DOI: 10.15825/1995-1191-2021-3-171-179

ИММУНОСЕНЕСЦЕНЦИЯ КАК ПРИЧИНА ИНДИВИДУАЛИЗИРОВАННОЙ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

В.А. Федулкина, А.В. Ватазин, А.В. Кильдюшевский, А.Б. Зулькарнаев, Д.В. Губина, М.П. Федулкина

ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», Москва, Российская Федерация

Трансплантация пожилому реципиенту, очевидно, более сложна из-за существующих сопутствующих заболеваний, изменений фармакокинетики иммуносупрессивных препаратов, полипрагмазии и трансформации иммунореактивности (иммуносенесценции). В обзоре представлены данные о модификации адаптивного и врожденного иммунитета при старении и рассмотрена возможность как сокращенной, так и адаптированной иммуносупрессивной терапии у пожилых реципиентов почечных трансплантатов для достижения оптимального баланса между эффективностью и осложнениями.

Ключевые слова: трансплантация почки, старение, иммуносенесценция, иммуносупрессивная терапия.

IMMUNOSENESCENCE AS A REASON FOR INDIVIDUALIZED IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY IN KIDNEY TRANSPLANTATION

V.A. Fedulkina, A.V. Vatazin, A.V. Kildyushevskiy, A.B. Zulkarnayev, D.V. Gubina, M.P. Fedulkina

Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russian Federation

Transplantation in elderly patients is obviously more challenging due to existing underlying diseases, changes in pharmacokinetics of immunosuppressive drugs, polypragmasy, and transformation of immunoreactivity (immunosenescence). Our review presents data on modification of adaptive and innate immunity during aging. It also considers the possibility of both reduced and adapted immunosuppressive therapy in elderly renal transplant recipients in achieving an optimal balance between efficacy and complications.

Keywords: kidney transplantation, aging, immunosenescence, immunosuppression therapy.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время трансплантация почки является оптимальным методом заместительной почечной терапии, обеспечивая наилучшую выживаемость пациентов [1].

Непосредственные и отдаленные результаты трансплантаций определяются рядом факторов, связанных с возрастом, основным заболеванием, длительностью диализа и наличием инфекций, длительностью функционирования и причиной утраты первого трансплантата в случае повторной трансплантации, наличием предсуществующих антител, типом и качеством донорского органа, а также сопутствующими заболеваниями [2–5]. Некоторые из перечисленных факторов напрямую влияют на состояние иммунной системы реципиента перед трансплантацией.

Например, известно, что молодые люди в возрасте до 30 лет имеют более реактивный иммунитет, затем с возрастом более всего страдает Т-звено иммунитета, что в первую очередь связано с возрастной инволюцией вилочковой железы, начинающейся с 15–20 лет и сопровождающейся уменьшением ее массы, ослаблением функции и синтеза регуляторных факторов, что приводит к закономерному прогрессивному подавлению тимусзависимого звена иммунитета. Из-

Для корреспонденции: Федулкина Вероника Андреевна. Адрес: 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 6. Тел. (495) 684-57-91. E-mail: v.fedulkina@mail.ru

Corresponding author: Veronika Fedulkina. Address: 61/2, Schepkina str., Moscow, 129110, Russian Federation. Phone: (495) 684-57-91. E-mail: v.fedulkina@mail.ru

меняется соотношение регуляторных субпопуляций лимфоцитов на фоне общей лимфопении. В-звено иммунитета также подвергается негативным изменениям: у стариков наблюдается падение нормальных антител, включая изогемагглютинины, что необходимо учитывать при определении группы крови и трансплантации органов у пожилых лиц [6, 7].

За последние десятилетия число пожилых людей значительно увеличилось и, как ожидается, вырастет еще больше – с 8% от общей численности населения мира в 2015 году до 16% в 2050 году [8]. При этом самая быстрорастущая возрастная группа реципиентов – это именно пациенты старше 65 лет [9]. Например, в США количество операций пациентам старше 65 лет увеличилось с 17 до 33,3% от общего числа трансплантаций почки в период с 2012-го по 2018 год [10]. В Австралии 14% трансплантаций почек, выполненных в 2015 году, были у пациентов в возрасте 65 лет и старше [11]. В европейском отчете Регистра трансплантации почек за 2012 год указано, что распространенность трансплантаций составляла 22% в возрастной группе старше 65 лет и 20% в возрастной группе старше 75 лет [12].

В регистре Российского трансплантологического общества распределения по возрасту реципиентов нет, отдельно освещаются лишь данные о трансплантации почки несовершеннолетним [13]. По данным сотрудников из НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, доля пациентов старше 60 лет в листе ожидания трансплантации почки составляет 9–13% от общего числа потенциальных реципиентов, что несколько меньше, чем в Европе и США [14].

Такой рост частоты трансплантации почки у пожилых людей можно объяснить старением населения, улучшением результатов трансплантации и введением расширенных критериев донорской почки [15, 16]. Однако трансплантация пожилому реципиенту, очевидно, более сложна из-за существующих сопутствующих заболеваний, изменений фармакокинетики иммунодепрессивных лекарств, полипрагмазии и трансформации иммунореактивности (иммуносенесценции).

Несмотря на это, результаты исследований показывают, что трансплантация почки у пожилых пациентов связана со снижением смертности по сравнению с диализом [9, 17]. У пожилых реципиентов более низкий риск острого отторжения из-за снижения иммунной реактивности, однако они являются наиболее вероятной возрастной группой, которая умрет с функционирующим трансплантатом [18]. В то время как краткосрочные результаты у пожилых реципиентов трансплантата схожи с более молодыми, длительная выживаемость трансплантата и выживаемость пожилых реципиентов уступает таковой у более молодых. Наиболее частыми причинами смерти у пожилых реципиентов являются инфекция, злокачественные новообразования и сердечно-сосудистые заболевания, каждую из которых частично можно записать на счет иммунодепрессантов [19–21].

Очевидно, что многогранные модификации адаптивного и врожденного иммунитета при старении могут служить оправданием как сокращенной, так и адаптированной иммуносупрессивной терапии у пожилых реципиентов почечных трансплантатов для достижения оптимального балланса между эффективностью и токсичностью. Сводя к минимуму побочные эффекты, индивидуализированная стратегия может обеспечить оптимальный уровень иммуносупрессии для пожилого реципиента трансплантата для минимизации или предотвращения инфекций, злокачественных новообразований и хронических заболеваний почек, а также сердечно-сосудистых осложнений, связанных с сахарным диабетом, гипертонией и гиперлипидемией [22, 23].

Исследование в качестве биомаркеров таких показателей, как выработка цитокинов, пролиферация лимфоцитов или экспрессия активационных антигенов на Т-лимфоцитах, можно использовать для мониторинга и оценки активности иммунной системы, поскольку для некоторых из них существует статистически значимая связь с частотой острого отторжения или токсичностью иммуносупрессантов, и это является очевидной неудовлетворенной клинической потребностью [24].

ИММУНОСЕНЕСЦЕНЦИЯ И ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ОРГАНОВ

Иммуносенесценция (иммунное старение или изнашивание иммунной системы, от лат. *senescere* – стареть) – это постепенное подавление иммунной реактивности у пожилых людей из-за снижения количества наивных Т-лимфоцитов, накопления Т-клеток памяти и изменения В-клеток, вызывающего снижение ответа антител [18]. Иммунное старение характеризуется нарушением функции как адаптивного, так и врожденного иммунитета и может влиять на все иммунологические компоненты и вызывать сдвиг как в регуляции, так и в функции всей иммунной системы [25, 26]. Очевидно, что механизмы, лежащие в основе отторжения пересаженных органов, различаются у молодых и пожилых реципиентов трансплантата, а клинические результаты у пожилых реципиентов должны сопровождаться индивидуализацией иммуносупрессии [27].

Иммуносенесценция представляет собой сложное и непрерывное ремоделирование определенных клеточных субпопуляций, а не единообразные изменения [28]. Наиболее заметно влияние старения на Т-клеточный иммунитет, в то время как изменения в В-клетках ученые считают менее выраженными [29].

Т-клетки играют ключевую роль как в развитии толерантности, так и в отторжении трансплантата. В стареющей популяции динамика Т-клеточного иммунитета включает внутренние и системные изменения Т-клеток с изменением соотношения наивных Т-клеток и Т-клеток памяти и инволюцией тимуса, что, безусловно, влечет за собой клиническую значимость [30].

Инволюция тимуса начинается уже в 1 год, при этом количество наивных Т-клеток уменьшается на 50% за любые 15 лет жизни и ведет к значительному снижению выработки наивных Т-лимфоцитов в тимусе у населения старше 60 лет [31]. Примечательно, что Т-клетки памяти являются долгоживущими, а реакции памяти Т-лимфоцитов показывают период полураспада 8–15 лет. Продолжительность жизни подмножеств Т-клеток памяти в основном объясняется самообновлением, а не продолжительностью жизни отдельных Т-клеток [32]. Наивные Т-клетки могут делиться и генерировать дочерние Т-клетки с наивным фенотипом, такая повышенная гомеостатическая пролиферация может компенсировать, по крайней мере частично, снижение активности тимуса при старении. Однако эта новая популяция Т-клеток, состоящая в основном из Т-клеток памяти, имеет пониженную способность распознавать и устранять новые патогены [27]. Таким образом, ответ Т-лимфоцитов пожилого возраста в основном строится на менее эффективных ответах памяти, которым не хватает способности молодых Т-клеток к миграции и наивной продукции *de novo* [28].

В крупном обзоре российских авторов обосновывается необходимость внедрения в клиническую практику комплексного мониторинга иммунных клеток крови и цитокинов у больных с пересаженными органами для выбора индивидуальной тактики иммуносупрессивной терапии, оценки ее эффективности и прогнозирования результатов. Подчеркивается, что с особым вниманием следует отнестись к характеристике CD4+ Т-лимфоцитов и определению соотношения их отдельных популяций в периферической крови, так как именно они являются основными участниками ответа иммунной системы организма на трансплантат [33].

Соотношение CD4+ (Т-хелперов) к CD8+ (Т-супрессорам) клеткам в периферической крови называется иммунорегуляторным индексом и у большинства пожилых людей подвергается инверсии вместе с увеличением активированных Т-клеток и Т-лимфоцитов, экспрессирующих маркеры NK-клеток [34]. J.M. Schaenman et al. показали, что у пожилых реципиентов трансплантата почки наблюдалось понижение наивных CD4+ и CD8+ Т-клеток и повышение терминально дифференцированных, иммунных стареющих и NK Т-клеток. Также авторы заметили тенденцию к статистически значимому увеличению показателей иммунного старения Т-клеток у пациентов, перенесших инфекцию в первый год после трансплантации, и отметили возможности данной теории для стратификации риска и коррекции иммуносупрессии для предотвращения инфекций и отторжения после трансплантации [35].

Старение Т-клеток сопровождается также потерей костимулирующей молекулы CD28 на CD4+ и CD8+ Т-клетках [36]. CD28 является ключевым костимулирующим поверхностным рецептором, который играет решающую роль в антиген-зависимой активации, пролиферации и выживании Т-клеток и продлевает выживаемость трансплантата. Практически все человеческие Т-клетки экспрессируют CD28 во время рождения. В отличие от этого к 80 годам у 10–15% CD4+ Т-клеток периферической крови и 50–60% CD8+ Т-клеток отсутствует экспрессия CD28. В качестве альтернативного и компенсаторного пути классической активации Т-клеточный рецептор / CD28 стареющие Т-клетки повышают *de novo* экспрессию рецепторов цитотоксических NK-клеток [37]. Эти изменения показывают, что повышенная экспрессия рецепторов NK-клеток будет влиять на аллоиммунные ответы у пожилых людей, потенциально отражая актуальность усиленного врожденного иммунного ответа. Хотя общее значение рецепторов NK-клеток при трансплантации почки остается малоизученным, недавняя работа показала фенотипические изменения репертуара NK-клеток, вызванные иммуносупрессивным лечением [38]. Такие возрастные изменения Т-клеток дают основание для изучения потенциала новых иммуносупрессивных подходов [28].

В нашем исследовании 2020 года были также отмечены интересные возрастные особенности клеточного иммунитета – у здоровых добровольцев функциональная активность мононуклеаров периферической крови статистически не значимо, но постепенно снижается по мере увеличения возраста. В то же время у больных хронической болезнью почек (ХБП) диализной стадии эта зависимость была такой же направленности, но выражена значительно сильнее и была статистически значима. Можно сделать вывод, что больные ХБП старшей возрастной группы после трансплантации почки подвержены существенному изменению морфофункционального состояния мононуклеарных клеток периферической крови и субпопуляционного состава лимфоцитов, при этом выраженность изменения функционального состояния этих клеток имеет сильную связь с возрастом, чего не наблюдается в группе здоровых добровольцев, что следует учитывать при выборе иммуносупрессивной терапии у реципиентов почечного трансплантата старшей возрастной группы [39].

Дополнительные исследования *in vitro* показали, что потеря CD28 сопровождается повышенной экс-

прессией гена его антагониста, рецептора CTLA-4, что потенциально усиливает уже ингибирующий эффект [40].

Некоторые авторы обнаружили очень значимую корреляцию между возрастом и процентом CTLA-4+ CD4+ клеток, а также между возрастом и средней интенсивностью флуоресценции CTLA-4. Уровни CTLA-4 также коррелируют с активацией иммунной системы, определяемой по уровням HLA-DR+ CD3+ клеток. Следовательно, старение иммунной системы, связанное с возрастом, частично вызвано хронической активацией иммунной системы с соответствующим снижением костимулирующих молекул CD28 и увеличением ингибирующих молекул CTLA-4 [41].

Важно отметить, что иммунное старение следует рассматривать как множество сложных модификаций иммунологических функций и регуляций с широкими последствиями для аллоиммунных ответов. Доказательств влияния возраста на функцию В-клеток мало. Литература демонстрирует, что пожилой возраст влияет на гуморальный иммунный ответ посредством снижения количества наивных В-клеток в сочетании с уменьшением количества Т-клеток, которые являются неотъемлемой частью активации В-клеток [42]. В отличие от Т-клеток гомеостаз В-клеток поддерживается на периферии за счет уменьшения оборота зрелых В-лимфоцитов. Несмотря на это, снижение количества В-клеток вызывает изменение специфичности антител и уменьшение плазматических клеток в костном мозге [26]. Однако ряд авторов, наоборот, считают, что старение, по-видимому, приводит к уменьшению разнообразия наивных В-клеток, а не к значительным изменениям в количестве периферических В-клеток, что позволяет предположить, что влияние старения на компонент В-клеток может быть в первую очередь качественным [43].

Сужение репертуара В-клеток с возрастом коррелирует с восприимчивостью к инфекции. Сообщалось о корреляции между серопозитивностью вируса Эпштейна–Барр и клональной экспансией В-клеток у очень пожилых людей (80 лет и старше) без связи с персистирующей инфекцией цитомегаловируса (ЦМВ) [44]. Клинически остается неясным, зависит ли гуморальный ответ от возраста и требует ли гуморальное отторжение иного терапевтического подхода у пожилых людей. Большинство гуморальных иммунных ответов требует помощи родственных Т-лимфоцитов, и, как отмечалось выше, иммуносенесценция связана с изменением в компартменте CD4+. Однако как связанные с иммунным старением изменения в CD4+ клетках инициируют изменения в В-клетках у пожилых людей, непосредственно не исследовалось.

В ряде сообщений старение также связывается со снижением соотношения цитокинов Th1/Th2, тогда как общее количество цитокин-продуцирующих Т-клеток типа 1 и 2, по-видимому, увеличивается с возрастом [45]. Нарушение продукции IL-2 в старых Т-клетках также может быть связано с возрастной потерей CD-28, поскольку костимулирующий сигнал имеет решающее значение для активации Т-клеток и их последующего производства IL-2 [46]. В одном исследовании было показано, что как емкость цитокинов IL-2, так и чувствительность CD4+ Т-клеток снижаются с возрастом, по крайней мере, в моделях на мышах [45]. Поддерживающая иммуносупрессия в значительной степени зависит от ингибиторов кальциневрина, которые специфически нацелены на продукцию IL-2 в Т-клетках. Взятые вместе потеря CD28 и снижение высвобождения IL-2 могут представлять собой критические факторы нарушения аллоиммунного ответа у пожилых людей, влияющие на протоколы иммуносупрессии и толерантности.

Регуляторные Т-клетки (Treg) играют решающую роль в сохранении иммунной толерантности и предотвращении обострения иммунных ответов на чужеродные антигены. Многочисленные исследования доказывают накопление FoxP3+ Treg-клеток с возрастом [47, 48]. В итоге от баланса Т-хелперов (Th), инициирующих активный иммунный ответ и запускающих отторжение, и Т-регуляторных клеток (Treg), обладающих обратным действием, зависит активность иммунного ответа или формирование иммунологической толерантности.

ВЛИЯНИЕ ИММУННОГО СТАРЕНИЯ НА РЕЗУЛЬТАТЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

У пожилых реципиентов почечного трансплантата общая смертность выше, и почти 50% потерь трансплантата связаны со смертью при работающем трансплантате по сравнению с 15% у молодых реципиентов. Осложнения иммуносупрессии, такие как сердечно-сосудистые заболевания, инфекции или злокачественные новообразования, особенно среди пожилых пациентов, представляют собой важные составляющие заболеваемости и смертности [20]. Тем не менее прогнозируемая продолжительность жизни возросла до 10 лет у реципиентов почечного трансплантата старше 65 лет по сравнению с контрольной группой соответствующего возраста, остающейся на диализе [49].

O. Weaver-Pinzon et al. провели ретроспективное исследование 52 995 взрослых пациентов после трансплантации почки и пришли к логичным выводам: смертность среди реципиентов в возрасте от 60 лет была значительно выше, смертность более молодых реципиентов обусловлена острым отторжением, коронарной васкулопатией и несостоятельностью трансплантата, а смертность реципиентов старшего возраста обусловлена инфекцией, злокачественными новообразованиями и почечной недо-

статочностью [50]. Другое крупное исследование также подтвердило снижение как врожденной, так и адаптивной иммунной реактивности с возрастом, что способствует снижению частоты острого отторжения и повышению инфекционной смертности у пожилых реципиентов трансплантата [51].

F. Jackson-Spence et al. провели ретроспективный анализ результатов 1140 почечных трансплантаций в разных возрастных группах и отметили, что у пожилых реципиентов трансплантата почки повышен риск осложнений, связанных с иммуносупрессией, но показатели отторжения и потери трансплантата после цензуры на смерть оказались аналогичны. Поэтому авторы считают необходимыми клинические испытания адаптированной к возрасту иммуносупрессии [52].

В исследовании S.G. Tullius et al. у пожилых реципиентов (>50 лет) наблюдалась меньшая частота острого отторжения по сравнению с более молодыми реципиентами, несмотря на более очевидную иммуногенность пожилых донорских почек [53].

Другие авторы также отмечают, что при трансплантации почки менее 25% неудач у пожилых реципиентов связаны с отторжением по сравнению с 50% у реципиентов моложе 45 лет. Однако острые отторжения у пожилых людей оказывают более выраженное пагубное влияние на выживаемость пациентов и трансплантатов. Возрастные изменения внутренних органов и аспекты иммуногенности могут иметь значение в этом контексте, поскольку пожилые реципиенты с большей вероятностью получают органы от более возрастных доноров [49].

Таким образом, у реципиентов трансплантата старение иммунной системы, вероятно, снижает риск острого отторжения, но увеличивает риск побочных эффектов, связанных с приемом иммуносупрессии, особенно инфекций и злокачественных новообразований [54].

Актуальность метаболических нарушений также возрастает в процессе старения. Действительно, вновь возникший сахарный диабет чаще встречается у пожилых людей и связан с применяемой иммуносупрессией. Например, риск его возникновения после трансплантации почки увеличивается в 1,5 раза на протяжении каждого десятилетия жизни. Число случаев предтрансплантационного сахарного диабета также увеличивается с 7 до 31% с возрастом, как показано в исследовании более 12 000 реципиентов трансплантата печени [55]. В свою очередь, наличие сахарного диабета связано с увеличением частоты острых отторжений, инфекций, поздних сердечно-сосудистых осложнений и неблагоприятных исходов.

Риск смерти от инфекции экспоненциально увеличивается с возрастом среди реципиентов почечного трансплантата, а среди реципиентов почек и легких старше 60 лет инфекция является основной причиной повышенной смертности, наблюдаемой в первый послеоперационный год [54]. Цитомегаловирусная инфекция считается вкладом окружающей среды в иммуносенесценцию, поскольку количество ЦМВ-специфических CD8 Т-клеток является самым высоким у пожилых людей. Было высказано предположение, что заполнение «иммунологического пространства» ЦМВ-специфическими Т-клетками может сужать репертуар Т-клеток и сильно влиять на компонент памяти. Популяция периферических наивных Т-клеток у людей, не инфицированных ЦМВ, демонстрировала более высокое количество наивных Т-клеток и более низкий иммунорегуляторный индекс [56].

Известно, что заболеваемость раком неуклонно растет с возрастом, достигая наибольшего числа у реципиентов трансплантата старше 50 лет. Раковые заболевания кожи и лимфопролиферативные заболевания являются наиболее распространенными злокачественными новообразованиями среди реципиентов трансплантата. Кроме того, злокачественные новообразования *de novo* являются одной из основных причин смерти, например, на их долю приходится треть случаев смерти реципиентов трансплантата печени, не связанных с патологией печени [57].

ОБСУЖДЕНИЕ

Старение вызывает серию модификаций иммунитета Т-клеток. В целом компартменты Т-клеток претерпевают сдвиг в сторону менее эффективной реакции в течение всей жизни. При трансплантации органов нарушение Т-клеточного иммунитета при старении связано с менее острым отторжением и улучшением выживаемости трансплантата. В то же время у пожилых реципиентов трансплантата чаще наблюдаются побочные эффекты иммуносупрессии с более высокой частотой инфекций и злокачественных новообразований.

Сложный баланс между недостаточной и избыточной иммуносупрессией становится еще более уязвимым у пожилых реципиентов из-за изменений фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных препаратов [58]. Также существующие методы лечения отторжения могут иметь пагубное влияние у пожилых людей и часто приводят к чрезмерной иммуносупрессии. Становится очевидным, что протоколы иммуносупрессии для пожилых реципиентов трансплантата должны уравновешивать риск острого отторжения с риском неблагоприятных сердечно-сосудистых, инфекционных и и других осложнений.

Решения по корректировке доз иммуносупрессантов принимаются на основе клинического опыта, и пациенты часто отклоняются от целевых концентраций, подвергаясь альтернативным рискам токсичности и отторжения трансплантата. При использовании такой стратегии была достигнута пятилетняя

выживаемость для реципиентов 78%, но эти показатели успеха лишь указывают на то, что еще есть возможности для улучшения [59]. Текущие данные о рекомендуемой стандартной иммуносупрессивной терапии в основном получены из исследований, в которых пожилые пациенты были исключены или составляли меньшинство. На сегодняшний день проведено лишь несколько хорошо спланированных проспективных исследований среди пожилых людей, которые демонстрируют необходимость коррекции иммуносупрессии в первые месяцы после трансплантации [49].

Многие авторы акцентируют внимание на необходимости уменьшения поддерживающих доз иммуносупрессивных препаратов у пожилых реципиентов для возможной минимизации побочных эффектов и считают необходимыми дальнейшие исследования в данном направлении. Например, предполагается, что в качестве индукционного лечения данной группе реципиентов предпочтительнее сниженная доза тимоглобулина или антитела к IL-2R, в качестве поддерживающей терапии можно рассмотреть снижение дозы такролимуса или иммуносупрессию без ингибитора кальциневрина (CNI). Судя по экспериментальным данным, mTORi (в частности, Беталасепт) представляется перспективным кандидатом на замену CNI у пожилых пациентов [28].

Из-за возрастных изменений дифференцировки Т-клеток фармакодинамика иммунодепрессантов также изменяется, и это одна из причин, по которой доза этих препаратов может быть снижена. Кроме того, одновременное назначение нескольких препаратов может привести к побочным эффектам фармакодинамических взаимодействий. Хорошо известно, что CNI могут вызывать острую и хроническую нефротоксичность. В недавнем исследовании S. Khan et al. особое внимание уделялось острому повреждению почек у пожилых пациентов и кумулятивной или синергической нефротоксичности CNI с нестероидными противовоспалительными препаратами, аминогликозидами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и противомикробными препаратами. Авторы сделали вывод, что необходимо свести к минимуму использование нефротоксических препаратов, поскольку пациенты пожилого возраста более склонны к острому повреждению почек после трансплантации [60].

Amelia R. Cossart et al. в своем обзоре 2019 года также изучали известные в настоящее время факты о фармакокинетике и фармакодинамике обычно назначаемых иммунодепрессантов (такролимус, циклоспорин, микофенолат и преднизолон) у пожилых реципиентов почечного трансплантата и отметили, что у пожилых реципиентов может быть более высокая дозированная экспозиция или более низкий клиренс ингибиторов кальциневрина. Также сообщается о сокращении эффективности такролимуса у пожилых людей на 50%, об отсутствии повышенного дозированного воздействия микофеноловой кислоты на трансплантат пожилых реципиентов и о неясности влияния старения на фармакокинетику преднизолона [19].

M. Meier et al. считают, что индивидуальные стратегии иммуносупрессии, такие как отказ от ингибитора кальциневрина и отмена микофеноловой кислоты, могут улучшить выживаемость пациента и трансплантата в случае возрастного реципиента. Пользу отказа от стероидов авторы считают менее очевидной, но, возможно, более важной для пожилых людей, у которых возрастная потеря костной массы, непереносимость глюкозы и другие метаболические изменения осложняют стероидную терапию [61].

Становится очевидно, что стареющая иммунная система может не только требовать снижения, но и индивидуализации иммуносупрессии. Таким образом, крайне необходимы клинические исследования, оценивающие выживаемость трансплантатов и реципиентов, для внедрения адаптированных к возрасту иммуносупрессивных протоколов в соответствии с потребностями этой уязвимой группы реципиентов трансплантата почки [62].

Недостатком современной иммуносупрессивной лекарственной терапии для пожилых людей также является использование минимальных концентраций препарата в качестве текущего «золотого стандарта» для мониторинга уровня иммуносупрессивной терапии. Однако мониторинг концентраций в крови может не отражать должным образом эффекты старения иммунной системы или возрастные нарушения функции органов. Следовательно, необходимо диагностическое использование биомаркеров для корректировки лекарственной терапии с учетом возрастных изменений. Ученые начинают задумываться о поиске фармакодинамических, фармакогенетических или иммунологических маркеров индивидуализированной иммуносупрессии. Вместо дозирования иммуносупрессивных препаратов на основе фармакокинетических измерений иммунологический биомаркер будет лучше отражать активность лекарственного средства (или комбинации лекарств), а не просто его концентрацию [54]. Действительно, мониторинг клеток периферической крови и цитокинов в пред- и посттрансплантационном периоде позволяет выявить изменения в процессах развивающегося отторжения либо приживления органа, что может дать основания для индивидуализации иммуносупрессивной терапии [63].

Разработка комплексной индивидуализированной иммунотерапевтической стратегии при трансплантации почки позволит применять ее с целью минимизации осложнений используемых иммуносупрессивных препаратов, их нефротоксичности, различных

инфекционных и онкологических заболеваний, посттрансплантационного сахарного диабета, тем самым улучшая результаты трансплантации почки и сокращая лист ожидания на пересадку с одновременным рациональным использованием дорогостоящей иммуносупрессии.

Работа была выполнена с использованием средств гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых № МК-63.2020.7.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Hod T, Goldfarb-Rumyantzev AS.* Clinical issues in renal transplantation in the elderly. *Clin Transplant*. 2015; 29 (2): 167–175. doi: 10.1111/ctr.12481.
2. *Reese PP, Shults J, Bloom RD, Mussell A, Harnay MN, Abt P et al*. Functional status, time to transplantation, and survival benefit of kidney transplantation among wait-listed candidates. *Am J Kidney Dis*. 2015; 66 (5): 837–845. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.05.015.
3. *Panchal H, Muskovich J, Patterson J, Schroder PM, Ortiz J.* Expanded criteria donor kidneys for retransplantation United Network for Organ Sharing update: proceed with caution. *Transpl Int*. 2015; 28 (8): 990–999. doi: 10.1111/tri.12584.
4. *Tsapepas DS, Vasilescu R, Tanriove B, Coppleson Y, Rekhtman Y, Hardy MA et al*. Preformed donor-specific antibodies and risk of antibody-mediated rejection in repeat renal transplantation. *Transplantation*. 2014; 97 (6): 642–647. doi: 10.1097/01.TP.0000440954.14510.6a.
5. *Aufhauser DD Jr, Peng AW, Murken DR, Concors SJ, Abt PL, Sawinski D et al*. Impact of prolonged dialysis prior to renal transplantation. *Clin Transplant*. 2018; 32 (6): e13260. doi: 10.1111/ctr.13260.
6. *Маркелова ЕВ, Хачатрян ЛС, Бирко ОН, Байбарина ЕВ*. Показатели иммунного статуса у пациенток разных возрастных групп. *Современные проблемы науки и образования*. 2018; (6): 44. *Markelova EV, Khachatryan LS, Birko ON, Baybarina EV.* Pokazateli immunnogo statusa u patsientok raznykh vozrastnykh grupp. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2018; (6): 44. [In Russ].
7. *Talamantes E, Norris KC, Mangione CM, Moreno G, Waterman AD, Peipert JD et al*. Linguistic Isolation and Access to the Active Kidney Transplant Waiting List in the United States. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017; 12 (3): 483–492. doi: 10.2215/CJN.07150716.
8. *Dreyer GJ, Hemke AC, Reinders MEJ, de Fijter JW.* Transplanting the elderly: balancing aging with histocompatibility. *Transplant Rev (Orlando)*. 2015; 29 (4): 205–211. doi: 10.1016/j.trre.2015.08.003.
9. *Segall L, Nistor I, Pascual J, Mucsi I, Guirado L, Higgins R et al*. Criteria for and Appropriateness of Renal Transplantation in Elderly Patients With End-Stage Renal Disease: A Literature Review and Position Statement on Behalf of the European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association Descartes Working Group and European Renal Best Practice. *Transplantation.* 2016; 100 (10): 55–65. doi: 10.1097/TP.0000000000001367.
10. *Hart A, Smith JM, Skeans MA, Gustafson SK, Wilk AR, Castro S et al*. OPTN/SRTR 2018 Annual Data Report: Kidney. *Am J Transplant*. 2020; Suppl s1: 20–130. doi: 10.1111/ajt.15672.
11. Anzdata.org.au [Internet]. The 39th Annual ANZDATA Report Chapter 8: Transplantation 2016. [updated 2016 Jan; cited 2020 Dec 12]. Available from: https://www.anzdata.org.au/report/anzdata-39th-annual-report-2016.
12. *Pippias M, Stel VS, Abad Diez JM, Afentakis N, Jose Antonio Herrero-Calvo JS, Ariaset M et al*. Renal replacement therapy in Europe: a summary of the 2012 ERA-EDTA Registry Annual Report. *Clin Kidney J*. 2015; 8 (3): 248–261. doi: 10.1093/ckj/sfv014.
13. *Готье СВ, Хомяков СМ.* Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2018 году. XI сообщение регистра Российского трансплантологического общества. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2019; 21 (3): 7–32. *Gautier SV, Khomyakov SM*. Organ donation and transplantation in the Russian Federation in 2018. 11th report of the Registry of the Russian Transplant Society. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2019; 21 (3): 7–32. [In Russ, English abstract]. doi: 10.15825/1995-1191-2019-3-7-32.
14. *Шмарина НВ, Дмитриев ИВ, Хубутия БЗ, Пинчук АВ*. Трансплантации почек от доноров с расширенными критериями пожилым реципиентам в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского. *Трансплантология*. 2018; 10 (3): 175–184. *Shmarina NV, Dmitriev IV, Khubutiya BZ, Pinchuk AV*. Transplantation of expanded criteria kidney grafts to old recipients in N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine. *Transplantologiya*. 2018; 10 (3): 175–184. [In Russ, English abstract]. doi: 10.23873/2074-0506-2018-10-3-175-184.
15. *Maggiore U, Abramowicz D, Budde K*. Renal transplantation in the elderly. *Transplant Rev (Orlando)*. 2015; 29 (4): 191–192. doi: 10.1016/j.trre.2015.09.003.
16. *Aubert O, Kamar N, Vernerey D, Viglietti D, Martinez F, Jean-Paul Duong-Van-Huyen JP et al*. Long term outcomes of transplantation using kidneys from expanded criteria donors: prospective, population based cohort study. *BMJ*. 2015; 351: h3557. doi: 10.1136/bmj.h3557.
17. Usrds.org [Internet]. United States Renal Data System. 2016 USRDS Annual Data Report: Epidemiology of kidney disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2016. [updated 2016 Jan; cited 2020 Nov 22]. Available from: https://www.usrds.org/annual-data-report/previous-adrs/.
18. *Le Meur Y.* What immunosuppression should be used for old-to-old recipients? *Transplant Rev (Orlando)*. 2015; 29 (4): 231–236. doi: 10.1016/j.trre.2015.08.004.
19. *Cossart AR, Cottrell NW, Campbell SB, Isbel NM, Staatz CE*. Characterizing the pharmacokinetics and

pharmacodynamics of immunosuppressant medicines and patient outcomes in elderly renal transplant patients. *Transl Androl Urol*. 2019; 8 (Suppl 2): S198–S213. doi: 10.21037/tau.2018.10.16.

20. *Gupta R, Schlendorf K, Lindenfeld J*. Older and Wiser: Personalized Immunosuppression in the Current Era. *JACC Heart Fail*. 2017; 5 (12): 943–945. doi: 10.1016/j.jchf.2017.10.010.
21. *Lund LH, Edwards LB, Dipchand AI, Goldfarb S, Kucheryavaya AY, Levvey BJ et al*. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-third Adult Heart Transplantation Report – 2016; Focus Theme: Primary Diagnostic Indications for Transplant. *J Heart Lung Transplant*. 2016; 35 (10): 1158–1169. doi: 10.1016/j.healun.2016.08.017.
22. *Colvin MM, Smith CA, Tullius SG, Goldstein DR*. Aging and the immune response to organ transplantation. *J Clin Invest.* 2017; 127 (7): 2523–2529. doi: 10.1172/JCI90601.
23. *Tang JT, de Winter BC, Hesselink DA, Sombogaard F, Wang LL, van Gelder T*. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of mycophenolate mofetil in younger and elderly renal transplant recipients. *Br J Clin Pharmacol.* 2017; 83 (4): 812–822. doi: 10.1111/bcp.13154.
24. *Zhang WQ, Vierling JM*. Progress in Immunosuppressive Agents for Solid-Organ Transplantation. *Tex Heart Inst J*. 2019; 46 (1): 69–70. doi: 10.14503/THIJ-18-6746.
25. *Martins PNA, Tullius SG, Markmann JF*. Immunosenescence and immune response in organ transplantation. *Int Rev Immunol*. 2014; 33 (3): 162–173. doi: 10.3109/08830185.2013.829469.
26. *Krenzien F, ElKahl A, Quante M, Biefer HRC, Hirofumi U, Gabardi S et al*. A rationale for age-adapted immunosuppression in organ transplantation. *Transplantation*. 2015; 99 (11): 2258–2268. doi: 10.1097/TP.0000000000000842.
27. *Klinger M, Banasik M*. Immunological characteristics of the elderly allograft recipient. *Transplant Rev (Orlando)*. 2015; 29 (4): 219–223. doi: 10.1016/j.trre.2015.07.002.
28. *Nian Y, Minami K, Maenesono R, Iske J, Yang J, Azuma H et al*. Changes of T-cell Immunity Over a Lifetime. *Transplantation*. 2019; 103 (11): 2227–2233. doi: 10.1097/TP.0000000000002786.
29. *Tu W, Rao S*. Mechanisms Underlying T Cell Immunosenescence: Aging and Cytomegalovirus Infection. *Front Microbiol*. 2016; 7: 2111. doi: 10.3389/fmicb.2016.02111.
30. *Pallikkuth S, de Armas L, Rinaldi S, Pahwa S*. T Follicular Helper Cells and B Cell Dysfunction in Aging and HIV-1 Infection. *Front Immunol*. 2017; 8: 1380. doi: 10.3389/fimmu.2017.01380.
31. *Palmer S, Albergante L, Blackburn CC, Newman TJ et al*. Thymic involution and rising disease incidence with age. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2018; 115 (8): 1883–1888. doi: 10.1073/pnas.1714478115.
32. *Macallan DC, Borghans JAM, Asquith B*. Human T Cell Memory: A Dynamic View. Vaccines (Basel). 2017; 5 (1): 5. doi: 10.3390/vaccines5010005.
33. *Онищенко НА, Башкина ЛВ, Никольская АО, Артамонов СД*. Информационная значимость мониторинга популяций CD4+ Т-лимфоцитов в диагностике и прогнозировании реакции организма на трансплантат. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2013; 15 (4): 112–125. *Onishchenko NA, Bashkina LV, Nicolskaya AO, Artamonov SD*. Significance of CD4+ T-lymphocyte populations monitoring for diagnosing and forecasting of organism reaction on transplant. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2013; 15 (4): 112–125. [In Russ] doi: 10.15825/1995-1191-2013-4-112-125.
34. *Denkinger MD, Leins H, Schirmbeck R, Florian MC, Geiger H*. HSC Aging and Senescent Immune Remodeling. *Trends Immunol*. 2015; 36 (12): 815–824. doi: 10.1016/j.it.2015.10.008.
35. *Schaenman JM, Rossetti M, Sidwell T, Groysberg V, Sunga G, Korin Y et al*. Increased T cell immunosenescence and accelerated maturation phenotypes in older kidney transplant recipients. *Hum Immunol*. 2018; 79 (9): 659–667. doi: 10.1016/j.humimm.2018.06.006.
36. *Moro-García MA, Alonso-Arias R, Lopez-Larrea C*. When Aging Reaches CD4+ T-Cells: Phenotypic and Functional Changes. *Front Immunol*. 2013; 4: 107. doi: 10.3389/fimmu.2013.00107.
37. *Seyda M, Elkhal A, Quante M, Tullius SG*. T Cells Going Innate. *Trends Immunol*. 2016; 37 (8): 546–556. doi: 10.1016/j.it.2016.06.004.
38. *Neudoerfl C, Mueller BJ, Blume C, Daemen K, Stevanovic-Meyer M, Keil J et al*. The Peripheral NK Cell Repertoire after Kidney Transplantation is Modulated by Different Immunosuppressive Drugs. *Front Immunol*. 2013; 4: 46. doi: 10.3389/fimmu.2013.0004.
39. *Артемов ДВ, Зулькарнаев АБ, Ватазин АВ*. Возрастные особенности субпопуляционного состава лимфоцитов и функциональной активности мононуклеаров периферической крови у больных хронической болезнью почек до и после трансплантации. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2020; 22 (1): 40–49. *Artemov DV, Zulkarnaev AB, Vatazin AV*. Age-related features of the pattern of lymphocyte subpopulations and functional activity of peripheral blood mononuclear cells in patients with chronic kidney disease before and after transplantation. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2020; 22 (1): 40–49. [In Russ, English abstract]. doi: 10.15825/1995-1191-2020-1-40-49.
40. *Chou JP, Effros RB*. T cell replicative senescence in human aging. *Curr Pharm Des*. 2013; 19 (9): 1680–1698.
41. *Chen G, Lustig A, Weng NP*. T cell aging: a review of the transcriptional changes determined from genome-wide analysis. *Front Immunol*. 2013; 4: 121. doi: 10.3389/fimmu.2013.00121.
42. *Frasca D, Diaz A, Romero M, Landin AM, Blomberg BB*. Age effects on B cells and humoral immunity in humans. *Ageing Res Rev*. 2011; 10 (3): 330–335. doi: 10.1016/j.arr.2010.08.004.
43. *Goronzy JJ, Weyand CM*. Understanding immunosenescence to improve responses to vaccines. *Nat Immunol*. 2013; 14: 428–436. doi: 10.1038/ni.2588.
44. *Wang C, Liu Y, Xu LT, Jackson KJL, Roskin KM, Pham TD et al*. Effects of aging, cytomegalovirus infec-

tion, and EBV infection on human B cell repertoires. *J Immunol*. 2014; 192 (2): 603–611. doi: 10.4049/jimmunol.1301384.

45. *Gong Z, Liu T, Wan Y, Hang Z, Tong X, Zhang B et al*. Decreased c-rel activation contributes to aberrant interleukin-2 expression in CD4+ T-cells of aged rats. *Mol Immunol*. 2014; 61 (1): 1–6. doi: 10.1016/j.molimm.2014.04.010.
46. *Seyda M, Quante M, Uehara H, Slegtenhorst BR, Elkhal A, Tullius SG et al*. Immunosenescence in renal transplantation: a changing balance of innate and adaptive immunity. *Curr Opin Organ Transplant*. 2015; 20 (4): 417–423. doi: 10.1097/MOT.0000000000000210.
47. *Dias S, D'Amico A, Cretney E, Liao Y, Tellier J, Bruggeman C et al*. Effector Regulatory T Cell Differentiation and Immune Homeostasis Depend on the Transcription Factor Myb. *Immunity*. 2017; 46 (1): 78–91. doi: 10.1016/j.immuni.2016.12.017.
48. *Derhovanessian E, Chen S, Maier AB, Hahnel K, de Craen AJM, Roelofs H.* CCR4+ Regulatory T Cells Accumulate in the Very Elderly and Correlate With Superior 8-Year Survival. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2015; 70 (8): 917–923. doi: 10.1093/gerona/glu128.
49. *Lehner LJ, Staeck O, Halleck F, Liefeldt L, Bamoulid J, Budde K*. Need for optimized immunosuppression in elderly kidney transplant recipients. *Transplant Rev (Orlando)*. 2015; 29 (4): 237–239. doi: 10.1016/j.trre.2015.08.001.
50. *Weaver-Pinzon O, Edwards LB, Taylor DO, Kfoury AG, Drakos SG, Selzman CH et al*. Association of recipient age and causes of heart transplant mortality: implications for personalization of post-transplant management – an analysis of the International Society for Heart and Lung Transplantation registry. *J Heart Lung Transplant*. 2017; 36 (4): 407–417. doi: 10.1016/j.healun.2016.08.008.
51. *Shi YY, Hesselink DA, van Gelder T*. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of immunosuppressive drugs in elderly kidney transplant recipients. *Transplant Rev (Orlando)*. 2015; 29 (4): 224–230. doi: 10.1016/j.trre.2015.04.007.
52. *Jackson-Spence F, Gillott H, Tahir S, Nath J, Mytton J, Evison F et al.* Balancing risks for older kidney transplant recipients in the contemporary era: a single-centre observational study. *Eur Geriatric Med*. 2017; 8 (1): 42–47. doi: 10.1016/j.eurger.2016.11.004.
53. *Tullius SG, Tran H, Guleria I, Malek SK, Tilney NL, Milford E*. The Combination of Donor and Recipient Age is Critical in Determining Host Immunoresponsiveness and Renal Transplant Outcome. *Ann Surg*. 2010; 252 (4): 662–674. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181f65c7d.
54. *Peeters LEJ, Andrews LM, Hesselink DA, de Winter BCM, van Gelder T*. Personalized immunosuppression in elderly renal transplant recipients. *Pharmacol Res*. 2018; 130: 303–307. doi: 10.1016/j.phrs.2018.02.031.
55. *Hoehn RS, Singhal A, Wima K, Sutton JM, Paterno F, Woodle ES et al*. Effect of pretransplant diabetes on short-term outcomes after liver transplantation: a national cohort study. *Liver Int*. 2015; 35 (7): 1902–1909. doi: 10.1111/liv.12770.
56. *Sansoni P, Vescovini R, Fagnoni FF, Akbar A, Arens R, Chiu YL et al*. New advances in CMV and immunosenescence. *Exp Gerontol*. 2014; 55: 54–62. doi: 10.1016/j.exger.2014.03.020.
57. *AlBugami M, Kiberd B*. Malignancies: pre and post transplantation strategies. *Transplant Rev (Orlando)*. 2014; 28 (2): 76–83. doi: 10.1016/j.trre.2013.12.002.
58. *Hutchison LC, O'Brien CE*. Changes in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in the Elderly Patient. *J Pharm Pract*. 2007; 20 (1): 4–12. doi: 10.1177/0897190007304657.
59. *Langman LJ, Jannetto PJ*. Individualizing Immunosuppressive Therapy for Transplant Patients. *Clin Chem*. 2016; 62 (10): 1302–1303. doi: 10.1373/clinchem.2016.260380.
60. *Khan S, Loi V, Rosner MH*. Drug-induced kidney injury in the elderly. *Drugs Aging*. 2017; 34 (10): 729–741. doi: 10.1007/s40266-017-0484-4.
61. *Meier M, Bode W, Nitschke M, Wong W, Ison M, Kramer J et al*. High rejection rates with low dose immunosuppression in old for old kidney transplantation. *Transplantationsmedizin*. 2011; 23: 118–126.
62. *Oberbauer R, Bestard O, Furian L, Maggiore U, Pascual J, Rostaing L*. Optimization of tacrolimus in kidney transplantation: New pharmacokinetic perspectives. *Transplant Rev (Orlando)*. 2020; 34 (2): 100531. doi: 10.1016/j.trre.2020.100531.
63. *Онищенко НА, Артамонов СД, Крашенинников МЕ, Башкина ЛВ, Никольская АО*. Индивидуальная устойчивость стереотипов иммунного реагирования и современные возможности их диагностики при трансплантации органов (иммуно-физиологический анализ проблемы). *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2013; 15 (2): 123–134. *Onischenko NA, Artamonov SD, Krasheninnikov ME, Bashkina LV, Nicolskaya AO*. Individual stability of stereotypes of immune reacting and modern possibilities of their diagnostic in organ transplantation (immune-physiological analysis of a problem). *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2013; 15 (2): 123–134. [In Russ.]. doi: 10.15825/1995-1191-2013-2-123-134.

Статья поступила в редакцию 14.01.2021 г.
The article was submitted to the journal on 14.01.2021