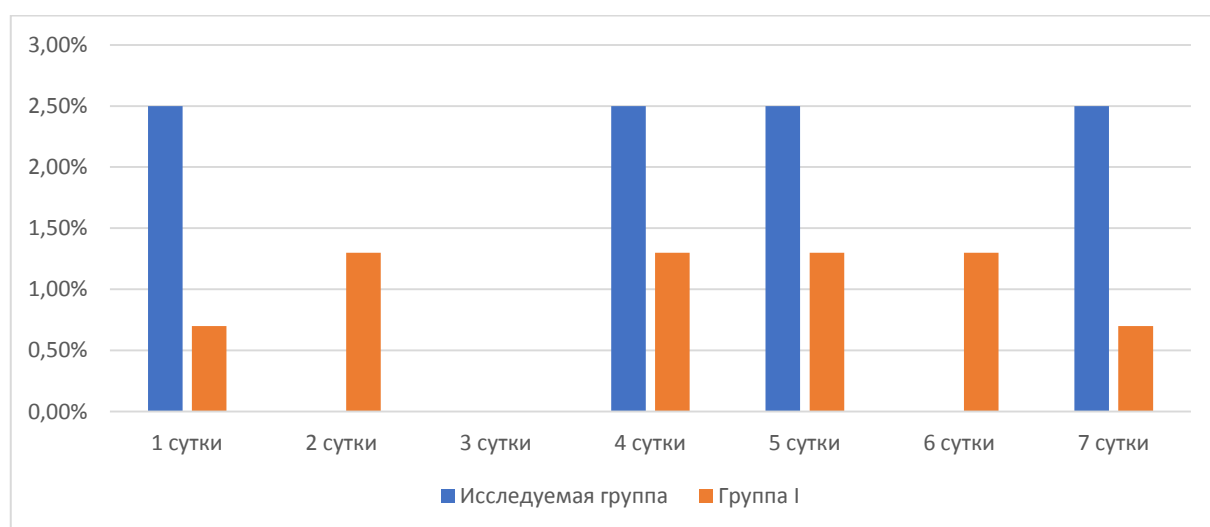


Рисунок 31 – Динамика потребности в диализе после проведения трансплантации почки от прижизненного донора

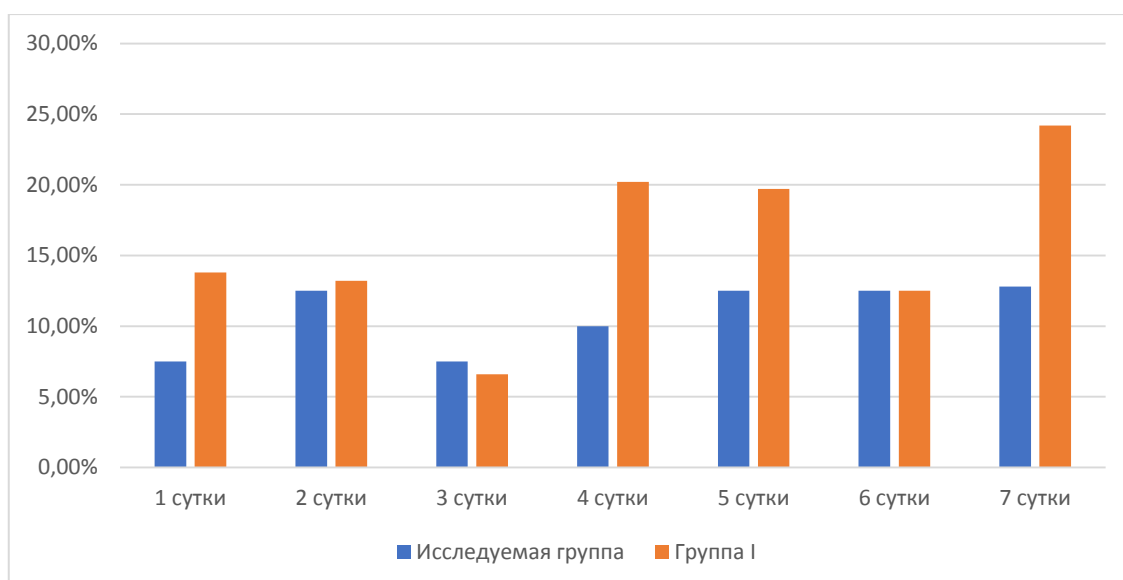


Рисунок 32 – Динамика потребности в диализе после проведения трансплантации почки от посмертного донора

В период с 8 по 14 сутки и с 15 по 30 сутки (таблица 44, рисунки 33,34) достоверных различий в количестве пациентов, продолжающих нуждаться в диализе, между исследуемой группой и группой сравнения I после трансплантации почек, полученных от прижизненного донора, выявлено не было, а при сравнении тех же групп, но пациентов, получивших трансплантат от посмертного донора, частота потребности в диализе была статистически значимо ниже среди пациентов исследуемой группы по сравнению с группой I.

Таблица 44 – Доля пациентов, продолжающих нуждаться в заместительной почечной терапии методом диализа после проведения трансплантации на сроках наблюдения до 1 месяца

Время	Исследуемая группа	Группа I	р
Прижизненный донор			
8-14 сутки	1/40 (2,5%)	2/150 (2%)	0,25
15-30 сутки	0/40 (0%)	2/150 (2%)	0,345
Посмертный донор			
8-14 сутки	2/40 (5%)	51/346 (14,7%)	<0,05
15-30 сутки	1/40 (2,5%)	29/346 (8,4%)	<0,05

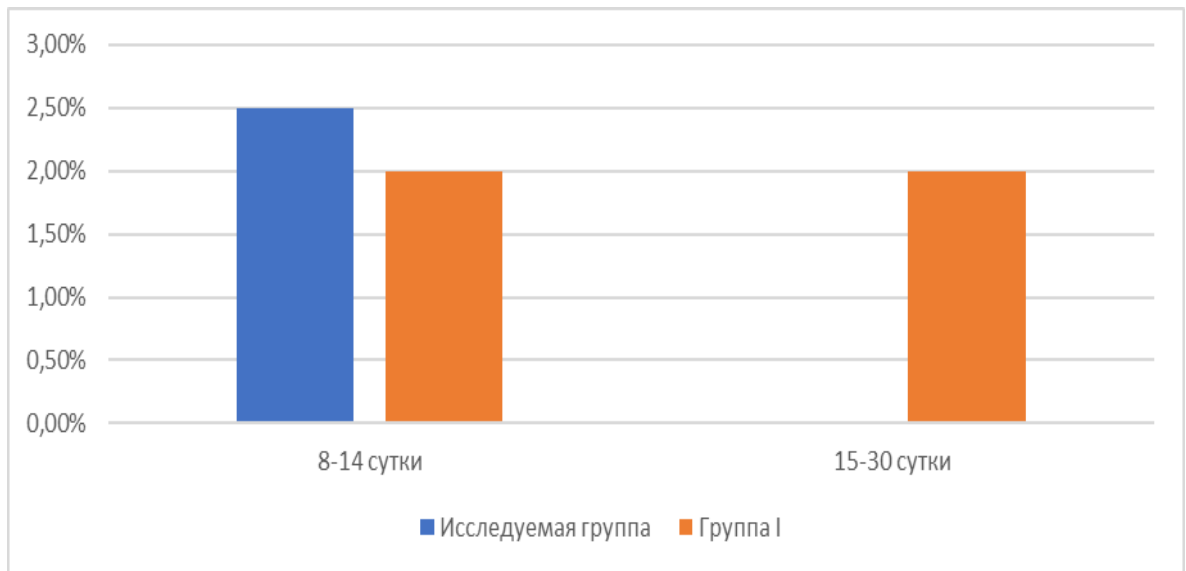


Рисунок 33 – Динамика потребности в диализе после проведения трансплантации почки от прижизненного донора

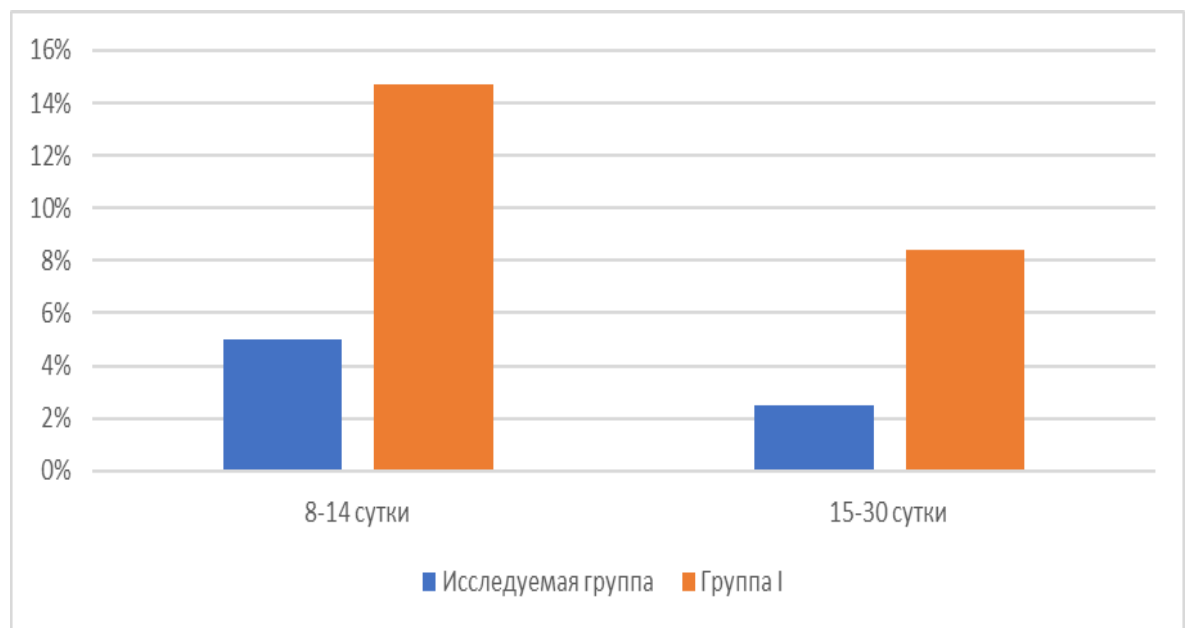


Рисунок 34 – Динамика потребности в диализе после проведения трансплантации почки от посмертного донора

Как видно из таблицы 45, по истечении трех месяцев различий в потребности в диализе среди пациентов, получивших почку от прижизненного донора, выявлено не было, в то время как при трансплантации почки от посмертного донора в исследуемой группе потребность в диализе была достоверно ниже.

Таблица 45 – Доля пациентов, продолжающих нуждаться в заместительной почечной терапии методом диализа по истечении 3-х месяцев после трансплантации

Время	Исследуемая группа	Группа I	p
Прижизненный донор			
3 месяца	0/40 (0%)	1/150 (0,67%)	>0,999
Посмертный донор			
3 месяца	1/40 (2,5%)	16/346 (4,6%)	<0,05

Таким образом, по результатам анализа клинических показателей на сроке до трех месяцев после трансплантации почки было установлено, что в исследуемой группе, при различных вариантах сравнения (сравнение четырех групп генеральной совокупности, сравнение результатов трансплантации почки в зависимости от вида донора в исследуемой и группе сравнения I) была зафиксирована достоверно более низкая потребность в проведении заместительной почечной терапии методом диализа. При этом различия были достоверны в пользу исследуемой группы при анализе результатов трансплантации почки, полученной от посмертного донора. При трансплантации почки, полученной от прижизненного донора, достоверности в различиях установить не удалось.

ГЛАВА 6. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ДИНАМИКИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА, ПОЛУЧИВШИХ РАЗЛИЧНЫЕ РЕЖИМЫ ИНДУКЦИИ ИММУНОСУПРЕССИИ

Согласно инструкции к препаратам, применяемым в качестве индукторов иммуносупрессивной терапии (Базиликсимаб, Иммуноглобулин антиtimoцитарный (кроличий) и Иммуноглобулин антилимфоцитарный (конский), наиболее частыми нежелательными реакциями, связанными с их применением, являются: анемия, тромбоцито-, лейко- и лимфоцитопения. В связи с этим в данном исследовании было принято решение провести анализ динамики указанных показателей и сравнить эти показатели во всех группах на протяжении первых 6 месяцев после проведенной трансплантации.

6.1 Анализ показателей гемоглобина и эритроцитов у реципиентов почечного трансплантата в зависимости от режима индукции иммуносупрессии

Анемия, является одним из жизнеугрожающих состояний. Особое внимание в клинической практике данному показателю уделяется у пациентов, перенесших хирургические вмешательства. Несмотря на то, что с появлением препаратов железа, пригодных для внутривенного введения, и эритропоэтинов проблема анемии у больных с терминальной почечной недостаточностью несколько утратила свою остроту, вопрос снижения показателей красной крови у реципиентов почечного трансплантата остается актуальным. Анемия у больного после трансплантации почки может быть обусловлена как исходным уровнем гемоглобина и эритроцитов у пациентов перед трансплантацией, так и фактом острой интра- и постоперационной кровопотери, диализной программой и достижением, так называемого оптимального «сухого» веса, а также влиянием препаратов, применяемых

после трансплантации на эффективное кроветворение. В связи с этим, для того чтобы оценить влияние различных режимов индукционной иммуносупрессии на выраженность анемии и определить закономерности ее развития, нами была проанализирована динамика уровня эритроцитов и гемоглобина у реципиентов почечного трансплантата на сроке от 1 дня до 6 месяцев после пересадки.

Сравнение показателей гемоглобина и эритроцитов, их динамика у реципиентов почечного трансплантата

В таблице 46 и на рисунке 35 представлены результаты анализа концентрации гемоглобина в зависимости от режима индукционной иммуносупрессии и на разных сроках после трансплантации почки.

Как видно из представленной таблицы и рисунков, в исследовании, при отсутствии статистически значимых отличий между группами на 1 сутки после трансплантации ($p=0,309$), была выявлена определенная, статистически значимая ассоциация изменений уровня гемоглобина в динамике в зависимости от протокола индукционной иммуносупрессии ($p=0,009$).

В исследуемой группе было отмечено статистически значимое снижение концентрации гемоглобина на 3 сутки по сравнению с концентрацией на 1 сутках после трансплантации ($p=0,002$), а в группах сравнения не выявлено статистически значимых отличий уровня гемоглобина при его сравнении на данных сроках. На 3, 5 и 7 сутки в исследуемой группе также отмечалась меньшая концентрация гемоглобина по сравнению с группой I ($p<0,001$, $0,007$ и $<0,001$, соответственно) и группой III ($p=0,093$, $0,005$ и $0,008$, соответственно), статистически значимо меньшая концентрация гемоглобина в исследуемой группе по сравнению с группой I также была выявлена на 14 сутки ($p=0,023$).

Начиная с раннего послеоперационного периода, во всех группах пациентов отмечалось увеличение уровня гемоглобина, которое становилось

статистически значимым через 1 месяц после проведения трансплантации по сравнению с уровнем через 14 дней ($p < 0,001$, $< 0,001$, $0,021$ и $0,006$, в исследуемой группе и группах I, II, III, соответственно), через 3 месяца также отмечено статистически значимое увеличение концентрации гемоглобина, по сравнению с предыдущим периодом ($p < 0,001$). Данная закономерность обусловлена основной целью трансплантации почки, как вида заместительной почечной терапии и может свидетельствовать о ее большей эффективности по сравнению диализными методами лечения пациентов с терминальными заболеваниями почек.

Таблица 46 – Динамика концентрации гемоглобина (г/л) после проведения трансплантации в группах пациентов

Время	Исследуемая группа	Группа I	Группа II	Группа III	p
1 сутки	97,1 ($\pm 14,3$) 95 (87,8; 104,2)	100,3 ($\pm 15,4$) 99 (90; 111)	97,4 ($\pm 13,9$) 96 (87; 109)	99,7 ($\pm 12,7$) 101 (86; 109)	0,309
3 сутки	90,2 ($\pm 14,7$) 90 (79,5; 100,2)	99,5 ($\pm 13,5$) 99,5 (90; 108)	94,3 ($\pm 14,1$) 95 (84; 105)	97,5 ($\pm 16,6$) 99 (90; 108)	<0,001
5 сутки	93,6 ($\pm 16,6$) 91 (80,5; 107)	99,3 ($\pm 12,9$) 100 (90; 108)	97,5 ($\pm 14,3$) 99 (88; 107)	103,3 ($\pm 16,9$) 106 (87,2; 111,8)	0,016
7 сутки	94,4 ($\pm 16,1$) 93 (83; 106)	102,5 ($\pm 13,1$) 101,5 (93,2; 111)	98,1 (± 14) 95,5 (89,2; 105)	103,9 ($\pm 13,2$) 103 (93; 111)	<0,001
14 сутки	97,1 ($\pm 14,2$) 96 (86; 106)	100,8 ($\pm 11,1$) 101 (93; 107)	96,1 ($\pm 11,6$) 97 (85; 106)	103,4 ($\pm 11,6$) 102 (95; 112)	0,013
1 месяц	109,7 ($\pm 18,1$) 107 (99; 118,5)	113,8 (± 16) 113 (102; 124)	105,3 ($\pm 15,7$) 103 (96,8; 111,8)	113,7 ($\pm 19,2$) 112,5 (100,8; 120,8)	0,013
3 месяца	123 ($\pm 20,4$) 121 (110,5; 131)	128,1 ($\pm 18,2$) 128 (117; 139)	126,5 ($\pm 22,8$) 122 (113,2; 136,8)	126,7 ($\pm 18,1$) 121,5 (114,5; 137,5)	0,317
6 месяцев	127,9 ($\pm 20,3$) 129 (119,2; 136,8)	128 ($\pm 17,8$) 127 (115; 139)	127,6 ($\pm 18,5$) 125 (117; 133)	129,4 ($\pm 16,6$) 132 (118; 137)	0,985

Также можно отметить, что через 1 месяц статистически значимые отличия в отношении уровня гемоглобина были обнаружены только при сравнении группы I с группой II ($p=0,012$). Через 3 и 6 месяцев статистически значимых различий между группами установлено уже не было ($p=0,317$ и $0,985$, соответственно).

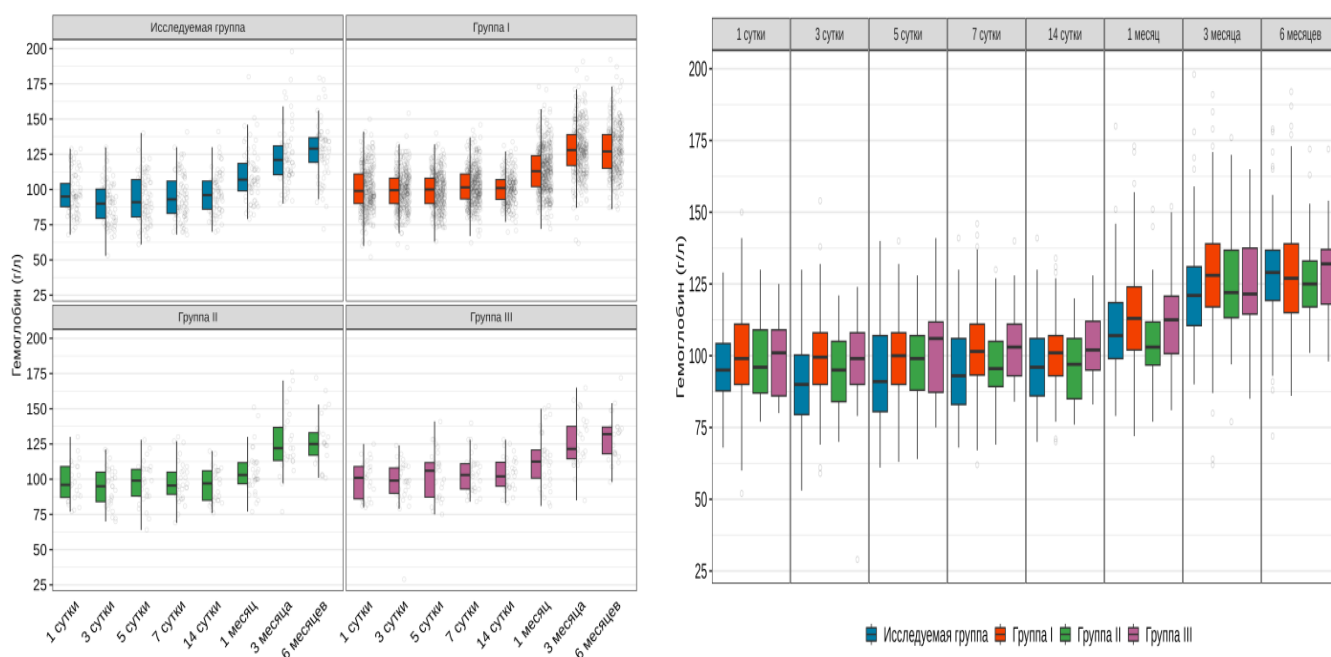


Рисунок 35 – Динамика концентрации гемоглобина (г/л) после проведения трансплантации в группах пациентов

Среди пациентов после трансплантации почки от посмертного донора (таблица 47, рисунок 36) не отмечено статистически значимых отличий между исследуемой группой и группой I в отношении динамики гемоглобина ($p=0,713$), в обеих группах было отмечено статистически значимое увеличение концентрации через 1 месяц и 3 месяца после трансплантации по сравнению с предыдущим периодом наблюдения ($p<0,001$). В то же время, через 3 дня после трансплантации была отмечена статистически значимо меньшая концентрация гемоглобина среди пациентов исследуемой группы ($p=0,018$).

Таблица 47 – Динамика концентрации гемоглобина (г/л) после проведения трансплантации в группах пациентов при трансплантации почки от посмертного донора

Время	Исследуемая группа	Группа I	p
1 сутки	98,8 (± 16) 96 (86,8; 111,2)	100,1 ($\pm 14,7$) 99 (90; 110)	0,649
3 сутки	92,8 ($\pm 13,5$) 92 (81,8; 101)	98,4 ($\pm 13,4$) 99 (88,2; 107,8)	0,018
5 сутки	96,4 ($\pm 16,6$) 94 (86; 108,5)	99,1 ($\pm 12,9$) 98 (90; 108)	0,336
7 сутки	97,8 ($\pm 17,3$) 95 (84; 110,5)	101,6 ($\pm 12,6$) 101 (93; 110)	0,199
14 сутки	98 ($\pm 15,2$) 97 (86; 108,5)	99,8 ($\pm 10,9$) 100 (92; 106)	0,478
1 месяц	109,8 ($\pm 19,7$) 106 (100,8; 119)	112,3 ($\pm 15,9$) 111 (101; 123)	0,513
3 месяца	124 ($\pm 22,9$) 121 (110,2; 131)	126,1 ($\pm 17,7$) 126 (114; 136)	0,664
6 месяцев	127,4 ($\pm 19,5$) 128,5 (119,8; 135)	126,8 ($\pm 16,4$) 126 (115; 138)	0,892

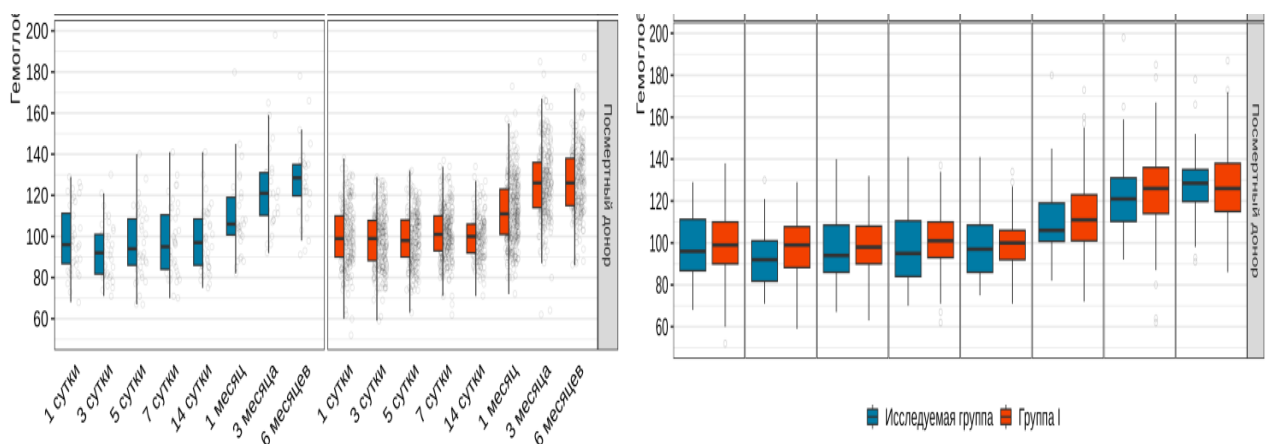


Рисунок 36 – Динамика концентрации гемоглобина (г/л) после проведения трансплантации почки от посмертного донора

В наблюдениях среди пациентов после трансплантации от прижизненного донора (таблица 48, рисунок 37) была выявлена статистически значимая разница в отношении динамики уровня гемоглобина ($p=0,004$), в исследуемой группе через 3 суток после трансплантации наблюдалось статистически значимое снижение гемоглобина по сравнению с предыдущим периодом ($p=0,041$). В свою очередь уровень гемоглобина в исследуемой группе также был ниже по сравнению с группой I через 1-14 сутки и 1-3 месяца после трансплантации, а к 6-ти месяцам после трансплантации различия становились недостоверны.

Таблица 48 – Динамика концентрации гемоглобина (г/л) после проведения трансплантации в группах пациентов при трансплантации почки от прижизненного донора

Время	Исследуемая группа	Группа I	p
1 сутки	95,3 ($\pm 12,3$) 94,5 (88,8; 101,5)	100,6 ($\pm 16,9$) 99,5 (88; 111)	0,04
3 сутки	87,7 ($\pm 15,7$) 89 (75; 97,5)	102,3 ($\pm 13,4$) 100,5 (94; 109)	<0,001
5 сутки	90,8 ($\pm 16,3$) 87 (79; 106,2)	99,6 (± 13) 100 (91; 107,5)	0,003
7 сутки	91,2 ($\pm 14,2$) 88 (83; 99)	104,4 (± 14) 104 (94; 114)	<0,001
14 сутки	96,2 ($\pm 13,3$) 95,5 (87,2; 105)	103,8 ($\pm 11,4$) 103,5 (98,5; 111,2)	0,004
1 месяц	109,6 (± 17) 109 (98; 118)	117,8 ($\pm 15,6$) 116,5 (108,5; 127,2)	0,009
3 месяца	122,3 ($\pm 18,7$) 120 (110,5; 131)	134,6 ($\pm 18,2$) 132 (124; 145,5)	0,001
6 месяцев	128,3 ($\pm 21,1$) 129,5 (119,2; 137,8)	131,3 ($\pm 20,8$) 131 (116; 142,8)	0,477

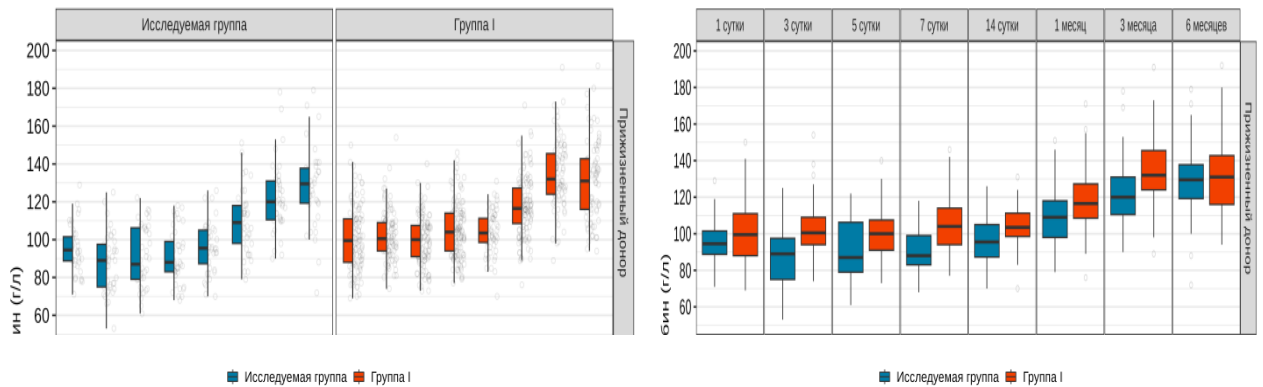


Рисунок 37 – Динамика концентрации гемоглобина (г/л) после проведения трансплантации почки от прижизненного донора

Тем не менее, в обеих группах, как и при трансплантации почки от посмертного донора, было отмечено статистически значимое увеличение уровня гемоглобина через 1 и 3 месяца после трансплантации по сравнению с предыдущими периодами наблюдения ($p < 0,001$); В когорте после проведения псевдорандомизации (таблица 49, рисунок 38) также была отмечена статистически значимая разница между группами в динамике уровня гемоглобина ($p = 0,006$).

Таблица 49 – Динамика концентрации гемоглобина (г/л) после проведения трансплантации в группах пациентов в зависимости от вида донора, а также в группах после проведения псевдорандомизации

Время	Исследуемая группа	Группа I	р
После проведения псевдорандомизации			
1 сутки	97,3 ($\pm 14,2$) 95 (88; 104,5)	99,6 ($\pm 15,1$) 100 (89; 108)	0,336
3 сутки	90,4 ($\pm 14,8$) 90 (80; 100,5)	100,2 ($\pm 12,7$) 101 (92; 109)	<0,001
5 сутки	93,7 ($\pm 16,7$) 91,5 (80,2; 107)	98,9 ($\pm 12,4$) 100 (90; 108)	0,027
7 сутки	94,4 ($\pm 16,2$) 92 (83; 107)	102,3 ($\pm 13,2$) 101 (92; 109)	<0,001
14 сутки	97,1 ($\pm 14,3$) 96 (86; 106)	100,7 ($\pm 10,6$) 100 (94; 106)	0,093
1 месяц	109,6 ($\pm 18,2$) 106,5 (98,5; 118,8)	112,5 ($\pm 13,4$) 112 (101; 121)	0,258
3 месяца	122,6 ($\pm 20,2$) 120,5 (110,2; 131)	129,8 ($\pm 17,6$) 129 (119,5; 139)	0,025
6 месяцев	127,5 ($\pm 20,1$) 129 (119; 136)	127,7 ($\pm 16,8$) 128 (113,2; 139,8)	0,952

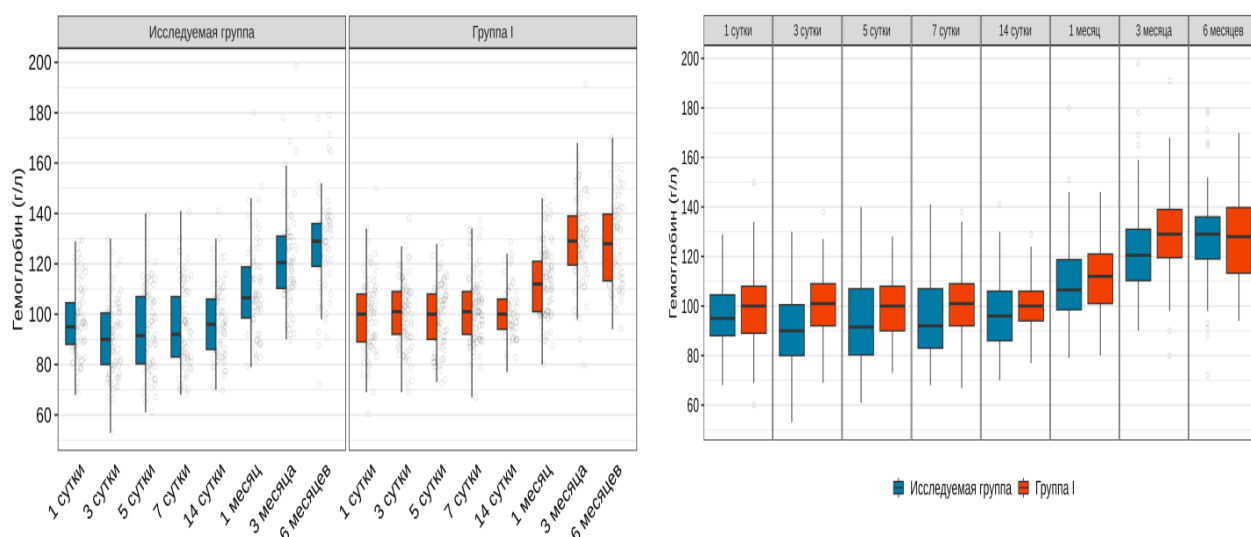


Рисунок 38 - Динамика концентрации гемоглобина (г/л) после проведения трансплантации в группах пациентов после проведения псевдорандомизации

В исследуемой группе на 3 сутки после трансплантации наблюдалось статистически значимое снижение гемоглобина по сравнению с предыдущим периодом ($p=0,002$). Концентрация гемоглобина в исследуемой группе была статистически значимо ниже на 3 ($p<0,001$), 5 ($p=0,027$) и 7 сутки ($p<0,001$), а также через 3 месяца после трансплантации ($p=0,025$), а к 6-ти месяцам после трансплантации различия становились недостоверны.

Так же в обеих группах было отмечено планомерное повышение гемоглобина, которое становились статистически значимо через 1 месяц и 3 месяца после трансплантации по сравнению с предыдущим периодом наблюдения ($p<0,001$).

В таблице 50 и на рисунке 39 представлены результаты сравнительного анализа динамики эритроцитов в зависимости от режима индукционной иммуносупрессии на разных сроках после проведённой трансплантации почки.

Таблица 50 – Динамика уровня эритроцитов ($\times 10^{12}/\text{л}$) после проведения трансплантации в группах пациентов

Время	Исследуемая группа	Группа I	Группа II	Группа III	p
1 сутки	3,27 (2,96; 3,64)	3,38 (3,11; 3,7)	3,62 (3; 3,8)	3,56 (3,01; 3,74)	0,089
3 сутки	3,12 (2,72; 3,37)	3,33 (3,08; 3,66)	3,49 (3,06; 3,8)	3,48 (3,16; 3,86)	<0,001
5 сутки	3,19 (2,8; 3,56)	3,37 (3,08; 3,64)	3,39 (2,95; 3,65)	3,63 (2,96; 4,19)	0,016
7 сутки	3,16 (2,8; 3,59)	3,42 (3,17; 3,7)	3,32 (3,03; 3,65)	3,73 (3,26; 3,96)	<0,001
14 сутки	3,31 (2,89; 3,52)	3,47 (3,22; 3,83)	3,27 (2,93; 3,55)	3,54 (3,33; 3,9)	<0,001
1 месяц	3,6 (3,31; 3,98)	3,9 (3,49; 4,27)	3,57 (3,22; 4,06)	3,86 (3,48; 4,34)	0,003
3 месяца	4 (3,8; 4,38)	4,43 (4; 4,92)	4,26 (3,9; 4,79)	4,24 (3,96; 4,6)	<0,001
6 месяцев	4,24 (3,99; 4,61)	4,54 (4,06; 4,99)	4,42 (4,14; 4,79)	4,5 (4,23; 4,92)	0,002

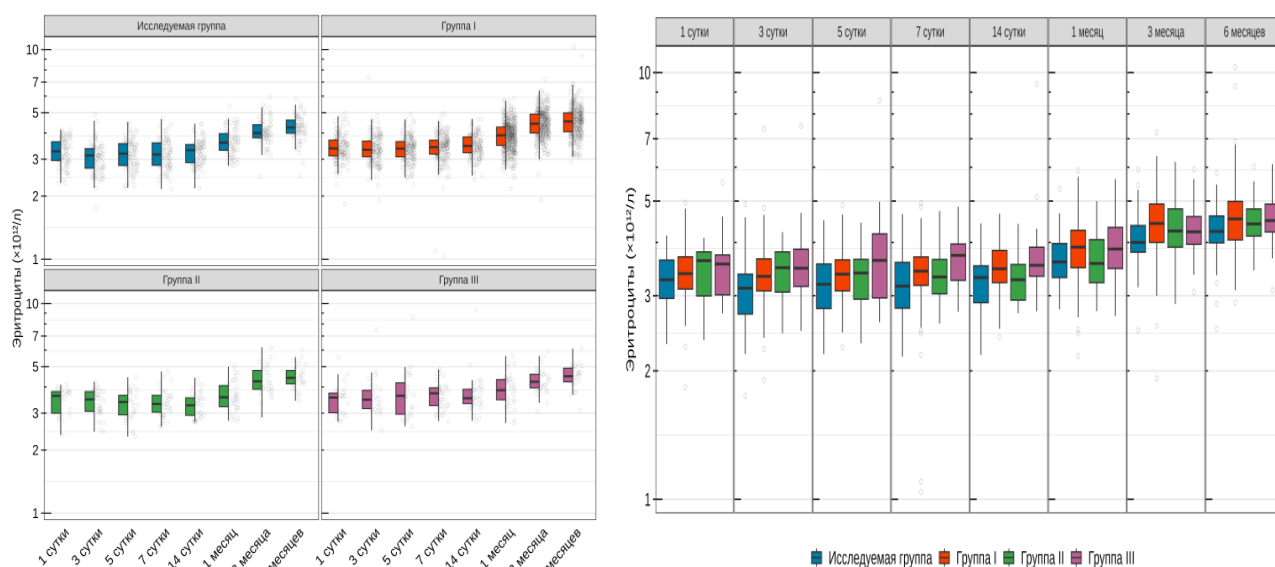


Рисунок 39 – Динамика уровня эритроцитов ($\times 10^{12}/\text{л}$) после проведения трансплантации в группах пациентов

Как видно из представленной таблицы и рисунков, в исследовании, так же, как и при анализе уровня гемоглобина, на первые сутки не было выявлено статистически значимых отличий количества эритроцитов между группами пациентов, получивших различные схемы индукции иммуносупрессии. Тем не менее в ходе сравнительного анализа была установлена статистически значимая

связь протокола иммуносупрессии с изменением уровня эритроцитов после трансплантации ($p=0,016$). В исследуемой группе было отмечено статистически значимое снижение уровня эритроцитов на 3 сутки по сравнению с уровнем на 1 сутках после трансплантации ($p=0,004$), а в группах сравнения изменения на 3 сутки не были статистически значимыми.

Также было установлено, что уровень эритроцитов был статистически значимо ниже в исследуемой группе по сравнению с группами I, II и III на 3 сутки после трансплантации ($p<0,001$, $0,024$ и $<0,001$, соответственно), по сравнению с группами I и III на 5 сутки после пересадки ($p=0,005$ и $<0,001$, соответственно), на 7 сутки ($p=0,007$ и $<0,001$, соответственно) и на 14 сутки ($p<0,001$), а по сравнению с группой I достоверные различия сохранялись и через 1 ($p=0,009$), 3 ($p<0,001$) и 6 месяцев ($p=0,002$). В свою очередь, уровень эритроцитов в группе III был статистически значимо выше по сравнению с группами I и II на 5 сутки ($p=0,022$ и $0,013$, соответственно) и по сравнению с группой II на 14 сутки ($p=0,009$).

Тем не менее, как и уровень гемоглобина количество эритроцитов начиная с раннего послеоперационного периода прогрессивно нарастало. Так в исследуемой группе, группах сравнения I и II отмечалось статистически значимое увеличение уровня эритроцитов через 1 месяц после проведения трансплантации по сравнению с уровнем через 14 дней ($p<0,001$, $<0,001$, $<0,01$), а через 3 месяца во всех группах отмечено статистически значимое увеличение уровня эритроцитов по сравнению с предыдущим периодом ($p<0,001$ в исследуемой группе и группах I и II и $p=0,002$ в группе III) было отмечено во всех группах.

При внутригрупповом сравнении исследуемой и I группы в зависимости от вида донора (таблица 51, рисунок 40) не было выявлено статистически значимых отличий в отношении динамики уровня эритроцитов ($p=0,241$ и $0,877$ для случаев трансплантации от прижизненного и посмертного доноров соответственно).

Таблица 51 – Динамика уровня эритроцитов ($\times 10^{12}/\text{л}$) после проведения трансплантации в группах пациентов в зависимости от вида донора

Время	Исследуемая группа	Группа I	p
Прижизненный донор			
1 сутки	3,37 (2,99; 3,63)	3,38 (3,14; 3,85)	0,059
3 сутки	3,12 (2,68; 3,31)	3,52 (3,14; 3,86)	<0,001
5 сутки	3,17 (2,69; 3,56)	3,46 (3,23; 3,67)	0,019
7 сутки	3,17 (2,82; 3,52)	3,44 (3,25; 3,86)	0,005
14 сутки	3,4 (2,96; 3,59)	3,58 (3,33; 3,87)	0,007
1 месяц	3,67 (3,34; 4,06)	4,04 (3,76; 4,39)	<0,001
3 месяца	3,99 (3,79; 4,45)	4,65 (4,36; 5)	<0,001
6 месяцев	4,32 (3,9; 4,75)	4,7 (4,15; 5,2)	0,003
Посмертный донор			
1 сутки	3,23 (2,93; 3,71)	3,38 (3,11; 3,65)	0,119
3 сутки	3,12 (2,74; 3,4)	3,3 (3,05; 3,56)	0,005
5 сутки	3,23 (2,85; 3,52)	3,33 (3,06; 3,61)	0,122
7 сутки	3,16 (2,8; 3,59)	3,42 (3,12; 3,65)	0,118
14 сутки	3,17 (2,87; 3,46)	3,44 (3,16; 3,76)	0,009
1 месяц	3,55 (3,27; 3,88)	3,8 (3,4; 4,2)	0,064
3 месяца	4,05 (3,81; 4,26)	4,35 (3,95; 4,85)	0,034
6 месяцев	4,2 (4,03; 4,42)	4,51 (4,04; 4,94)	0,002

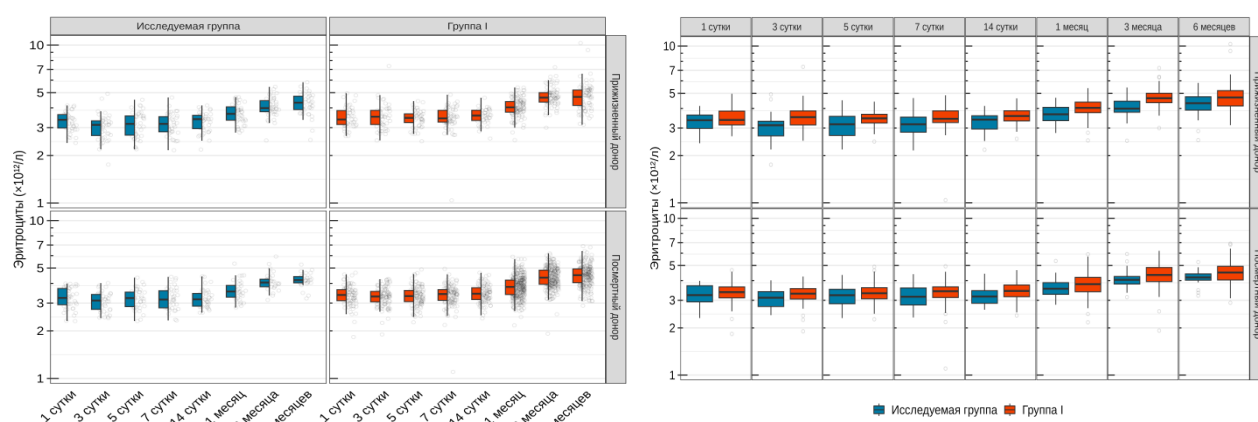


Рисунок 40 – Динамика уровня эритроцитов ($\times 10^{12}/\text{л}$) после проведения трансплантации в группах пациентов в зависимости от вида донора

Тем не менее, при трансплантации от прижизненного донора в исследуемой группе отмечено статистически значимое снижение уровня эритроцитов на 3 сутки ($p=0,014$), как в исследуемой, так и в группе сравнения I, а через 1 ($p<0,001$) и 3 месяца ($p=0,005$ и $<0,001$, соответственно) отмечено увеличение содержания эритроцитов по сравнению с предыдущим периодом.

При трансплантации почки, полученной от посмертного донора, снижение уровня эритроцитов на 3 сутки не было статистически значимым как в исследуемой ($p=0,346$), так и в контрольной группе ($p=0,973$), а через 1 и 3 месяца отмечалось статистически значимое увеличение уровня эритроцитов в обеих группах ($p<0,001$).

При трансплантации от прижизненного донора уровень эритроцитов был значимо ниже в исследуемой группе по сравнению с группой I на всем протяжении наблюдения после операции, а при трансплантации от посмертного донора существенные различия между группами были отмечены на 3 сутки ($p=0,005$), 14 сутки ($p=0,009$), через 1 ($p=0,064$), 3 ($p=0,034$) и 6 месяцев ($p=0,002$).

После проведения псевдорандомизации не наблюдалось статистически значимых отличий между группами в отношении динамики эритроцитов ($p=0,247$) (таблица 52, рисунок 41). Статистически значимых отличий между группами на 1 сутки после трансплантации выявлено не было, однако, в дальнейшем на протяжении всего периода наблюдения отмечалось более высокое содержание эритроцитов среди пациентов I группы. В свою очередь в исследуемой группе отмечалось статистически значимое снижение числа эритроцитов на 3 сутки после трансплантации ($p=0,003$). Тем не менее, в обеих группах через 1 месяц ($p<0,001$ и $0,004$, соответственно) и 3 месяца ($p<0,001$) наблюдалось статистически значимое увеличение уровня эритроцитов по сравнению с предыдущим периодом.

Таблица 52 – Динамика уровня эритроцитов ($\times 10^{12}/л$) после проведения трансплантации в группах пациентов после проведения псевдорандомизации

Время	Исследуемая группа	Группа I	p
1 сутки	3,28 (2,96; 3,64)	3,29 (3,1; 3,67)	0,223
3 сутки	3,13 (2,71; 3,38)	3,31 (3,04; 3,82)	0,001
5 сутки	3,2 (2,8; 3,56)	3,44 (3,08; 3,67)	0,02
7 сутки	3,16 (2,8; 3,59)	3,41 (3,18; 3,69)	0,065
14 сутки	3,31 (2,89; 3,53)	3,45 (3,24; 3,71)	0,003
1 месяц	3,59 (3,3; 3,98)	3,91 (3,58; 4,25)	0,004
3 месяца	4 (3,79; 4,36)	4,54 (4,15; 4,96)	<0,001
6 месяцев	4,23 (3,99; 4,53)	4,57 (4,09; 5,15)	0,004

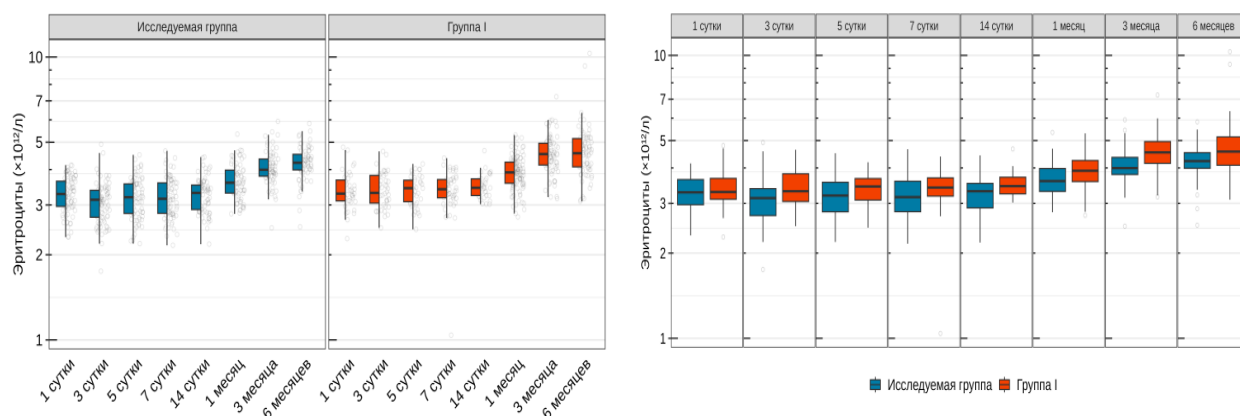


Рисунок 41 – Динамика уровня эритроцитов ($\times 10^{12}/л$) после проведения трансплантации в группах пациентов после проведения псевдорандомизации

Как видно из представленных данных, независимо от метода статистического анализа: прямое сравнение пациентов различных групп, сравнение пациентов после трансплантации от прижизненного и от посмертного донора, сравнение групп после проведения псевдорандомизации, — мы наблюдали наиболее выраженное снижение уровня гемоглобина и количества эритроцитов в периферической крови у пациентов исследуемой группы. Наиболее значимыми эти различия становятся к третьим суткам, и данная закономерность прослеживается

независимо от метода статистического анализа. В то же время во всех группах уровень гемоглобина начиная с пятых суток начинает увеличиваться и достигает достоверно более высокого уровня по сравнению с предыдущими наблюдениями к третьему и шестому месяцам, а достоверность различий по уровням гемоглобина полностью исчезала к шестому месяцу наблюдений. Динамика по снижению количества эритроцитов в исследуемой группе носила еще более выраженный характер. Так, при прямом сравнении исследуемых групп уровень эритроцитов был достоверно ниже в исследуемой группе, и эти изменения наблюдались до момента завершения исследования.

Также необходимо отметить, что несмотря на то что уровень гемоглобина и количество эритроцитов в исследуемой группе были ниже данных полученных в группах сравнения, по истечении 1 месяца наблюдения эти показатели стали выше предтрансплантационного уровня, а по результатам 6 месяцев они оказались в референсных значениях, определенных для общей популяции. Таким образом, исследуемая схема индукции не существенно влияет на показатели гемоглобина и содержание эритроцитов в периферической крови в ранние сроки после трансплантации, равно как и остальные анализируемые схемы.

6.2 Изучения показателей содержания тромбоцитов периферической крови у реципиентов почечного трансплантата в зависимости от режима индукции иммуносупрессии

Уровень тромбоцитов, еще один важный параметр, определяющий эффективность гемостаза и риски развития такого нежелательного, жизнеугрожающего явления, как кровотечение. Этому параметру, как и уровню гемоглобина и количеству эритроцитов, уделяется большое внимание в посттрансплантационном периоде. Снижение количества тромбоцитов после операции может вызываться рядом факторов: объемом кровопотери, и, как результат, истощением запасов тромбоцитов; инфекционными осложнениями, в частности активацией цитомегаловирусной инфекцией, а также влиянием

медикаментов, применяемых после трансплантации. Тромботическая микроангиопатия, характеризующаяся снижением уровня тромбоцитов, также является грозным осложнением, обуславливающим тяжелые, часто плохо обратимые, дисфункции почечного трансплантата. В связи с этим, для того чтобы оценить влияние различных режимов индукционной иммуносупрессии на динамику уровня тромбоцитов в посттрансплантационном периоде и определить ее закономерности в работе было проанализировано количество тромбоцитов в периферической крови у реципиентов почечного трансплантата на сроке от 1 дня до 6 месяцев после пересадки почки.

В таблице 53 и на рисунке 42 представлены результаты анализа уровня тромбоцитов в зависимости от режима индукционной иммуносупрессии и на разных сроках после трансплантации почки. Нами была установлена статистически значимая ассоциация динамики уровня тромбоцитов с протоколом индукционной иммуносупрессии ($p < 0,001$). В исследуемой группе было отмечено статистически значимое снижение уровня тромбоцитов на 3 сутки ($p = 0,006$) и дальнейшее увеличение их содержания по сравнению с предыдущим периодом на 5 сутки ($p = 0,009$), 7 и 14 сутки ($p < 0,001$). В группе I отмечалось достоверное увеличение уровня тромбоцитов на 7 и 14 сутки ($p < 0,001$) и снижение через 3 месяца по сравнению с уровнем через 1 месяц после трансплантации ($p = 0,006$). В группе II была отмечена тенденция к увеличению уровня тромбоцитов на 14 сутки по сравнению с предыдущим периодом ($p = 0,089$), а в III группе на 14 сутки было выявлено статистически значимое увеличение уровня тромбоцитов по сравнению с их содержанием на 7 сутки после трансплантации ($p = 0,009$). При сравнении групп на разных этапах наблюдения после трансплантации нами был установлен статистически значимо меньший уровень тромбоцитов в исследуемой группе по сравнению с группой I на сроках 1, 3, 5, 7, 14 суток ($p < 0,001$), через 1 месяц ($p = 0,002$) и 3 месяца ($p = 0,01$), кроме того, уровень тромбоцитов среди пациентов исследуемой группы был статистически значимо ниже по сравнению с группой II на сроке 3 суток после трансплантации ($p = 0,004$) и группой III на сроках 3 и 7 суток ($p < 0,001$ и

0,027, соответственно). Уровень тромбоцитов в группе II по сравнению с группой 1 был статистически значимо ниже на сроках 5, 7 и 14 суток ($p=0,001$, 0,004 и 0,001, соответственно), а в группе III – на 1 сутках после проведения трансплантации ($p=0,01$).

Таблица 53 – Динамика уровня тромбоцитов ($\times 10^9/\text{л}$) после проведения трансплантации в группах пациентов

Время	Исследуемая группа	Группа I	Группа II	Группа III	p
1 сутки	151,5 (122; 180)	199,5 (165; 239)	168 (141,5; 195,5)	153 (131; 204)	<0,001
3 сутки	137 (102; 168,8)	196 (159,5; 237)	176,5 (146; 206,2)	171 (142; 239)	<0,001
5 сутки	149 (122; 179,5)	203 (166; 247)	160 (132; 197)	190,5 (148,5; 239)	<0,001
7 сутки	179 (147,5; 222)	229 (180; 287)	182 (143; 226,8)	216 (166,5; 264)	<0,001
14 сутки	214 (176; 290,5)	265 (203; 336)	226 (155; 280)	269 (218; 322)	<0,001
1 месяц	229 (183; 273)	257 (208; 322)	259 (192; 294)	251 (199,2; 312,8)	<0,001
3 месяца	224 (168,5; 277)	241 (199; 298)	218,5 (191; 264,2)	253,5 (206,2; 275,8)	0,035
6 месяцев	235 (180; 298)	238 (200,5; 294)	227 (180; 260)	244,5 (208; 279,8)	0,7

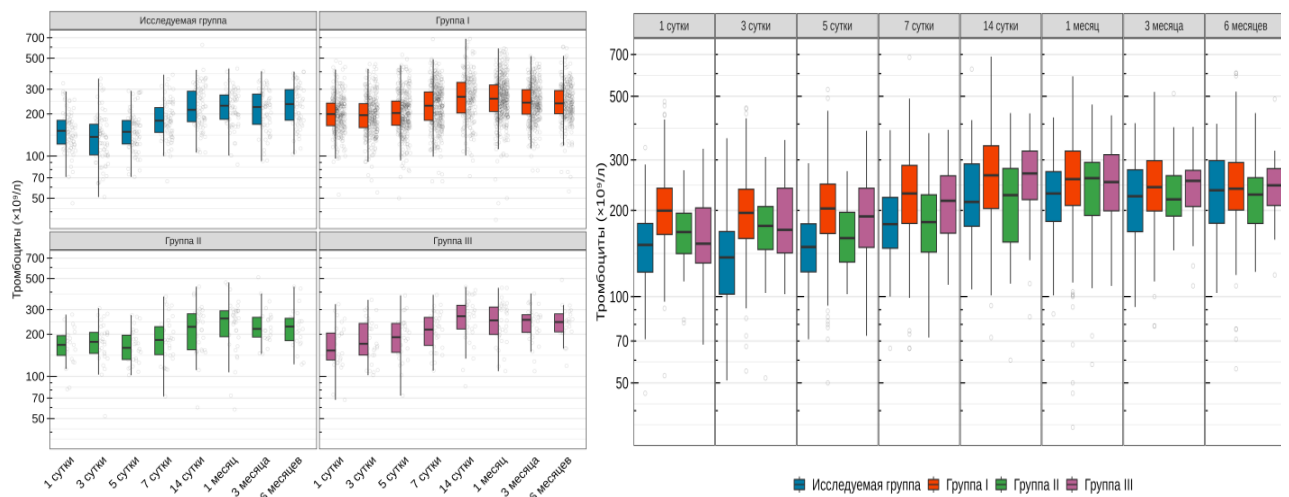


Рисунок 42 – Динамика уровня тромбоцитов ($\times 10^9/\text{л}$) после проведения трансплантации в группах пациентов

Динамика уровня тромбоцитов статистически значимо отличалась между исследуемой группой и группой I при трансплантации как от прижизненного, так и посмертного донора ($p < 0,001$, таблица 54, рисунок 43). При трансплантации от прижизненного донора в исследуемой группе было отмечено статистически значимое увеличение числа тромбоцитов на 7 и 14 сутки по сравнению с предыдущим периодом ($p = 0,012$ и $0,022$, соответственно), в группе I на 7 и 14 день также было отмечено статистически значимое увеличение содержания тромбоцитов по сравнению с предыдущим периодом ($p < 0,001$), через 1 месяц наблюдалось их снижение по сравнению с уровнем на сроке 14 суток после трансплантации ($p = 0,02$). При трансплантации от посмертного донора в исследуемой группе на 3 сутки после трансплантации было отмечено статистически значимое снижение количества тромбоцитов ($p < 0,001$), на 3, 5, 7 и 14 сутки наблюдался статистически значимый рост числа тромбоцитов в периферической крови по сравнению с предыдущим периодом ($p = 0,008$, $0,003$ и $< 0,001$, соответственно). При трансплантации от посмертного донора на 7 и 14 сутки в группе I был отмечен статистически значимый рост количества тромбоцитов по сравнению с предыдущим периодом ($p < 0,001$), а через 3 месяца – тенденция к снижению их содержания ($p = 0,05$). При трансплантации от прижизненного донора пациенты исследуемой группы имели статистически значимо более низкое содержание тромбоцитов на сроках до 3 месяцев после операции, а при трансплантации от посмертного донора – на сроках до 7 суток (таблица 39, рисунок 27).

Таблица 54 – Динамика уровня тромбоцитов ($\times 10^9/\text{л}$) после проведения трансплантации в группах пациентов в зависимости от вида донора

Время	Исследуемая группа	Группа I	p
Прижизненный донор			
1 сутки	148,5 (115,2; 184,8)	198 (172; 249)	<0,001
3 сутки	141 (110; 182)	210,5 (171; 255,5)	<0,001
5 сутки	152,5 (121; 181,2)	214 (168,5; 281,5)	<0,001
7 сутки	180,5 (151; 233,5)	257 (203; 317)	<0,001
14 сутки	194,5 (171,5; 278)	312 (241; 356)	<0,001
1 месяц	223 (189,5; 254,5)	280 (231,5; 350)	<0,001
3 месяца	224 (183,5; 260,5)	262,5 (214,8; 313,8)	0,001
6 месяцев	235,5 (199,5; 297,8)	260 (206; 314)	0,443
Посмертный донор			
1 сутки	154,5 (127; 176)	200 (163; 235)	<0,001
3 сутки	129,5 (101,8; 160)	194 (156; 233)	<0,001
5 сутки	146 (122; 176,5)	200 (165; 237,8)	<0,001
7 сутки	178 (145; 208)	221 (173; 280)	<0,001
14 сутки	236 (188; 308)	254 (195,2; 318,5)	0,48
1 месяц	246 (176,5; 293,5)	251 (204; 313)	0,097
3 месяца	217,5 (149; 279,2)	237 (192; 287)	0,085
6 месяцев	219 (163,2; 297,8)	232 (194; 278)	0,243

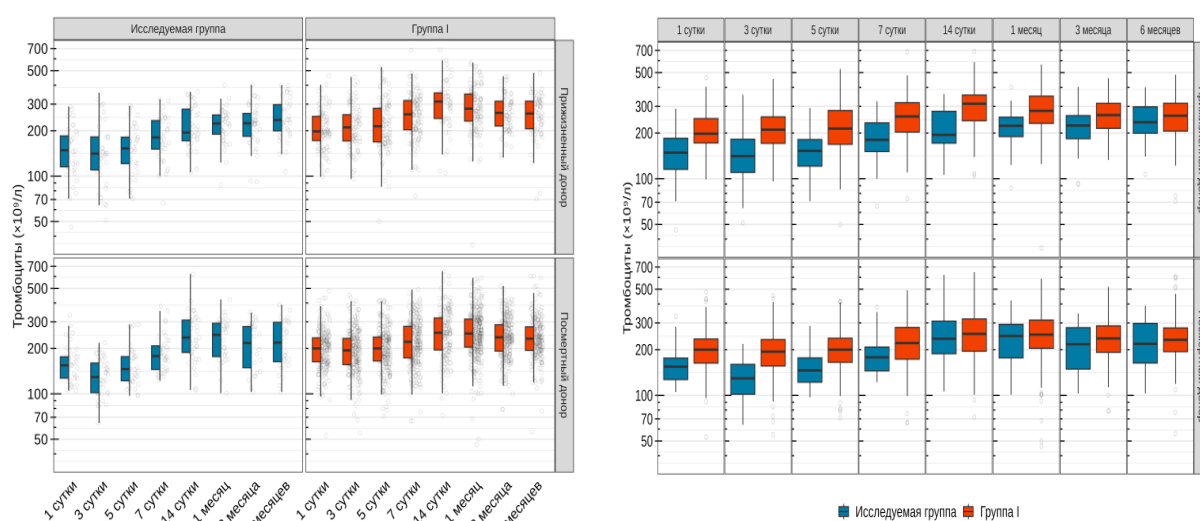


Рисунок 43 – Динамика уровня тромбоцитов ($\times 10^9/\text{л}$) после проведения трансплантации в группах пациентов в зависимости от вида донора

При анализе когорты пациентов после псевдорандомизации статистически значимые отличия между группами в отношении динамики уровня тромбоцитов сохранялись ($p < 0,001$ таблица 55, рисунок 44). В исследуемой группе наблюдалось достоверно меньшее содержание тромбоцитов в периферической крови на протяжении периода наблюдения вплоть до 3 месяцев ($p < 0,001$, таблица 23). В исследуемой группе было отмечено достоверное снижение количества тромбоцитов на 3 сутки после трансплантации ($p = 0,006$), и дальнейшее увеличение их содержания на 5 ($p = 0,012$), 7 ($p < 0,001$) и 14 сутки ($p < 0,001$) по сравнению с предыдущим периодом. В группе 1 увеличение по сравнению с предыдущим периодом наблюдения было отмечено на 7 ($p = 0,03$) и 14 сутки ($p < 0,001$).

Таблица 55 – Динамика уровня тромбоцитов ($\times 10^9/\text{л}$), после трансплантации в группах пациентов после проведения псевдорандомизации

Время	Исследуемая группа	Группа I	p
1 сутки	154 (123; 181)	198 (165; 242)	<0,001
3 сутки	137 (102; 170,5)	197 (158,5; 246,5)	<0,001
5 сутки	148,5 (122; 180,2)	216 (173; 276)	<0,001
7 сутки	180 (147,2; 224)	234 (194; 283)	<0,001
14 сутки	214,5 (175,5; 291,8)	297 (237; 357)	<0,001
1 месяц	232,5 (184,2; 274)	272 (223; 335)	<0,001
3 месяца	226 (167,8; 277,5)	254 (224,5; 311)	<0,001
6 месяцев	235 (181; 299)	244 (206,8; 308,5)	0,38

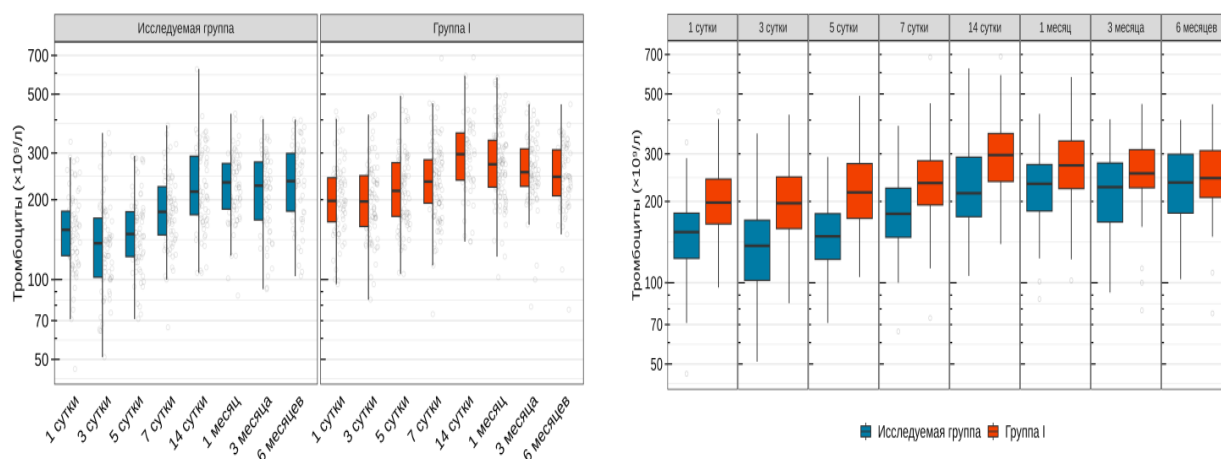


Рисунок 44 – Динамика уровня тромбоцитов ($\times 10^9/\text{л}$) после проведения трансплантации в группах пациентов после проведения псевдорандомизации

Как видно из представленных данных во всех группах пациентов на сроках наблюдения до 6 месяцев отмечается определённое снижение количества тромбоцитов в периферической крови. В большинстве случаев это снижение наблюдается в первые несколько дней после операции. Тем не менее, уровень тромбоцитов в большинстве точек наблюдения был достоверно ниже в группе пациентов, получивших исследуемый протокол индукционной иммуносупрессии, по сравнению с пациентами, получившими стандартные режимы индукционной терапии. Так, при анализе было установлено, что достоверность в различии уровня тромбоцитов исчезает только к 6 месяцу наблюдения, при этом данные результаты наблюдаются как в отношении анализируемых выборок, так и генеральной совокупности. Таким образом, мы видим, что комбинированное использование базиликсимаба и низких доз антитимоцитарного иммуноглобулина имеет наиболее выраженный биологический эффект в виде тромбоцитопении в сравнении с другими режимами применения биологических препаратов. Тем не менее, медиана количества тромбоцитов на всем периоде наблюдения за пациентами остается на уровне более $100 \times 10^9/\text{л}$, который, согласно эмпирическим данным, обеспечивает приемлемое качество гемостаза.

6.3 Анализ показателей количества лейкоцитов периферической крови и их динамика у реципиентов почечного трансплантата в зависимости от режима индукции иммуносупрессии

Количество лейкоцитов, в периферической крови также является важным параметром, который подлежит анализу у пациентов в посттрансплантационном периоде. При нормальных значениях количества лейкоцитов от 4 до $9 \times 10^9/\text{л}$ этот показатель может варьировать в очень широком диапазоне. Так, повышение количества лейкоцитов может быть характерно как для таких патологических процессов, как инфекция или лейкозы, так и для относительно доброкачественных состояний и быть связанным с применением высоких доз стероидных гормонов. В свою очередь, снижение общего количества лейкоцитов может быть обусловлено миелотоксическим влиянием лекарственных препаратов, в том числе и иммуносупрессантов, вирусной инфекцией, а также тяжелым септическим процессом. В связи с этим для того, чтобы оценить влияние различных режимов индукционной иммуносупрессии на уровень лейкоцитов, их динамику в посттрансплантационном периоде и определить закономерности в работе, было проанализировано количество лейкоцитов в периферической крови у реципиентов почечного трансплантата на сроке от 1 дня до 6 месяцев после операции.

В таблице 56 и на рисунке 45 представлена динамика уровня лейкоцитов в исследуемых группах пациентов. При сравнительном анализе была отмечена статистически значимая разница между группами в отношении динамики содержания лейкоцитов в периферической крови ($p < 0,001$).

В исследуемой группе было отмечено статистически значимое снижение содержания лейкоцитов на 3 и 5 сутки после трансплантации ($p < 0,001$), а также статистически значимое снижение по сравнению с предыдущим периодом на сроке 1 ($p = 0,029$) и 3 месяца ($p < 0,001$).

Таблица 56 – Динамика уровня лейкоцитов ($\times 10^9/\text{л}$) после проведения трансплантации в группах пациентов

Время	Исследуемая группа	Группа I	Группа II	Группа III	p
1 сутки	12,8 (10,3; 15,4)	11,1 (8,9; 14,6)	10,6 (7,6; 11,8)	12,2 (10; 15,4)	0,007
3 сутки	9,1 (7,2; 12,1)	11 (8,4; 14)	9,3 (7,3; 12,1)	9,7 (7,3; 11,2)	0,008
5 сутки	7,6 (5,6; 9,4)	8 (6,2; 10,7)	7,2 (6; 9,1)	9,5 (6,9; 11,6)	0,02
7 сутки	7,8 (6,1; 10,8)	8,7 (7,1; 11,3)	8,4 (5,8; 12,1)	8,7 (6,8; 10,8)	0,254
14 сутки	8,6 (6,6; 10,4)	9,9 (7,9; 11,9)	10,6 (8,5; 14,7)	9,3 (7,4; 11,8)	0,002
1 месяц	7,6 (6,1; 8,9)	8,1 (6,2; 10,3)	7,8 (6,2; 10,7)	7 (5,8; 10,3)	0,146
3 месяца	6,1 (5,2; 7,2)	7,9 (6,4; 9,8)	7,8 (6; 10)	6,8 (5,8; 8,6)	<0,001
6 месяцев	6 (5; 7,3)	7,8 (6,3; 9,5)	7,3 (5,7; 8,8)	7,7 (6; 9,7)	<0,001

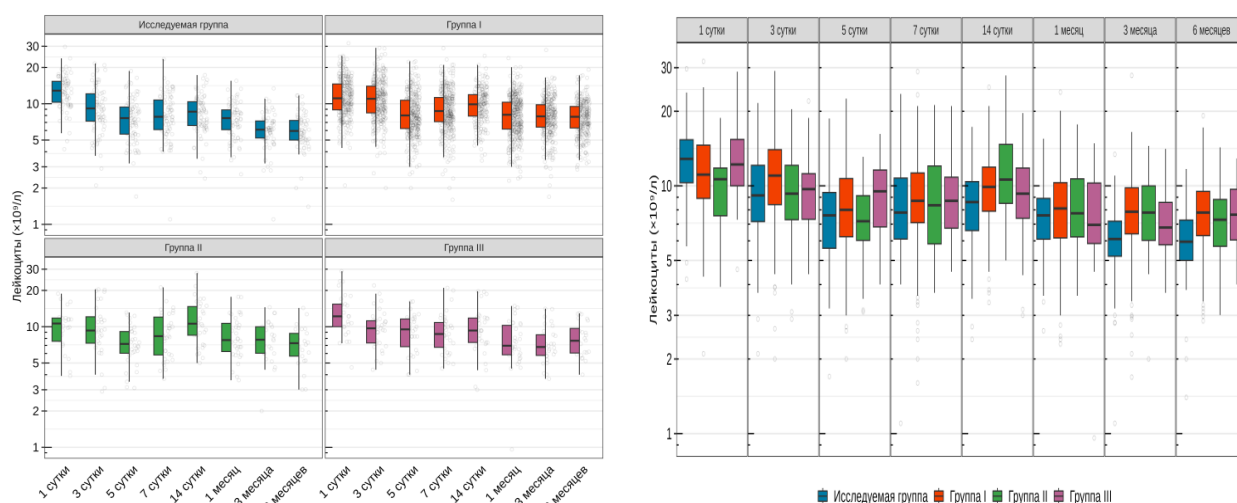


Рисунок 45 - Динамика уровня лейкоцитов ($\times 10^9/\text{л}$) после проведения трансплантации в группах пациентов

В группе I было выявлено статистически значимое снижение уровня лейкоцитов на сроке 5 суток ($p < 0,001$) по сравнению с предыдущим периодом и последующие увеличение на сроке 7 суток ($p = 0,006$) и 14 суток ($p < 0,001$) и снижение на сроке 1 месяц ($p < 0,001$) по сравнению с предыдущим периодом.

В группе II наблюдалось снижение уровня лейкоцитов на 5 сутки ($p = 0,001$) после трансплантации по сравнению с уровнем на 3 сутках и дальнейшее увеличение их содержания на сроках 7 ($p = 0,082$) и 14 суток

($p=0,002$) по сравнению с предыдущим периодом, через 1 месяц было отмечено статистически значимое снижение уровня лейкоцитов ($p<0,001$).

В группе III было отмечено статистически значимое снижение количества лейкоцитов на сроках 3 суток ($p<0,001$) и 1 месяц ($p=0,006$) по сравнению с предыдущим периодом.

При сравнении исследуемой группы и группы I более высокое содержание лейкоцитов в последней было выявлено на сроках 1 сутки ($p=0,084$), 3 сутки ($p<0,001$), 14 сутки ($p=0,005$), а также 1 и 6 месяцев ($p<0,001$).

При сравнении исследуемой группы и группы II более высокое содержание лейкоцитов в последней было выявлено на сроках 1 сутки ($p=0,012$), 14 сутки ($p=0,004$), 3 месяца ($p=0,002$) и 6 месяцев ($p=0,052$).

При сравнении исследуемой группы и группы II более высокое содержание лейкоцитов в последней было установлено на сроках 3 ($p=0,05$) и 6 месяцев после трансплантации ($p=0,003$).

Статистически значимых различий группы I по сравнению с группами II и III выявлено не было, при этом III группа по сравнению с группой II характеризовалась более высоким содержанием лейкоцитов на сроках 1 и 5 сутки ($p=0,012$ и $0,06$, соответственно).

При проведении внутригруппового анализа в зависимости от вида донора статистически значимые отличия между исследуемой группой и группой I были установлены как в случае прижизненного, так и в случае посмертного донора (таблица 57, рисунок 46, $p<0,001$).

При использовании трансплантата от прижизненного донора, исследуемой группе было отмечено статистически значимое снижение уровня лейкоцитов на сроках 3 ($p<0,001$) и 5 сутки ($p=0,015$), а также 3 месяца после трансплантации ($p=0,016$), в то время как в группе I статистически значимое снижение количества лейкоцитов по сравнению с предыдущим периодом отмечено на сроке 5 суток ($p<0,001$) и 1 месяц ($p<0,001$) и статистически значимое увеличение на сроке 14 суток ($p=0,011$).

Таблица 57 – Динамика уровня лейкоцитов ($\times 10^9/\text{л}$) после проведения трансплантации в группах пациентов в зависимости от вида донора

Время	Исследуемая группа	Группа I	p
Прижизненный донор			
1 сутки	13,4 (10,6; 16)	11,7 (9,8; 15)	0,354
3 сутки	9,4 (7; 12,1)	11,9 (9,8; 15,9)	<0,001
5 сутки	7,7 (5,6; 9,3)	9,3 (7,3; 11,6)	0,008
7 сутки	7,8 (6,6; 10,4)	10 (7,9; 13)	0,005
14 сутки	8,6 (6,4; 10,6)	11,9 (9,5; 13,6)	<0,001
1 месяц	8,2 (6,6; 9,6)	9,4 (8; 11,4)	<0,001
3 месяца	6,1 (5,2; 7,2)	8,6 (7; 10,8)	<0,001
6 месяцев	6,1 (5; 7,8)	8 (6,2; 9,4)	0,002
Посмертный донор			
1 сутки	12,4 (10,3; 14,9)	10,8 (8,6; 14,1)	0,075
3 сутки	8,8 (7,2; 11,7)	10,8 (8; 13)	0,079
5 сутки	7,6 (5,6; 9,4)	7,5 (6; 10)	0,581
7 сутки	7,9 (6; 10,8)	8,3 (6,7; 10,7)	0,547
14 сутки	8,4 (6,9; 10,1)	9,4 (7,5; 11,3)	0,22
1 месяц	7 (5,7; 8,3)	7,4 (5,9; 9,8)	0,307
3 месяца	6 (5,2; 7,2)	7,7 (6,3; 9,3)	<0,001
6 месяцев	5,6 (5,1; 6,7)	7,7 (6,3; 9,4)	<0,001

На протяжении всего периода наблюдения от 3 суток до 6 месяцев в исследуемой группе отмечалось статистически значимо более низкое содержание лейкоцитов по сравнению с группой I.

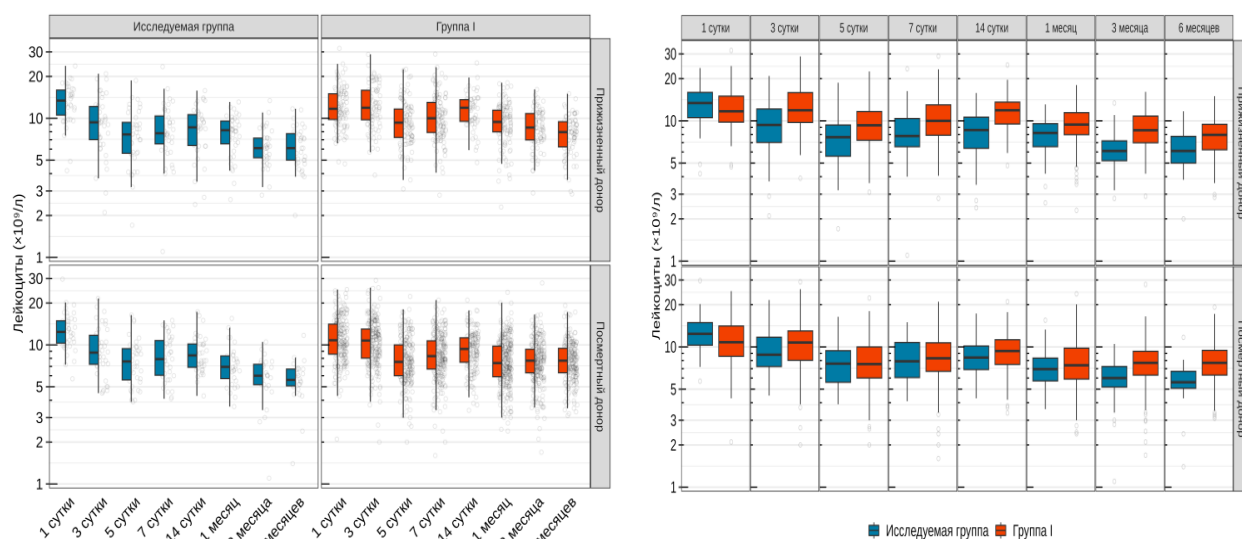


Рисунок 46 – Динамика уровня лейкоцитов ($\times 10^9/\text{л}$) после проведения трансплантации в группах пациентов в зависимости от вида донора

При использовании трансплантата от посмертного донора, в исследуемой группе было отмечено статистически значимое снижение количества лейкоцитов по сравнению с предыдущим периодом на сроках 3 сутки ($p < 0,001$), 5 сутки ($p = 0,015$), 1 месяц ($p = 0,021$) и 3 месяца ($p = 0,004$); в группе I – на сроках 3 сутки ($p = 0,013$), 5 сутки ($p < 0,001$) и 1 месяц ($p < 0,001$), на сроках 7 и 14 суток отмечалось увеличение уровня лейкоцитов по сравнению с уровнем на предыдущем этапе наблюдения ($p = 0,044$ и $0,007$, соответственно), при этом различия между группами в отношении содержания лейкоцитов в периферической крови были статистически значимыми на сроках 3 и 6 месяцев ($p < 0,001$).

После проведения псевдорандомизации различия в отношении динамики уровня лейкоцитов также были статистически значимыми (таблица 58, рисунок 47, $p < 0,001$). В исследуемой группе отмечалось статистически значимое снижение уровня лейкоцитов по сравнению с предыдущим этапом наблюдения на сроках 3 ($p < 0,001$), 5 суток ($p < 0,001$), 1 ($p = 0,049$) и 3 месяца ($p < 0,001$); в группе I статистически значимое снижение уровня лейкоцитов по сравнению с предыдущим периодом было отмечено на сроках 5 суток ($p < 0,001$) и 1 месяц ($p = 0,003$) после трансплантации. На протяжении всего периода наблюдения,

начиная с 3 суток, исследуемая группа характеризовалась статистически значимо меньшим содержанием лейкоцитов по сравнению с группой I.

Таблица 58 – Динамика уровня лейкоцитов ($\times 10^9/\text{л}$) после проведения трансплантации в группах пациентов в зависимости от вида донора, а также в группах после проведения псевдорандомизации

Время	Исследуемая группа	Группа I	p
1 сутки	12,7 (10,2; 15,2)	11,1 (9; 14,2)	0,057
3 сутки	9,1 (7,2; 12)	10,2 (8; 13,2)	0,015
5 суток	7,6 (5,6; 9,3)	8,3 (6,8; 11,7)	0,007
7 суток	7,8 (6,1; 10,5)	9,2 (7,3; 12,2)	0,006
14 суток	8,5 (6,6; 10,3)	10,5 (8,3; 12,8)	<0,001
1 месяц	7,6 (5,9; 8,9)	8,7 (6,4; 10,7)	0,003
3 месяца	6,1 (5,2; 7,2)	8,1 (6,8; 10)	<0,001
6 месяцев	5,9 (5; 7,2)	7,8 (6,1; 9)	<0,001

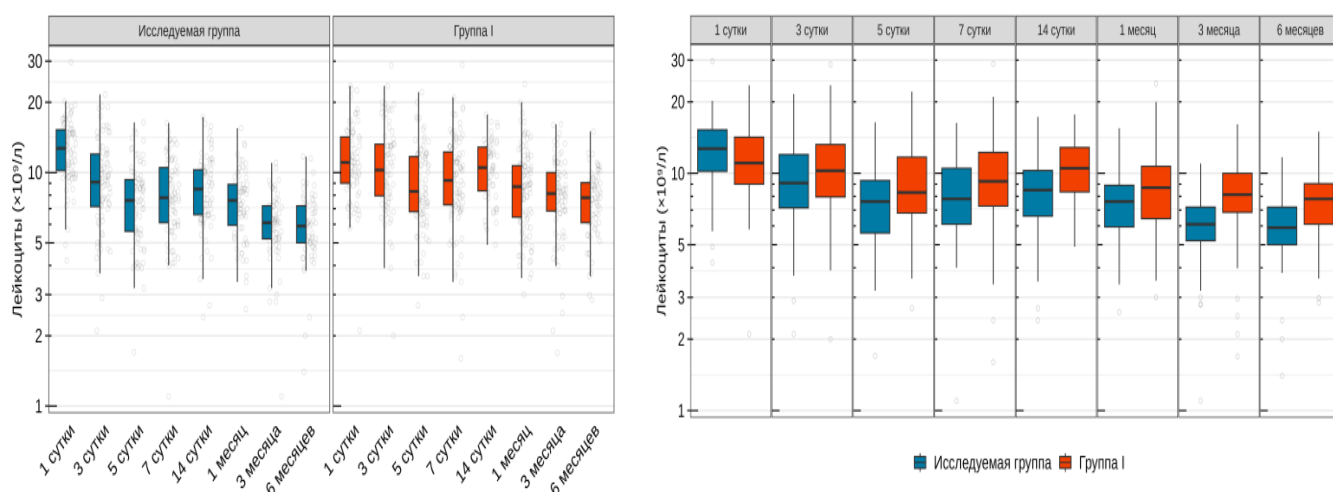


Рисунок 47 – Динамика уровня лейкоцитов ($\times 10^9/\text{л}$) после проведения трансплантации в группах пациентов после проведения псевдорандомизации

Как видно из полученных данных, медиана уровня лейкоцитов во всех группах и на всех сроках наблюдения оказывается в референсных значениях за исключением первых и третьих суток наблюдения, и 14-х суток во всех группах сравнения. Данные изменения во многом объясняются, во-первых, самим оперативным вмешательством и хирургической травмой, связанной с ним, а во-вторых, применением высоких доз внутривенных ГКС, используемых для профилактики отторжения в раннем посттрансплантационном периоде. Доза метилпреднизолона, применяемая в раннем посттрансплантационном периоде для всех групп пациентов, была сопоставима ($p=0,1$): медиана составляла 15,2 мг/кг для исследуемой группы и от 14,1 мг/кг до 16,2 мг/кг для групп сравнений. В то же время в группах сравнения I и II, было выявлено статистически значимый рост количества лейкоцитов на 7 и 14 сутки по сравнению с предыдущим наблюдением, во всех группах сравнения количество лейкоцитов на 14 сутки после трансплантации было выше референсных значений (таблица 41). Данные изменения можно объяснить достоверно более высокой частотой эпизодов ($p<0.001$) повторного применения высоких доз внутривенного метилпреднизолона в группах сравнения (от 12,6% до 23,7%) по сравнению с исследуемой группой (3,8%). Таким образом, с учетом данных полученных при псевдорандомизации, попарных сравнений и сравнений групп в зависимости от источника донорского органа, мы можем констатировать, что на всем периоде наблюдения группа, получившая индукционную иммуносупрессию комбинацией базиликсимаба и низких доз антитимоцитарных антител, имеет более низкий уровень лейкоцитов, чем у пациентов, получавших традиционные режимы индукции иммуносупрессивной терапии.

6.4 Сравнительный анализ динамики лимфоцитов периферической крови у реципиентов почки в зависимости от режима индукции иммуносупрессии

Лимфоциты являются главными клетками иммунной системы и отвечают за реализацию специфического иммунного ответа. Они обеспечивают гуморальный иммунитет (выработку антител), клеточный иммунитет (контактное взаимодействие с клетками-жертвами), а также регулируют деятельность клеток других типов. Известно CD4⁺ Т-лимфоцит (Т-хелпер), является ключевым звеном в формировании специфического иммунологического ответа, реализуемого как через цитотоксические Т-лимфоциты (CD8⁺ Т-клетки), так и через антитела, синтезируемые плазматическими клетками. В то же время все эти клетки являются субпопуляцией лимфоцитов, и при выраженном снижении общего количества лимфоцитов количество этих клеток будет низким. С свою очередь, применение базисной (CNI, препараты микофеноловой кислоты, ингибиторы пролиферативного сигнала и стероиды) медикаментозной иммуносупрессии, практически не влияет на количество данных клеток в периферической крови, реализуя иммуносупрессивной эффект через подавление их активности. Таким образом, при неосложненном течении посттрансплантационного периода количество лимфоцитов в периферической крови остается относительно стабильным. В свою очередь применение поликлональных лимфоцитистощающих антител приводит к значимому сокращению количества лимфоцитов в периферической крови.

В связи с этим для того чтобы оценить влияние различных режимов индукционной иммуносупрессии на уровень лимфоцитов и их динамику в посттрансплантационном периоде и определить ее закономерности в работе, было проанализировано количество лимфоцитов в периферической крови у реципиентов почечного трансплантата на сроке от 1 дня до 6 месяцев после пересадки почки.

В таблице 59 и на рисунке 48 представлена динамика содержания лимфоцитов в периферической крови в группах пациентов. На протяжении всего периода времени после проведения трансплантации пациенты исследуемой группы характеризовались статистически значимо меньшим уровнем лимфоцитов по сравнению с группой I ($p < 0,001$), а также статистически значимо меньшим содержанием лимфоцитов по сравнению с группой II на 1 и 3 сутки после трансплантации ($p < 0,001$) и по сравнению с группой III на 1, 3 и 5 сутки ($p < 0,001$).

При проведении сравнительного анализа статистически значимые различия в отношении содержания лимфоцитов в периферической крови также были обнаружены при сравнении группы II и группы I на сроках 1-14 суток ($p < 0,001$) и 1 месяц ($p = 0,015$) после трансплантации, при сравнении группы III и группы I на сроках 1-14 суток ($p < 0,001$) и через 3 месяца после трансплантации ($p = 0,045$), а также группы II и группы III на сроке 1 сутки после трансплантации ($p = 0,01$).

В исследуемой группе существенное увеличение уровня лимфоцитов по сравнению с предыдущим периодом отмечено через 14 суток ($p = 0,073$) и через 1 месяц после трансплантации ($p = 0,003$), в группе I увеличение уровня лимфоцитов по сравнению с предыдущим периодом отмечено на сроках 14 суток, 1, 3 месяца ($p < 0,001$) и 6 месяцев ($p = 0,074$), во II группе – на 3 сутки ($p = 0,011$) и через 3 месяца после трансплантации ($p = 0,002$), статистически значимых изменений уровня лимфоцитов по сравнению с предыдущим периодом в течение периода наблюдения в группе III выявлено не было.

Таблица 59 – Динамика уровня лимфоцитов ($\times 10^9/\text{л}$) после проведения трансплантации в группах пациентов

Время	Исследуемая группа	Группа I	Группа II	Группа III	p
1 сутки	0,1 (0,05; 0,12)	0,6 (0,42; 1,04)	0,41 (0,27; 0,56)	0,11 (0,09; 0,16)	<0,001
3 сутки	0,2 (0,1; 0,3)	0,99 (0,57; 1,41)	0,46 (0,28; 0,7)	0,26 (0,19; 0,56)	<0,001
5 сутки	0,3 (0,2; 0,7)	1,12 (0,56; 1,56)	0,62 (0,43; 0,9)	0,37 (0,18; 0,86)	<0,001
7 сутки	0,5 (0,26; 0,9)	1,24 (0,8; 1,95)	0,66 (0,51; 1,09)	0,82 (0,29; 1,29)	<0,001
14 сутки	0,9 (0,55; 1,6)	1,68 (1,13; 2,51)	1,03 (0,63; 1,39)	1 (0,66; 1,82)	<0,001
1 месяц	1,2 (0,7; 1,6)	1,8 (1,15; 2,55)	1,14 (0,72; 2,23)	1,24 (0,79; 1,94)	<0,001
3 месяца	1,3 (0,85; 1,6)	1,81 (1,26; 2,44)	1,5 (1,1; 2,19)	1,46 (1,11; 2,17)	<0,001
6 месяцев	1,4 (1; 1,7)	1,92 (1,35; 2,43)	1,55 (1,24; 2,33)	1,9 (1,39; 2,72)	<0,001

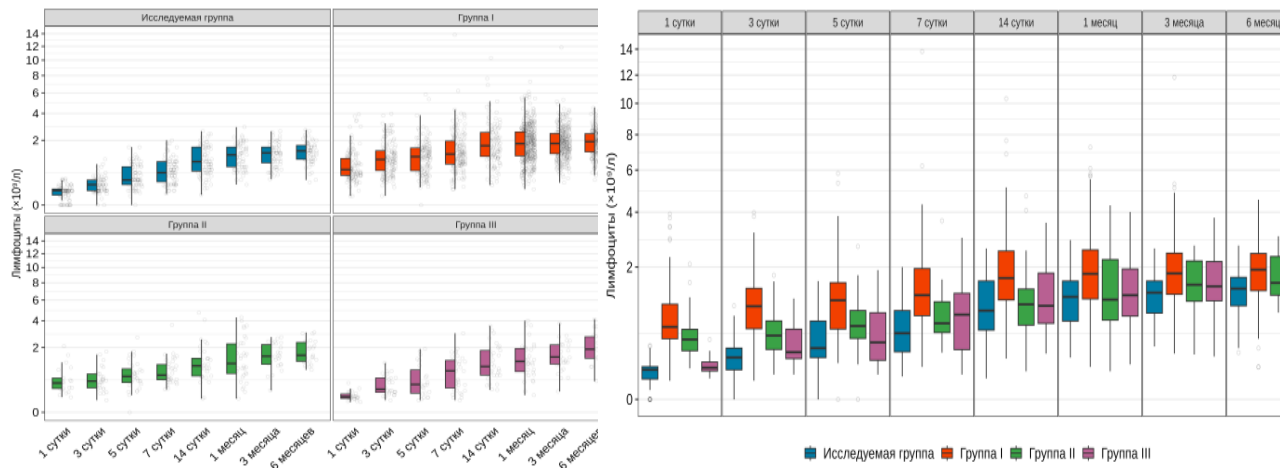


Рисунок 48 – Динамика уровня лимфоцитов ($\times 10^9/\text{л}$) после проведения трансплантации в группах пациентов

Независимо от вида донора пациенты исследуемой группы характеризовались статистически значимо меньшим содержанием лимфоцитов на все протяжении периода наблюдения ($p < 0,001$, таблица 60, рисунок 49). Статистически значимых изменений уровня лимфоцитов среди пациентов исследуемой группы установлено не было как в случае трансплантации от прижизненного, так и посмертного донора, в группе I отмечалось статистически значимое увеличение уровня лимфоцитов по сравнению с предыдущим периодом на 14 сутках, через 1 и 3 месяца после трансплантации.

Таблица 60 – Динамика уровня лимфоцитов ($\times 10^9/\text{л}$) после проведения трансплантации в группах пациентов в зависимости от вида донора

Время	Исследуемая группа	Группа I	p
Прижизненный донор			
1 сутки	0,1 (0,06; 0,13)	0,91 (0,53; 1,44)	<0,001
3 сутки	0,2 (0,11; 0,31)	1,35 (0,98; 2,2)	<0,001
5 сутки	0,5 (0,3; 0,77)	1,4 (0,85; 1,94)	<0,001
7 сутки	0,64 (0,3; 0,9)	1,93 (1,16; 2,77)	<0,001
14 сутки	1 (0,66; 1,6)	2,4 (1,5; 3,08)	<0,001
1 месяц	1,4 (0,85; 1,85)	2,32 (1,67; 3,16)	<0,001
3 месяца	1,3 (0,9; 1,6)	2,2 (1,7; 2,94)	<0,001
6 месяцев	1,4 (1,12; 1,8)	2,1 (1,57; 2,8)	<0,001
Посмертный донор			
1 сутки	0,1 (0,04; 0,1)	0,55 (0,38; 0,78)	<0,001
3 сутки	0,11 (0,1; 0,2)	0,86 (0,46; 1,19)	<0,001
5 сутки	0,3 (0,2; 0,5)	1 (0,5; 1,42)	<0,001
7 сутки	0,5 (0,21; 0,75)	1,06 (0,74; 1,5)	<0,001
14 сутки	0,7 (0,5; 1,2)	1,49 (1,08; 2,13)	<0,001
1 месяц	1,05 (0,58; 1,3)	1,63 (1,03; 2,29)	<0,001
3 месяца	1 (0,58; 1,52)	1,66 (1,17; 2,26)	<0,001
6 месяцев	1,2 (1; 1,6)	1,79 (1,26; 2,28)	<0,001

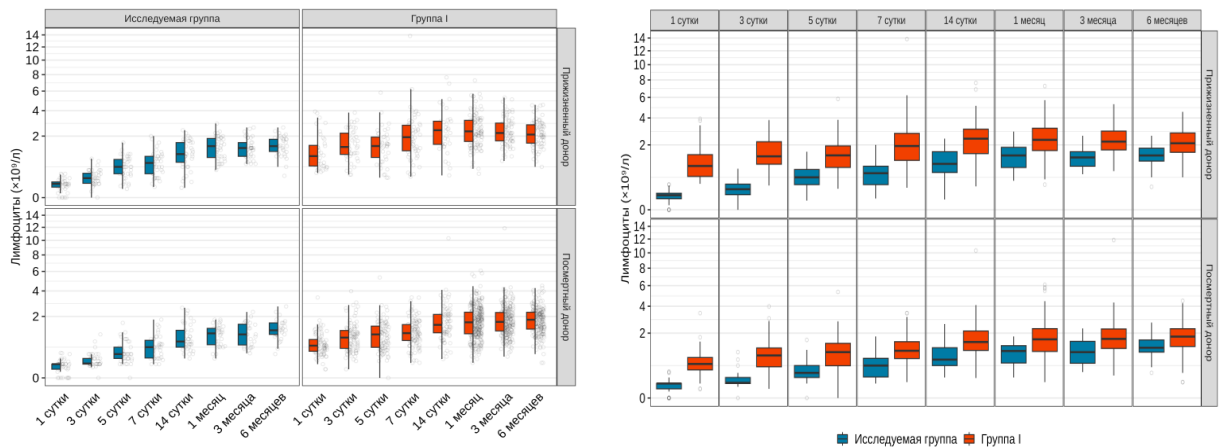


Рисунок 49 – Динамика уровня лимфоцитов ($\times 10^9/\text{л}$) после проведения трансплантации в группах пациентов в зависимости от вида донора

После проведения процедуры псевдорандомизации исследуемая группа также характеризовалась статистически значимо меньшим уровнем лимфоцитов в периферической крови по сравнению с группой I на протяжении всего периода наблюдения (таблица 61, рисунок 50).

Таблица 61 – Динамика уровня лимфоцитов ($\times 10^9/\text{л}$) после проведения трансплантации в группах пациентов в группах после проведения псевдорандомизации

Время	Исследуемая группа	Группа I	p
После проведения псевдорандомизации			
1 сутки	0,1 (0,04; 0,11)	0,98 (0,52; 1,47)	<0,001
3 сутки	0,2 (0,1; 0,3)	1,12 (0,82; 2,23)	<0,001
5 сутки	0,3 (0,2; 0,7)	1,36 (0,78; 1,73)	<0,001
7 сутки	0,5 (0,24; 0,88)	1,5 (0,94; 2,4)	<0,001
14 сутки	0,9 (0,52; 1,6)	2,04 (1,25; 2,8)	<0,001
1 месяц	1,2 (0,7; 1,6)	1,8 (1,31; 2,59)	<0,001
3 месяца	1,29 (0,83; 1,58)	1,87 (1,46; 2,46)	<0,001
6 месяцев	1,4 (1; 1,7)	1,84 (1,37; 2,48)	<0,001

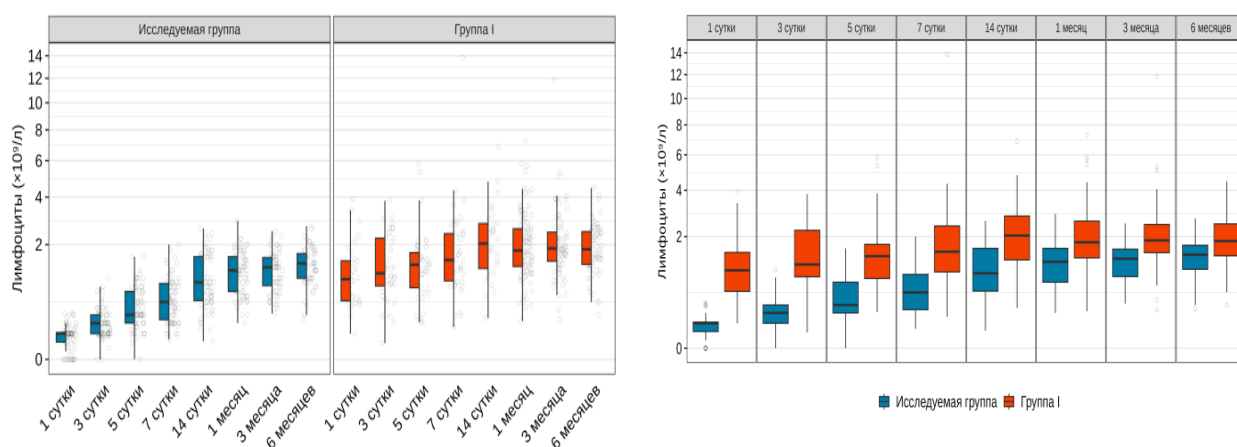


Рисунок 50 – Динамика уровня лимфоцитов ($\times 10^9/\text{л}$) после проведения трансплантации в группах пациентов после проведения псевдорандомизации

Как видно из представленных данных, независимо от вида анализа: прямое сравнение выборок исследуемой и I-III группы, сравнение групп в зависимости от вида донора, а также после псевдорандомизации, – мы наблюдаем более высокую эффективность исследуемого режима индукционной иммуносупрессии, проявляющуюся в более стойком и длительном истощении лимфоцитарного звена периферической крови. Если причины указанных различий между исследуемой группой и группой сравнения I не вызывают вопросов: в группе сравнения I в качестве индуктора иммуносупрессивной терапии применялся препарат базиликсимаб, которые специфически блокируют α -цепочку рецептора IL-2 и не вызывает истощения Т-лимфоцитов, то различия, полученные между исследуемой группой и группой сравнения II и III, требуют более глубокой интерпретации.

При достоверно более низкой дозе Атгама (таблица 62) количество лимфоцитов в периферической крови в исследуемой группе было достоверно ниже, чем в группе сравнения II на 1 и 3 сутки после трансплантации ($p < 0,001$); а при сопоставимой дозе тимоглобулина в исследуемой группе по сравнению с группой III (таблица 63) количество лимфоцитов в периферической крови в исследуемой группе было достоверно ниже на 1, 3 и 5 сутки ($p < 0,001$).

Таблица 62 – Сравнение частоты применения и дозы антилимфоцитарного иммуноглобулина в исследуемой группе и группе сравнения II

Характеристика	Исследуемая группа	Группа II	p
Атгам N (%)	15 (18,8%)	34 (100%)	<0,001
Суммарная доза (мг) Ме (Q1-Q3)	750 (500; 750)	3500 (2562,5; 4375)	<0,001
Суммарная доза (мг/кг) Ме (Q1-Q3)	9,1 (8,1; 11,1)	50,5 (38; 63)	<0,001

Таблица 63 - Сравнение частоты применения и дозы антиtimoцитарного иммуноглобулина в исследуемой группе и группе сравнения III

Характеристика	Исследуемая группа	Группа III	p
Тимоглобулин N (%)	65 (81,2%)	38 (100%)	<0,001
Суммарная доза (мг) Ме (Q1-Q3)	125 (75; 150)	100 (56; 150)	0,1
Суммарная доза (мг/кг) Ме (Q1-Q3)	1,6 (1,1; 2,2)	1,4 (0,9; 2,1)	0,091

Таким образом, мы видим, что комбинированное назначение лимфоцитистощающих антител в комбинации с антагонистом рецептора IL-2R α позволяет достичь более выраженный суммарный биологический эффект, проявляющийся в более стойком и эффективном истощении лимфоцитарного звена периферической крови. Синергия от комбинированного применения данных классов препаратов, по-видимому, достигается за счет эффективного удаления циркулирующих в кровотоке лимфоцитов, реализуемого через применение поликлональных антител, и замедленного рекрутирования и вызревания популяции лимфоцитов, реагирующих на донорские аллогены, реализуемого за счет применения антагониста рецептора IL-2R α . Полученный эффект стойкой абсолютной лимфоцитопенией на сроках до 5 суток позволяет надежно и эффективно

предотвращать запуск каскада иммунологического процесса гиперчувствительности замедленного типа, в обычных условиях реализуемого к четверым суткам и проявляющегося острой Т-клеточной цитотоксичностью.

Резюмируя вышесказанное, можно сделать вывод о несколько ином биологическом эффекте, реализуемом при комбинированном назначении поликлональных антител в комбинации с антагонистом рецептора IL-2R α , отличным от эффектов, описываемых в литературе и обусловленных монотерапией биологическими препаратами, применяемым для индукции иммуносупрессивной терапии. Анализируемые гематологические эффекты оказываются статистически достоверно отличными от тех, которые отмечаются при стандартных схемах индукции иммуносупрессивной терапии. Эти отличия наблюдаются и в отношении потенциально негативных эффектов: более выраженной анемии и тромбоцитопении, - так и в отношении положительного влияния на возможность ингибирования реакции отторжения, реализуемой за счет стойкой лимфоцитопении на сроках до 5 суток, то есть в период максимальной иммуногенности почечного трансплантата. Несмотря на то, что анемия и тромбоцитопения в исследуемой группе в разных точках наблюдения приобретает достоверный характер, это не сказывается на общем течении посттрансплантационного процесса и нивелируется с увеличением продолжительности наблюдения. В свою очередь потенциальные преимущества лейкопении в виде уменьшения вероятности развития острой реакции отторжения делают обоснованным необходимость специального анализа последующей поддерживающей иммуносупрессивной терапии.

ГЛАВА 7. ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ИММУНОСУПРЕССИЯ У РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧКИ

Начало применения CsA с 1980-х годов прошлого века увеличило годовичную выживаемость почечных трансплантатов с шестидесяти до восьмидесяти процентов. С девяностых годов Тас стал постепенно вытеснять CsA, заняв положение ведущего CNI в протоколах поддерживающей иммуносупрессивной терапии. К настоящему времени во многих исследованиях доказано преимущество Тас перед CsA. Оба препарата эффективны в отношении профилактики острого отторжения и имеют сравнимые с побочные эффекты [Azarfar A., 2018, Ravanshad Y., 2020]. Тем не менее из-за лучшей способности предупреждать развитие ОКО начиная с 2009 года Тас рекомендуется в качестве основного компонента ИСТ в рекомендациях KDIGO [Kasiske B.L., 2009]. Несмотря на доказанное превосходство Тас, он, как и CsA, является причиной острой и хронической нефротоксичности, провоцирует усугубление артериальной гипертензии и развитие посттрансплантационного сахарного диабета [Bentata Y., 2019, Nankivell B.J., 2016]. Острая нефротоксичность в раннем посттрансплантационном периоде, когда рекомендуемые дозы и концентрации препарата наиболее высоки [Шабунин А.В., 2023], а орган компрометирован ишемически-реперфузионными повреждениями, является частым нежелательным эффектом применения ингибиторов кальциневрина [Xia T., 2018, Yu M., 2018]. Токсичность CNIs основывается на изменении клубочковой гемодинамики, альтерации канальцев, все это приводит к снижению СКФ и росту креатинина в сыворотке крови [Sallustio B.C., 2021]. Помимо увеличения синтеза вазоконстрикторов CNIs, снижая синтез оксида азота, усугубляют эндотелиальную дисфункцию. Из-за ишемии, связанной со спазмом приносящей артериолы, увеличивается образования свободных радикалов и супероксидов [Hořková L., 2017].

Показано, что исходное состояние почечного трансплантата напрямую влияет на выраженность нефротоксичности CNIs [Yagisawa T., 2015]. Несмотря на то, что острая нефротоксичность Так чаще всего дозозависима и обратима, из-за нее происходит замедление репаративных процессов, что обуславливает замедленное восстановление функции трансплантата. Данные изменения увеличивают потребность в дополнительных сеансах диализа, служат фактором риска развития более серьезных осложнений. Современные исследования не оставляют попыток изучить факторы, определяющие повышенный риск развития острой токсичности CNIs [Hu R., 2019., Udomkarnjanapun S., 2018], а также найти алгоритмы, позволяющие снизить ее риски. Так, в крупнейшем за последние годы российском исследовании авторы [Шабунин А.В., 2023] нашли оригинальный способ расчета стартовой дозы пролонгированной формы Так, уменьшающий риск гипериммуносупрессии, связанной с нежелательными явлениями. Также большинство центров продолжают в качестве стартового ингибитора кальциневрина использовать стандартный Так, так как его пролонгированная форма требует применения более высоких доз для достижения целевых концентраций, медленнее реагирует на изменение суточной дозировки препарата [Crespo M., 2009] и несколько увеличивает риск развития острой реакции отторжения [Jouve T., 2017, Staatz C.E., 2015].

В связи с этим нами было проведено исследование безопасности и эффективности применения протокола отсроченного назначения такролимуса в виде капсул пролонгированного действия у реципиентов, получивших индукционную иммуносупрессию, основанную на комбинации лимфоцитистошающих антител с антагонистом рецептора IL-2R α по сравнению со стандартным дозированием такролимуса в форме для приема два раза в сутки и получивших стандартные режимы индукции иммуносупрессивной терапии.

7.1 Формы и режимы применения ингибиторов кальциневрина у реципиентов почки при различных режимах индукционной иммуносупрессии

В таблице 64 и на рисунке 51 представлены виды ингибиторов кальциневрина, использовавшиеся после трансплантации в зависимости от вида индукционной иммуносупрессии. В ходе сравнительного анализа было установлено, что частота применения такролимуса в виде капсул пролонгированного действия была статистически значимо выше в исследуемой группе по сравнению с группами I и II на сроках 7 и 14 суток ($p < 0,001$), а также по сравнению с группой I на сроке 1 месяц после операции. При остальных попарных сравнениях достоверной разницы в режиме применения такролимуса между группами выявлено не было.

Таблица 64 – Применение ингибиторов кальциневрина после проведения трансплантации в группах пациентов

Время	CNI	Исследуемая группа	Группа I*	Группа II *	Группа III*	p
7 сутки	Adv	78/80 (97,5%)	124/496 (25%)	9/34 (26,5%)	16/38 (42,1%)	<0,001
	Tac	2/80 (2,5%)	365/496 (73,6%)	25/33 (73,5%)	20/38 (57,9%)	
	CsA	0/80 (0%)	7/496 (1,4%)	0/33 (0%)	0/38 (0%)	
14 сутки	Adv	79/80 (98,75%)	244/496 (49,2%)	18/34 (52,9%)	29/ (76,3%)	<0,001
	Tac	1/80 (1,25%)	246/496 (49,6%)	15/31 (47,1%)	9/38 (23,7%)	
	CsA	0/80 (0%)	6/496 (1,1%)	0/31 (0%)	0/33 (0%)	
1 месяц	Adv	77/80 (96,25%)	364/496 (73,4%)	28/34 (82,4%)	34/38 (89,5%)	<0,001
	Tac	3/80 (3,75%)	127/496 (25,6%)	6/34 (17,6%)	3/34 (10,5%)	
	CsA	0/71 (0%)	5/496 (1%)	0/34 (0%)	0/34 (0%)	
3 месяца	Adv	63/80 (78,75%)	357/488 (73,2%)	21/25 (84%)	27/29 (93,1%)	0,18
	Tac	17/80 (21,25%)	127/488 (26%)	4/25 (16%)	2/29 (6,9%)	
	CsA	0/67 (0%)	4/488 (0,8%)	0/25 (0%)	0/29 (0%)	
6 месяцев	Adv	63/80 (78,75%)	250/308 (81,2%)	23/25 (92%)	21/23 (91,3%)	0,63
	Tac	17/80 (21,25%)	55/308 (17,9%)	2/25 (8%)	2/23 (8,7%)	
	CsA	0/80 (0%)	3/308 (1%)	0/25 (0%)	0/23 (0%)	

Adv – адваграф, пролонгированная форма такролимуса; Tac – стандартный такролимус для приема два раза в день; CsA – циклоспорин А

* Уменьшение количества наблюдений в группах сравнения связано отбытием пациентов в места их постоянного проживания

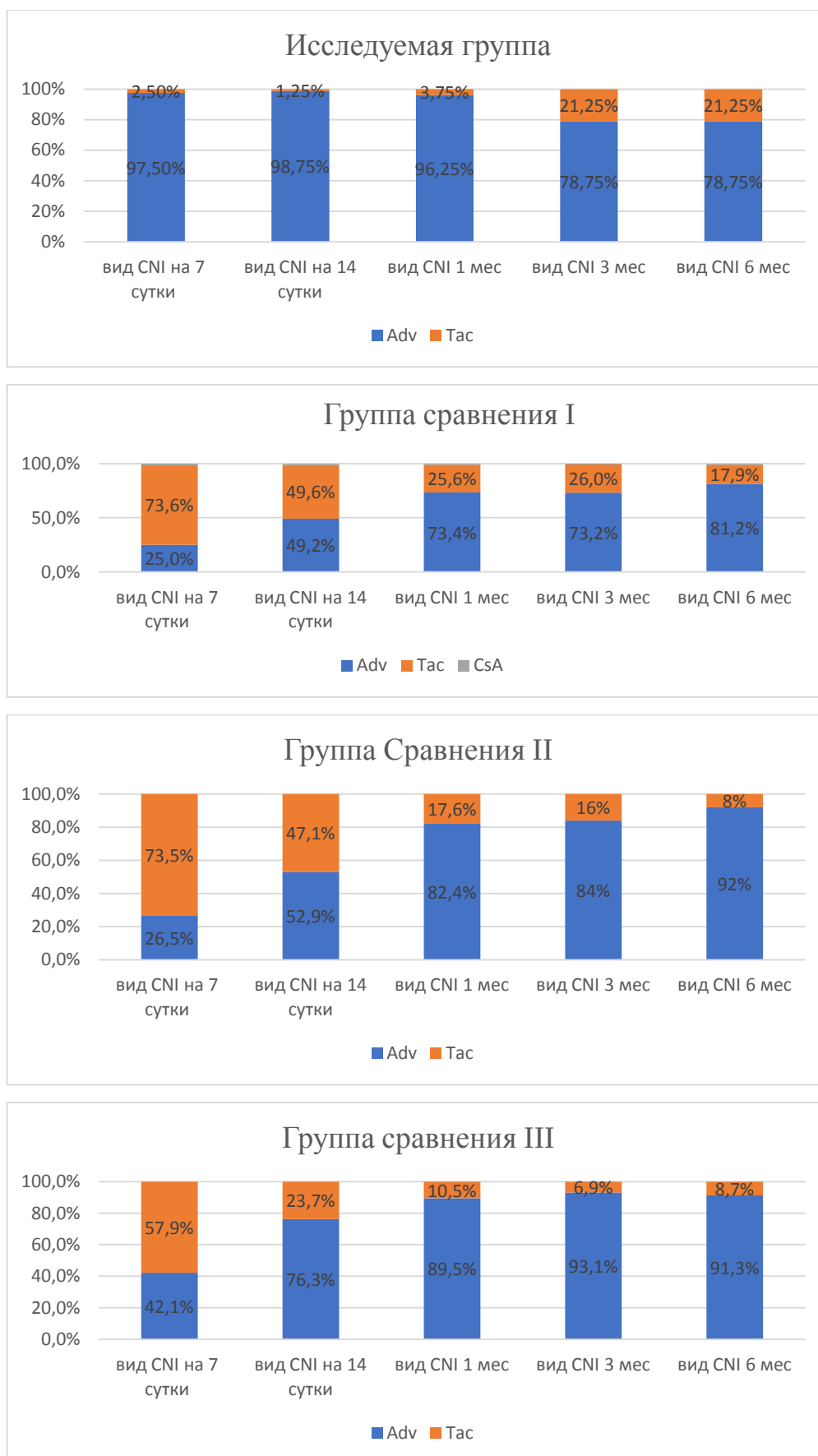


Рисунок 51 – Применение ингибиторов кальциневрина после проведения трансплантации в группах пациентов

Как видно из рисунка 51 в исследуемой группе стартовым препаратом класса ингибиторов кальциневрина был такролимус в виде капсул пролонгированного действия, а последующее уменьшение его доли в режимах поддерживающей медикаментозной иммуносупрессии, начиная с первого месяца после трансплантации, было обусловлено региональными особенностями лекарственного обеспечения амбулаторных пациентов. В то же время у подавляющего большинства пациентов начало терапии со стандартного такролимуса, предназначенного для двукратного приема в сутки, обусловлено сложившейся тактикой трансплантационных центров, когда конверсия на пролонгированные формы осуществляется после достижения целевых концентраций препарата в крови.

Частота применения в качестве ингибитора кальциневрина такролимуса в виде капсул пролонгированного действия среди пациентов, которым проведена трансплантация от прижизненного донора в исследуемой группе, была статистически значимо выше по сравнению с группой I на сроках 7 и 14 суток, а среди пациентов после трансплантации от посмертного донора – на сроках 7, 14 суток и 1 месяц ($p < 0,001$, таблица 65, рисунок 52).

Таблица 65 – Применение ингибиторов кальциневрина после проведения трансплантации в группах пациентов в зависимости от вида донора

Время	CNI	Исследуемая группа	Группа I	p
Прижизненный донор				
7 сутки	Adv	40/40 (100%)	65/150 (43,3%)	<0,001
	Tac	–	80/150 (53,6%)	
	CsA	–	4/150(2,9%)	
14 сутки	Adv	40/40 (100%)	100/150 (66,7%)	<0,001
	Tac	–	48/150 (31,9%)	
	CsA	–	2/150 (1,4%)	
1 месяц	Adv	38/40 (95%)	126/150 (84,0%)	0,225
	Tac	2/40 (5%)	22/150 (14,7%)	
	CsA	–	2/150 (1,3%)	
3 месяца	Adv	37/40 (92,5%)	124/150 (82,7%)	0,427
	Tac	3/40 (7,5%)	24/150 (16,0%)	
	CsA	–	2/150 (1,3%)	
6 месяцев	Adv	37/40 (92,5%)	69/82 (84,1%)	0,386
	Tac	3/40 (7,5%)	13/82 (15,9%)	
	CsA			
Посмертный донор				
7 сутки	Adv	38/40 (95%)	59/346 (17,1%)	<0,001
	Tac	2/40 (5,0%)	284/346 (82,1%)	
	CsA	–	3/346(0,8%)	
14 сутки	Adv	39/40 (97,5%)	144/346 (41,6%)	<0,001
	Tac	1/40 (2,5%)	198/346 (57,2%)	
	CsA	–	4/346 (1,2%)	
1 месяц	Adv	31/32 (96,9%)	238/346 (68,8%)	<0,001
	Tac	1/32 (3,1%)	105/346 (30,3%)	
	CsA	–	3/346 (0,9%)	
3 месяца	Adv	26/40 (65%)	233/338 (68,9%)	0,502
	Tac	35/40 (35%)	103/338 (30,5%)	
	CsA	–	2/338 (0,6%)	
6 месяцев	Adv	26/40 (65%)	181/226 (80,1%)	0,061
	Tac	35/40 (35%)	42/226 (18,6%)	
	CsA	–	3/226 (1,3%)	

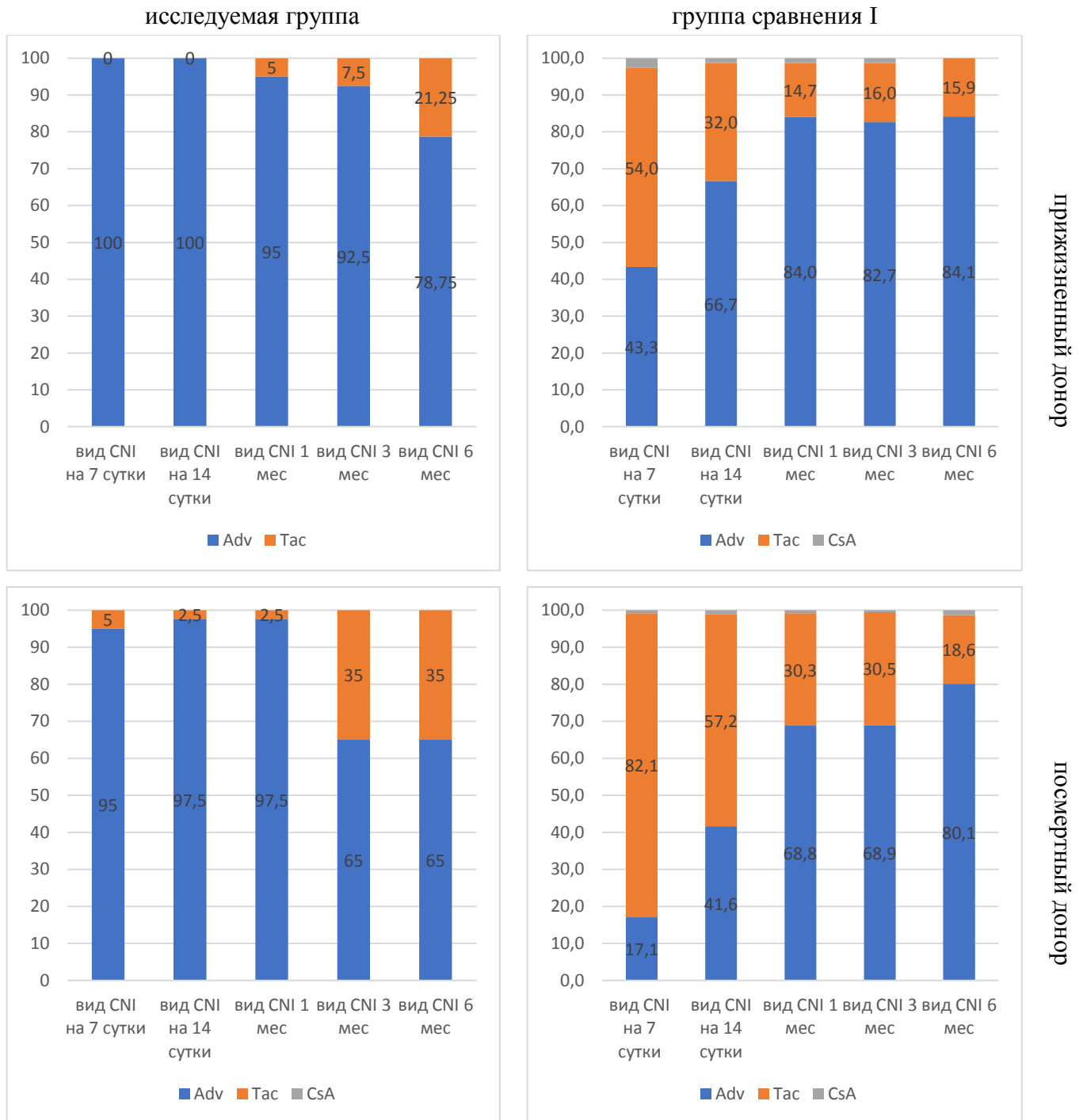


Рисунок 52 – Применение ингибиторов кальциневрина после проведения трансплантации в группах пациентов в зависимости от вида донора

Частота применения в качестве ингибитора кальциневрина пролонгированной формы такролимуса после проведения псевдорандомизации была статистически значимо выше в исследуемой группе на сроках 7, 14 суток и 1 месяц (таблица 66, рисунок 53).

Таблица 66 – Применение ингибиторов кальциневрина после проведения трансплантации в группах после проведения псевдорандомизации

Время	CNI	Исследуемая группа	Группа I	p
7 сутки	Adv	76/78 (97,4%)	33/110 (30%)	<0,001
	Tac	2/78 (2,6%)	77/110 (70%)	
14 сутки	Adv	75/76 (98,7%)	36/66 (54,5%)	<0,001
	Tac	1/76 (1,3%)	30/66 (45,5%)	
1 месяц	Adv	67/70 (95,7%)	57/73 (78,1%)	0,003
	Tac	3/70 (4,3%)	15/73 (20,5%)	
	CsA	0/70 (0%)	1/73 (1,4%)	
3 месяца	Adv	52/66 (78,8%)	59/78 (75,6%)	0,914
	Tac	14/66 (21,2%)	18/78 (23,1%)	
	CsA	0/66 (0%)	1/78 (1,3%)	
6 месяцев	Adv	51/65 (78,5%)	56/70 (80%)	0,912
	Tac	14/65 (21,5%)	13/70 (18,6%)	
	CsA	0/65 (0%)	1/70 (1,4%)	

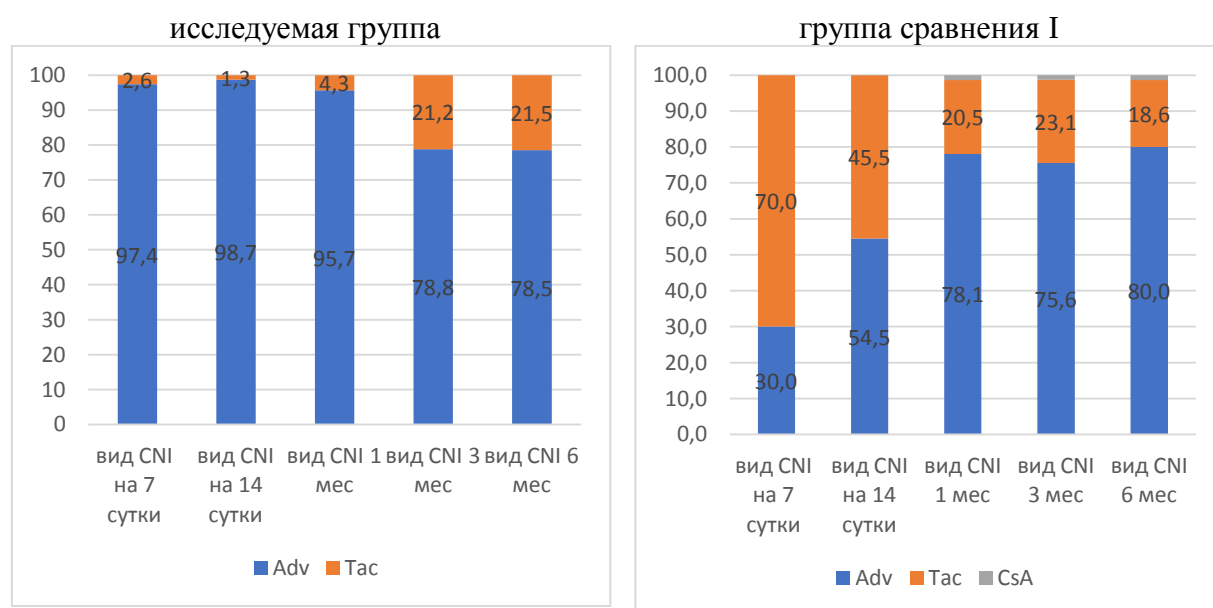


Рисунок 53 – Применение ингибиторов кальциневрина после проведения трансплантации в группах пациентов после проведения псевдорандомизации

Как видно из представленных данных и с учетом результатов, описанных в главе 5, исследуемый протокол индукционной иммуносупрессии позволяет не только достоверно снизить потребность в заместительной почечной терапии методом диализа в раннем послеоперационном периоде, но и безопасно начинать базисную терапию ингибиторами кальциневрина, выбрав в качестве основного препарата такролимус в виде капсул пролонгированного действия. В группах сравнения из-за опасения недостаточно быстрого достижения целевых концентраций, которые бы обеспечивали надежную профилактику развития отторжения на сроках до одной недели после пересадки, традиционно применяется стандартная форма такролимуса для двукратного приема в сутки. Тем не менее, учитывая преимущества, продемонстрированные при применении такролимуса в капсулах пролонгированного действия, в виде меньшей вариабельности концентрации, большей приверженности к лечению пациентов при однократном приеме препарата и обусловленной этим меньшей частотой потерь трансплантатов [Kuypers D., 2023], в группах сравнения производили поэтапную конверсию со стандартного такролимуса на его пролонгированную форму. При этом различия в доле пациентов, получавших пролонгированную форму такролимуса устранялись в зависимости от групп пациентов и источника донорского органа, к одному – трем месяцам после проведенной трансплантации почки. Очевидно, что при сопоставимых результатах, первичное применение препарата, который будет использоваться на протяжении длительного посттрансплантационного периода несет в себе меньшие экономические затраты, по сравнению со связанными с конверсией, которая, в свою очередь, требует более частого проведения терапевтического лекарственного мониторинга и повторных приемов (осмотров, консультаций) врача-нефролога.

Помимо вида и формы ингибитора кальциневрина нами была проанализирована возможность отсроченного назначения такролимуса у пациентов исследуемого протокола индукционной иммуносупрессии. Отсроченное назначение несет в себе ряд преимуществ, главным из которых является исключение нефротоксического воздействия в самый ранний посттрансплантационный период, и связанное с этим улучшение репаративных возможностей почечного трансплантата. С другой стороны, отсроченное назначение ингибиторов кальциневрина несет в себе риски увеличения вероятности развития острой реакции отторжения, обусловленной недостаточной базисной иммуносупрессией. В представленном исследовании за счет выраженного иммуносупрессивного воздействия, обусловленного комбинированным применением лимфоцитистощающих антител с антагонистом рецептора IL-2R α , мы посчитали возможным и безопасным отсрочить назначение ингибиторов кальциневрина. В таблице 67 представлена характеристика терапии в исследуемых группах. При проведении сравнительного анализа нами была установлена статистически значимая разница между группами в отношении сроков начала терапии ингибиторами кальциневрина: в исследуемой группе назначение препаратов происходило статистически значимо позже по сравнению со всеми группами сравнения ($p < 0,001$).

Таблица 67 - Сроки начала терапии ингибиторами кальциневрина

Характеристика	Исследуемая группа	Группа I	Группа II	Группа III	p
Начало терапии CNI (дни)	4 (4; 4)	1 (1; 1)	1 (1; 1)	1 (1; 1)	<0,001
1	—	492 (98,4%)	33 (97,1%)	36 (94,7%)	
2	8 (10%)	8 (1,6%)	1 (2,9%)	2 (5,3%)	
3	3 (3,8%)	—	—	—	
4	69 (86,2%)	—	—	—	

Также нами была проанализированна суточная доза ингибиторов кальциневрина, назначаемых пациентам после трансплантации почки (таблица 68, рисунок 54), при анализе учитывались только пациенты, получавшие такролимус. В виду того, что циклоспорин имеет значимо большую дозировку по сравнению с такролимусом, а количество таких пациентов составило всего 1,4% и они были только в группе сравнения I, все эти пациенты были исключены из последующего анализа дозировки и концентрации. Нами было установлено, что в исследуемой группе суточная доза такролимуса была статистически значимо выше среди пациентов исследуемой группы на сроках 14 суток ($p=0,001$) и 3 месяца ($p<0,001$) по сравнению с группой I и ниже на сроке 6 месяцев после трансплантации по сравнению с группами I, II и III ($p<0,001$, 0,014 и 0,001, соответственно). Кроме того, при сравнительном анализе было установлено, что через 14 суток после трансплантации доза применяемых ингибиторов кальциневрина среди пациентов групп II и III была статистически значимо выше по сравнению с группой I ($p=0,006$ и 0,033, соответственно).

Таблица 68 – Доза ингибиторов кальциневрина после проведения трансплантации в группах пациентов

Время	Исследуемая группа	Группа I	Группа II	Группа III	p
7 сутки	10 (8; 12)	7 (5; 10)	8 (6; 10)	8 (6; 10)	0,005
14 сутки	10 (8,1; 12)	8 (5; 12)	10 (7; 12)	9 (6; 12,8)	0,011
1 месяц	8 (6,5; 10)	9 (6; 12)	9,5 (5,5; 13)	9,2 (6,2; 11)	0,278
3 месяца	7 (5; 8)	8 (6; 10,5)	7,5 (4,8; 10,5)	9 (6; 10)	<0,001
6 месяцев	5 (4; 7)	7,5 (5; 9,5)	8,5 (6; 9,5)	8 (6,8; 11)	<0,001

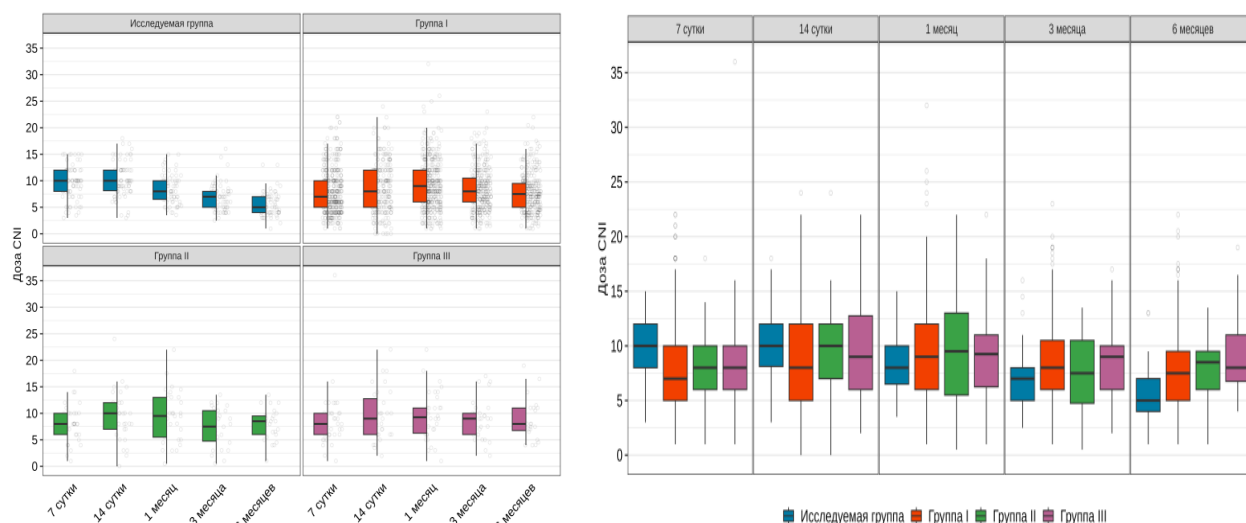


Рисунок 54 – Доза ингибиторов кальциневрина после проведения трансплантации в группах пациентов

Доза такролимуса среди пациентов исследуемой группы была статистически значимо ниже по сравнению с группой I на сроках 1-6 месяцев при трансплантации от прижизненного донора и на сроках 3-6 месяцев при трансплантации от посмертного донора, при этом в данной страте пациентов применение исследуемого протокола индукционной иммуносупрессии было ассоциировано с более высокими дозами на сроках 7 и 14 суток (таблица 69, рисунок 55).

Таблица 69 – Доза ингибиторов кальциневрина после проведения трансплантации в группах пациентов в зависимости от вида донора

Время	Исследуемая группа	Группа I	p
Прижизненный донор			
7 сутки	9 (7; 10)	9 (6; 12)	0,31
14 сутки	9,2 (8; 10)	10 (6,5; 13)	0,611
1 месяц	8 (6,5; 10)	10,5 (7; 13,8)	<0,001
3 месяца	7 (5,8; 8)	8 (6,5; 11)	<0,001
6 месяцев	5,2 (4; 7)	8,5 (6,1; 10,9)	<0,001
Посмертный донор			
7 сутки	10 (9; 12)	6 (4; 10)	<0,001
14 сутки	10,5 (8,6; 12)	8 (4,8; 12)	<0,001
1 месяц	8,5 (6,5; 11)	8 (6; 11)	0,927
3 месяца	6 (4,9; 8)	8 (5; 10)	0,012
6 месяцев	4 (3,5; 6,6)	7 (4,8; 9)	<0,001

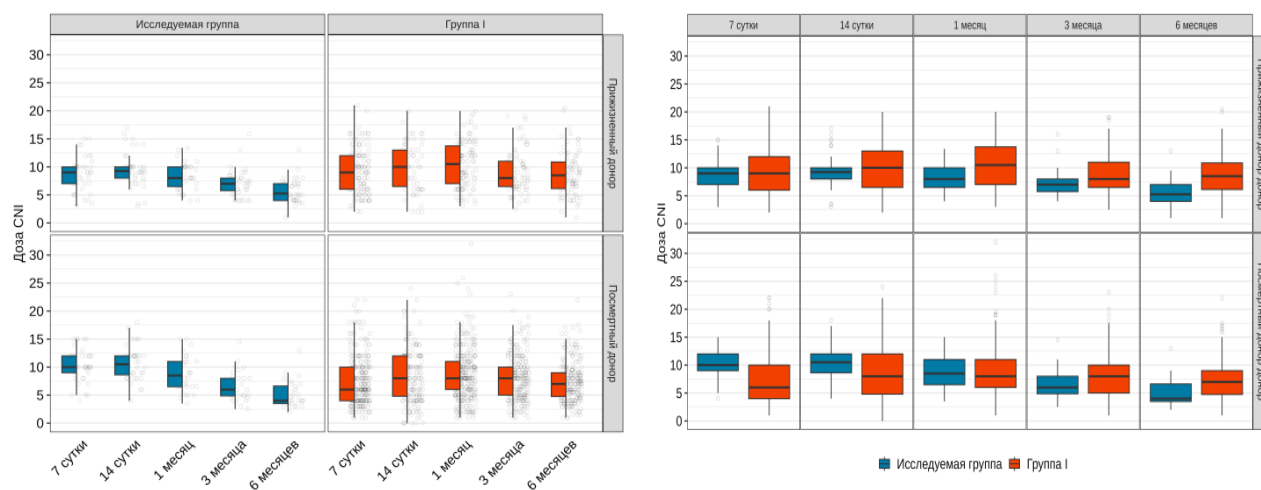


Рисунок 55 - Доза ингибиторов кальциневрина после проведения трансплантации в группах пациентов в зависимости от вида донора

После псевдорандомизации в когорте реципиентов суточная доза такролимуса у пациентов исследуемой группы была достоверно выше в ранние сроки после операции на 7 и 14 сутки и достоверно ниже в более отдаленном периоде в 3 и 6 месяцев (таблица 70, рисунок 56).

Таблица 70 – Доза ингибиторов кальциневрина после проведения трансплантации в группах после проведения псевдорандомизации

Время	Исследуемая группа	Группа I	p
После проведения псевдорандомизации			
7 сутки	10 (8; 12)	7 (5; 10)	<0,001
14 сутки	10 (8,5; 12)	8 (5; 12)	0,012
1 месяц	8,2 (6,5; 10)	9 (6; 12)	0,367
3 месяца	7 (5; 8)	7,5 (5,5; 10)	0,048
6 месяцев	5 (4; 7)	8 (5; 10)	<0,001

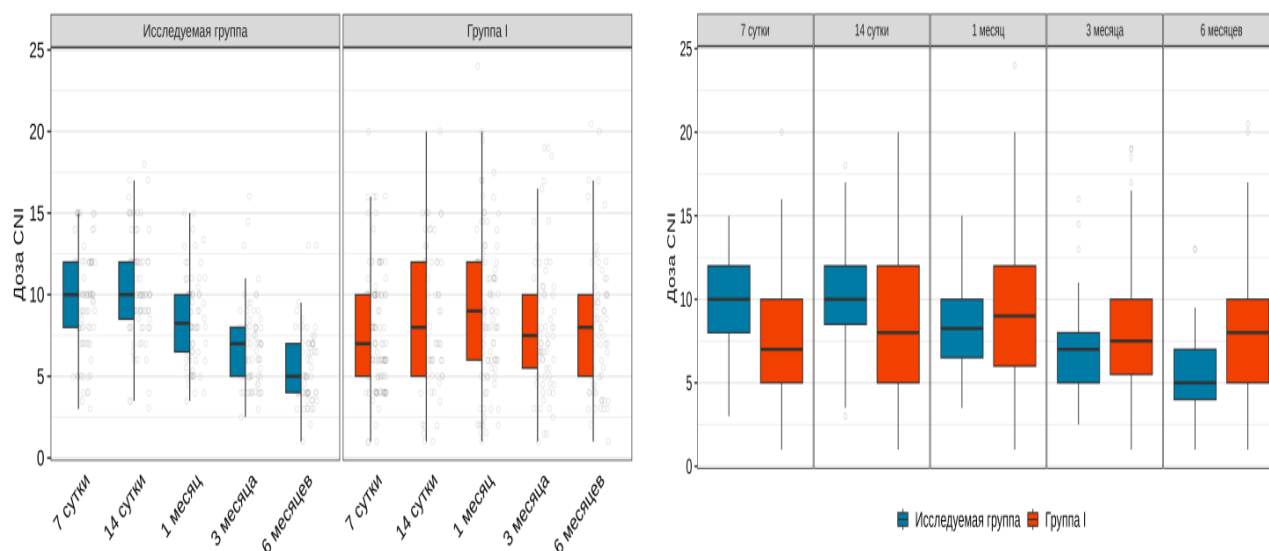


Рисунок 56 – Доза такролимуса после проведения трансплантации в группах пациентов после проведения псевдорандомизации

Представленные данные позволяют заключить, что при большинстве методов анализа пациенты исследуемой группы получали достоверно более высокие дозировки такролимуса в сроках до 14 суток после пересадки. Объяснить это можно тем, что во-первых, пациенты исследуемой группы начинали получать такролимус достоверно позже, чем во всех группах сравнения, а значит в указанный временной промежуток находились в фазе достижения целевой концентрации, а во-вторых, в исследуемой группе применялась пролонгированная форма такролимуса, использование которого на старте терапии так же требует большей дозировки по сравнению с такролимусом, применяемым дважды в сутки. Тем не менее, с течением времени, доза такролимуса в исследуемой группе снижалась и становилась достоверно ниже, чем в группах сравнения.

Концентрация такролимуса (таблица 71, рисунок 57) была статистически значимо выше среди пациентов I группы на сроке 14 суток по сравнению с исследуемой группой ($p=0,02$) и группами II ($p=0,006$) и III ($p=0,029$) и на сроке 1 месяц после трансплантации по сравнению с исследуемой группой ($p=0,024$) и группой III ($p=0,039$).

Таблица 71 – Концентрация ингибиторов кальциневрина после проведения трансплантации в группах пациентов

Время	Исследуемая группа	Группа I	Группа II	Группа III	p
7 сутки	7,8 (5,7; 10,9)	7,7 (6,2; 9,3)	7,8 (6,7; 8,5)	7,6 (6,4; 9,2)	0,424
14 сутки	7,7 (6,4; 9,6)	9,6 (7,6; 12,3)	7,4 (6; 9,1)	8 (6,4; 9,9)	<0,001
1 месяц	8,6 (6,5; 10,8)	9,8 (8,1; 11)	8,1 (6,4; 12)	8,9 (5,8; 11,2)	0,013
3 месяца	8,4 (7,3; 10,6)	8,3 (6,8; 10)	7,3 (5,6; 9,9)	8,3 (5,5; 9,8)	0,194
6 месяцев	7,1 (6,2; 8,1)	7,6 (5,9; 8,8)	6,4 (5,5; 9)	8,5 (7,2; 9,8)	0,25

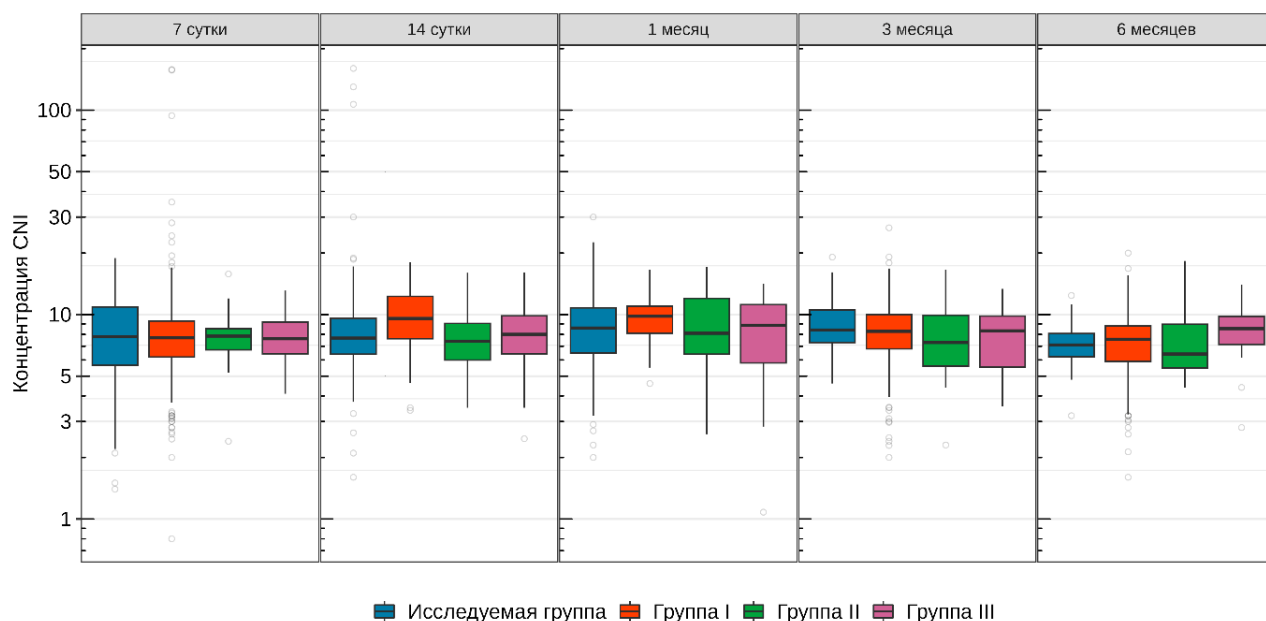


Рисунок 57 – Концентрация такролимуса после проведения трансплантации в группах пациентов

Статистически значимых отличий в отношении концентрации ингибиторов кальциневрина между исследуемой группой и группой I среди пациентов, которым была проведена трансплантация от прижизненного донора, установлено не было (таблица 72, рисунок 58), среди пациентов, получивших трансплантат от посмертного донора, в исследуемой группе отмечена статистически значимо более низкая концентрация на сроках 1 и 3 месяца ($p=0,003$ и $0,036$, соответственно).

Таблица 72 – Концентрация ингибиторов кальциневрина после проведения трансплантации в группах пациентов в зависимости от вида донора

Время	Исследуемая группа	Группа I	p
Прижизненный донор			
7 сутки	7,9 (4,9; 11,2)	7,8 (6,6; 9,6)	0,131
14 сутки	8,7 (6,8; 11,8)	8,1 (6,8; 9,7)	0,482
1 месяц	9,8 (8; 10,9)	9,5 (7,2; 11,3)	0,914
3 месяца	8 (7,2; 9,4)	8,7 (7,3; 10,7)	0,428
6 месяцев	7 (6,2; 8)	7,7 (5,9; 8,9)	0,207
Посмертный донор			
7 сутки	7,5 (6,1; 10,1)	7,6 (6; 9,2)	0,627
14 сутки	10,6 (8,4; 12,4)	7,6 (6,2; 9,2)	0,299
1 месяц	8,2 (6,2; 10,5)	10,1 (8,4; 11,5)	0,003
3 месяца	8 (6,6; 10)	9,2 (7,7; 11,1)	0,036
6 месяцев	7,2 (6,3; 8,1)	7,5 (6; 8,7)	0,929

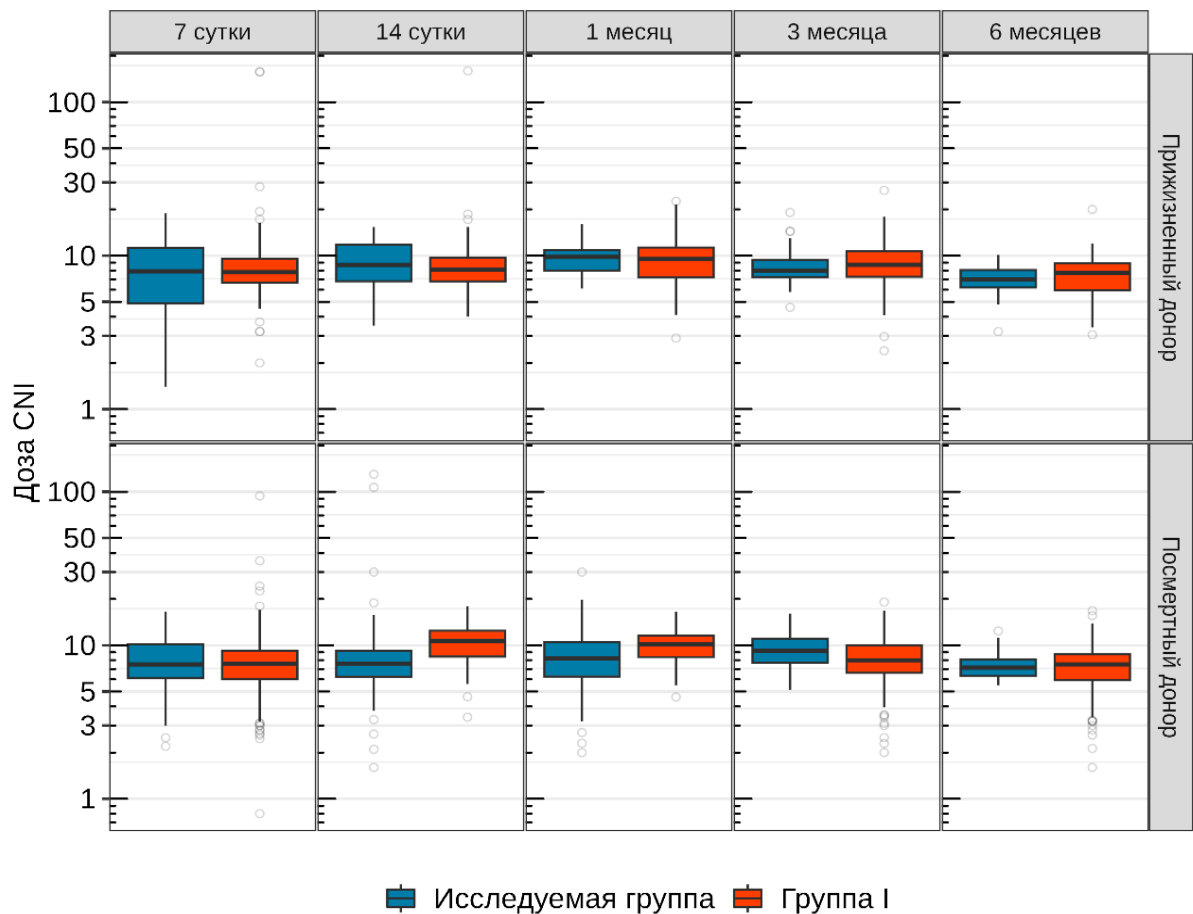


Рисунок 58 – Концентрация ингибиторов кальциневрина после проведения трансплантации в группах пациентов в зависимости от вида донора

В когорте после проведения псевдорандомизации отмечена статистически значимо более низкая концентрация ингибиторов кальциневрина в исследуемой группе на сроках 14 суток и 1 месяц (таблица 73, рисунок 59).

Таблица 73 – Концентрация ингибиторов кальциневрина после проведения трансплантации в группах после проведения псевдорандомизации

Время	Исследуемая группа	Группа I	p
7 суток	7,7 (5,6; 10,7)	7,8 (6,4; 9,5)	0,358
14 суток	7,7 (6,8; 8,9)	9,6 (7,6; 12,3)	0,015
1 месяц	8,8 (7,2; 10,6)	9,8 (8,1; 11)	0,014
3 месяца	8,4 (7,3; 10,6)	8,6 (7,2; 10,5)	0,84
6 месяцев	7,1 (6,2; 8,1)	7,5 (5,8; 8,8)	0,607

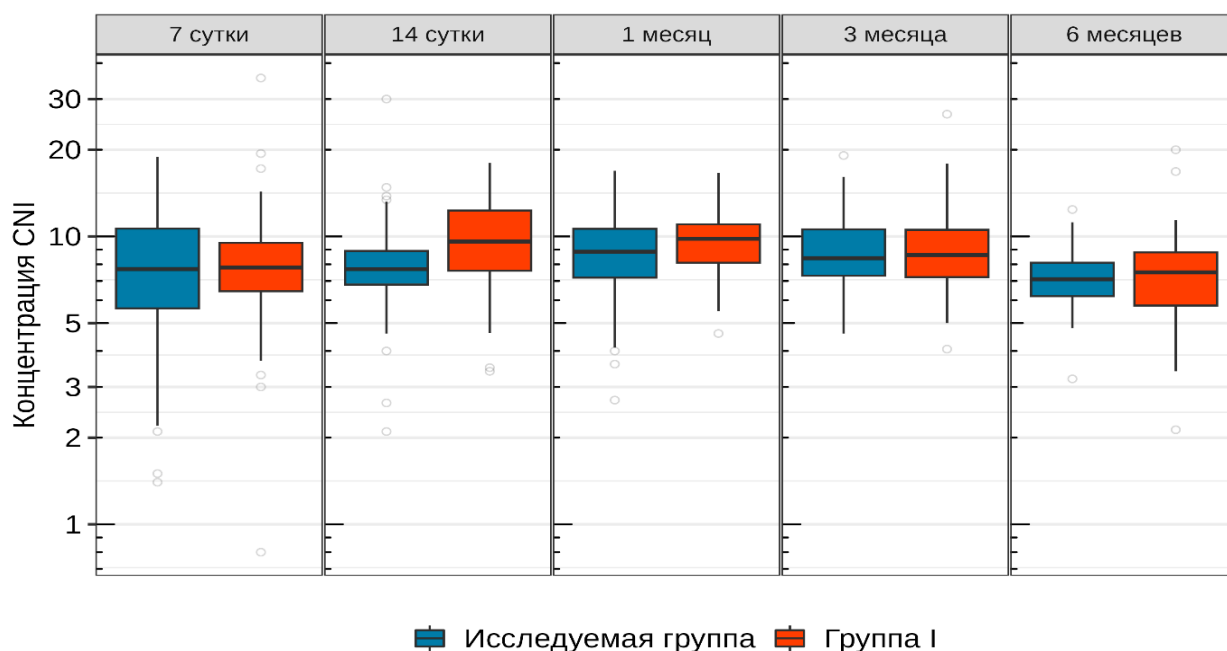


Рисунок 59 – Концентрация ингибиторов кальциневрина после проведения трансплантации в группах пациентов после проведения псевдорандомизации

Исходя из анализируемых данных, концентрация такролимуса находилась в целевых диапазонах во всех группах и на всех этапах наблюдения. При этом наиболее высокие концентрации такролимуса отмечались в группе сравнения I (пациенты, получившие индукционную иммуносупрессию с применением антагониста рецептора IL-2R α). Данный результат может быть объяснен тем, что базиликсимаб, применённый у этой группы пациентов, обладает наименьшим иммуноподавляющим воздействием, и для надежной профилактики отторжения в ранних сроках после трансплантации пациенты нуждаются в поддержании более высоких концентраций такролимуса.

7.2 Режим применения глюкокортикостероидов после трансплантации почки при различных режимах индукции иммуносупрессии

Мы проанализировали режим применения и дозирование глюкокортикоидов для внутривенного применения и для приёма внутрь у реципиентов после трансплантации почки.

Глюкокортикоиды, или стероиды, были первыми препаратами, которые стали применяться в клинической практике для профилактики развития отторжения при трансплантации солидных органов. До настоящего времени они продолжают использоваться большинством трансплантационных центров в качестве препаратов первой линии. Обладая широким спектром иммуномодулирующего действия, стероиды продолжают использоваться, как индукторы иммуносупрессивной терапии во время трансплантации, а также в качестве поддерживающей терапии для предотвращения острого отторжения. Начиная с момента начала применения глюкокортикоидов, продолжают попытки сократить или даже полностью исключить их использование, и тем самым уменьшить число нежелательных явлений, обусловленных применением данного класса препаратов при трансплантации. Так большинство центров заменили преднизолон на его метилированную форму, обладающую чуть меньшим спектром побочных действий, которое обусловлено меньшим проявлением минералокортикоидных свойств препарата. Тем не менее, стероиды по-прежнему являются неотъемлемым компонентом стартовой индукции иммуносупрессивной терапии, однако их применение в качестве компонента базовой поддерживающей ИСТ уже не столь однозначно.

После внедрения в широкую клиническую практику такролимуса и препаратов группы микофеноловой кислоты идеи минимизации применения ГКС или даже их полной отмены продолжили неуклонно набирать силу. Цель же этих попыток состоит в том, чтобы найти оптимальное минимальное применение для стероидов, которое сведет к минимуму побочные действия, связанные с приемом ГКС, но при этом не повысит риски развития острого и

хронического отторжения [Aref A., 2021). Поэтому мы оценили возможность минимизации применения глюкокортикоидов в группе пациентов, получивших в качестве индукторов иммуносупрессивной терапии комбинацию лимфоцитистощающих антител с антагонистом рецептора IL-2R α . Для этого мы сравнили режимы дозирования глюкокортикоидов в исследуемом протоколе и трех группах сравнения. В работе сравнивалась:

- доза внутривенных глюкокортикоидов, применяемых в качестве индуктора в первые часы и сутки после операции,
- режим дозирования стероидов для приема внутрь в период до 6 месяцев после трансплантации,
- частота повторного применения и суммарная доза внутривенных глюкокортикоидов, применяемых для лечения острого Т-клеточного отторжения в первые 14 дней после трансплантации.

Во всех наблюдениях у пациентов использовался только один вид глюкокортикоидов: метилпреднизолон.

Первичное внутривенное применение метилпреднизолона было несколько выше в исследуемой группе и группе сравнения III по сравнению с группой сравнения I и II, но эти различия были недостоверны (таблица 74).

Таблица 74 – Стартовая доза метилпреднизолона (мг) в различных группах пациентов

Характеристика	Исследуемая группа	Группа I	Группа II	Группа III	p
Стероиды (мг)	1125 (1000; 1125)	1000 (750; 1250)	937,5 (750; 1125)	1125 (1000; 1375)	0,025
Стероиды (мг/кг)	15,2 (12,3; 18,9)	14,7 (11,8; 17,7)	14,1 (10,7; 17,8)	16,2 (14,3; 19,6)	0,1

Нами также был проанализирован режим дозирования пероральных стероидов у реципиентов почечного трансплантата в период от 7 суток до 6 месяцев после пересадки. Срок перевода пациентов с внутривенной на пероральную форму метилпреднизолона представлен в таблице 75.

Таблица 75 – Срок начала терапии таблетированными формами метилпреднизолона в группах пациентов

Характеристика		Исследуемая группа	Группа I	Группа II	Группа III	p
Начало терапии стероидами		4 (4; 4)	2 (2; 2)	2 (2; 2)	2 (2; 2)	<0,001
	2	3 (3,8%)	500 (100%)	34 (100%)	38 (100%)	<0,001
	3	14 (17,5%)	—	—	—	
	4	57 (71,2%)	—	—	—	
	5	6 (7,5%)	—	—	—	

При проведении сравнительного анализа нами была установлена достоверная разница между группами в отношении сроков начала терапии глюкокортикоидами для приема внутрь: в исследуемой группе назначение препаратов происходило статистически значительно позже по сравнению со всеми группами сравнения ($p < 0,001$). Более поздний перевод на таблетированные формы метилпреднизолона был обусловлен особенностью исследуемого протокола. Согласно инструкциям к препаратам, содержащим антилимфоцитарные антитела, указывается необходимость проведения премедикации, обеспечиваемой введением нестероидных противовоспалительных и антигистаминных средств, а также глюкокортикоидов. Поэтому вместо дополнительного внутривенного введения преднизолона пациенты исследуемой группы продолжали получать внутривенный метилпреднизолон в течение всего времени, пока велись поликлональные антитела. Перевод на пероральную форму метилпреднизолона осуществлялся на следующий день после окончания

индукционной терапии антилимфоцитарными антителами. В группе сравнения II применялись поликлональные антитела в стандартной дозировке, но данным пациентам стартовое введение внутривенного метилпреднизолона ограничивалось нулевыми и первыми сутками после трансплантации, после чего пациенты начинали получать таблетированный метилпреднизолон. Профилактика цитокиновых реакций осуществлялась дополнительными внутривенным введением преднизолона в течение всего срока применения антилимфоцитарного иммуноглобулина. Эти введения преднизолона не учитывались в качестве суммарной стартовой дозы глюкокортикостероидов. В группе сравнения III пациенты получали низкие дозы и короткий курс антилимфоцитарных антител, не превышающий двух дней после трансплантации, в связи с этим в этой группе доза стероидов была ограничена их стартовым введением перед реперфузией и первыми сутками после трансплантации. Тем не менее, как видно из представленной таблицы 74, различия, которые были выявлены в суммарной стартовой инъекционной дозе глюкокортикостероидов в группах пациентов, не носили статистически достоверного характера.

В таблице 76 и на рисунке 60 представлена доза метилпреднизолона, получаемая пациентами сравниваемых групп на разных сроках после трансплантации. Пациенты исследуемой группы получали метилпреднизолон в статистически значимо меньших дозах по сравнению с группами I, II и III на сроках 14 суток ($p < 0,001$, 0,006 и 0,004, соответственно), 1 месяц ($p < 0,001$, 0,027 и 0,003, соответственно), 3 и 6 месяцев после проведения трансплантации ($p < 0,001$), при этом статистически значимых отличий между другими группами выявлено не было.

Таблица 76 – Суточная доза стероидов (мг) после проведения трансплантации в группах пациентов

Время	Исследуемая группа	Группа I	Группа II	Группа III	p
14 сутки	12 (12; 13,5)	16 (16; 16)	16 (16; 16)	16 (16; 16)	<0,001
1 месяц	8 (6,5; 10)	12 (11; 12)	12 (11; 12)	12 (11; 12)	<0,001
3 месяца	6 (4; 6)	8 (6; 9)	8 (6; 10)	8 (8; 10)	<0,001
6 месяцев	3 (2; 4)	4 (4; 6)	6 (4; 7)	4 (4; 6)	<0,001

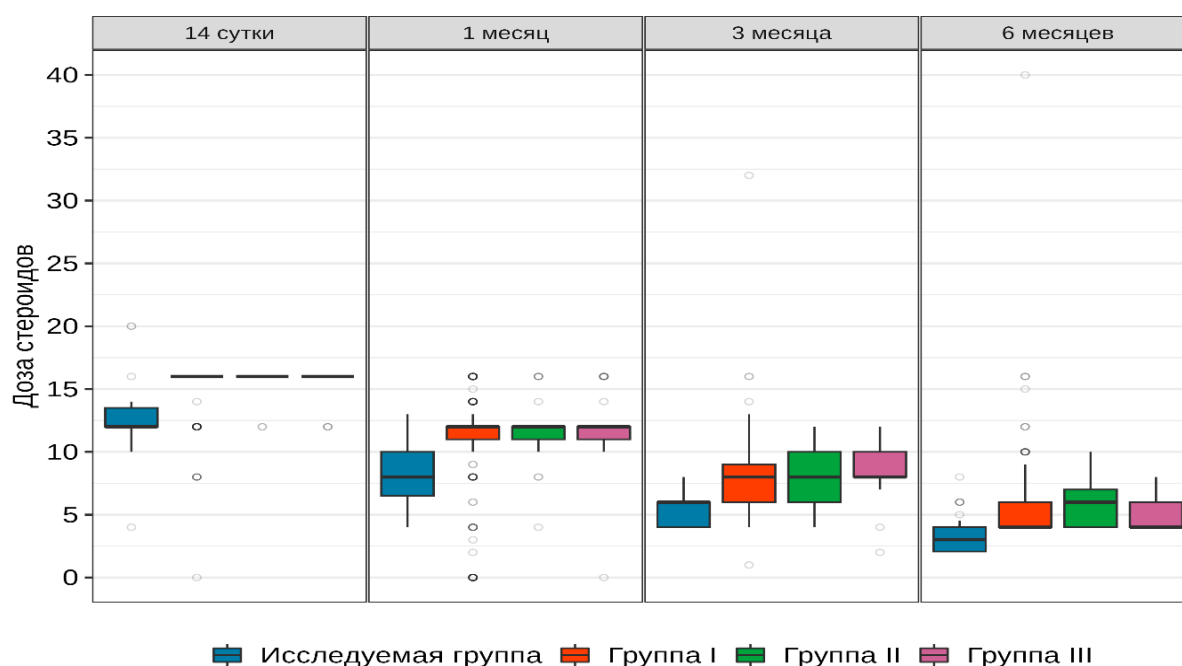


Рисунок 60 – Суточная доза стероидов (мг) после проведения трансплантации в группах пациентов

Статистически значимо меньшая доза метилпреднизолона была выявлена на всех сроках после трансплантации в исследуемой группе по сравнению с группой I независимо от источника донорского органа (таблица 77, рисунок 61).

Таблица 77 - Суточная доза метилпреднизолона (мг) после проведения трансплантации в группах пациентов в зависимости от вида донора

Время	Исследуемая группа	Группа I	р
Прижизненный донор			
14 сутки	12 (10; 12)	16 (16; 16)	<0,001
1 месяц	8 (8; 10)	12 (11; 12)	<0,001
3 месяца	6 (4; 6)	8 (6; 9,2)	<0,001
6 месяцев	3 (2; 4)	4 (4; 7)	<0,001
Посмертный донор			
14 сутки	12 (12; 14)	16 (16; 16)	<0,001
1 месяц	8 (6; 10)	12 (11; 12)	<0,001
3 месяца	6 (6; 6)	8 (6; 9)	<0,001
6 месяцев	3 (2; 4)	4 (4; 6)	<0,001

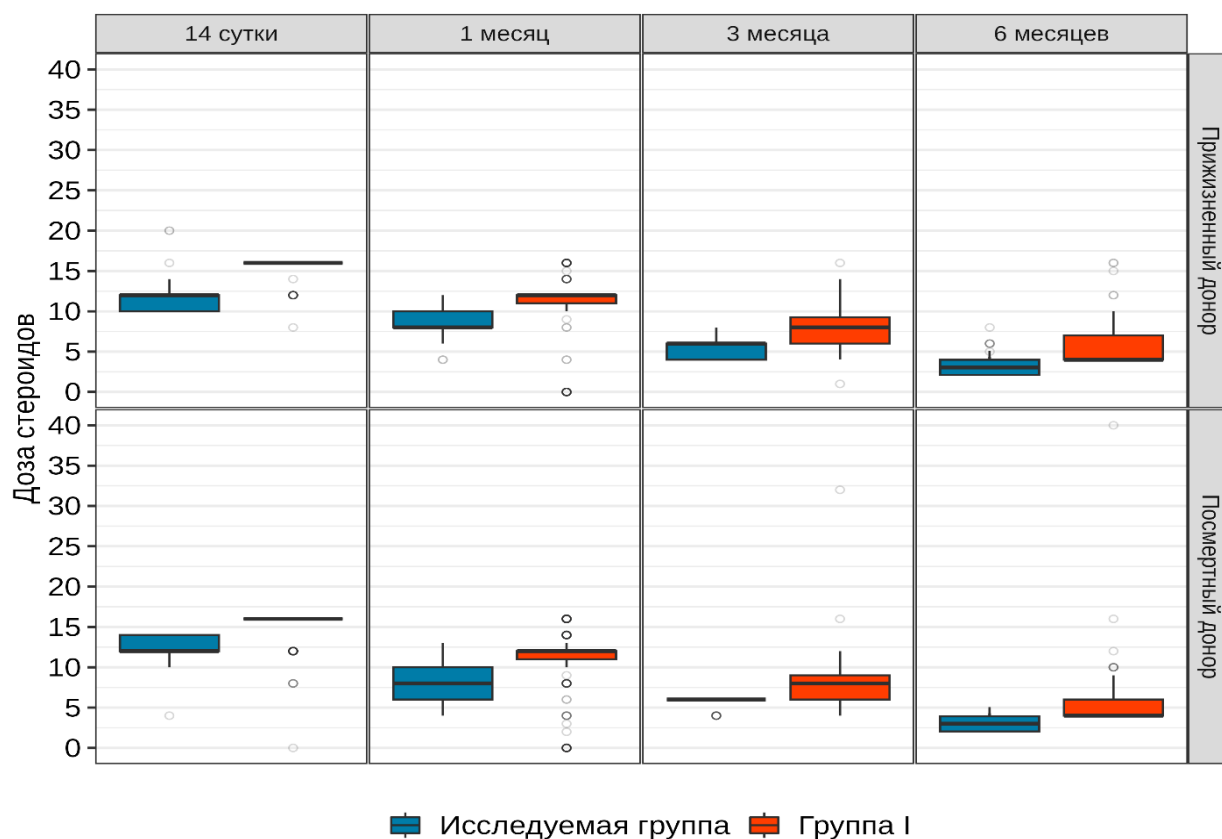


Рисунок 61 – Суточная доза таблетированного метилпреднизолона (мг) после проведения трансплантации в группах пациентов в зависимости от вида донора

Также псевдорандомизация подтвердила возможность использования более низких доз метипреднизолона у пациентов исследуемой группы. (таблица 78, рисунок 62).

Таблица 78 – Суточная доза метилпреднизолона (мг) после проведения трансплантации в группах пациентов в группах после проведения псевдорандомизации

Время	Исследуемая группа	Группа I	р
После проведения псевдорандомизации			
14 сутки	12 (12; 14)	16 (16; 16)	<0,001
1 месяц	8 (6,2; 10)	12 (11; 14)	<0,001
3 месяца	6 (4; 6)	8 (6; 9)	<0,001
6 месяцев	3 (2; 4)	4 (4; 7)	<0,001

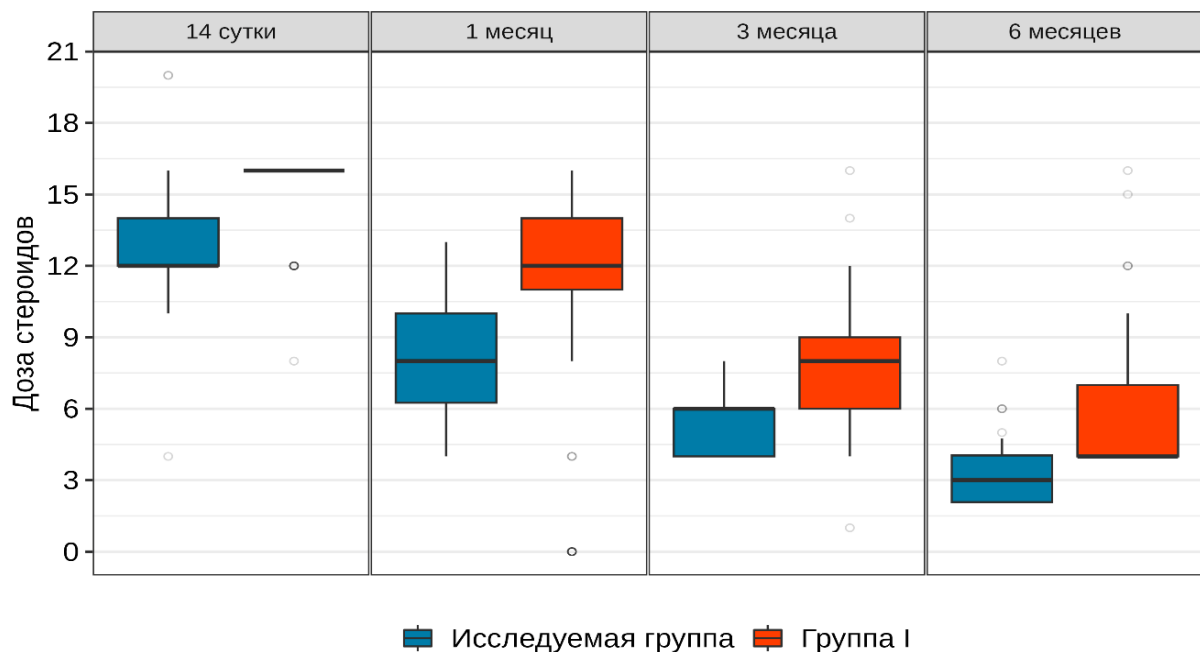


Рисунок 62 – Суточная доза таблетированного метилпреднизолона (мг) после проведения трансплантации в группах пациентов после проведения псевдорандомизации

Наиболее частым иммунологическим вариантом осложнения трансплантации почки является развитие реакции отторжения трансплантата, обусловленной клональной пролиферацией эффекторных Т-лимфоцитов. Данное осложнение расценивается как острая реакция отторжения,

характеризуется возникновением или усугублением дисфункции почечного трансплантата: отеком трансплантата, уменьшением количества мочи, ростом креатинина. В качестве первой линии терапии острого отторжения применяется внутривенное введение высоких доз метилпреднизолона: так называемая пульс-терапия. В работе мы оценили потребность в проведении данных «пульсов» в зависимости от режима индукции иммуносупрессивной терапии.

В таблице 79 и рисунке 63 представлена частота возникновения потребности в проведении повторных курсов внутривенных глюкокортикостероидов в течение 14 дней после трансплантации в исследуемой группе и группах сравнения I, II и III. Пациенты II и III группы характеризовались статистически значимо более высокой частотой потребности в назначении повторных курсов по сравнению с пациентами I группы (ОР=1,8 [95% ДИ: 1,2; 2,7], $p=0,005$ и 1,9 [95% ДИ: 1,3; 2,7], $p<0,05$, соответственно) и исследуемой группы (ОР=16,5 [95% ДИ: 3,6; 75,2], $p<0,001$ и ОР=17,5 [95% ДИ: 3,9; 79,2], $p<0,05$, соответственно). Частота проведения повторных курсов терапии внутривенными стероидами среди пациентов I группы также была статистически значимо выше по сравнению с пациентами исследуемой группы (ОР=9,1 [95% ДИ: 2,1; 40,2], $p<0,05$). Статистически значимых отличий в отношении частоты повторных курсов между пациентами II и III группы установлено не было ($p=0,81$).

Таблица 79 – Характеристика потребности в назначении повторных курсов глюкокортикоидами в течение первых 14 суток после трансплантации

	Исследуемая группа	Группа I	Группа II	Группа III	p
Доля пациентов	3 (3,75%)	63 (12,6%)	6 (17,6%)	9 (23,68%)	<0,05
Доза (мг)	750 (500; 750)	1250 (500; 2000)	4000 (2500; 6000)	750 (250; 1500)	<0,001
Доза (мг/кг)	11,7 (7,1; 14)	16,4 (8,1; 28,9)	69 (35,7; 100)	12,5 (3,1; 21,6)	<0,001

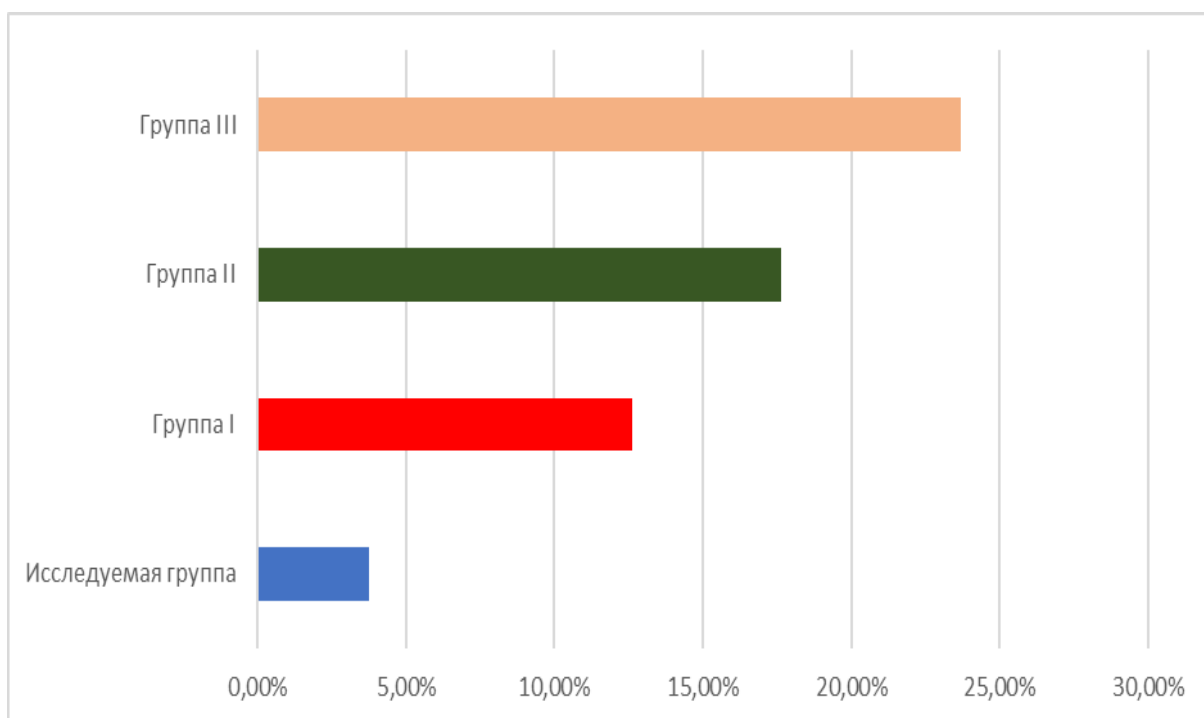


Рисунок 63 – Частота потребности в назначении повторных курсов высоких доз внутривенных глюкокортикоидов в течение первых 14 суток после трансплантации

В случае проведения повторных курсов пульс-терапии суммарная доза стероидов в мг (рисунок 64) и в мг на кг массы тела (рисунок 65) во II группе была статистически значимо выше по сравнению с исследуемой группой ($p=0,01$ и $0,015$, соответственно), группами I ($p<0,001$) и III ($p<0,001$). Статистически значимых отличий при сравнении дозы стероидов при проведении пульс-терапии в течение 14 дней после трансплантации между исследуемой группой и группами I ($p=0,474$ и $0,546$, соответственно) и III ($p=0,576$ и $0,632$, соответственно) выявлено не было, как и при сравнении I и III группы между собой ($p=0,316$ и $0,321$, соответственно). Отсутствие достоверности при значительности в различиях, при сравнении средней дозы в указанных группах не было получено в виду относительно небольшого количества сравниваемых наблюдений.

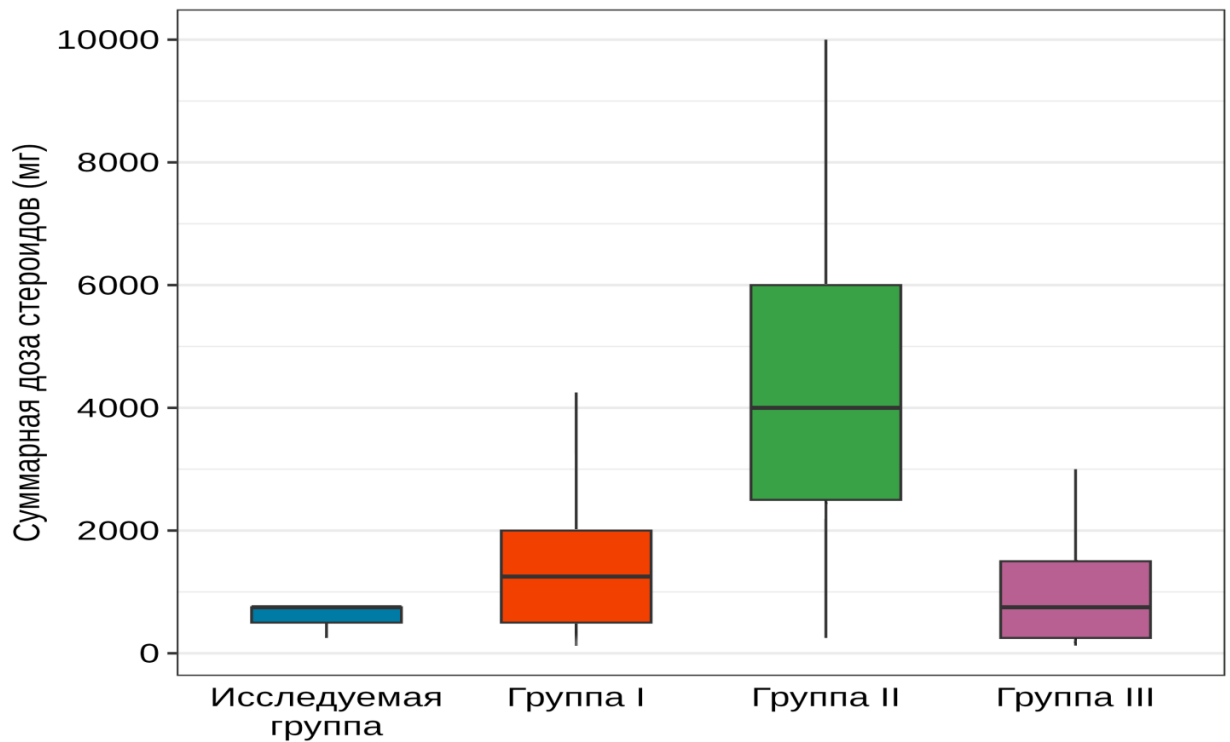


Рисунок 64 – Суммарная доза стероидов (мг) при назначении повторных курсов пульс-терапии в течение 14 суток после трансплантации

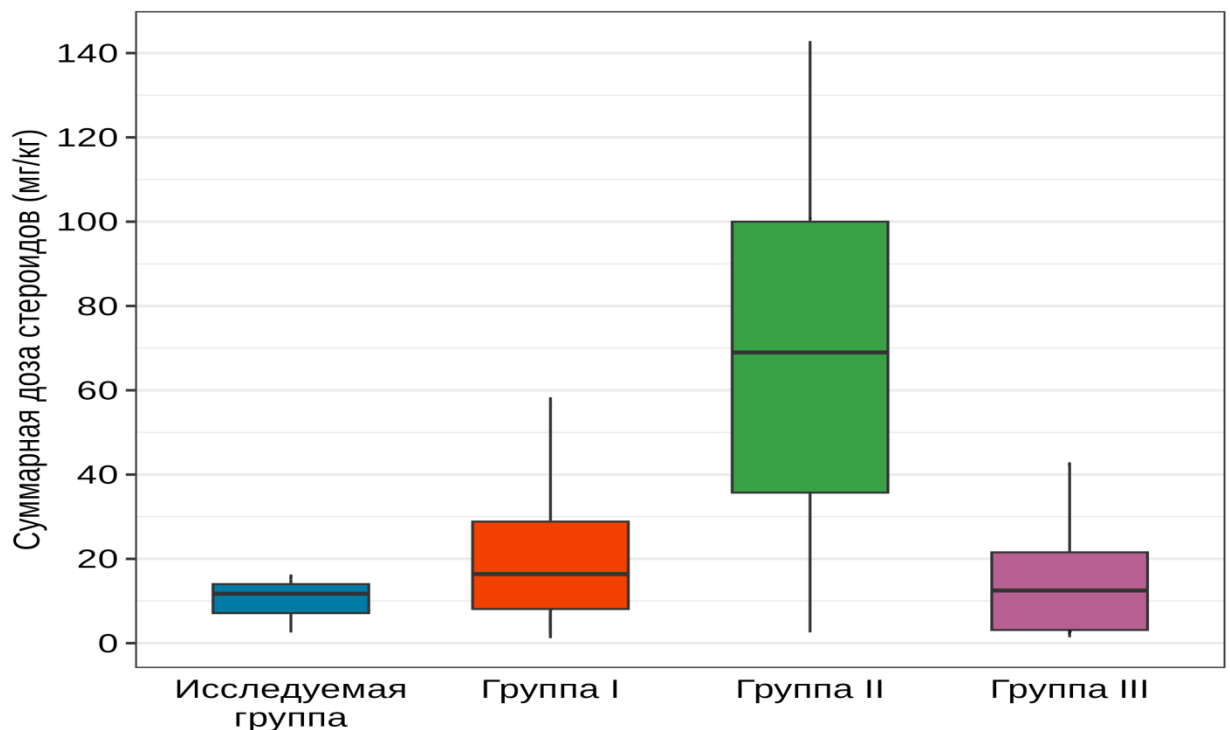


Рисунок 65 – Суммарная доза стероидов (мг/кг) при назначении повторных курсов пульс-терапии в течение 14 суток после трансплантации

Риск возникновения потребности в назначении повторных курсов пульс-терапии стероидами в исследуемой группе по сравнению с группой I был в 2,36 [95% ДИ: 1,6; 8] раз ниже при использовании трансплантата от прижизненного донора ($p < 0,05$) и в 5,6 [95% ДИ: 1,8; 15] раз ниже при использовании трансплантата от посмертного донора (таблица 80, рисунок 66).

Таблица 80 – Характеристика потребности в назначении повторных курсов пульс-терапии стероидами в течение 14 суток после трансплантации в зависимости от вида донора, а также в группах после проведения псевдорандомизации

Характеристика	Исследуемая группа	Группа I	p
Прижизненный донор			
Частота	2/40 (5%)	18/152 (11,8%)	<0,05
Суммарная доза (мг)	250 и 750	875 (375; 1750)	–
Суммарная доза (мг/кг)	2,5 и 16,3	14,9 (5,1; 29,4)	–
Посмертный донор			
Частота	1/40 (2,5%)	45/348 (12,93%)	<0,05
Суммарная доза (мг)	750	1250 (500; 2000)	–
Суммарная доза (мг/кг)	11,7	18,3 (8,4; 28,8)	–

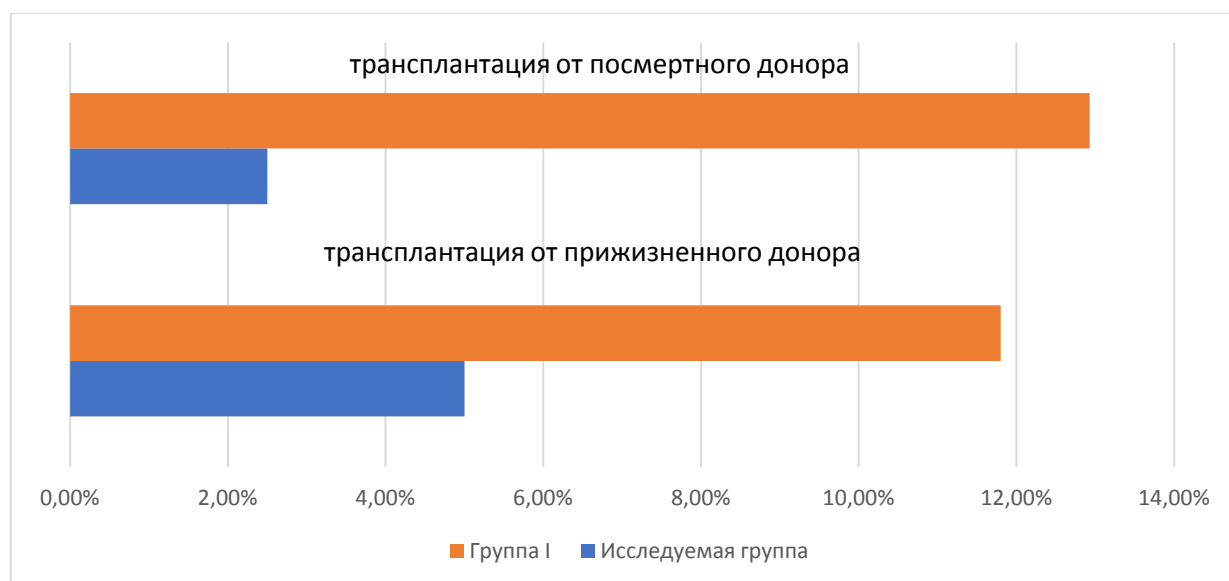


Рисунок 66 – Частота потребности в назначении повторных курсов внутривенных глюкокортикостероидов в течение 14 суток после трансплантации в зависимости от вида донора

После проведения псевдорандомизации частота возникновения потребности в назначении повторных курсов пульс-терапии стероидами в исследуемой группе по сравнению с группой I была статистически значимо ниже в 3,75 раз [95% ДИ: 2,8; 9] ($p < 0,05$, рисунок 67).

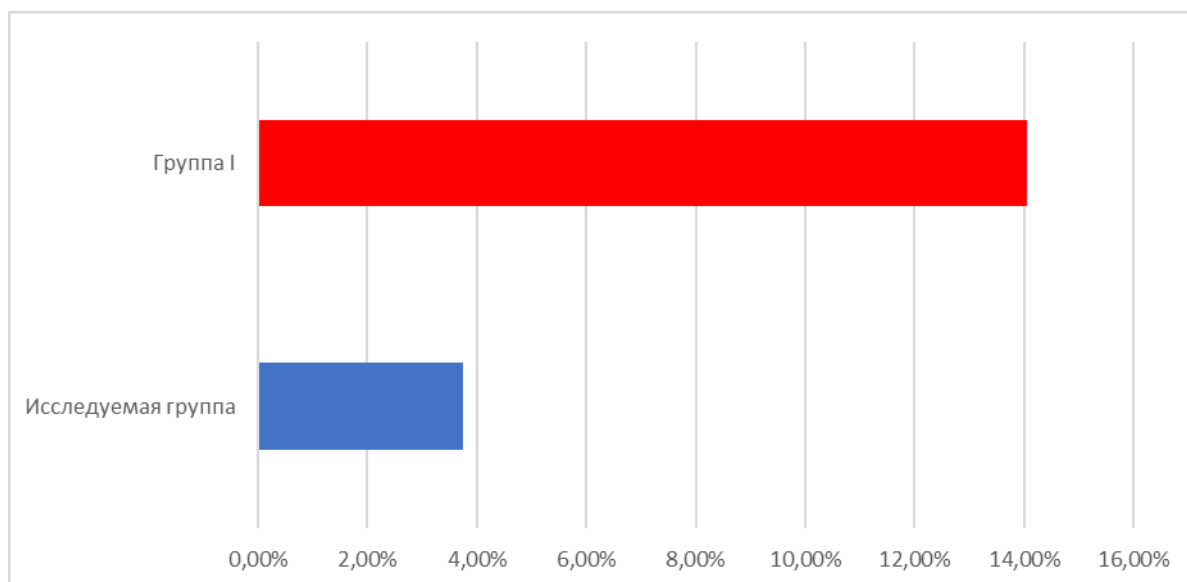


Рисунок 67 – Частота потребности в назначении повторных курсов внутривенных глюкокортикостероидов в течение 14 суток после проведения псевдорандомизации

В то же время различия в дозе стероидов из-за малого числа событий в исследуемой группе не получили статистически значимой достоверности (таблица 81).

Таблица 81 – Характеристика потребности в назначении повторных курсов пульс-терапии стероидами в течение 14 суток после трансплантации при проведении псевдорандомизации

Характеристика	Исследуемая группа	Группа I	p
Частота	3/80 (3,75%)	17/121 (14,05%)	<0,05
Суммарная доза (мг)	750 (500; 750)	1500 (625; 2250)	0,168
Суммарная доза (мг/кг)	11,7 (7,1; 14)	20,3 (8,6; 30,5)	0,198

Таким образом, в результате проведенного анализа было установлено, что индукция иммуносупрессивной терапии, основанной на комбинации рецептора интерлейкина-2 с низкими дозами антилимфоцитарных иммуноглобулинов, позволяет достоверно сократить применение глюкокортикостероидов у пациентов на сроках до 6 месяцев после трансплантации почки. Данный суммарный эффект достигается как за счет снижения потребности в повторном введении высоких доз внутривенных форм глюкокортикостероидов в первые 14 дней после трансплантации, так и за счет безопасного, не увеличивающего частоту острых клеточных отторжений, уменьшения средней дозы пероральных форм метилпреднизолона. Несмотря на отсроченное назначение такролимуса и достоверно меньшее количество примененных глюкокортикоидов, у пациентов, получивших индукцию иммуносупрессии антагонистом рецептора ИЛ-2R α в комбинации с поликлональными антителами, количество подтверждённых острых реакций отторжения было достоверно меньше 1,25% (N=1) по сравнению с группами I, II и III соответственно 8,6 % (N=42); 6,1% (N=2) и 10,5 %. (N=4).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным литературных источников отсроченная функция почечного трансплантата наблюдается в пределах от 11% до 30% случаев, ассоциируется с ростом количества послеоперационных осложнений и с худшими результатами отдаленной выживаемости почечных трансплантатов [Lentine K.L., 2022, Шабунин А.В., 2022].

Отсроченная функция почечного трансплантата возникает из-за сложного патофизиологического процесса, связанного с ишемией органа на этапе его консервации, а также его последующим дополнительным повреждением, обусловленным действием неспецифического иммунитета при реперфузии [De Vries D.K., 2011]. Ишемически-реперфузионное повреждение инициируется ишемией и дополнительно усугубляется при возобновлении кровотока. Воспалительная реакция, стимуляция клеточной адгезии и активация лейкоцитов являются ключевыми патологическими механизмами, которые приводят к значимому снижению функционального резерва органов или даже его первичной потере [Hashemi P., 2022]. После возобновления кровотока активированные клетки становятся источником свободных радикалов и ферментов лизиса [Schofield Z.V., 2013, Cahilog Z., 2020], а активация молекул адгезии способствует выходу гранулоцитов в интерстициальное пространство трансплантата, его лейкоцитарной инфильтрации. Все это усиливает реперфузионное повреждение донорской почки в организме реципиента [Nakamura K., 2019].

Адгезия лейкоцитов к эндотелию приводит к образованию крупных лейкоцитарных конгломератов, которые перекрывают сосудистый просвет и замедляют венозный отток. Клетки иммунной системы блокируют микроциркуляторное русло, затрудняя реперфузию, что приводит к дополнительному повреждению тканей [Tejchman K., 2021]. Имунокомпетентные клетки, секретируя провоспалительные цитокины, усиливают реакцию специфического иммунитета [Qi H., 2017], а миграция

нейтрофилов вызывает потерю целостности эндотелия и снижает регуляцию молекул адгезии [Mittal M., 2017, Urisono Y., 2018, Кузьмин Д.О., 2022].

Показано, что исходное состояние почечного трансплантата напрямую влияет на выраженность нефротоксичности CNIs [Yagisawa T., 2015]. Острая нефротоксичность CNIs в раннем посттрансплантационном периоде, когда рекомендуемые дозы и концентрации препарата наиболее высоки [Шабунин А.В., 2023], а орган компрометирован ишемически-реперфузионными повреждениями, является частым нежелательным эффектом [Xia T., 2018, Yu M., 2018]. Из-за ишемии, связанной со спазмом приносящей артериолы, увеличивается образование свободных радикалов и супероксидов, снижается синтез оксида азота, усугубляется эндотелиальная дисфункция. [Hořková L., 2017]. Формируется порочный круг: чем более выражены ишемически-реперфузионные повреждения, тем выше иммуногенность трансплантированного органа, это требует увеличения доз CNIs, которые в свою очередь усугубляют ишемические повреждения органа. Несмотря на то, что острая нефротоксичность Tac чаще всего дозозависима и обратима, все же она приводит к замедлению репаративных процессов и обуславливает длительное восстановление функции трансплантата.

Таким образом, ишемически-реперфузионные повреждения в совокупности с нефротоксичностью CNIs замедляют репаративные процессы, способствуют увеличению продолжительности пребывания пациента в стационаре, стоимости его лечения и уменьшают выживаемость пациентов и трансплантатов.

В реализации реперфузионного повреждения одну из ведущих ролей играет неспецифический иммунитет, от степени активизации которого зависит выраженность специфической иммунологической реакции на аллогены. В связи вышесказанным в исследовании было принято решение оценить влияние различных режимов индукционной иммуносупрессии на частоту и выраженность ранних дисфункций почечного трансплантата и на функциональное состояние почек в сроках до 6 месяцев после их пересадки.

В работе были проанализированы 652 случая трансплантации почки, выполненные 652 реципиентам в возрасте от 18 до 77 лет в период с 01.01.2020 по 31.01.2022 в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова». Все пациенты в зависимости от режима индукции иммуносупрессии были разделены на 4 группы. В исследуемую группу вошли 80 случаев пересадки почки, при которой реципиенты получали антагонист рецептора IL-2R α в комбинации с низкими дозами анти- лимфо/тимоцитарного иммуноглобулина (Me (Q1-Q3) 9.1 (8.1; 11.1) мг/кг для Атгама и 1.6 (1.1; 2.2) мг/кг для Тимоглобулина). Результаты, полученные в исследуемой группе, сопоставляли с результатами трех групп сравнения. В группу сравнения I вошли 500 реципиентов, получивших индукцию иммуносупрессии стандартным режимом применения антагониста рецептора IL-2R α . В группе сравнения II тридцать четыре пациента в качестве индукционной иммуносупрессии получили стандартные дозировки антилимфоцитарного иммуноглобулина (Me (Q1-Q3) 50.5 (38.2; 63.2) мг/кг Атгама). В группу сравнения III вошли 38 больных, у которых индукция ИСТ была реализована применением низких доз антитимоцитарного иммуноглобулина (Me (Q1-Q3) 1.4 (0.9; 2.1) мг/кг Тимоглобулина).

В качестве исходных данных были проанализированы такие параметры доноров, как: возраст, пол, вид донорства, степень родства для прижизненного донора, индекс массы тела, уровень креатинина и мочевины, длительность холодовой ишемии и длительность оперативного вмешательства и потребность сосудистых реконструкциях при трансплантации. Со стороны реципиентов анализировали: возраст на момент трансплантации, пол, вид и длительность заместительной почечной терапии, долю пациентов с диабетической нефропатией, количество mismatch, совместимость по группе крови. (раздел 2.2)

В виду большого количества анализируемых исходных параметров и по результатам проведенного статистического анализа было установлено, что по ряду исходных показателей исследуемая группа и группы сравнения были не сопоставимы. Поэтому для получения результатов, на основании которых можно было бы делать достоверные выводы, в работе была применена методика

псевдорандомизации (раздел 4.2). Псевдорандомизация была проведена в отношении 1:2 с использованием в качестве ковариат вида донора, возраста донора и реципиента, ИМТ донора, уровня креатинина донора, наличия сахарного диабета, количества mismatch, совместимости по группе крови, индикатора повторной трансплантации, длительности ЗПТ, длительности холодовой ишемии трансплантата и операции, индикатора проведения сосудистой реконструкции. Сравнения результатов исследования в группах, получившихся после псевдорандомизации, в дополнение к результатам, полученным при сравнении групп генеральной совокупности, а также в отношении результатов генеральной совокупности в подгруппах реципиентов, получивших почки от прижизненных и от посмертных доноров, позволили сделать надежные выводы в отношении исследуемых параметров.

В связи с отсутствием стандартизованных методик оценки почечной функции в ранние сроки после трансплантации в работе были проанализированы следующие показатели, описывающие состояние почечного трансплантата: доля отсроченных функций почечного трансплантата, суммарная потребность в заместительной почечной терапии методом диализа и ее пересчет на 100 пациенто/дней терапии, динамика креатинина сыворотки крови.

По результатам анализа динамики концентрации креатинина и мочевины было установлено, что в исследуемой группе, при различных вариантах сравнения были получены более низкие показатели указываемых параметров. Различия в уровне креатинина были достоверны в пользу исследуемой группы при анализе результатов трансплантации почки, полученной от посмертного донора уже начиная с четвертых суток после пересадки. При трансплантации почки, полученной от прижизненного донора, уровень креатинина был достоверно ниже в отношении наблюдений, проведенных через шесть месяцев после операции. Показатели мочевины в исследуемой группе, так же, как и показатели креатинина демонстрировали более выраженную динамику при трансплантации почки, полученной от посмертного донора. В данной категории пациентов различия начинали носить достоверный характер уже на сроке от

трех месяцев после операции, в то время как при пересадке почки, полученной от прижизненного донора, достоверность различий в пользу исследуемой группы была получена только к шестому месяцу наблюдений. (раздел 5.1, 5.2)

С учетом динамики функциональных показателей и клинических признаков у пациентов исследуемой группы потребность в проведении ЗПТ была достоверно меньшей. При этом различия были достоверны в пользу исследуемой группы при анализе результатов трансплантации почки, полученной от посмертного донора. При трансплантации почки, полученной от прижизненного донора, достоверных различий установить не удалось (раздел 5.3).

Достоверно более быстрое снижение уровня креатинина в крови и, соответственно, достоверно меньшая потребность в проведении ЗПТ у пациентов исследуемой группы, получивших орган от посмертного донора, подтверждают гипотезу о более эффективной профилактике ишемически-реперфузионного повреждения при применении индукционной иммуносупрессии, основанной на комбинации лимфоцитистошающих антител с антагонистом рецептора IL-2R α (глава 5).

При анализе биологических эффектов исследуемых протоколов определяемых, как развитие потенциально неблагоприятных эффектов в виде анемии и тромбоцитопении, и механизмов предотвращения развития ОКО, посредством деплеции лимфоцитов, было установлено:

- независимо от метода статистического анализа наиболее выраженное снижение уровня гемоглобина и количества эритроцитов в периферической крови у пациентов исследуемой группы. Однако через месяц наблюдения эти показатели стали выше предтрансплантационного уровня, а к 6 месяцам они оказались в референсных значениях, определенных для общей популяции (раздел 6.1).
- количество тромбоцитов в большинстве точек наблюдения было достоверно ниже в группе пациентов, получивших исследуемый протокол индукционной иммуносупрессии. Достоверность в различии уровня

тромбоцитов между группами исчезала к шестому месяцу наблюдения. Медиана количества тромбоцитов на всем периоде наблюдения за пациентами оставалась более 100×10^9 /л, того уровня, который, согласно эмпирическим данным, обеспечивает приемлемое качество гемостаза (раздел 6.2).

- более высокая эффективность исследуемого режима индукционной иммуносупрессии, проявляющаяся в более стойком и длительном истощении лимфоцитарного звена периферической крови (раздел 6.4).

Комбинированное назначение лимфоцитистощающих антител и антагониста рецептора IL-2R α позволяет достичь более выраженного суммарного биологического эффекта, проявляющегося в более стойком и эффективном истощении лимфоцитов периферической крови. Синергия от комбинированного применения данных классов препаратов, по-видимому, достигается за счет эффективного удаления циркулирующих в кровотоке лимфоцитов, реализуемого через применение поликлональных антител, и замедленного рекрутирования и вызревания популяции лимфоцитов, реагирующих на донорские аллогены, обусловленного применением антагониста рецептора IL-2R α . Полученный эффект стойкой абсолютной лимфоцитопенией на сроках до 5 суток позволяет надежно и эффективно предотвращать запуск каскада иммунологического процесса гиперчувствительности замедленного типа, в обычных условиях реализуемого к четверым суткам и проявляющегося острой Т-клеточной цитотоксичностью.

Таким образом, по результатам анализа данных, представленных в главе 6, можно сделать заключение о несколько ином биологическом эффекте, реализуемом при комбинированном назначении поликлональных антител в комбинации с антагонистом рецептора IL-2R α , отличным от эффектов, описываемых в литературе и обусловленных монотерапией биологическими препаратами, применяемым для индукции иммуносупрессивной терапии. Анализируемые гематологические эффекты оказываются статистически достоверно отличными от тех, которые отмечаются при стандартных схемах

индукции иммуносупрессивной терапии. Эти отличия наблюдаются и в отношении потенциально негативных эффектов: более выраженной анемии и тромбоцитопении, - так и в отношении положительного влияния на возможность ингибирования реакции отторжения, реализуемой за счет стойкой лимфоцитопении на сроках до 5 суток, то есть в период максимальной иммуногенности почечного трансплантата. Несмотря на то, что анемия и тромбоцитопения в исследуемой группе в разных точках наблюдения приобретает достоверный характер, это не сказывается на общем течении посттрансплантационного процесса и нивелируется с увеличением продолжительности наблюдения. В свою очередь потенциальные преимущества лейкопении позволяют модифицировать последующую поддерживающую ИСТ.

В результате проведенного исследования доказана большая эффективность применения протокола отсроченного назначения такролимуса в виде капсул пролонгированного действия у реципиентов, получивших индукцию иммуносупрессии, основанную на комбинации лимфоцитистошающих антител с антагонистом рецептора IL-2R α , по сравнению со стандартным протоколом назначения такролимуса в форме для двукратного приема у пациентов, получивших стандартные режимы индукции иммуносупрессивной терапии.

В группах сравнения из-за опасения недостаточно быстрого достижения целевых концентраций, которые бы обеспечивали надежную профилактику развития отторжения на сроках до одной недели после пересадки, традиционно применялась стандартная форма такролимуса для двукратного приема в сутки. Тем не менее, учитывая преимущества, продемонстрированные при применении такролимуса в виде капсул пролонгированного действия в виде меньшей вариабельности концентрации, большей приверженности к лечению пациентов при однократном приеме препарата и обусловленной этим меньшей частотой потерь трансплантатов [Kuypers D., 2023], в группах сравнения производили поэтапную конверсию со стандартного такролимуса на его пролонгированную форму. При этом различия в доле пациентов, получавших

пролонгированную форму такролимуса, устранялись с увеличением времени наблюдения за пациентами. Очевидно, что при сопоставимых результатах, первичное применение препарата, который будет использоваться на протяжении длительного посттрансплантационного периода несет в себе меньшие экономические затраты по сравнению с затратами, связанными с конверсией, которая в свою очередь требует, более частого проведения терапевтического лекарственного мониторинга и повторных приемов (осмотров, консультаций) врача-нефролога. Главным преимуществом отсроченного назначения такролимуса является исключение нефротоксического воздействия в самый ранний посттрансплантационный период и связанное с этим улучшение репаративных возможностей почечного трансплантата. В свою очередь, риск увеличения вероятности ОКО, обусловленного недостаточной базисной иммуносупрессией, нивелируется применением протокола индукции ИСТ, основанной на комбинации лимфоцитистоощающих антител с антагонистом рецептора IL-2R α .

Как видно из полученных данных (глава 5 и 7), исследуемый протокол индукции иммуносупрессии позволил не только достоверно снизить потребность в заместительной почечной терапии методом диализа в раннем послеоперационном периоде, но и отсрочить начало терапии ингибиторами кальциневрина, выбрав в качестве основного препарата такролимус в виде капсул пролонгированного действия.

В работе также было установлено, что на фоне применения исследуемого протокола индукции ИСТ потребность в использовании ГКС меньше в первые 6 месяцев после трансплантации. Данный эффект был достигнут как за счет снижения потребности в повторном введении высоких доз внутривенных форм глюкокортикостероидов в первые 14 дней после трансплантации, так и за счет безопасного, не увеличивающего частоту острых клеточных отторжений, уменьшения средней дозы пероральной формы метилпреднизолона (раздел 7.2).

Летальность по истечении шести месяцев наблюдения достоверно не отличалась в исследуемой и сравниваемых группах, составляя 0; 2,6; 2,9 и 0

процентов для исследуемой группы и групп сравнения I, II и III соответственно. Доля почечных трансплантатов, которые к окончанию наблюдения так и не восстанавливали свою функцию и не позволили пациентам обходиться без заместительной почечной терапии составила 1,25; 3,5; 2,6 и 5,9 процентов соответственно. Несмотря на то, что по данному показателю различия в группах носили достоверный характер ($p=0,043$) при проведении попарных сравнений статистически значимых отличий выявлено, не было. Количество острых реакций отторжения в исследуемой группе было достоверно меньше 1,25% ($N=1$) по сравнению с группами I, II и III соответственно 8,6 % ($N=42$); 6,1% ($N=2$) и 10,5 %. ($N=4$). Таким образом, по результатам исследования установлено, что протокол индукции ИСТ, основанный на комбинации лимфоцитистошающих антител с антагонистом рецептора $IL-2R\alpha$, позволяет достичь лучших краткосрочных результатов трансплантации почки за счет более раннего и стабильного восстановления функции почечного трансплантата, уменьшения потребности в заместительной почечной терапии методом диализа в раннем послеоперационном периоде, снижения доли пациентов не восстановивших функцию почечного трансплантата, возможности безопасного отсроченного назначения пролонгированной формы такролимуса, уменьшений потребности в глюкокортикостероидах и достоверно более низком количестве острых реакций отторжения. Данные результаты достигаются за счет синергического эффекта препаратов, которые с одной стороны обеспечивают деплецию лимфоцитов периферической крови, а с другой – селективно подавляют дифференцировку и рекрутирование специфически реагирующей на донорские аллогены популяции $CD4^+$ лимфоцитов, депонированных в тканях и лимфоидных органах. Таким образом в организме реципиента реализуется индукция донорспецифической гипореактивности иммунной системы реципиента, которая в сочетании с отсроченным назначением CNIs позволяет эффективно реализовать функциональный резерв донорской почки и обеспечить лучшую почечную функцию в группе пациентов, получивших предложенный режим индукции иммуносупрессивной терапии.

ВЫВОДЫ

1. Введение реципиентам после трансплантации почки антагониста рецептора ИЛ-2R α в комбинации с поликлональными антителами в низкой (до 2 мг/кг) дозе безопасно и сопровождается восстановлением к 14-м суткам средних показателей концентрации гемоглобина, числа эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов в крови до исходного, определяемого до операции, уровня; число лимфоцитов, минимальное в первые 5 суток, остается низким ($0,4 \cdot 10^9$ /л. в 7-е сутки) и постепенно восстанавливается до исходного к 6 месяцу после операции.
2. У реципиентов почки, получивших комбинированную индукцию иммуносупрессии после трансплантации, уровень креатинина, мочевины сыворотки крови в последующие 6 месяцев динамично снижается; 92,3% реципиентов в посттрансплантационном периоде не нуждаются в дополнительной заместительной почечной терапии методами диализа.
3. Уровень креатинина и мочевины сыворотки крови реципиентов почки, получивших комбинированную индукцию иммуносупрессии, достоверно ниже, чем у реципиентов после индукции иммуносупрессии отдельно препаратами антагониста рецептора ИЛ-2R α ; антилимфоцитарных антител в стандартной дозе или антиtimoцитарного иммуноглобулина в низкой дозе ($p < 0,001$ во всех случаях спустя 6 месяцев после трансплантации). Различия в динамике и величине концентрации альбумина в группах пациентов, получавших различные схемы индукции иммуносупрессии, не значимы.
4. Клиническая эффективность комбинированной схемы индукции иммуносупрессии, в сравнении с реципиентами, получившими отдельно препараты антагониста рецептора ИЛ-2R α ; антилимфоцитарных антител в стандартной дозе или антиtimoцитарного иммуноглобулина в низкой дозе, подтверждается

меньшей потребностью в дополнительной заместительной почечной терапии методами диализа в первый месяц после трансплантации почки, ($p < 0,05$, $p = 0,013$, $p = 0,002$, соответственно).

5. Использование комбинированной индукции иммуносупрессии при трансплантации почки сопровождается более значимым снижением концентрации Hb, числа эритроцитов и тромбоцитов в крови, нежели применение отдельно препаратов антагониста рецептора ИЛ-2R α ; антилимфоцитарных антител в стандартной дозе или антиtimoцитарного иммуноглобулина в низкой дозе, тем не менее спустя месяц после комбинированной индукции иммуносупрессии показатели красной крови превышают дотрансплантационный уровень (гемоглобин: $p < 0,001$, $p = 0,021$ и $p = 0,006$, соответственно; число эритроцитов: $p < 0,001$, $p < 0,01$, $p < 0,05$ соответственно), спустя 6 месяцев соответствуют референтным значениям, определенным для общей популяции; а медиана количества тромбоцитов весь период наблюдения превышает уровень $100 \cdot 10^9/\text{л}$.
6. У реципиентов, получивших комбинированную индукцию иммуносупрессии, имеет место более низкий уровень числа лимфоцитов, чем у реципиентов, получивших отдельно препараты антагониста рецептора ИЛ-2R α ; антилимфоцитарных антител в стандартной дозе или антиtimoцитарного иммуноглобулина в низкой дозе ($p < 0,001$ во всех случаях, в первый, третий и шестой месяцы после трансплантации).
7. Отсроченное назначение пролонгированной формы ингибитора кальциневрина безопасно и эффективно у реципиентов, получивших после трансплантации почки комбинированную схему индукции иммуносупрессии, что подтверждается улучшением клинических результатов трансплантации в сравнении с применением отдельно препаратов антагониста рецептора ИЛ-2R α ; антилимфоцитарных

антител в стандартной дозе или антитимоцитарного иммуноглобулина в низкой дозе.

8. Индукция иммуносупрессии, основанная на комбинации антагониста рецептора ИЛ-2R α с антилимфоцитарным иммуноглобулином в низкой дозе, позволяет сократить применение глюкокортикостероидов в первые 6 месяцев после трансплантации почки за счет уменьшения частоты повторного введения высоких доз внутривенных форм глюкокортикостероидов в первые 14 дней после трансплантации ($p < 0,05$) и безопасного, не приводящего к увеличению частоты острых клеточных отторжений, уменьшения средней дозы таблетированных форм метилпреднизолона ($p < 0,001$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При проведении трансплантации почки рекомендуется применение режима индукции иммуносупрессивной терапии, основанной на комбинации лимфоцитистощающих антител с антагонистом рецептора IL-2R α .
2. В рекомендуемом протоколе антагонист рецептора IL-2R α (базиликсимаб) применяется согласно инструкции по применению препарата внутривенно в 0 и 4 сутки после пересадки почки в дозе 20 мг, первая доза препарата вводится до реперфузии донорского органа.
3. Препарат иммуноглобулин анти-Т-лимфоцитарный животного происхождения для применения у человека (Тимоглобулин) применяется в виде продленной внутривенной инфузии в дозе 50-75 мг до реперфузии почечного трансплантата. Длительность применения поликлональных антител составляет 2-3 дня для обеспечения суммарной дозировки тимоглобулина в 200 мг, не зависящей от веса больного.
4. Тимоглобулин необходимо вводить в центральную вену. Время введения готового раствора, содержащего тимоглобулин, должно составлять не менее 4-х часов при концентрации раствора не более 0,1 мг препарата на 1 мл растворителя.
5. При комбинированном назначении лимфоцитистощающих антител с антагонистом рецептора IL-2R α необходим ежедневный контроль уровня гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов и тромбоцитов. В случае снижения уровня тромбоцитов менее 100×10^9 /л необходимо отменить назначение тимоглобулина. Следующая доза тимоглобулина вводится при достижении уровня тромбоцитов более 100×10^9 /л, но не позднее 4-х суток от момента трансплантации.

6. На фоне применения режима индукции иммуносупрессивной терапии, основанной на комбинации лимфоцитистощающих антител с антагонистом рецептора $IL-2R\alpha$, прием пролонгированной формы такролимуса рекомендуется начинать на 4-е сутки после трансплантации в дозе Me (Q1-Q3) 10 (8; 12) мг.
7. Переходить с внутривенной формы метилпреднизолона на форму для приема внутрь рекомендуется в следующий день после завершения курса тимоглобулина.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

AUC – площадь под кривой

AZA – азатиоприн

C0 – концентрация препарата в крови перед его очередным плановым приемом

C2 – концентрация препарата через 2 часа после его приема

CNIs – ингибиторы кальциневрина

CsA – циклоспорин А

DSA – донор-специфические антитела

EC-MPS – таблетки микофенолат натрия, покрытые кишечнорастворимой оболочкой

Efficiency Limiting Toxicity Elimination (ELITE)-Symphony

Hb – hemoglobin, концентрация гемоглобина в цельной крови

HLA – лейкоцитарные антигены человека

IL-2 – интерлейкин-2

KDIGO - Kidney Disease: Improving Global Outcomes (Болезнь почек: инициатива по улучшению качества исходов заболеваний почек)

Ly – lymphocyte, лимфоциты;

Me (Q1-Q3) - медиана, первый и третий квартили

MMF– микофенолата мофетил

MPA – микофеноловая кислота

mPr – метилпреднизолон

MPTP – 1-methyl-4-phenyl-1-1,2,3,6-tetrahydropyridine (1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин)

mTOR - мишень к рапамицину млекопитающих

NF-KB – ядерный фактор-каппа В

Organ Procurement and Transplantation Network/Сеть обеспечения и трансплантации органов/ Scientific Registry of Transplant Recipients (OPTN/SRTR) – научный регистр реципиентов

PLT – platelets, тромбоциты

Pr – преднизолон

PRA – панель реактивных антител

rATG – кроличий антиtimoцитарный глобулин

RBC – Red blood cells, абсолютное число эритроцитов

Tac – такролимус

Tx – трансплантация

WBC – white blood cells, лейкоциты

АЛТ - аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время

ГГТП – гамма-глутамилтрансфераза

ГКС – глюкокортикостероиды

ДИ – доверительный интервал

ЗПТ – заместительная почечная терапия

ИМТ – индекс массы тела

ИСТ – иммуносупрессивная терапия

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

МНО - международное нормализованное отношение

ОКО – острое клеточное отторжение

ОР – относительный риск

ПТИ - протромбиновый индекс

ПТСД - посттрансплантационный сахарный диабет

СД – сахарный диабет

СД1 – сахарный диабет 1 типа

СД2 – сахарный диабет 2 тип

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ЩФ – щелочная фосфатаза

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Азатиоприн: инструкция по применению [Internet]. Vidal: Справочник лекарственных средств. – 2022. – URL: <https://www.vidal.ru/>. (дата обращения: 11.07.2022). – Текст : электронный.
2. Белатацепт: инструкция по применению [Internet].Vidal: Справочник лекарственных средств. – 2020. – URL: <https://www.vidal.ru/>. (дата обращения: 11.07.2022). – Текст : электронный.
3. Выбор иммуносупрессивной терапии в зависимости от уровня антител к HLA при трансплантации почки / Н. В. Боровкова, А. В. Пинчук, Н. В. Шмарина [и др.] // Трансплантология. – 2018. – Т. 10. – № 1. – С. 35-41.
4. Галеев Ш. Р. Пересадка почки при вариантных формах почечных сосудов : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.00.27 / Галеев Шамиль Ринатович; [Место защиты: ГОУДПО "Казанская государственная медицинская академия"].- Казань, 2005.- 104 с.: ил.
5. Готье С. В. Клиническая трансплантология в РФ: от инновационной феноменологии к доступному виду медицинской помощи / С. В. Готье // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2022. – Т. 24. – Клиническая трансплантология в РФ. – № 4. – С. 5-6.
6. Готье С. В. Приоритетные задачи в 2022 году: консолидация трансплантологического сообщества. Et multa alia... / С. В. Готье // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2022. – Т. 24. – Приоритетные задачи в 2022 году. – № 1. – С. 5-6.
7. Гудкова В. В. Малоизвестный синдром задней обратимой энцефалопатии, требующий неотложной помощи / В. В. Гудкова, Е. И. Кимельфельд, Л. В. Стаховская // Consilium Medicum. – 2018. – Т. 20. – № 2. – С. 84-89.
8. Данович Г. М. Трансплантация почки (перевод с английского под ред. Я.Г. Мойсюка.). / Г. М. Данович. – М.: ГОЭТАР-Медиа. – 2013.
9. Жулай Г. А. Регуляторные Т-лимфоциты CD4⁺ CD25⁺ FOXP3⁺. Перспективы применения в иммунотерапии / Г. А. Жулай, Е. К. Олейник //

Труды Карельского научного центра Российской академии наук. – 2012. – № 2. – С. 3-17.

10. Заместительная почечная терапия хронической болезни почек 5 стадии в Российской Федерации 2016–2020 гг. Краткий отчет по данным Общероссийского Регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества / А. М. Андрусев, Н. Г. Перегудова, М. Б. Шинкарев, Н. А. Томилина // Нефрология и диализ. – 2022. – Т. 24. – № 4. – С. 555-565.

11. Иванов К. П. Изменение микроциркуляции при лейкоцитозе / К. П. Иванов, Ю. И. Левкович // физиол. журн. Им. ИМ Сеченова. – 1992. – № 6. – С. 86-90.

12. Использование комбинированной терапии плазмаферезом, внутривенным человеческим иммуноглобулином и ритуксимабом для лечения хронического отторжения трансплантированной почки / Е. С. Столяревич, Л. Ю. Артюхина, Е. С. Иванова, Н. А. Томилина // Нефрология. – 2016. – Т. 20. – № 6. – С. 67-74.

13. Колбин А. С. Клинико-экономический анализ Тимоглобулина для профилактики и лечения острой реакции отторжения трансплантата при пересадке почки / А. С. Колбин, А. А. Курылёв, А. В. Прасолов // Качественная клиническая практика. – 2013. – № 1. – С. 15-26.

14. Комплексный подход к профилактике развития отсроченной функции почечного трансплантата. / А. В. Шабунин, О. Б. Лоран, Д. Ю. Пушкарёв [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2023. – Т. 25. – № 2. – С. 8-14.

15. Опыт применения различных протоколов индукционной терапии истощающими антителами при трансплантации почки / С. В. Арзуманов, Д. В. Типцов, А. Е. Митиш, А. К. Грамотнев // Трансплантология. – 2015. – № 2. – С. 14-19.

16. Персонализированный протокол назначения пролонгированной формы такролимуса реципиентам почечного трансплантата в раннем послеоперационном периоде / А. В. Шабунин, П. А. Дроздов, Д. А. Макеев [и др.]

др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2023. – Т. 25. – № 1. – С. 52-61.

17. Пинчук А. В. Индукционная иммуносупрессия при трансплантации почки: Тимоглобулин®(обзор литературы) / А. В. Пинчук // Трансплантология. – 2014. – Индукционная иммуносупрессия при трансплантации почки. – № 2. – С. 31-43.

18. Пожилова Е. В. Регуляторная роль митохондриальной поры и возможности её фармакологической модуляции / Е. В. Пожилова, В. Е. Новиков, О. С. Левченкова // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2014. – Т. 12. – № 3. – С. 13-19.

19. Применение антител к лимфоцитам человека для профилактики острого отторжения после трансплантации органов при хронической почечной недостаточности / С. В. Арзуманов, А. Е. Митиш, С. К. Яровой [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2016. – № 4. – С. 111-115.

20. Применение антиtimoцитарного глобулина у детей при аллотрансплантации почек. Ретроспективный анализ / В. А. Горяйнов, М. М. Каабак, Н. Н. Бабенко [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2011. – Т. 8. – № 1. – С. 46-50.

21. Применение поликлональных антител у доноров со смертью мозга при пересадке почек / Д. О. Кузьмин, В. А. Мануковский, С. Ф. Багненко [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2022. – Т. 24. – № 4. – С. 124-134.

22. Райниене Т. Влияние отсроченной функции трансплантата на выживаемость в течение года после трансплантации / Т. Райниене, Е. Асакиене, А. Зелвис // Нефрология. – 2005. – Т. 9. – № 4. – С. 63-66.

23. Сравнительный анализ протоколов индукции иммуносупрессивной терапии у реципиентов почечных трансплантатов (ретроспективный обзор) / Ш. Р. Галеев, Р. Х. Галеев, М. И. Хасанова, С. В. Готье // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2020. – Т. 22. – № 2. – С. 44-52.

24. Сушков А. И. Белатацепт при трансплантации почки / А. И. Сушков, Я. Г. Мойсюк // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2014. – Т. 15. – № 1. – С. 96-105.
25. Тимоглобулин: инструкция по применению [Internet].Vidal: Справочник лекарственных средств. – 2020. – URL: <https://www.vidal.ru/>. (дата обращения: 11.07.2022). – Текст : электронный.
26. Факторы риска отсроченной функции почечного трансплантата от посмертного донора / А. В. Шабунин, П. А. Дроздов, И. В. Нестеренко [и др.] // Трансплантология. – 2022. – Т. 14. – № 3. – С. 265-277.
27. ¹²⁴I Radiolabeled Basiliximab for CD25-Targeted Immuno-PET Imaging of Activated T Cells / S. Wang, F. Liu, P. Wang [et al.] // Molecular Pharmaceutics. – 2022. – Vol. 19. – № 7. – P. 2629-2637.
28. A Benefit-Risk Assessment of Basiliximab in Renal Transplantation: / U. Boggi, R. Danesi, F. Vistoli [et al.] // Drug Safety. – 2004. – Vol. 27. – A Benefit-Risk Assessment of Basiliximab in Renal Transplantation. – № 2. – P. 91-106.
29. A Comparison Between Tacrolimus and Cyclosporine As Immunosuppression after Renal Transplantation in Children, A Meta-Analysis and Systematic Review. / Y. Ravanshad, A. Azarfar, S. Ravanshad [et al.] // Iranian Journal of Kidney Diseases. – 2020. – Vol. 14. – № 2. – P. 145-152.
30. A Meta-Analysis of Immunosuppression Withdrawal Trials in Renal Transplantation / B. L. Kasiske, H. A. Chakkera, T. A. Louis, J. Z. Ma // Journal of the American Society of Nephrology. – 2000. – Vol. 11. – № 10. – P. 1910-1917.
31. A network meta-analysis of the efficacy of belatacept, cyclosporine and tacrolimus for immunosuppression therapy in adult renal transplant recipients / S. M. Goring, A. R. Levy, I. Ghement [et al.] // Current Medical Research and Opinion. – 2014. – Vol. 30. – № 8. – P. 1473-1487.
32. A Novel Mechanism of Action for Anti-Thymocyte Globulin: Induction of CD4+CD25+Foxp3+ Regulatory T Cells / M. Lopez, M. R. Clarkson, M. Albin [et al.] // Journal of the American Society of Nephrology. – 2006. – Vol. 17. – № 10. – P. 2844-2853.

33. A Phase III Study of Belatacept- based Immunosuppression Regimens versus Cyclosporine in Renal Transplant Recipients (BENEFIT Study) / F. Vincenti, B. Charpentier, Y. Vanrenterghem [et al.] // American Journal of Transplantation. – 2010. – Vol. 10. – № 3. – P. 535-546.
34. A Randomized, Doubleblind, Placebo-Controlled, Study of Single-Dose Rituximab as Induction in Renal Transplantation / G. Tydén, H. Genberg, J. Tollemar [et al.] // Transplantation. – 2009. – Vol. 87. – № 9. – P. 1325-1329.
35. A Retrospective 12-Month Study of Conversion to Everolimus in Lung Transplant Recipients / A. Roman, P. Ussetti, F. Zurbano [et al.] // Transplantation Proceedings. – 2011. – Vol. 43. – № 7. – P. 2693-2698.
36. Aagaard-Tillery K. M. Inhibition of Human B Lymphocyte Cell Cycle Progression and Differentiation by Rapamycin / K. M. Aagaard-Tillery, D. F. Jelinek // Cellular Immunology. – 1994. – Vol. 156. – № 2. – P. 493-507.
37. Abramyan S. Kidney Transplantation / S. Abramyan, M. Hanlon. – Text : electronic // StatPearls. – Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2024. – P. 1-11. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567755/> (date accessed: 24.06.2024).
38. Alemtuzumab and Sirolimus in Renal Transplantation: Six-Year Results of a Single-Arm Prospective Pilot Study / A. I. Sutherland, M. Z. Akhtar, M. Zilvetti [et al.] // American Journal of Transplantation. – 2014. – Vol. 14. – № 3. – P. 677-684.
39. Alemtuzumab as compared to alternative contemporary induction regimens: Alemtuzumab compared to alternative regimens / J. C. LaMattina, J. D. Mezrich, R. Michael Hofmann [et al.] // Transplant International. – 2012. – Vol. 25. – № 5. – P. 518-526.
40. Alemtuzumab (CAMPATH 1H) Induction Therapy in Cadaveric Kidney Transplantation—Efficacy and Safety at Five Years / C. J. E. Watson, J. A. Bradley, P. J. Friend [et al.] // American Journal of Transplantation. – 2005. – Vol. 5. – № 6. – P. 1347-1353.
41. Alemtuzumab (Campath-1H) and Tacrolimus Monotherapy After Renal Transplantation: Results of a Prospective Randomized Trial / R. Margreiter, J.

- Klempnauer, P. Neuhaus [et al.] // American Journal of Transplantation. – 2008. – Vol. 8. – № 7. – P. 1480-1485.
42. Alemtuzumab Induction and Sirolimus Plus Mycophenolate Mofetil Maintenance for CNl and Steroid- Free Kidney Transplant Immunosuppression / S. M. Flechner, P. J. Friend, J. Brockmann [et al.] // American Journal of Transplantation. – 2005. – Vol. 5. – № 12. – P. 3009-3014.
43. Alemtuzumab Induction in Renal Transplantation / M. J. Hanaway, E. S. Woodle, S. Mulgaonkar [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2011. – Vol. 364. – № 20. – P. 1909-1919.
44. Alemtuzumab Induction in Renal Transplantation Permits Safe Steroid Avoidance with Tacrolimus Monotherapy: A Randomized Controlled Trial / M. P. Welberry Smith, A. Cherukuri, C. G. Newstead [et al.] // Transplantation. – 2013. – Vol. 96. – Alemtuzumab Induction in Renal Transplantation Permits Safe Steroid Avoidance with Tacrolimus Monotherapy. – № 12. – P. 1082-1088.
45. Allan P. W. 6-Methylthioguanilic acid, a metabolite of 6-thioguanine / P. W. Allan, L. L. Bennett // Biochemical Pharmacology. – 1971. – Vol. 20. – № 4. – P. 847-852.
46. Allison A. C. Two Lessons From the Interface of Genetics and Medicine / A. C. Allison // Genetics. – 2004. – Vol. 166. – № 4. – P. 1591-1599.
47. Aref A. Does steroid-free immunosuppression improve the outcome in kidney transplant recipients compared to conventional protocols? / A. Aref, A. Sharma, A. Halawa // World Journal of Transplantation. – 2021. – Vol. 11. – № 4. – P. 99-113.
48. Arteriosclerosis in zero- time biopsy is a risk factor for tacrolimus- induced chronic nephrotoxicity / T. Yagisawa, K. Omoto, T. Shimizu [et al.] // Nephrology. – 2015. – Vol. 20. – № S2. – P. 51-57.
49. Assessing the Complex Causes of Kidney Allograft Loss / E. Van Loon, A. Senev, E. Lerut [et al.] // Transplantation. – 2020. – Vol. 104. – № 12. – P. 2557-2566.
50. Baran D. A. Induction Therapy in Cardiac Transplantation: When and Why? / D. A. Baran // Heart Failure Clinics. – 2007. – Vol. 3. – № 1. – P. 31-41.

51. Barth R. N. Transplantation: The promise of co-stimulatory blockade in transplantation / R. N. Barth, J. S. Bromberg // *Nature Reviews. Nephrology*. – 2013. – Vol. 9. – № 4. – P. 189-190.
52. Basiliximab induction versus no induction in adult heart transplantation / K. N. Rudzik, R. M. Rivoecchi, B. A. Palmer [et al.] // *Clinical Transplantation*. – 2023. – Vol. 37. – № 5. – P. e14937.
53. B-Cell–Depleting Induction Therapy and Acute Cellular Rejection / M. R. Clatworthy, C. J. E. Watson, G. Plotnek [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2009. – Vol. 360. – № 25. – P. 2683-2685.
54. Belatacept: A New Biologic and Its Role in Kidney Transplantation / V. C. Su, J. Harrison, C. Rogers, M. H. Ensom // *Annals of Pharmacotherapy*. – 2012. – Vol. 46. – № 1. – P. 57-67.
55. Belatacept-Based Immunosuppression in De Novo Liver Transplant Recipients: 1-Year Experience From a Phase II Randomized Study / G. B. Klintmalm, S. Feng, J. R. Lake [et al.] // *American Journal of Transplantation*. – 2014. – Vol. 14. – № 8. – P. 1817-1827.
56. Belatacept-based immunosuppression in practice: A single center experience / A. C. Ortiz, G. Petrossian, N. Koizumi [et al.] // *Transplant Immunology*. – 2023. – Vol. 78. – P. 101834.
57. Belatacept-Based Regimens Are Associated With Improved Cardiovascular and Metabolic Risk Factors Compared With Cyclosporine in Kidney Transplant Recipients (BENEFIT and BENEFIT-EXT Studies) / Y. Vanrenterghem, B. Bresnahan, J. Campistol [et al.] // *Transplantation*. – 2011. – Vol. 91. – № 9. – P. 976-983.
58. Bentata Y. Tacrolimus: 20 years of use in adult kidney transplantation. What we should know about its nephrotoxicity / Y. Bentata // *Artificial Organs*. – 2020. – Vol. 44. – № 2. – P. 140-152.
59. Biochemical differences among four inosinate dehydrogenase inhibitors, mycophenolic acid, ribavirin, tiazofurin, and selenazofurin, studied in mouse

- lymphoma cell culture / H.-J. Lee, K. Pawlak, B. T. Nguyen [et al.] // Cancer research. – 1985. – Vol. 45. – № 11_Part_1. – P. 5512-5520.
60. Blocking both signal 1 and signal 2 of T-cell activation prevents apoptosis of alloreactive T cells and induction of peripheral allograft tolerance / Y. Li, X. C. Li, X. X. Zheng [et al.] // Nat Med. – 1999. – Vol. 5. – № 11. – P. 1298-1302.
61. Brennan D. C. Long-Term Results of Rabbit Antithymocyte Globulin and Basiliximab Induction / D. C. Brennan, M. A. Schnitzler // New England Journal of Medicine. – 2008. – Vol. 359. – № 16. – P. 1736-1738.
62. Buttgereit F. Rapid glucocorticoid effects on immune cells / F. Buttgereit, A. Scheffold // Steroids. – 2002. – Vol. 67. – № 6. – P. 529-534.
63. Cai J. Induction Immunosuppression Improves Long-Term Graft and Patient Outcome in Organ Transplantation: An Analysis of United Network for Organ Sharing Registry Data / J. Cai, P. I. Terasaki // Transplantation. – 2010. – Vol. 90. – № 12. – P. 1511-1515.
64. Calcineurin Inhibitor Minimization in the Symphony Study: Observational Results 3 Years after Transplantation / H. Ekberg, C. Bernasconi, H. Tedesco-Silva [et al.] // American Journal of Transplantation. – 2009. – Vol. 9. – № 8. – P. 1876-1885.
65. Calcineurin inhibitor minimization protocols in liver transplantation / S. A. Farkas, A. A. Schnitzbauer, G. Kirchner [et al.] // Transplant International. – 2009. – Vol. 22. – № 1. – P. 49-60.
66. Calcineurin Inhibitor Nephrotoxicity Through the Lens of Longitudinal Histology: Comparison of Cyclosporine and Tacrolimus Eras / B. J. Nankivell, C. H. P'Ng, P. J. O'Connell, J. R. Chapman // Transplantation. – 2016. – Vol. 100. – № 8. – P. 1723-1731.
67. Calne R. Sir Roy Calne, artist with scalpel and brush, transplant pioneer, researcher, artist, lasker and pride of Britain awardee / R. Calne // Transplantation. – 2015. – Vol. 99. – № 5. – P. 900.
68. Calne R. Y. A study of the effects of drugs in prolonging survival of homologous renal transplants in dogs / R. Y. Calne, G. P. J. Alexandre, J. E.

- Murray // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 1962. – Vol. 99. – № 3. – P. 743-761.
69. Calne R. Y. Immunosuppression for organ grafting / R. Y. Calne // *International Journal of Immunopharmacology*. – 1979. – Vol. 1. – № 3. – P. 163-164.
70. Campath-1H Induction Plus Rapamycin Monotherapy for Renal Transplantation: Results of a Pilot Study / S. J. Knechtle, J. D. Pirsch, J. H. Fechner [et al.] // *American Journal of Transplantation*. – 2003. – Vol. 3. – № 6. – P. 722-730.
71. CD40-gp39 interactions play a critical role during allograft rejection. Suppression of allograft rejection by blockade of the CD40-gp39 pathway. / C. P. Larsen, D. Z. Alexander, D. Hollenbaugh [et al.] // *Transplantation*. – 1996. – Vol. 61. – № 1. – P. 4-9.
72. Cecka J. M. Kidney transplantation in the United States. / J. M. Cecka // *Clinical transplants*. – 2008. – P. 1-18.
73. Chapman J. R. Chronic Calcineurin Inhibitor Nephrotoxicity—Lest We Forget / J. R. Chapman // *American Journal of Transplantation*. – 2011. – Vol. 11. – № 4. – P. 693-697.
74. Characterization of human type I and type II IMP dehydrogenases / S. F. Carr, E. Papp, J. C. Wu, Y. Natsumeda // *The Journal of Biological Chemistry*. – 1993. – Vol. 268. – № 36. – P. 27286-27290.
75. Citterio F. Steroid side effects and their impact on transplantation outcome. / F. Citterio // *Transplantation*. – 2001. – Vol. 72. – № 12 Suppl. – P. S75-80.
76. Clinical Experience of Tacrolimus With Everolimus in Heart Transplantation / S.-S. Wang, N.-K. Chou, N.-H. Chi [et al.] // *Transplantation Proceedings*. – 2012. – Vol. 44. – № 4. – P. 907-909.
77. Clinical Pharmacokinetics of Tacrolimus: / R. Venkataramanan, A. Swaminathan, T. Prasad [et al.] // *Clinical Pharmacokinetics*. – 1995. – Vol. 29. – *Clinical Pharmacokinetics of Tacrolimus*. – № 6. – P. 404-430.
78. Comparative Study of the Cellular Pharmacodynamics of Tacrolimus in Renal Transplant Recipients Treated with and without Basiliximab / K. Sugiyama, K.

Isogai, S. Horisawa [et al.] // Cell Transplantation. – 2012. – Vol. 21. – № 2-3. – P. 565-570.

79. Comparing Outcomes between Antibody Induction Therapies in Kidney Transplantation / N. Koyawala, J. H. Silber, P. R. Rosenbaum [et al.] // Journal of the American Society of Nephrology. – 2017. – Vol. 28. – № 7. – P. 2188-2200.

80. Comparison of four different immunosuppression protocols without long-term steroid therapy in kidney recipients monitored by surveillance biopsy: Five-year outcomes / M. S. Anil Kumar, M. Irfan Saeed, K. Ranganna [et al.] // Transplant Immunology. – 2008. – Vol. 20. – № 1-2. – P. 32-42.

81. Comparison of Oblique Versus Hockey-Stick Surgical Incision for Kidney Transplantation / G. Nanni, V. Tondolo, F. Citterio [et al.] // Transplantation Proceedings. – 2005. – Vol. 37. – № 6. – P. 2479-2481.

82. Comparison of tacrolimus and cyclosporine for immunosuppression after renal transplantation: An updated systematic review and meta-analysis / A. Azarfar, Y. Ravanshad, H. Mehrad-Majd [et al.] // Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation. – 2018. – Vol. 29. – № 6. – P. 1376.

83. Contrasting Effects of Cyclosporine and Rapamycin in De Novo Generation of Alloantigen-Specific Regulatory T Cells / W. Gao, Y. Lu, B. El Essawy [et al.] // American Journal of Transplantation. – 2007. – Vol. 7. – № 7. – P. 1722-1732.

84. Conversion From Calcineurin Inhibitors to Sirolimus Maintenance Therapy in Renal Allograft Recipients: 24-Month Efficacy and Safety Results From the CONVERT Trial / F. P. Schena, M. D. Pascoe, J. Alberu [et al.] // Transplantation. – 2009. – Vol. 87. – Conversion From Calcineurin Inhibitors to Sirolimus Maintenance Therapy in Renal Allograft Recipients. – № 2. – P. 233-242.

85. Conversion to mammalian target of rapamycin inhibitors increases risk of de novo donor-specific antibodies / L.-E. Croze, R. Tetaz, M. Roustit [et al.] // Transplant International. – 2014. – Vol. 27. – № 8. – P. 775-783.

86. Costimulation Blockade with Belatacept in Renal Transplantation / F. Vincenti, C. Larsen, A. Durrbach [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2005. – Vol. 353. – № 8. – P. 770-781.

87. Cyclosporin A in clinical organ grafting. First Northern Ireland Kidney Research Fund lecture / R. Y. Calne, K. Rolles, D. J. White [et al.] // The Ulster Medical Journal. – 1981. – Vol. 50. – № Suppl 1. – P. 62-70.
88. Cyclosporin A in patients receiving renal allografts from cadaver donors. / R. Y. Calne, S. Thiru, P. McMaster [et al.] // The Lancet. – 1978. – Vol. 312. – № 8104. – P. 1323-1327.
89. Cyclosporin A initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs: 32 kidneys, 2 pancreases, and 2 livers / R. Y. Calne, K. Rolles, S. Thiru [et al.] // The Lancet. – 1979. – Vol. 314. – № 8151. – P. 1033-1036.
90. Cyclosporine lowering with everolimus versus mycophenolate mofetil in heart transplant recipients: Long-term follow-up of the SHIRAKISS randomized, prospective study / L. Potena, P. Prestinenzi, I. G. Bianchi [et al.] // The Journal of Heart and Lung Transplantation. – 2012. – Vol. 31. – № 6. – P. 565-570.
91. Cyclosporine-Associated Chronic Nephropathy / B. D. Myers, J. Ross, L. Newton [et al.] // New England Journal of Medicine. – 1984. – Vol. 311. – № 11. – P. 699-705.
92. De Novo Kidney Transplant Recipients Need Higher Doses of Advagraf Compared With Prograf to Get Therapeutic Levels / M. Crespo, M. Mir, M. Marin [et al.] // Transplantation Proceedings. – 2009. – Vol. 41. – № 6. – P. 2115-2117.
93. Deeks E. D. Rabbit Antithymocyte Globulin (Thymoglobulin): A Review of its Use in the Prevention and Treatment of Acute Renal Allograft Rejection / E. D. Deeks, G. M. Keating // Drugs. – 2009. – Vol. 69. – № 11. – P. 1483-1512.
94. Diabetes Mellitus after Kidney Transplantation in the United States / B. L. Kasiske, J. J. Snyder, D. Gilbertson, A. J. Matas // American Journal of Transplantation. – 2003. – Vol. 3. – № 2. – P. 178-185.
95. Differences in the Incidence and Clinical Evolution of Early Neurotoxicity After Liver Transplantation Based on Tacrolimus Formulation Used in the Immunosuppressive Induction Protocol / R. Souto-Rodríguez, E. Molina-Pérez, J. F. Castroagudín [et al.] // Transplantation Proceedings. – 2014. – Vol. 46. – № 9. – P. 3117-3120.

96. Differential Regulation of the Nuclear Factor- κ B Pathway by Rabbit Antithymocyte Globulins in Kidney Transplantation / M. Urbanova, I. Brabcova, E. Girmanova [et al.] // *Transplantation*. – 2012. – Vol. 93. – № 6. – P. 589-596.
97. Dindo D. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey / D. Dindo, N. Demartines, P.A. Clavien // *Ann Surg*. – 2004. – Aug;240(2): P 205-13. doi: 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae. PMID: 15273542; PMCID: PMC1360123.
98. Donor Brain Death Predisposes Human Kidney Grafts to a Proinflammatory Reaction after Transplantation / D. K. De Vries, J. H. N. Lindeman, J. Ringers [et al.] // *American Journal of Transplantation*. – 2011. – Vol. 11. – № 5. – P. 1064-1070.
99. Duration of delayed graft function and its impact on graft outcomes in deceased donor kidney transplantation / P. Budhiraja, K. S. Reddy, R. J. Butterfield [et al.] // *BMC Nephrology*. – 2022. – Vol. 23. – № 1. – P. 154.
100. Early conversion to a sirolimus-based, calcineurin-inhibitor-free immunosuppression in the SMART trial: observational results at 24 and 36 months after transplantation: Early conversion to sirolimus in kidney transplantation / M. Guba, J. Pratschke, C. Hugo [et al.] // *Transplant International*. – 2012. – Vol. 25. – № 4. – P. 416-423.
101. Early experience with sirolimus in lung transplant recipients with chronic allograft rejection / B. C. Cahill, K. T. Somerville, J. A. Crompton [et al.] // *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. – 2003. – Vol. 22. – № 2. – P. 169-176.
102. Effect of tacrolimus dispositional genetics on acute rejection in the first 2 weeks and estimated glomerular filtration rate in the first 3 months following kidney transplantation / R. Hu, D. T. Barratt, J. K. Coller [et al.] // *Pharmacogenetics and Genomics*. – 2019. – Vol. 29. – № 1. – P. 9-17.
103. Effects of cyclosporine and rapamycin on immunoglobulin production by preactivated human B cells / H.-S. Kim, J. Raskova, D. Degiannis, K. Raska // *Clinical and Experimental Immunology*. – 2008. – Vol. 96. – № 3. – P. 508-512.

104. Effects of glucocorticoids on gene transcription / R. Hayashi, H. Wada, K. Ito, I. M. Adcock // *European Journal of Pharmacology*. – 2004. – Vol. 500. – № 1-3. – P. 51-62.
105. Efficacy of Prolonged-release Tacrolimus After Conversion From Immediate-release Tacrolimus in Kidney Transplantation: A Retrospective Analysis of Long-term Outcomes From the ADMIRAD Study / D. Kuypers, L. Weekers, M. Blogg [et al.] // *Transplantation Direct*. – 2023. – Vol. 9. – № 4. – P. e1465.
106. Efficacy on Renal Function of Early Conversion from Cyclosporine to Sirolimus 3 Months After Renal Transplantation: Concept Study / Y. Lebranchu, A. Thierry, O. Toupance [et al.] // *American Journal of Transplantation*. – 2009. – Vol. 9. – № 5. – P. 1115-1123.
107. Elion G. B. The Pharmacology of Azathioprine / G. B. Elion // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 1993. – Vol. 685. – № 1. – P. 401-407.
108. Elion G. B. The Purine Path to Chemotherapy / G. B. Elion // *Science*. – 1989. – Vol. 244. – № 4900. – P. 41-47.
109. Endorsement of the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) guidelines on kidney transplantation: a European Renal Best Practice (ERBP) position statement / U. Heemann, D. Abramowicz, G. Spasovski [et al.] // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2011. – Vol. 26. – № 7. – P. 2099-2106.
110. Everolimus and Early Calcineurin Inhibitor Withdrawal: 3-Year Results From a Randomized Trial in Liver Transplantation / M. Sterneck, G. M. Kaiser, N. Heyne [et al.] // *American Journal of Transplantation*. – 2014. – Vol. 14. – Everolimus and Early Calcineurin Inhibitor Withdrawal. – № 3. – P. 701-710.
111. Everolimus (Certican) 12-Month Safety and Efficacy Versus Mycophenolate Mofetil in de Novo Renal Transplant Recipients / Š. Vítko, R. Margreiter, W. Weimar [et al.] // *Transplantation*. – 2004. – Vol. 78. – № 10. – P. 1532-1540.
112. Everolimus Versus Mycophenolate Mofetil in Heart Transplantation: A Randomized, Multicenter Trial / H. J. Eisen, J. Kobashigawa, R. C. Starling [et al.] // *American Journal of Transplantation*. – 2013. – Vol. 13. – № 5. – P. 1203-1216.

113. Everolimus versus Mycophenolate Mofetil in the Prevention of Rejection in De Novo Renal Transplant Recipients: A 3-Year Randomized, Multicenter, Phase III Study / M. I. Lorber, S. Mulgaonkar, K. M. H. Butt [et al.] // *Transplantation*. – 2005. – Vol. 80. – № 2. – P. 244-252.
114. Everolimus With Reduced Tacrolimus Improves Renal Function in De Novo Liver Transplant Recipients: A Randomized Controlled Trial / P. De Simone, F. Nevens, L. De Carlis [et al.] // *American Journal of Transplantation*. – 2012. – Vol. 12. – Everolimus With Reduced Tacrolimus Improves Renal Function in De Novo Liver Transplant Recipients. – № 11. – P. 3008-3020.
115. Excess risk of cancer in renal transplant patients / M. Kessler, N. Jay, R. Molle, F. Guillemin // *Transplant International*. – 2006. – Vol. 19. – № 11. – P. 908-914.
116. Exploratory calcineurin inhibitor-free regimens in living-related kidney transplant recipients / R. Garcia, P. G. Machado, C. R. Felipe [et al.] // *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. – 2007. – Vol. 40. – № 4. – P. 457-465.
117. Finn R. S. Current and Future Treatment Strategies for Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma: Role of mTOR Inhibition / R. S. Finn // *Liver Cancer*. – 2012. – Vol. 1. – № 3-4. – P. 247-256.
118. Friend P. J. Alemtuzumab induction therapy in solid organ transplantation / P. J. Friend // *Transplantation Research*. – 2013. – Vol. 2. – № S1. – P. S5.
119. Fulton B. Mycophenolate Mofetil: A Review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties and Clinical Efficacy in Renal Transplantation / B. Fulton, A. Markham // *Drugs*. – 1996. – Vol. 51. – Mycophenolate Mofetil. – № 2. – P. 278-298.
120. Functional antibodies to leukocyte adhesion molecules in antithymocyte globulins1 / M.-C. Michallet, X. Preville, M. Flacher [et al.] // *Transplantation*. – 2003. – Vol. 75. – № 5. – P. 657-662.
121. Gaffen S. L. Signaling domains of the interleukin 2 receptor / S. L. Gaffen // *Cytokine*. – 2001. – Vol. 14. – № 2. – P. 63-77.

122. Graft and Patient Survival in Kidney Transplant Recipients Selected for de novo Steroid-Free Maintenance Immunosuppression / F. L. Luan, D. E. Steffick, C. Gadegbeku [et al.] // American Journal of Transplantation. – 2009. – Vol. 9. – № 1. – P. 160-168.
123. Hale G. The CD52 antigen and development of the CAMPATH antibodies / G. Hale // Cytotherapy. – 2001. – Vol. 3. – № 3. – P. 137-143.
124. Halestrap A. P. What is the mitochondrial permeability transition pore? / A. P. Halestrap // Journal of Molecular and Cellular Cardiology. – 2009. – Vol. 46. – № 6. – P. 821-831.
125. Hardinger K. L. Rabbit Antithymocyte Globulin Is More Beneficial in Standard Kidney Than In Extended Donor Recipients / K. L. Hardinger, D. C. Brennan, M. A. Schnitzler // Transplantation. – 2009. – Vol. 87. – № 9. – P. 1372-1376.
126. Health U. D. of. OPTN/SRTR annual report: Transplant data 1999–2008 / U. D. of Health, H. Services // American Journal of Transplantation. – 2009. – Vol. 1. – OPTN/SRTR 2009 Annual Data Report. – № 12. – P. S11-S112.
127. High-and low-dose prednisolone. / L. Chan, M. E. French, D. O. Oliver, P. J. Morris. – Text : electronic // Transplantation Proceedings. – 1981. – Vol. 13. – P. 336-338. – URL: <https://europepmc.org/article/med/7022848> (date accessed: 21.06.2024).
128. Holmberg C. Long-term effects of paediatric kidney transplantation / C. Holmberg, H. Jalanko // Nature Reviews Nephrology. – 2016. – Vol. 12. – № 5. – P. 301-311.
129. Hunt S. A. The Changing Face of Heart Transplantation / S. A. Hunt, F. Haddad // Journal of the American College of Cardiology. – 2008. – Vol. 52. – № 8. – P. 587-598.
130. Immunocompetent T-Cells with a Memory-Like Phenotype are the Dominant Cell Type Following Antibody-Mediated T-Cell Depletion / J. P. Pearl, J. Parris, D. A. Hale [et al.] // American Journal of Transplantation. – 2005. – Vol. 5. – № 3. – P. 465-474.

131. Immunoprophylaxis with Basiliximab Compared with Antithymocyte Globulin in Renal Transplant Patients Receiving MMF-containing Triple Therapy / Y. Lebranchu, F. Bridoux, M. Büchler [et al.] // American Journal of Transplantation. – 2002. – Vol. 2. – № 1. – P. 48-56.
132. Immunosuppressive effects and safety of a sirolimus/cyclosporine combination regimen for renal transplantation. / B. D. Kahan, J. Podbielski, K. L. Napoli [et al.] // Transplantation. – 1998. – Vol. 66. – № 8. – P. 1040-1046.
133. Impact of polyclonal anti-thymocyte globulins on the expression of adhesion and inflammation molecules after ischemia–reperfusion injury / A. Beiras-Fernandez, D. Chappell, C. Hammer [et al.] // Transplant Immunology. – 2009. – Vol. 20. – № 4. – P. 224-228.
134. Incidence and long-term cost of steroid-related side effects after renal transplantation / D. L. Veenstra, J. H. Best, J. Hornberger [et al.] // American Journal of Kidney Diseases. – 1999. – Vol. 33. – № 5. – P. 829-839.
135. Induction Therapy by Anti-Thymocyte Globulin (Rabbit) Versus Basiliximab in Deceased Donor Renal Transplants and the Effect on Delayed Graft Function and Outcomes / C. E. Foster, R. R. Weng, M. Piper [et al.] // Transplantation Proceedings. – 2012. – Vol. 44. – № 1. – P. 164-166.
136. Induction Treatment With Low-Dose Thymoglobulin or Basiliximab in Renal Transplants From Older Donors / E. Gavela Martínez, A. Sancho Calabuig, V. Escudero Quesada [et al.] // Transplantation Proceedings. – 2008. – Vol. 40. – № 9. – P. 2900-2902.
137. Inhibition of phosphoribosyl pyrophosphate amidotransferase from Ehrlich ascites-tumour cells by thiopurine nucleotides / B. S. Tay, R. McC. Lilley, A. W. Murray, M. R. Atkinson // Biochemical Pharmacology. – 1969. – Vol. 18. – № 4. – P. 936-938.
138. Inhibition of the IL-15 pathway in anti-CD25 mAb treated renal allograft recipients / C. C. Baan, I. C. Van Riemsdijk-Overbeeke, M. J. A. M. Boelaars-van Haperen [et al.] // Transplant Immunology. – 2002. – Vol. 10. – № 1. – P. 81-87.

139. Initial studies with FK506 in renal transplantation / M. L. Jordan, R. Shapiro, J. Fung [et al.] // *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. – 1991. – Vol. 58. – № 5. – P. 444-446.
140. Interleukin-2 Receptor Antibody Reduces Rejection Rates and Graft Loss in Live-Donor Kidney Transplant Recipients / W. H. Lim, S. H. Chang, S. J. Chadban [et al.] // *Transplantation*. – 2009. – Vol. 88. – № 10. – P. 1208-1213.
141. Interleukin-2–Receptor Blockade with Daclizumab to Prevent Acute Rejection in Renal Transplantation / F. Vincenti, R. Kirkman, S. Light [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 1998. – Vol. 338. – № 3. – P. 161-165.
142. Is basiliximab induction, a novel risk factor for new onset diabetes after transplantation for living donor renal allograft recipients? / N. Prasad, D. Gurjer, D. Bhadauria [et al.] // *Nephrology*. – 2014. – Vol. 19. – № 4. – P. 244-250.
143. Jerusalem G. Le médicament du mois: Everolimus (Afinitor) dans le traitement du cancer du sein métastatique / G. Jerusalem, A. Rorive, J. Collignon // *Revue Médicale de Liège*. – 2014. – Vol. 69. – № 9. – P. 510-517.
144. Jouve T. New formulations of tacrolimus and prevention of acute and chronic rejections in adult kidney-transplant recipients / T. Jouve, L. Rostaing, P. Malvezzi // *Expert Opinion on Drug Safety*. – 2017. – Vol. 16. – № 7. – P. 845-855.
145. Kahan B. D. Efficacy of sirolimus compared with azathioprine for reduction of acute renal allograft rejection: a randomised multicentre study / B. D. Kahan // *The Lancet*. – 2000. – Vol. 356. – № 9225. – P. 194-202.
146. Kahan B. D. Reduction of the occurrence of acute cellular rejection among renal allograft recipients treated with basiliximab, a chimeric anti-interleukin-2-receptor monoclonal antibody / B. D. Kahan, P. R. Rajagopalan, M. Hall // *Transplantation*. – 1999. – Vol. 67. – № 2. – P. 276-284.
147. Karam S. Current State of Immunosuppression: Past, Present, and Future / S. Karam, R. K. Wali // *Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression*. – 2015. – Vol. 25. – Current State of Immunosuppression. – № 2. – P. 113-134.

148. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients: a summary / B. L. Kasiske, M. G. Zeier, J. R. Chapman [et al.] // *Kidney International*. – 2010. – Vol. 77. – № 4. – P. 299-311.
149. Kendrick E. Cardiovascular disease and the renal transplant recipient / E. Kendrick // *American Journal of Kidney Diseases*. – 2001. – Vol. 38. – № 6. – P. S36-S43.
150. Kent R. Gertrude Belle Elion (1918-99): Pioneer of drug discovery / R. Kent, B. Huber // *Nature*. – 1999. – Vol. 398. – Gertrude Belle Elion (1918-99). – № 6726. – P. 380-380.
151. Kidney Graft Survival in Europe and the United States: Strikingly Different Long-Term Outcomes / A. Gondos, B. Döhler, H. Brenner, G. Opelz // *Transplantation Journal*. – 2013. – Vol. 95. – № 2. – P. 267-274.
152. Kidney Transplantation in Modified Recipients: / J. E. Murray, J. P. Merrill, G. J. Dammin [et al.] // *Annals of Surgery*. – 1962. – Vol. 156. – Kidney Transplantation in Modified Recipients. – № 3. – P. 337-355.
153. Kirchner G. I. Clinical Pharmacokinetics of Everolimus: / G. I. Kirchner, I. Meier-Wiedenbach, M. P. Manns // *Clinical Pharmacokinetics*. – 2004. – Vol. 43. – № 2. – P. 83-95.
154. Lagaraine C. Effects of immunosuppressive drugs on dendritic cells and tolerance induction: / C. Lagaraine, Y. Lebranchu // *Transplantation*. – 2003. – Vol. 75. – № Supplement. – P. 37S-42S.
155. Lee L. Everolimus in the treatment of neuroendocrine tumors: efficacy, side-effects, resistance, and factors affecting its place in the treatment sequence / L. Lee, T. Ito, R. T. Jensen // *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. – 2018. – Vol. 19. – № 8. – P. 909-928.
156. Lennard L. The clinical pharmacology of 6-mercaptopurine / L. Lennard // *European Journal of Clinical Pharmacology*. – 1992. – Vol. 43. – № 4. – P. 329-339.
157. Long-term Kidney Transplant Survival Across the Globe / S. Hariharan, N. Rogers, M. Naesens [et al.] // *Transplantation*. – 2024. – P. 1-17.

158. Long-term safety and efficacy of antithymocyte globulin induction: use of integrated national registry data to achieve ten-year follow-up of 10-10 Study participants / K. L. Lentine, M. A. Schnitzler, H. Xiao, D. C. Brennan // *Trials*. – 2015. – Vol. 16. – № 1. – P. 365.
159. Lösel R. Nongenomic actions of steroid hormones / R. Lösel, M. Wehling // *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. – 2003. – Vol. 4. – № 1. – P. 46-55.
160. Low-Dose Rabbit Antithymocyte Globulin Versus Basiliximab Induction Therapy in Low-Risk Renal Transplant Recipients: 8-Year Follow-Up / M. R. Laftavi, M. Alnimri, E. Weber-Shrikant [et al.] // *Transplantation Proceedings*. – 2011. – Vol. 43. – № 2. – P. 458-461.
161. Lymphocyte- Selective Cytostatic and Immunosuppressive Effects of Mycophenolic Acid in Vitro: Role of Deoxyguanosine Nucleotide Depletion / E. M. Eugui, S. J. Almquist, C. D. Muller, A. C. Allison // *Scandinavian Journal of Immunology*. – 1991. – Vol. 33. – Lymphocyte- Selective Cytostatic and Immunosuppressive Effects of Mycophenolic Acid in Vitro. – № 2. – P. 161-173.
162. Malignancy after renal transplantation: Incidence and role of type of immunosuppression / F. Tremblay, M. Fernandes, F. Habbab [et al.] // *Annals of Surgical Oncology*. – 2002. – Vol. 9. – № 8. – P. 785-788.
163. Mechanisms involved in antithymocyte globulin immunosuppressive activity in a nonhuman primate model / X. Prévile, M. Flacher, B. LeMauff [et al.] // *Transplantation*. – 2001. – Vol. 71. – № 3. – P. 460-468.
164. Miach P. J. Cyclosporin A in organ transplantation / P. J. Miach // *Medical Journal of Australia*. – 1986. – Vol. 145. – № 3-4. – P. 146-150.
165. Mishra A. The SMART trial; does it make us wiser in choosing between sirolimus in preference to cyclosporine–A postrenal transplant? / A. Mishra // *Indian Journal of Urology*. – 2021. – Vol. 37. – № 3. – P. 297-298.
166. Mitchison N. A. Peter Brian Medawar, 28 February 1915 - 2 October 1987 / N. A. Mitchison // *Biographical Memoirs of Fellows of the Royal Society*. – 1990. – Vol. 35. – P. 281-301.

167. Modeling and Simulation of Abatacept Exposure and Interleukin- 6 Response in Support of Recommended Doses for Rheumatoid Arthritis 1 / A. Roy, D. R. Mould, X. Wang [et al.] // The Journal of Clinical Pharmacology. – 2007. – Vol. 47. – № 11. – P. 1408-1420.
168. Morris J. C. Advances in interleukin 2 receptor targeted treatment / J. C. Morris // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2000. – Vol. 59. – № 90001. – P. 109i-1114.
169. Morris P. J. Cyclosporin A / P. J. Morris // Transplantation. – 1981. – Vol. 32. – № 5. – P. 349-354.
170. Morris P. J. Alemtuzumab (Campath-1H): A Systematic Review in Organ Transplantation / P. J. Morris, N. K. Russell // Transplantation. – 2006. – Vol. 81. – Alemtuzumab (Campath-1H). – № 10. – P. 1361-1367.
171. Mycophenolate mofetil / T. M. Sievers, S. J. Rossi, R. M. Ghobrial [et al.] // Pharmacotherapy. – 1997. – Vol. 17. – № 6. – P. 1178-1197.
172. Mycophenolate mofetil and FK506 have different effects on kidney allograft fibrosis in rats that underwent chronic allograft nephropathy / L. Luo, Z. Sun, W. Wu, G. Luo // BMC Nephrology. – 2012. – Vol. 13. – № 1. – P. 53.
173. Mycophenolate Mofetil Decreases Acute Rejection and may Improve Graft Survival in Renal Transplant Recipients When Compared with Azathioprine: A Systematic Review / S. R. Knight, N. K. Russell, L. Barcena, P. J. Morris // Transplantation. – 2009. – Vol. 87. – № 6. – P. 785-794.
174. Mycophenolate mofetil impairs transendothelial migration of allogeneic CD4 and CD8 T-cells / R. A. Blaheta, K. Leckel, B. Wittig [et al.] // Transplantation Proceedings. – 1999. – Vol. 31. – № 1-2. – P. 1250-1252.
175. Mycophenolate mofetil in renal allograft recipients: a pooled efficacy analysis of three randomized, double-blind, clinical studies in prevention of rejection. The International Mycophenolate Mofetil Renal Transplant Study Groups. / P. Halloran, T. Mathew, S. Tomlanovich [et al.] // Transplantation. – 1997. – Vol. 63. – № 1. – P. 39-47.

176. Mycophenolate mofetil inhibits differentiation, maturation and allostimulatory function of human monocyte-derived dendritic cells / M. Čolić, Z. Stojić-Vukanić, B. Pavlović [et al.] // *Clinical and Experimental Immunology*. – 2003. – Vol. 134. – № 1. – P. 63-69.
177. Mycophenolate mofetil reduces deterioration of renal function in patients with chronic allograft nephropathy: A follow-up study by the Spanish Cooperative Study Group of Chronic Allograft Nephropathy¹² / M. Gonzalez Molina, D. Seron, R. Garcia Del Moral [et al.] // *Transplantation*. – 2004. – Vol. 77. – № 2. – P. 215-220.
178. Mycophenolate mofetil-based immunosuppression with sirolimus in renal transplantation: a randomized, controlled Spare-the-Nephron trial / M. R. Weir, S. Mulgaonkar, L. Chan [et al.] // *Kidney International*. – 2011. – Vol. 79. – № 8. – P. 897-907.
179. Mycophenolic acid and brequinar, inhibitors of purine and pyrimidine synthesis, block the glycosylation of adhesion molecules / A. C. Allison, W. J. Kowalski, C. J. Muller [et al.] // *Transplantation Proceedings*. – 1993. – Vol. 25. – № 3 Suppl 2. – P. 67-70.
180. Nagai M. Proliferation-linked regulation of type II IMP dehydrogenase gene in human normal lymphocytes and HL-60 leukemic cells / M. Nagai, Y. Natsumeda, G. Weber // *Cancer research*. – 1992. – Vol. 52. – № 2. – P. 258-261.
181. Nakamura K. Innate immunity in ischemia-reperfusion injury and graft rejection / K. Nakamura, S. Kageyama, J. W. Kupiec-Weglinski // *Current Opinion in Organ Transplantation*. – 2019. – Vol. 24. – № 6. – P. 687-693.
182. Nankivell B. J. Rejection of the Kidney Allograft / B. J. Nankivell, S. I. Alexander // *New England Journal of Medicine*. – 2010. – Vol. 363. – № 15. – P. 1451-1462.
183. Native kidney function following liver transplantation using calcineurin inhibitors: single- center analysis with 20 years of follow- up / J. C. LaMattina, J. D. Mezrich, L. A. Fernandez [et al.] // *Clinical Transplantation*. – 2013. – Vol. 27. – № 2. – P. 193-202.

184. NETosis in ischemic/reperfusion injuries: An organ-based review / P. Hashemi, M. Nouri-Vaskeh, L. Alizadeh [et al.] // *Life Sciences*. – 2022. – Vol. 290. – P. 120158.
185. Neurotoxicity of immunosuppressive therapies in organ transplantation / D. Anghel, R. Tanasescu, A. Campeanu [et al.] // *Maedica*. – 2013. – Vol. 8. – № 2. – P. 170-175.
186. Neutrophil Activation of Endothelial Cell-Expressed TRPM2 Mediates Transendothelial Neutrophil Migration and Vascular Injury / M. Mittal, S. Nepal, Y. Tsukasaki [et al.] // *Circulation Research*. – 2017. – Vol. 121. – № 9. – P. 1081-1091.
187. Neutrophils—A Key Component of Ischemia-Reperfusion Injury / Z. V. Schofield, T. M. Woodruff, R. Halai [et al.] // *Shock*. – 2013. – Vol. 40. – № 6. – P. 463-470.
188. Nivolumab versus everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma: Updated results with long- term follow- up of the randomized, open- label, phase 3 CheckMate 025 trial / R. J. Motzer, B. Escudier, S. George [et al.] // *Cancer*. – 2020. – Vol. 126. – № 18. – P. 4156-4167.
189. Opelz G. Long-Term Prospective Study of Steroid Withdrawal in Kidney and Heart Transplant Recipients / G. Opelz, B. Döhler, G. Laux // *American Journal of Transplantation*. – 2005. – Vol. 5. – № 4. – P. 720-728.
190. OPTN/SRTR 2022 Annual Data Report: Kidney / K. L. Lentine, J. M. Smith, G. R. Lyden [et al.] // *American Journal of Transplantation*. – 2024. – Vol. 24. – № 2. – P. S19-S118.
191. Outcomes at 7 years post-transplant in black vs nonblack kidney transplant recipients administered belatacept or cyclosporine in BENEFIT and BENEFIT-EXT. / S. Florman, F. Vincenti, A. Durrbach [et al.] // *Clinical Transplantation*. – 2018. – Vol. 32. – № 4. – P. e13225.
192. Outcomes of thymoglobulin versus basiliximab induction therapies in living donor kidney transplant recipients with mild to moderate immunological risk – a

- retrospective analysis of UNOS database / H. Ali, M. Mohammed, T. Fülöp, S. Malik // *Annals of Medicine*. – 2023. – Vol. 55. – № 1. – P. 2215536.
193. Pascual J. Steroid avoidance or withdrawal in kidney transplantation / J. Pascual // *Current Opinion in Organ Transplantation*. – 2011. – Vol. 16. – № 6. – P. 600-605.
194. Pathophysiological Mechanisms of Calcineurin Inhibitor-Induced Nephrotoxicity and Arterial Hypertension / L. Hošková, I. Málek, L. Kopkan, J. Kautzner // *Physiological Research*. – 2017. – P. 167-180.
195. Petite S. E. Antithymocyte Globulin Induction Therapy in Liver Transplant: Old Drug, New Uses / S. E. Petite, J. E. Bollinger, B. Egtesad // *Annals of Pharmacotherapy*. – 2016. – Vol. 50. – № 7. – P. 592-598.
196. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Pharmacogenetics of Tacrolimus in Kidney Transplantation / M. Yu, M. Liu, W. Zhang, Y. Ming // *Current Drug Metabolism*. – 2018. – Vol. 19. – № 6. – P. 513-522.
197. Phase III Study of Belatacept Versus Cyclosporine in Kidney Transplants from Extended Criteria Donors (BENEFIT- EXT Study) / A. Durrbach, J. M. Pestana, T. Pearson [et al.] // *American Journal of Transplantation*. – 2010. – Vol. 10. – № 3. – P. 547-557.
198. Ponticelli C. The pros and the cons of mTOR inhibitors in kidney transplantation / C. Ponticelli // *Expert Review of Clinical Immunology*. – 2014. – Vol. 10. – № 2. – P. 295-305.
199. Poor Outcomes in Elderly Kidney Transplant Recipients Receiving Alemtuzumab Induction / F. P. Hurst, M. Altieri, R. Nee [et al.] // *American Journal of Nephrology*. – 2011. – Vol. 34. – № 6. – P. 534-541.
200. Prevention of Rejection in Cardiac Transplantation by Blockade of the Interleukin-2 Receptor with a Monoclonal Antibody / A. Beniaminovitz, S. Itescu, K. Lietz [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2000. – Vol. 342. – № 9. – P. 613-619.

201. Prolonged warm ischemia time is associated with graft failure and mortality after kidney transplantation / K. K. Tennankore, S. J. Kim, I. P. J. Alwayn, B. A. Kiberd // *Kidney International*. – 2016. – Vol. 89. – № 3. – P. 648-658.
202. Prope tolerance, perioperative campath 1H, and low-dose cyclosporin monotherapy in renal allograft recipients / R. Calne, P. Friend, S. Moffatt [et al.] // *Lancet*. – 1998. – Vol. 351. – № 9117. – P. 1701-1702.
203. Prospective trial of high-dose versus low-dose prednisolone in renal transplant patients / L. Chan, M. E. French, J. Beare [et al.]. – Text: electronic // *Transplantation proceedings*. – 1980. – Vol. 12. – P. 323-326. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6994300/> (date accessed: 21.06.2024).
204. Provenzani A. Pharmacogenetic considerations for optimizing tacrolimus dosing in liver and kidney transplant patients / A. Provenzani // *World Journal of Gastroenterology*. – 2013. – Vol. 19. – № 48. – P. 9156.
205. Qi H. Neutrophil Extracellular Traps and Endothelial Dysfunction in Atherosclerosis and Thrombosis / H. Qi, S. Yang, L. Zhang // *Frontiers in Immunology*. – 2017. – Vol. 8. – P. 928.
206. Rabbit Antithymocyte Globulin versus Basiliximab in Renal Transplantation / D. C. Brennan, J. A. Daller, K. D. Lake [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2006. – Vol. 355. – № 19. – P. 1967-1977.
207. Rabbit ATG but not horse ATG promotes expansion of functional CD4⁺CD25^{high}FOXP3⁺ regulatory T cells in vitro / X. Feng, S. Kajigaya, E. E. Solomou [et al.] // *Blood*. – 2008. – Vol. 111. – № 7. – P. 3675-3683.
208. Randomised trial of basiliximab versus placebo for control of acute cellular rejection in renal allograft recipients / B. Nashan, R. Moore, P. Amlot [et al.] // *The Lancet*. – 1997. – Vol. 350. – № 9086. – P. 1193-1198.
209. Randomized double-blind study of immunoprophylaxis with basiliximab, a chimeric anti-interleukin-2 receptor monoclonal antibody, in combination with mycophenolate mofetil-containing triple therapy in renal transplantation¹²: / J. G. Lawen, E. A. Davies, G. Mourad [et al.] // *Transplantation*. – 2003. – Vol. 75. – № 1. – P. 37-43.

210. Rapamycin blocks cell cycle progression of activated T cells prior to events characteristic of the middle to late G₁ phase of the cycle / N. Terada, J. J. Lucas, A. Szepesi [et al.] // *Journal of Cellular Physiology*. – 1993. – Vol. 154. – № 1. – P. 7-15.
211. Rapamycin passes the torch: a new generation of mTOR inhibitors / D. Benjamin, M. Colombi, C. Moroni, M. N. Hall // *Nature Reviews Drug Discovery*. – 2011. – Vol. 10. – № 11. – P. 868-880.
212. Rational Development of LEA29Y (belatacept), a High-Affinity Variant of CTLA4-Ig with Potent Immunosuppressive Properties / C. P. Larsen, T. C. Pearson, A. B. Adams [et al.] // *American Journal of Transplantation*. – 2005. – Vol. 5. – № 3. – P. 443-453.
213. Reduced Exposure to Calcineurin Inhibitors in Renal Transplantation / H. Ekberg, H. Tedesco-Silva, A. Demirbas [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2007. – Vol. 357. – № 25. – P. 2562-2575.
214. Reducing De Novo Donor-Specific Antibody Levels during Acute Rejection Diminishes Renal Allograft Loss / M. J. Everly, J. J. Everly, L. J. Arend [et al.] // *American Journal of Transplantation*. – 2009. – Vol. 9. – № 5. – P. 1063-1071.
215. Renal Transplantation Using Belatacept Without Maintenance Steroids or Calcineurin Inhibitors / A. D. Kirk, A. Guasch, H. Xu [et al.] // *American Journal of Transplantation*. – 2014. – Vol. 14. – № 5. – P. 1142-1151.
216. Requirement for T-cell apoptosis in the induction of peripheral transplantation tolerance / A. D. Wells, X. C. Li, Y. Li [et al.] // *Nature Medicine*. – 1999. – Vol. 5. – № 11. – P. 1303-1307.
217. Results from a human renal allograft tolerance trial evaluating the humanized CD52-specific monoclonal antibody alemtuzumab (CAMPATH-1H). / A. D. Kirk, D. A. Hale, R. B. Mannon [et al.] // *Transplantation*. – 2003. – Vol. 76. – № 1. – P. 120-129.
218. Review of combination therapy with mTOR inhibitors and tacrolimus minimization after transplantation / V. R. Peddi, A. Wiseman, K. Chavin, D. Slakey // *Transplantation Reviews*. – 2013. – Vol. 27. – № 4. – P. 97-107.

219. Risk factors for calcineurin inhibitor nephrotoxicity after renal transplantation: a systematic review and meta-analysis / T. Xia, S. Zhu, Y. Wen [et al.] // *Drug Design, Development and Therapy*. – 2018. – Vol. Volume 12. – Risk factors for calcineurin inhibitor nephrotoxicity after renal transplantation. – P. 417-428.
220. Rituximab and Intravenous Immune Globulin for Desensitization during Renal Transplantation / A. A. Vo, M. Lukovsky, M. Toyoda [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2008. – Vol. 359. – № 3. – P. 242-251.
221. Role of Postreplicative DNA Mismatch Repair in the Cytotoxic Action of Thioguanine / P. F. Swann, T. R. Waters, D. C. Moulton [et al.] // *Science*. – 1996. – Vol. 273. – № 5278. – P. 1109-1111.
222. Russ G. R. Optimising the use of mTOR inhibitors in renal transplantation / G. R. Russ // *Transplantation Research*. – 2013. – Vol. 2. – № S1. – P. S4.
223. Schwartz R. Effect of 6-Mercaptopurine on Antibody Production. / R. Schwartz, J. Stack, W. Dameshek // *Experimental Biology and Medicine*. – 1958. – Vol. 99. – № 1. – P. 164-167.
224. SDZ-RAD prevents manifestation of chronic rejection in rat renal allografts. / O. Viklick, H. Zou, V. Muller [et al.] // *Transplantation*. – 2000. – Vol. 69. – № 4. – P. 497-503.
225. Simulect Phase IV Study Group. A randomized, double-blind trial of basiliximab immunoprophylaxis plus triple therapy in kidney transplant recipients. / C. Ponticelli, A. Yussim, V. Cambi [et al.] // *Transplantation*. – 2001. – Vol. 72. – № 7. – P. 1261-1267.
226. Sirolimus in Cardiac Transplantation: Use as a Primary Immunosuppressant in Calcineurin Inhibitor-induced Nephrotoxicity / S. S. Kushwaha, Z. Khalpey, R. P. Frantz [et al.] // *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. – 2005. – Vol. 24. – № 12. – P. 2129-2136.
227. Sirolimus (rapamycin)-based therapy in human renal transplantation: similar efficacy and different toxicity compared with cyclosporine. Sirolimus European

- Renal Transplant Study Group. / C. G. Groth, L. Bäckman, J.-M. Morales [et al.] // Transplantation. – 1999. – Vol. 67. – № 7. – P. 1036-1042.
228. Sollinger H. W. Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients. U.S. Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group / H. W. Sollinger // Transplantation. – 1995. – Vol. 60. – № 3. – P. 225-232.
229. Staats C. E. Clinical Pharmacokinetics of Once-Daily Tacrolimus in Solid-Organ Transplant Patients / C. E. Staats, S. E. Tett // Clinical Pharmacokinetics. – 2015. – Vol. 54. – № 10. – P. 993-1025.
230. Stellato C. Post-transcriptional and Nongenomic Effects of Glucocorticoids / C. Stellato // Proceedings of the American Thoracic Society. – 2004. – Vol. 1. – № 3. – P. 255-263.
231. Steroid avoidance reduce the cost of morbidities after live-donor renal allotransplants: a prospective, randomized, controlled study / O. A. Gheith, A. H. Nematalla, M. A. Bakr [et al.] // Exp Clin Transplant. – 2011. – Vol. 9. – № 2. – P. 121-127.
232. Steroid-free immunosuppression in cyclosporine-treated renal transplant recipients: a meta-analysis. / D. E. Hricik, M. A. O'Toole, J. A. Schulak, J. Herson // Journal of the American Society of Nephrology. – 1993. – Vol. 4. – № 6. – P. 1300-1305.
233. Steroid-free immunosuppression in kidney transplant recipients: the University of Minnesota experience. / A. Humar, T. Dunn, R. Kandaswamy [et al.] // Clinical transplants. – 2007. – Steroid-free immunosuppression in kidney transplant recipients. – P. 43-50.
234. Summary of the US FDA Approval of Belatacept / P. Archdeacon, C. Dixon, O. Belen [et al.] // American Journal of Transplantation. – 2012. – Vol. 12. – № 3. – P. 554-562.
235. Survival Benefit of First Single-Organ Deceased Donor Kidney Transplantation Compared With Long-term Dialysis Across Ages in Transplant-

- Eligible Patients With Kidney Failure / S. Strohmaier, C. Wallisch, M. Kammer [et al.] // JAMA Network Open. – 2022. – Vol. 5. – № 10. – P. e2234971.
236. Synergistic impact of pre-sensitization and delayed graft function on allograft rejection in deceased donor kidney transplantation / H. Lee, Y. Park, T. H. Ban [et al.] // Scientific Reports. – 2021. – Vol. 11. – № 1. – P. 16095.
237. Systematic Review: Kidney Transplantation Compared With Dialysis in Clinically Relevant Outcomes / M. Tonelli, N. Wiebe, G. Knoll [et al.] // American Journal of Transplantation. – 2011. – Vol. 11. – Systematic Review. – № 10. – P. 2093-2109.
238. Tackling Chronic Kidney Transplant Rejection: Challenges and Promises / X. Lai, X. Zheng, J. M. Mathew [et al.] // Frontiers in Immunology. – 2021. – Vol. 12. – P. 661643.
239. Tacrolimus - Pharmacokinetic Considerations for Clinicians / K. Schutte-Nutgen, G. Tholking, B. Suwelack, S. Reuter // Current Drug Metabolism. – 2018. – Vol. 19. – № 4. – P. 342-350.
240. Tacrolimus dose, blood concentrations and acute nephrotoxicity, but not CYP3A5/ABCB1 genetics, are associated with allograft tacrolimus concentrations in renal transplant recipients / B. C. Sallustio, B. D. Noll, R. Hu [et al.] // British Journal of Clinical Pharmacology. – 2021. – Vol. 87. – № 10. – P. 3901-3909.
241. Ten- year observational follow- up of a randomized trial comparing cyclosporine and tacrolimus therapy combined with steroid withdrawal in living- donor renal transplantation / J. Kim, J. Park, S. Hwang [et al.] // Clinical Transplantation. – 2018. – Vol. 32. – № 9. – P. e13372.
242. The 5-Year Outcome of ABO-Incompatible Kidney Transplantation With Rituximab Induction / S. Fuchinoue, Y. Ishii, T. Sawada [et al.] // Transplantation. – 2011. – Vol. 91. – № 8. – P. 853-857.
243. The Cytochrome P450 3A5 Non-Expressor Kidney Allograft as a Risk Factor for Calcineurin Inhibitor Nephrotoxicity / S. Udomkarnjananun, N. Townamchai, P. Chariyavilaskul [et al.] // American Journal of Nephrology. – 2018. – Vol. 47. – № 3. – P. 182-190.

244. The ORION Study: Comparison of Two Sirolimus-Based Regimens versus Tacrolimus and Mycophenolate Mofetil in Renal Allograft Recipients / S. M. Flechner, M. Glyda, S. Cockfield [et al.] // American Journal of Transplantation. – 2011. – Vol. 11. – № 8. – P. 1633-1644.
245. The Role of Endothelins, IL-18, and NGAL in Kidney Hypothermic Machine Perfusion / K. Tejchman, A. Nowacki, K. Kotfis [et al.] // Biomedicines. – 2021. – Vol. 9. – № 4. – P. 417.
246. The Role of Neutrophil NETosis in Organ Injury: Novel Inflammatory Cell Death Mechanisms / Z. Cahilog, H. Zhao, L. Wu [et al.] // Inflammation. – 2020. – Vol. 43. – The Role of Neutrophil NETosis in Organ Injury. – № 6. – P. 2021-2032.
247. The use of cyclosporin A and prednisone in cadaver kidney transplantation / T. E. Starzl, R. Weil III, S. Iwatsuki [et al.] // Surgery, gynecology & obstetrics. – 1980. – Vol. 151. – № 1. – P. 17.
248. Thomas S. E. Cyclosporine: / S. E. Thomas, D. S. Gordon // Southern Medical Journal. – 1986. – Vol. 79. – Cyclosporine. – № 2. – P. 205-214.
249. Three-Year Outcomes from BENEFIT, a Randomized, Active-Controlled, Parallel-Group Study in Adult Kidney Transplant Recipients / F. Vincenti, C. P. Larsen, J. Alberu [et al.] // American Journal of Transplantation. – 2012. – Vol. 12. – № 1. – P. 210-217.
250. Three-year outcomes from BENEFIT-EXT: a phase III study of belatacept versus cyclosporine in recipients of extended criteria donor kidneys / J. O. M. Pestana, J. M. Grinyo, Y. Vanrenterghem [et al.] // American Journal of Transplantation: Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons. – 2012. – Vol. 12. – № 3. – P. 630-639.
251. Thymoglobulin and Rate of Infectious Complications After Transplantation / P. Clesca, M. Dirlando, S.-I. Park [et al.] // Transplantation Proceedings. – 2007. – Vol. 39. – № 2. – P. 463-464.
252. Thymoglobulin Versus Alemtuzumab Versus Basiliximab Kidney Transplantation From Donors After Circulatory Death / A. Asderakis, T. K. Sabah,

- W. J. Watkins [et al.] // *Kidney International Reports*. – 2022. – Vol. 7. – № 4. – P. 732-740.
253. Thymoglobuline plus basiliximab a mixed cocktail to start? / G. Spagnoletti, M. P. Salerno, R. Calia [et al.] // *Transplant Immunology*. – 2017. – Vols. 43-44. – P. 1-2.
254. Updated Metaanalysis of Steroid Withdrawal in Renal Transplant Patients on Calcineurin Inhibitor and Mycophenolate Mofetil / J. Pascual, C. Quereda, J. Zamora, D. Hernández // *Transplantation Proceedings*. – 2005. – Vol. 37. – № 9. – P. 3746-3748.
255. Use of Basiliximab and Daclizumab in Kidney Transplantation / A. J. Olyaei, K. Thi, A. M. DeMattos, W. M. Bennett // *Progress in Transplantation*. – 2001. – Vol. 11. – № 1. – P. 33-39.
256. Use of Intravenous Immune Globulin and Rituximab for Desensitization of Highly HLA-Sensitized Patients Awaiting Kidney Transplantation / A. A. Vo, A. Peng, M. Toyoda [et al.] // *Transplantation*. – 2010. – Vol. 89. – № 9. – P. 1095-1102.
257. Very early steroid withdrawal or complete avoidance for kidney transplant recipients: a systematic review / J. Pascual, A. Royuela, C. Galeano [et al.] // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2012. – Vol. 27. – Very early steroid withdrawal or complete avoidance for kidney transplant recipients. – № 2. – P. 825-832.
258. Very Low Dose Anti-Thymocyte Globulins Versus Basiliximab in Non-Immunized Kidney Transplant Recipients / C. Masset, C. Kerleau, G. Blanche [et al.] // *Transplant International*. – 2023. – Vol. 36. – P. 10816.
259. Vézina C. Rapamycin (AY-22,989), a new antifungal antibiotic. I. Taxonomy of the producing streptomycete and isolation of the active principle. / C. Vézina, A. Kudelski, S. N. Sehgal // *The Journal of Antibiotics*. – 1975. – Vol. 28. – № 10. – P. 721-726.

260. Visualizing the action of steroid hormone receptors in living cells / A. Griekspoor, W. Zwart, J. Neefjes, R. Michalides // Nuclear Receptor Signaling. – 2007. – Vol. 5. – № 1. – P. nrs.05003.
261. Von Willebrand Factor Aggravates Hepatic Ischemia–Reperfusion Injury by Promoting Neutrophil Recruitment in Mice / Y. Urisono, A. Sakata, H. Matsui [et al.] // Thrombosis and Haemostasis. – 2018. – Vol. 47. – № 04. – P. 700-708.
262. Wagner S. J. Induction Therapy in Renal Transplant Recipients: How Convincing is the Current Evidence? / S. J. Wagner, D. C. Brennan // Drugs. – 2012. – Vol. 72. – Induction Therapy in Renal Transplant Recipients. – № 5. – P. 671-683.
263. Wilde M. I. Muromonab CD3: A Reappraisal of its Pharmacology and Use as Prophylaxis of Solid Organ Transplant Rejection / M. I. Wilde, K. L. Goa // Drugs. – 1996. – Vol. 51. – Muromonab CD3. – № 5. – P. 865-894.
264. Yakubu I. Use of belatacept in kidney transplantation: what's new? / I. Yakubu, I. Moinuddin, G. Gupta // Current Opinion in Organ Transplantation. – 2023. – Vol. 28. – Use of belatacept in kidney transplantation. – № 1. – P. 36-45.