

DOI: 10.15825/1995-1191-2022-4-24-38

РИСКИ И ПУТИ ПРОФИЛАКТИКИ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ПОЧЕК ПРИ ПРОВЕДЕНИИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ИММУНОСУПРЕССИИ У РЕЦИПИЕНТОВ СОЛИДНЫХ ОРГАНОВ

*Ш.Р. Галеев¹, С.В. Готье^{1, 2}*¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация² ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

Иммуносупрессивная терапия (ИТ) является наиболее важным компонентом медикаментозного лечения после трансплантации. Задачей иммуносупрессии является предотвращение острого и хронического отторжения при достижении максимальной выживаемости пациента и долгосрочной функции трансплантата. Однако ожидаемые эффекты иммуносупрессивной терапии должны находиться в балансе с серьезными побочными эффектами этих препаратов и их токсичностью. Целью данного обзора было обобщение мирового опыта современной стратегии иммуносупрессии, оценка ее влияния на почечную функцию.

Ключевые слова: трансплантация органов, индукционная терапия, иммуносупрессивная терапия, нежелательные явления, почечная недостаточность.

RISKS AND WAYS OF PREVENTING KIDNEY DYSFUNCTION IN DRUG-INDUCED IMMUNOSUPPRESSION IN SOLID ORGAN RECIPIENTS

*Sh.R. Galeev¹, S.V. Gautier^{1, 2}*¹ Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation² Sechenov University, Moscow, Russian Federation

Immunosuppressive therapy (IMT) is the cornerstone of treatment after transplantation. The goal of immunosuppression is to prevent acute and chronic rejection while maximizing patient survival and long-term graft function. However, the expected effects of IMT must be balanced against the major adverse effects of these drugs and their toxicity. The purpose of this review is to summarize world experience on current immunosuppressive strategies and to assess their effects on renal function.

Keywords: organ transplantation, induction therapy, immunosuppressive therapy, adverse events, renal failure.

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация органов является методом выбора в лечении пациентов с необратимой утратой функции жизненно важных органов. Достижение заданных результатов возможно при оптимальном применении и глубоком понимании механизмов ИТ, направленной на предотвращение острого и хронического отторжения аллотрансплантата. Начало

широкого применения ингибиторов кальциневрина стало важной вехой в эволюции ИТ, заметно снизив частоту острого отторжения [1]. В данном обзоре обсуждаются достижения и технологии ИТ, появившиеся за последние 50 лет в практике клинической трансплантологии. Также оцениваются возможности и ограничения этих достижений и то, как они влияют на текущие результаты у пациентов после трансплантации.

Для корреспонденции: Галеев Шамиль Ринатович. Адрес: 404120, Волжский, Волгоградская область, ул. Генерала Карбышева, д. 86.

Тел. (917) 237-16-50. E-mail: namerec_taoor_su@outlook.com

Corresponding author: Shamil Galeev. Address: 86, Generala Karbysheva str., Volzhskiy, 404120, Russian Federation.

Phone: (917) 237-16-50. E-mail: namerec_taoor_su@outlook.com

I. ИММУНОСУПРЕССИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ И ПОЧЕЧНАЯ ФУНКЦИЯ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ЭКСТРАРЕНАЛЬНЫХ ОРГАНОВ

Длительная выживаемость реципиентов донорских органов привела к большей экспозиции иммуносупрессивных агентов и увеличила количество нежелательных явлений, ассоциированных с их приемом. Сегодня основные причины смертности в позднем посттрансплантационном периоде во многом обусловлены длительным приемом иммуносупрессивных препаратов [2]. С начала 2010-х годов более двух третей смертей после пересадки печени оказываются не связаны с функцией печеночного трансплантата, что подчеркивает эффективность современных схем ИТ [3]. Однако хорошая выживаемость реципиентов печени продемонстрировала роль нежелательных явлений, ассоциированных с длительным воздействием ИТ на организм реципиента. С улучшением показателей выживаемости реципиентов солидных органов стали появляться сообщения и о выявлении хронической болезни почек (ХБП) у детей – реципиентов экстраренальных трансплантатов [4, 5]. Частота ХБП у детей – реципиентов донорского сердца, легких, печени колеблется от 8 до 38 процентов в зависимости от определения и продолжительности посттрансплантационного наблюдения [4–6]. Ruebner et al. проанализировали данные более чем 16 000 детей, перенесших трансплантацию экстраренальных органов в период с 1990-го по 2010 год. Терминальная почечная недостаточность (ТПН) наблюдалась у 3% ($n = 426$) при медиане наблюдения 6,2 года [4]. Choudhry et al., также изучив базы данных научного регистра трансплантированных пациентов (Scientific Registry of Transplant Recipients, SRTR) и базы данных почечных пациентов США (United States Renal Data System, USRDS), установили, что у 4% реципиентов сердца развивается ТПН в течение среднего периода наблюдения в 11,8 года [7]. Актуарный риск развития ТПН через 10 и 20 лет после трансплантации сердца составил 3 и 16 процентов соответственно.

В ретроспективном исследовании Menon et al. оценили риск развития острого повреждения почек (ОПП) и ХБП у реципиентов солидных органов. В исследование были включены пациенты в возрасте до 21 года, перенесшие трансплантацию печени ($n = 112$) или сердца ($n = 109$) в период с 1 июля 2009-го по 31 декабря 2016 года. Авторы установили, что ОПП встречается у 63% ($n = 69$) реципиентов сердца и 43% ($n = 43$) реципиентов печени. Кумулятивная частота (95% ДИ) ХБП 3–5-й стадии через 60 месяцев после трансплантации сердца составила 40,9% (27,9–57,1%) у пациентов с ОПП по сравнению с 35,8% (17,1–64,8%) у пациентов без ОПП ($p = NS$). После трансплантации печени кумулятивная

частота ХБП 3–5-й стадии через 60 месяцев составила 0% у пациентов без периоперационного ОПП по сравнению с 10% (3,2–29,3%) у пациентов, перенесших ОПП ($p = 0,01$). К моменту завершения исследования пациенты, перенесшие периоперационное ОПП, имели более низкую расчетную скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) [8].

Почки у реципиентов экстраренальных органов зачастую начинают страдать еще на предтрансплантационном этапе. Факторами риска развития ХБП традиционно рассматриваются использование ингибиторов кальциневрина (CNIs) в качестве компонента поддерживающей иммуносупрессии и исходное нарушение функции почек [4, 5, 7]. Другими провоцирующими факторами являются инфекция, артериальная гипертензия и иные нефротоксичные препараты [5, 8]. Повреждение почек – частое событие после трансплантации экстраренальных органов у взрослых [10–12]. Исследования демонстрируют, что у взрослых после трансплантации экстраренальных органов снижение почечной функции наиболее ощутимо в первые шесть месяцев после трансплантации, а в дальнейшем дисфункция почек прогрессирует медленнее или даже стабилизируется [13]. Даже единичный эпизод ОПП, развившийся в первые три месяца после трансплантации, ассоциирован с трехкратно увеличенным риском развития ХБП [5]. Почечная недостаточность, сохраняющаяся в течение месяца после трансплантации печени, ассоциирована с повышенным риском развития ХБП [14]. В отдаленные сроки после трансплантации печени ХБП и ТПН регистрируются у 70 и 8,5% пациентов соответственно [15]. Несмотря на то что повреждение почек у реципиентов непочечных трансплантатов обусловлено многофакторными механизмами, вазоконстрикция почечных артериол, обусловленная CNIs, играет ведущую роль [16, 17]. В связи с высокой значимостью повреждения почек в клинической практике стала разрабатываться стратегия нефропротекции, которую условно разделяют на раннюю и позднюю.

Стратегия ранней нефропротекции включает в себя индукцию ИТ с отсроченным введением низких доз CNIs в комбинации с не нефротоксичными иммуносупрессантами, позволяющей безопасно минимизировать CNIs.

Индукция ИТ при трансплантации печени используется реже, чем при трансплантации других органов, из-за меньшего риска отторжения и часто тяжелого клинического состояния пациентов с циррозом печени к моменту трансплантации. В США только 20–25% реципиентов печени получают индукцию ИТ. Тем не менее индукция антилимфоцитарным иммуноглобулином (rATG) оказывается целесообразной при трансплантации печени у пациентов с нарушением функции почек [18].

Исследование регистра объединенной сети распределения органов (United Network for Organ Sharing) [19] показало, что лимфоцит-истощающие агенты типа γ ATG, особенно в сочетании со стероидами, по-видимому, более эффективны в предотвращении дисфункции почек у реципиентов печени, чем агенты, не влияющие на количество лимфоцитов (базиликсимаб и даклизумаб).

Из-за существующих данных о корреляции между концентрацией CNIs, ранней дисфункцией почек и смертностью многие протоколы индукции ИТ изучались как часть стратегии минимизации CNIs, направленной на сохранение почечной функции. Применение анти CD-25 моноклональных антител для индукции позволяет назначить минимальные стартовые дозы CNIs или же отсрочить их назначение у реципиентов печени с острым повреждением почек. Данный подход приводит к более быстрому восстановлению почечной функции при сопоставимой или даже меньшей частоте отторжения [20]. В более позднем исследовании, проведенном Pratima Sharma et al., результаты были не столь однозначны. В группе реципиентов печени с тяжелой дисфункцией почек отсроченное назначение такролимуса в сочетании с индукцией базиликсимабом не оказало значимого влияния на почечную функцию в отдаленном посттрансплантационном периоде [21].

Стандартные остаточные концентрации такролимуса (Tas), C0, в рандомизированных контролируемых исследованиях варьировали от 10 до 15 нг/мл. Комбинация с MMF позволяет безопасно снизить уровень C0 Tas до 7–10 нг/мл, с аналогичной частотой острого отторжения при лучшей функции почек, метаболическом и сердечно-сосудистом профиле [22]. Возможность применения mTOR-ингибиторов в свое время вызвала значительный интерес ввиду лучшего профиля безопасности в отношении почечной функции и высокой иммуносупрессивной эффективности. К сожалению, комбинация Tas с рапамицином (Rap) у *de novo* трансплантированных пациентов продемонстрировала повышенный риск развития тромбоза печеночной артерии и острого отторжения трансплантата по сравнению с группой на стандартном режиме ИТ, что потребовало досрочного прекращения исследования [23]. В другом исследовании, сравнивающем комбинацию Rap с MMF против Tas с MMF, через четыре недели после трансплантации печени наблюдалось значительное улучшение почечной функции, но повышение частоты отторжения в группе Rap [24]. В рандомизированном контролируемом исследовании H2304 сравнивали комбинацию эверолимуса (Eve) с низкими дозами Tas, Eve без Tas и обычный режим Tas. Через 12, 24 и 36 месяцев почечная функция была лучше в группе Eve с низкими дозами Tas, а исследование в группе

Eve без Tas было прекращено досрочно из-за высокой частоты острого отторжения в ней [25].

Схожие результаты были получены в исследовании PROTECT, в котором сравнивали комбинацию Eve со снижением CNIs через 8–16 недель после трансплантации печени со стандартными дозами CNIs. Лучшая функция почек в группе пациентов, получавших Eve, прослеживалась на протяжении 5 лет [26]. В результате одного метаанализа рандомизированных контролируемых исследований взрослых реципиентов после *de novo* трансплантации печени, получавших Eve в сочетании с низкими дозами Tas или без Tas, выяснилось, что они по истечении 12 месяцев ассоциированы с лучшей почечной функцией при аналогичной эффективности в отношении отторжения или смертности [27]. Ряд центров предложили использовать комбинацию m-TOR-ингибиторов с низкими дозами Tas начиная с ближайшего послеоперационного периода. К сожалению, убедительных данных, подтверждающих эффективность данной рекомендации, нет [28]. Следует отметить, что схемы ИТ без CNIs также были предложены как варианты терапии после индукции иммуносупрессии комбинацией моно- и поликлональными антителами. Сообщается о высокой частоте отторжения в случае применения данного протокола [29]. Попытка замены нефротоксичных CNIs на блокатор костимулирующего сигнала белатацепт показала улучшение почечной функции через год после трансплантации. Однако исследование было досрочно прекращено из-за необъяснимого увеличения смертей в группе пациентов, получавших белатацепт [30].

Стратегия нефропротекции в позднем посттрансплантационном периоде

Поздний переход, через 1 год и более после трансплантации, с CNIs на Rap не продемонстрировал значительного влияния на почечную функцию, при высокой частоте отторжения и побочных эффектов Rap, потребовавших возврата на CNIs [31]. Два крупных, но относительно давних рандомизированных контролируемых исследования по конверсии с CNIs на комбинацию Eve с низкими дозами Tas в сроки от года до пяти лет показали сопоставимую вероятность развития острого отторжения при отсутствии значимого влияния на почечную функцию [32, 33]. В другом ретроспективном исследовании изучалась эффективность конверсии на Eve у пациентов с нарушением функции почек после трансплантации печени. Улучшения почечной функции по истечении 12 месяцев удалось достичь в группе пациентов, у которых конверсия была произведена не позднее 1 года после пересадки печени [34]. Стратегия перехода на монотерапию MMF или их комбинацию с низкой дозой CNIs приводила к улучшению почечной

функции, если осуществлялась не позднее 2 лет после пересадки. Систематический обзор, обобщивший переход на MMF, заключил, что он демонстрирует благотворное влияние на почечную функцию, при повышенном риске развития отторжения [35]. С другой стороны, имеются данные, что даже при полной отмене иммуносупрессии у реципиентов после трансплантации печени, которой удается достичь в части случаев [36–38], ни в одном из исследований не сообщается о положительных эффектах отмены ИТ в аспекте почечной функции, артериальной гипертензии, диабета или гиперлипидемий [2].

II. ОСНОВНЫЕ ИММУНОСУПРЕССИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

А. Глюкокортикостероиды

Глюкокортикостероиды (ГКС) еще до появления азатиоприна (AZA) и циклоспорина (CsA) использовались в качестве препаратов первой линии при трансплантации органов. Они применялись как индукторы ИТ, а также в качестве поддерживающей терапии для предотвращения острого отторжения. ГКС являются противовоспалительными агентами, а их иммуносупрессивный эффект является результатом действия нескольких механизмов. Они действуют через GC-рецептор (GCR) [39]. Геномные эффекты ГКС реализуются в течение нескольких часов после их применения [40]. ГКС также реализуют незамедлительный эффект, возникающий в течение нескольких секунд или минут и называемый негеномной активностью ГКС [41]. В совокупности ГКС нарушают или замедляют различные клеточные активности, такие как миграция, фагоцитоз, высвобождение воспалительных хемокинов и цитокинов из различных клеток. ГКС также ускоряют апоптоз лимфоцитов и прерывают иммунные реакции на чужеродные антигены. Клинически эти эффекты ГКС обуславливают повышенный риск бактериальных, вирусных и грибковых инфекций у реципиента. ГКС являются неотъемлемым компонентом индукции ИТ, однако их применение в качестве компонента поддерживающей ИТ не столь однозначно. Побочные эффекты применения ГКС включают в себя развитие минерально-костных нарушений, инфекционных осложнений [42], катаракты, гиперлипидемии, асептического некроза головки бедренной кости, остеопороза, изменения настроения и кушингоида, а длительное применение ГКС у детей приводит к задержке их роста [43]. Частота артериальной гипертензии, связанной с применением ГКС, составляет около 15%, и почти в 10% случаев ГКС являются причиной нарушения толерантности к глюкозе, т. е. так называемому посттрансплантационному сахарному диабету [44]. Следовательно, минимизация применения ГКС может улучшить выживаемость трансплантатов и пациентов [45].

Метаанализ семи исследований, оценивающих влияние основанных на приеме CsA бесстероидных протоколов ИТ на выживаемость трансплантата, пациентов и частоту острых реакций отторжения трансплантата, продемонстрировал, что отсутствие или 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 [46]. Метаанализ других десяти исследований продемонстрировал повышение риска острого клеточного отторжения (ОКО) в группах пациентов, у которых были отменены ГКС, наряду с повышенным относительным риском дисфункции трансплантата [47]. Ввиду противоречивости полученных результатов и применения AZA в качестве компонента поддерживающей ИТ в этих исследованиях третий метаанализ включал только рандомизированные контролируемые исследования пациентов, принимавших CNIs и MMF. В этом исследовании был сделан вывод, что поздняя отмена ГКС связана с более высокой частотой ОКО, но в среднесрочной перспективе не оказывает неблагоприятного влияния на выживаемость трансплантата [48]. Поскольку сегодня большинство трансплантационных центров используют индукцию ИТ с последующей поддерживающей терапией Tac и MMF, многие протоколы предусматривают либо быструю отмену ГКС, либо полный отказ от их применения [49].

В рекомендациях «Болезни почек – улучшение глобальных результатов лечения» (Kidney Disease: Improving Global Outcomes – KDIGO) авторы указывают, что у пациентов с низким иммунологическим риском, получивших индукцию ИТ лимфоцитотоксическими антителами, прием ГКС может быть прекращен в течение первой недели после трансплантации [47, 50]. Эти рекомендации подтверждаются метаанализом 9 исследований, в 5 из которых поддерживающая ИТ базировалась на приеме Tac, а в 4 – на CsA, в одном исследовании применялся ингибитор мишени рапамицина млекопитающих (ингибитор mTOR) [51]. Смертность и утрата функции трансплантата были одинаковыми как у пациентов, получающих ГКС, так и у больных на бесстероидных протоколах [52]. Эти данные согласуются с наблюдением, полученным в результате анализа данных регистра США, показывающим, что иммуносупрессия *de novo* без ГКС в среднесрочной перспективе не приводила к увеличению риска неблагоприятных клинических исходов [53].

Б. Антипролиферативные агенты: азатиоприн и микофенолата мофетил

1. Азатиоприн

AZA относится к классу антиметаболитов, имидазолиновое производное 6-меркаптопурина. AZA является структурным аналогом аденина, гипоксантина и гуанина, входящих в состав нуклеиновых кислот [54]. Ингибирование синтеза пуринов *de novo* блокирует пролиферацию лимфоцитов [55]. 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 [56]. Обнаружено, что AZA блокирует путь костимуляции CD28, тем самым ингибируя пролиферацию активированных лимфоцитов [57]. AZA наряду с ГКС и CsA был иммуносупрессантом выбора после трансплантации органов, пока несколько рандомизированных исследований, сравнивающих его с MMF, не продемонстрировали значительные преимущества последнего [58].

2. Микофенолата мофетил

Микофенолата мофетил (MMF) представляет собой 2-морфолиноэтиловый эфир микофеноловой кислоты (MFA). MMF – мощный селективный неконкурентный и обратимый ингибитор инозинмонофосфатдегидрогеназы, который подавляет синтез гуанозинового нуклеотида *de novo* в Т- и В-лимфоцитах [59, 60]. Более того, MMF преимущественно ингибирует инозинмонофосфатдегидрогеназу II типа, активность которой повышается в активированных лимфоцитах, а следовательно, MMF в наибольшей степени влияет на пролиферацию активированных лимфоцитов и снижает выработку цитокинов и антител, индуцированную аллогенами и митогенами [61]. Данное селективное воздействие является фактором, обеспечивающим лучший профиль безопасности MMF по сравнению с азатиоприном или циклофосфамидом [62]. Помимо антипролиферативного действия на лимфоциты, МРА обладает и другими механизмами действия: за счет истощения запасов гуанозинтрифосфата нарушается процесс фукозилирования и поверхностной экспрессии молекул адгезии лимфоцитов и моноцитов [63]. MMF ингибирует поверхностную экспрессию антигенов, ответственных за дифференцировку и эффективную презентацию аллогенов дендритными клетками, подавляя тем самым адаптивный иммунный ответ [64]. Другим преимуществом МРА является его нефропротективный эффект, наблюдаемый у пациентов с хронической нефропатией трансплантата [65]. Обзор 19 исследований, в которых сравнивали эф-

фективность MMF и AZA в сочетании с CNIs, продемонстрировал, что использование MMF дает положительный клинический эффект за счет снижения абсолютного риска развития острого отторжения или потери трансплантата [66].

В. Ингибиторы кальциневрина

Внедрение в клиническую практику CNIs привело к увеличению выживаемости трансплантата без отторжения. Однако применение CsA или Tac 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 [67]. Наиболее известным побочным эффектом является нефротоксичность, которая была обнаружена практически с началом клинического применения препаратов [68]. Другим нежелательным эффектом CNIs является развитие инсулинорезистентности. И хотя Tac 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 почек и ухудшением выживаемости пациентов [69]. 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), локализованный преимущественно в задних теменно-затылочных отделах мозга [70]. На сегодняшний день Tac 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 [67].

В исследовании Efficacy Limiting Toxicity Elimination (ELITE)–Symphony сравнили четыре группы пациентов после трансплантации почки: 1-я – получавшие стандартные дозы CsA с минимальной концентрацией (C0), равной 200–300 нг/мл; 2-я – получавшие низкие дозы CsA с C0, равной 100–200 нг/мл; 3-я – получавшие низкие дозы Tac с C0, равной 4–7 нг/мл; 4-я – получавшие низкие дозы сиролимуса с C0 4–8 нг/мл. Все пациенты получили индукцию ИТ даклизумабом, а в качестве поддерживающей терапии получали MMF и ГКС. Частота острого отторжения была ниже у пациентов 3-й группы. Выживаемость трансплантата значительно разли-

чалась в четырех группах и была самой высокой в группе, получавшей низкие дозы Тас. В то же время серьезные побочные эффекты были наиболее часты в группе пациентов, получавших сиролимус [71]. Указанные тенденции прослеживались на протяжении 3 лет [72]. Исследование предоставило надежное доказательство эффективности поддерживающей ИТ, основанной на комбинации Тас, MMF и ГКС для реципиентов почечного трансплантата.

Г. Ингибиторы к рецептору рапамицина млекопитающих (mTOR-ингибиторы): сиролимус и эверолимус

Сиролимус, или рапамицин (Rap), вторичный метаболит, продуцируемый *S. hygroscopicus*, получен в 70-х годах прошлого века [73]. Эверолимус (Eve) является производным Rap, отличается повышенной биодоступностью при приеме внутрь и более коротким периодом полувыведения [74]. Ингибиторы mTOR значительно подавляют стимулированную IL-2 пролиферацию Т-клеток, а также воздействуют на В-клетки, вызывая ингибирование их антиген- и цитокинзависимой пролиферации [75]. Было показано, что Rap тормозит цитокинзависимую (IL-2, IL-6) дифференцировку В-лимфоцитов в плазматические клетки, тем самым подавляя синтез иммуноглобулинов [76]. Побочными эффектами mTOR-ингибиторов являются гиперлипидемия, тромбоцитопения, мукозит, отеки и протеинурия [77]. Явлений нефротоксичности для mTOR-ингибиторов обнаружено не было [78]. Посылком использования mTOR-ингибиторов было стремление избежать нежелательных эффектов в виде хронической нефротоксичности, присущей CNIs. Комбинация Rap или Eve со стандартной дозой CsA оказалась ассоциированной с повышенным риском нефротоксичности [79]. В связи с этим были предприняты попытки использования Rap вместо CNIs. В исследовании комбинации Rap с МРА у реципиентов почечного трансплантата продемонстрирован повышенный риск отторжения [80]. В последующих исследованиях потенциал Rap изучали либо в качестве терапии спасения для замены CNIs на ранних сроках после трансплантации [81], либо у пациентов с «проблемным» почечным трансплантатом [82]. Также mTOR-ингибиторы изучались как средство сохранения почечной функции у реципиентов других органов с повышенным уровнем креатинина на фоне лечения CsA или Тас [83–85].

Потенциал Eve внушал осторожную надежду при трансплантации сердца, а его комбинация с Тас, по видимому, является безопасной альтернативой поддерживающей терапии на основе Тас и MMF [86]. У реципиентов сердца без протеинурии Eve можно использовать для минимизации дозы CsA. Поскольку до 20% реципиентов печеночного трансплантата

развивают терминальную стадию хронической почечной недостаточности, прием Eve в комбинации с низкими дозами CNIs изучался у пациентов после пересадки печени [87]. Данные 3-летнего рандомизированного исследования демонстрируют длительную сохранность функции почек у реципиентов печени без потери эффективности при ранней отмене CNIs, продолжающих прием Eve [88]. К преимуществам mTOR-ингибиторов также относят их способность блокировать пролиферацию эндотелия, способность подавлять репликацию вирусов и некоторых типов опухолевых клеток. В связи с этим Rap и Eve используют вместо CNIs для вторичной профилактики неоплазий, таких как рак кожи, саркома Капоши и гепатоцеллюлярная карцинома, и посттрансплантационных лимфопролиферативных заболеваний [89].

Д. Белатацепт

Белатацепт (Bel) разработан на основе абатацепта (CTLA-4 Ig) – рекомбинантного иммуноглобулина, который состоит из внеклеточной части молекулы CTLA-4 и константного домена IgG [90]. Он одобрен для использования с целью профилактики отторжения трансплантата и исключения нефротоксичности, связанной с CNIs, после пересадки почки [91, 92]. Исследования, такие как BENEFIT и BENEFIT-EXT, установили, что использование Bel вместо CsA способствует сохранению почечной функции [93]. Было отмечено увеличение частоты ОКО у пациентов, получавших Bel, по сравнению с теми, кто получал CsA. Однако это не повлияло на функцию трансплантата по истечении 3 и 5 лет наблюдения. Это связано с тем, что Bel менее эффективен, чем CsA, в предотвращении раннего, но не позднего отторжения [94]. Лишь у небольшой доли пациентов на поддерживающей терапии Bel образуются донорспецифические антитела (3% против 8% на CsA). Кроме этого, поддерживающая терапия на основе Bel по сравнению с CsA обеспечивает лучший профиль сердечно-сосудистых и метаболических рисков, а также ассоциирована с меньшим риском развития посттрансплантационного сахарного диабета [95]. В метаанализе, в котором белатацепт сравнивали с CsA, пытались получить косвенную оценку эффективности Bel, CsA и Тас в отношении выживаемости трансплантатов и пациентов, частоты острого отторжения и почечной функции [94, 96]. В результате исследования сделан вывод, что все три препарата обеспечивали сопоставимую выживаемость трансплантатов и пациентов. В дополнение Bel был ассоциирован со значительно лучшими показателями СКФ по сравнению с CsA. По сравнению с Тас эта разница была клинически значимой, но статистически недостоверной [97]. Bel не применяется при трансплантации других органов, кроме почки, за исключением досрочно прекращен-

ной II фазы исследования при трансплантации печени из-за повышенного риска смерти и дисфункции трансплантата [30].

III. ИНДУКЦИЯ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ

Основываясь на идее, что во время кондиционирования донора, изъятия органов, тепловой и холодовой ишемии происходит усиленная активация иммуногенных комплексов, стала реализовываться концепция индукции ИТ. Еще одним обоснованием применения индукции ИТ является тот факт, что риск развития острых реакций отторжения максимален в первые недели и месяцы после трансплантации [98]. На сегодняшний день доступны 2 различные категории иммунологических агентов, применяемых для индукции ИТ. К первой относятся лимфоцитостощающие антитела: например, поликлональные антитела, такие как лошадиный и кроличий анти-тимоцитарный иммуноглобулин (rATG) [107], ко второй – генно-инженерные гуманизированные IgG1-каппа моноклональные анти-CD52 антитела [99]. По состоянию на 2008 год препараты для индукции ИТ получали 82% реципиентов почек. 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 лимфоцитостощающие агенты [100]. В 2020 году индукция иммуносупрессии применялась уже у 91% реципиентов почки, на 1% меньше по сравнению с 2019 годом. Основное снижение использования препаратов, истощающих лимфоцитарное звено, пришлось на начало пандемии COVID-19 [101].

A. Антитимоцитарный иммуноглобулин, тимоглобулин (rATG)

rATG – поликлональные антитела, продуцируемые кроликами после иммунизации детской тканью тимуса человека. rATG содержит антитела не только к Т-лимфоцитам, но и к множеству других антигенов, экспрессируемых в тканях тимуса человека [103]. 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 [104, 105], а также подавляет гены, участвующие в регуляции работы NF-κB, костимуляции, апоптозе, хемоаттракции и функции дендритных клеток [106, 107]. У ряда пациентов вырабатываются антитела против кроличьего иммуноглобулина. Антитела обнаруживаются более чем у 50% пациентов после применения rATG, однако их присутствие не влияет на эффективность препарата [108]. Индукция ИТ 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 [109].

Б. Базиликсимаб (анти-CD25 моноклональное антитело)

Базиликсимаб представляет собой химерное моноклональное антитело мыши/человека, не разрушающее лимфоциты, направленное против α-цепи IL-2R (известной также как CD25 или IL-2Rα) [99, 110]. Действуя как антагонист IL-2Rα, базиликсимаб конкурентно ингибирует активацию лимфоцитов. Основным преимуществом при использовании анти-CD25 моноклональных антител является их специфичность и отсутствие лейкопении и тромбоцитопении, которые часто наблюдаются при использовании лимфоцитостощающих антител.

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 ИТ (CNIs, ГКС и AZA или MMF). Однако показатели выживаемости трансплантата и пациента через 12 месяцев были сопоставимы [111–113]. Эффекты базиликсимаба оказываются еще менее выраженными при использовании в качестве основного компонента поддерживающей ИТ Тас. Возможно, это обусловлено отсутствием крупных исследований или же более выраженным иммуносупрессивным эффектом Тас по сравнению с CsA [112]. В то же время информации о долгосрочных эффектах базиликсимаба мало. Что касается профиля безопасности, базиликсимаб, по данным одного исследования, является независимым фактором риска развития посттрансплантационного сахарного диабета [115].

В. Алемтузумаб (Campath-1H)

Алемтузумаб представляет собой гуманизированное крысиное моноклональное антитело, изначально предназначенное для лечения хронического лимфолейкоза (крысиный IgG2b), направленное против антигена CD52. Антиген CD52 присутствует на поверхности Т-клеток, В-клеток, естественных киллеров, макрофагов и моноцитов [114, 116]. Применение даже небольших доз препарата вызывает стойкую глубокую лимфопению, а для восстановления количества лимфоцитов может потребоваться значительное время. Впервые алемтузумаб с целью индукции ИТ применили Calne et al. в 1998 году [117]. Они предположили, что достигнутое глубокое истощение лимфоцитарного звена позволит минимизировать

дозу ГКС, CNIs и даже будет способствовать развитию толерантности иммунной системы в отношении трансплантированной почки. Однако у всех пациентов в течение первого месяца развивались эпизоды обратимого острого отторжения трансплантата [118]. Другие исследования оценивали эффективность и безопасность алемтузумаба на поддерживающей терапии с применением CNIs или его сочетания с MMF [119]. В одном 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 бализиксимабом или гATG, в то время как при высоком иммунологическом риске эффективность всех трех препаратов была сопоставима [119]. В другом 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 ИТ 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. Алемтузумаб оказался независимым фактором риска потери трансплантата ($p = 0,004$), оппортунистических инфекций ($p = 0,01$), ЦМВ-инфекций ($p = 0,001$) и антителоопосредованного отторжения ($p = 0,002$) [120]. Анализ пожилой группы населения показал, что алемтузумаб, по-видимому, связан с повышенным риском смерти и потери трансплантата в этой группе [121]. Комбинация индукции алемтузумабом с монотерапией Rap 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 [122]. Другие исследователи обнаружили, что комбинация Rap с MMF после индукции алемтузумабом была ассоциирована с высокой частотой отторжения и осложнений в виде лейкопении и респираторного дистресс-синдрома [123].

Г. Другие агенты

Ритуксимаб – противоопухолевое и иммуномодулирующее средство. Представляет собой химерное моноклональное антитело мыши/человека, которое специфически связывается с трансмембранным антигеном CD20 [124]. В течение последних 15 лет он в основном использовался при АВ0-несовместимых трансплантациях почек и с разной степенью успеха применялся в протоколах десенсибилизации реципиентов почечных трансплантатов и лечения антителоопосредованного отторжения [125–127]. Данные

о применении ритуксимаба в качестве средства для индукции ИТ пока ограничены. Его эффективность была оценена в проспективном двойном слепом рандомизированном плацебо контролируемом исследовании [128]. Частота острых отторжений, а также почечная функция существенно не различались между группой, получившей ритуксимаб, и группой плацебо. Другое рандомизированное контролируемое исследование, сравнивающее ритуксимаб с даклизумабом, было остановлено досрочно из-за повышенной частоты развития ОКО в группе пациентов, получавших ритуксимаб [129].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, поскольку сам факт приема иммуносупрессивных препаратов оказывает негативное воздействие, целью лечения является назначение наименьшего иммуносупрессивного режима, способного надежно предотвращать развитие отторжения. Тем не менее эта простая концепция несет в себе массу сложностей при адаптации ее к клинической практике. Существуют серьезные различия в режимах ИТ между разными центрами, врачами одного центра и даже одного и того же пациента, но в разные периоды времени, а снижение режима ИТ основано на суррогатных маркерах (т. е. минимальной концентрации препарата в крови) и клинических событиях (т. е. эпизодах отторжения, инфекционных осложнениях). Поскольку в клинической практике отсутствует надежный механизм оценки адекватности иммуносупрессии, оказывается очень сложно определить тот минимальный уровень ИТ, достаточный для каждого конкретного пациента в каждый момент времени. Кроме этого, в доступной литературе имеется относительно мало современных исследований, описывающих стратегии ИТ, а средний период публикаций, приведенных в современных обзорах, датируется 2011 годом. Все это определяет актуальность поиска новых принципов и режимов ИТ, обеспечивающих длительную выживаемость реципиентов солидных органов, при минимальном отрицательном воздействии. Отсутствие новых молекул, предотвращающих развитие отторжения, оставляет клиницистам только возможность поиска оптимальных комбинаций уже существующих иммуносупрессивных препаратов, применяемых как на этапе индукции, так и в дальнейшем поддерживающем режиме.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Metalidis C, Kuypers D. Immunosuppressive therapy after kidney transplantation: current and new strategies.

- Minerva Urol Nefrol. 2011 Mar; 63 (1): 1–19. PMID: 21336242.
2. Di Maira T, Little EC, Berenguer M. Immunosuppression in liver transplant. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2020 Jun–Aug; 46–47: 101681. doi: 10.1016/j.bpg.2020.101681. Epub 2020 Sep 11. PMID: 33158467.
3. Watt KD, Pedersen RA, Kremers WK, Heimbach JK, Charlton MR. Evolution of causes and risk factors for mortality post-liver transplant: results of the NIDDK long-term follow-up study. *Am J Transplant*. 2010 Jun; 10 (6): 1420–1427. doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03126.x. Epub 2010 May 10. PMID: 20486907; PMCID: PMC2891375.
4. Ruebner RL, Reese PP, Denburg MR, Abt PL, Furth SL. End-stage kidney disease after pediatric nonrenal solid organ transplantation. *Pediatrics*. 2013 Nov; 132 (5): e1319–e1326. doi: 10.1542/peds.2013-0904. Epub 2013 Oct 14. PMID: 24127468; PMCID: PMC3813394.
5. Williams C, Borges K, Banh T, Vasilevska-Ristovska J, Chanchlani R, Ng VL et al. Patterns of kidney injury in pediatric nonkidney solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2018 Jun; 18 (6): 1481–1488. doi: 10.1111/ajt.14638. Epub 2018 Feb 6. PMID: 29286569.
6. LaRosa C, Glah C, Baluarte HJ, Meyers KE. Solid-organ transplantation in childhood: transitioning to adult health care. *Pediatrics*. 2011 Apr; 127 (4): 742–753. doi: 10.1542/peds.2010-1232. Epub 2011 Mar 7. PMID: 21382946.
7. Choudhry S, Dharnidharka VR, Castleberry CD, Goss CW, Simpson KE, Schechtman KB, Canter CE. End-stage renal disease after pediatric heart transplantation: A 25-year national cohort study. *J Heart Lung Transplant*. 2017 Oct 2; S1053–2498(17)32042-9. doi: 10.1016/j.healun.2017.09.027. Epub ahead of print. PMID: 29055603; PMCID: PMC5880747.
8. Menon S, Pollack AH, Sullivan E, Murphy T, Smith J. Acute kidney injury and chronic kidney disease after non-kidney solid organ transplantation. *Pediatr Transplant*. 2020 Sep; 24 (6): e13753. doi: 10.1111/petr.13753. Epub 2020 Jun 4. PMID: 32497381.
9. Sigurjonsdottir VK, Chaturvedi S, Mammen C, Sutherland SM. Pediatric acute kidney injury and the subsequent risk for chronic kidney disease: is there cause for alarm? *Pediatr Nephrol*. 2018 Nov; 33 (11): 2047–2055. doi: 10.1007/s00467-017-3870-6. Epub 2018 Jan 26. PMID: 29374316.
10. Charbonney E, Saudan P, Triverio PA, Quinn K, Mentha G, Martin PY. Prognosis of acute kidney injury requiring renal replacement therapy in solid organ transplanted patients. *Transpl Int*. 2009 Nov; 22 (11): 1058–1063. doi: 10.1111/j.1432-2277.2009.00914.x. Epub 2009 Jul 13. PMID: 19624498.
11. Pham PT, Slavov C, Pham PC. Acute kidney injury after liver, heart, and lung transplants: dialysis modality, predictors of renal function recovery, and impact on survival. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2009 Jul; 16 (4): 256–267. doi: 10.1053/j.ackd.2009.04.002. PMID: 19576556.
12. Nadkarni GN, Chauhan K, Patel A, Saha A, Poojary P, Kamat S et al. Temporal trends of dialysis requiring acute kidney injury after orthotopic cardiac and liver transplant hospitalizations. *BMC Nephrol*. 2017 Jul 19; 18 (1): 244. doi: 10.1186/s12882-017-0657-8. PMID: 28724404; PMCID: PMC5516358.
13. Bloom RD, Doyle AM. Kidney disease after heart and lung transplantation. *Am J Transplant*. 2006 Apr; 6 (4): 671–679. doi: 10.1111/j.1600-6143.2006.01248.x. PMID: 16539623.
14. Gonwa TA, Mai ML, Melton LB, Hays SR, Goldstein RM, Levy MF, Klinmalm GB. End-stage renal disease (ESRD) after orthotopic liver transplantation (OLT) using calcineurin-based immunotherapy: risk of development and treatment. *Transplantation*. 2001 Dec 27; 72 (12): 1934–1939. doi: 10.1097/00007890-200112270-00012. PMID: 11773892.
15. Beckebaum S, Cicinnati VR, Radtke A, Kabar I. Calcineurin inhibitors in liver transplantation – still champions or threatened by serious competitors? *Liver Int*. 2013 May; 33 (5): 656–665. doi: 10.1111/liv.12133. Epub 2013 Feb 27. PMID: 23442173.
16. Ojo AO. Renal disease in recipients of nonrenal solid organ transplantation. *Semin Nephrol*. 2007 Jul; 27 (4): 498–507. doi: 10.1016/j.semnephrol.2007.03.010. PMID: 17616280.
17. Nowicki M, Zwiech R. Chronic renal failure in non-renal organ transplant recipients. *Ann Transplant*. 2005; 10 (3): 54–58. PMID: 16617670.
18. Uemura T, Schaefer E, Hollenbeak CS, Khan A, Kadry Z. Outcome of induction immunosuppression for liver transplantation comparing anti-thymocyte globulin, daclizumab, and corticosteroid. *Transpl Int*. 2011 Jul; 24 (7): 640–650. doi: 10.1111/j.1432-2277.2011.01250.x. Epub 2011 Mar 23. PMID: 21429047.
19. Cai J, Terasaki PI. Induction immunosuppression improves long-term graft and patient outcome in organ transplantation: an analysis of United Network for Organ Sharing registry data. *Transplantation*. 2010 Dec 27; 90 (12): 1511–1515. doi: 10.1097/TP.0b013e3181fecfcb. PMID: 21057388.
20. Levitsky J, O’Leary JG, Asrani S, Sharma P, Fung J, Wiseman A, Niemann CU. Protecting the Kidney in Liver Transplant Recipients: Practice-Based Recommendations From the American Society of Transplantation Liver and Intestine Community of Practice. *Am J Transplant*. 2016 Sep; 16 (9): 2532–2544. doi: 10.1111/ajt.13765. Epub 2016 Apr 22. PMID: 26932352; PMCID: PMC5007154.
21. Sharma P, Sun Y, Neal J, Erley J, Shen J, Tischer S et al. Renal Outcomes of Liver Transplantation Recipients Receiving Standard Immunosuppression and Early Renal Sparing Immunosuppression: A Retrospective Single Center Study. *Transplant Direct*. 2019 Aug 8; 5 (9): e480. doi: 10.1097/TXD.0000000000000917. PMID: 31579808; PMCID: PMC6739043.
22. Jain A, Sharma R, Ryan C, Tsoulfas G, Orloff M, Abt P et al. Potential immunological advantage of intravenous mycophenolate mofetil with tacrolimus and steroids in primary deceased donor liver transplantation

- and live donor liver transplantation without antibody induction. *Liver Transpl.* 2008 Feb; 14 (2): 202–209. doi: 10.1002/lt.21348. PMID: 18236395.
23. Asrani SK, Wiesner RH, Trotter JF, Klintmalm G, Katz E, Maller E et al. De novo sirolimus and reduced-dose tacrolimus versus standard-dose tacrolimus after liver transplantation: the 2000–2003 phase II prospective randomized trial. *Am J Transplant.* 2014 Feb; 14 (2): 356–366. doi: 10.1111/ajt.12543. Epub 2014 Jan 23. PMID: 24456026.
24. Teperman L, Moonka D, Sebastian A, Sher L, Marotta P, Marsh C et al. Spare-the-Nephron Trial Liver Transplantation Study Group. Calcineurin inhibitor-free mycophenolate mofetil/sirolimus maintenance in liver transplantation: the randomized spare-the-nephron trial. *Liver Transpl.* 2013 Jul; 19 (7): 675–689. doi: 10.1002/lt.23658. PMID: 23775875.
25. Fischer L, Saliba F, Kaiser GM, De Carlis L, Metselaar HJ, De Simone P et al. H2304 Study Group. Three-year Outcomes in De Novo Liver Transplant Patients Receiving Everolimus With Reduced Tacrolimus: Follow-Up Results From a Randomized, Multicenter Study. *Transplantation.* 2015 Jul; 99 (7): 1455–1462. doi: 10.1097/TP.0000000000000555. PMID: 26151607.
26. Sterneck M, Kaiser GM, Heyne N, Richter N, Rauchfuss F, Pascher A et al. Long-term follow-up of five yr shows superior renal function with everolimus plus early calcineurin inhibitor withdrawal in the PROTECT randomized liver transplantation study. *Clin Transplant.* 2016 Jun; 30 (6): 741–748. doi: 10.1111/ctr.12744. Epub 2016 May 10. PMID: 27160359.
27. Lin M, Mittal S, Sahebjam F, Rana A, Sood GK. Everolimus with early withdrawal or reduced-dose calcineurin inhibitors improves renal function in liver transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. *Clin Transplant.* 2017 Feb; 31 (2). doi: 10.1111/ctr.12872. Epub 2017 Jan 18. PMID: 27862340.
28. Charlton M, Levitsky J, Aqel B, O'Grady J, Hemibach J, Rinella M et al. International Liver Transplantation Society Consensus Statement on Immunosuppression in Liver Transplant Recipients. *Transplantation.* 2018 May; 102 (5): 727–743. doi: 10.1097/TP.00000000000002147. Erratum in: *Transplantation.* 2019 Jan; 103 (1): e37. PMID: 29485508.
29. De Simone P, Carrai P, Coletti L, Ghinolfi D, Petruccioli S, Filipponi F. Modification of immunosuppressive therapy as risk factor for complications after liver transplantation. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2017 Apr; 31 (2): 199–209. doi: 10.1016/j.bpg.2017.03.001. Epub 2017 Apr 12. PMID: 28624108.
30. Klintmalm GB, Feng S, Lake JR, Vargas HE, Wekerle T, Agnes S et al. Belatacept-based immunosuppression in de novo liver transplant recipients: 1-year experience from a phase II randomized study. *Am J Transplant.* 2014 Aug; 14 (8): 1817–1827. doi: 10.1111/ajt.12810. PMID: 25041339; PMCID: PMC4140547.
31. Abdelmalek MF, Humar A, Stickel F, Andreone P, Pascher A, Barroso E et al. Sirolimus Liver Conversion Trial Study Group. Sirolimus conversion regimen versus continued calcineurin inhibitors in liver allograft recipients: a randomized trial. *Am J Transplant.* 2012 Mar; 12 (3): 694–705. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03919.x. Epub 2012 Jan 10. PMID: 22233522.
32. De Simone P, Metselaar HJ, Fischer L, Dumortier J, Boudjema K, Hardwigsen J et al. Conversion from a calcineurin inhibitor to everolimus therapy in maintenance liver transplant recipients: a prospective, randomized, multicenter trial. *Liver Transpl.* 2009 Oct; 15 (10): 1262–1269. doi: 10.1002/lt.21827. PMID: 19790150.
33. Saliba F, Dharancy S, Lorho R, Conti F, Radenne S, Neau-Cransac M et al. Conversion to everolimus in maintenance liver transplant patients: a multicenter, retrospective analysis. *Liver Transpl.* 2011 Aug; 17 (8): 905–913. doi: 10.1002/lt.22292. PMID: 21384525.
34. Bilbao I, Salcedo M, Gómez MA, Jimenez C, Castroagudín J, Fabregat J et al. EVEROLIVER study group. Renal function improvement in liver transplant recipients after early everolimus conversion: A clinical practice cohort study in Spain. *Liver Transpl.* 2015 Aug; 21 (8): 1056–1065. doi: 10.1002/lt.24172. PMID: 25990257.
35. Goralczyk AD, Bari N, Abu-Ajay W, Lorf T, Ramadori G, Friede T, Obed A. Calcineurin inhibitor sparing with mycophenolate mofetil in liver transplantation: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Transplant.* 2012 Oct; 12 (10): 2601–2607. doi: 10.1111/j.1600-6143.2012.04157.x. Epub 2012 Jul 19. PMID: 22813081.
36. Feng S, Ekong UD, Lobritto SJ, Demetris AJ, Roberts JP, Rosenthal P et al. Complete immunosuppression withdrawal and subsequent allograft function among pediatric recipients of parental living donor liver transplants. *JAMA.* 2012 Jan 18; 307 (3): 283–293. doi: 10.1001/jama.2011.2014. PMID: 22253395.
37. Benítez C, Londoño MC, Miquel R, Manzia TM, Abalde JG, Lozano JJ et al. Prospective multicenter clinical trial of immunosuppressive drug withdrawal in stable adult liver transplant recipients. *Hepatology.* 2013 Nov; 58 (5): 1824–1835. doi: 10.1002/hep.26426. Epub 2013 Sep 19. PMID: 23532679.
38. Shaked A, DesMarais MR, Kopetskie H, Feng S, Punch JD, Levitsky J et al. Outcomes of immunosuppression minimization and withdrawal early after liver transplantation. *Am J Transplant.* 2019 May; 19 (5): 1397–1409. doi: 10.1111/ajt.15205. Epub 2018 Dec 31. Erratum in: *Am J Transplant.* 2019 Aug; 19 (8): 2393. PMID: 30506630; PMCID: PMC6482056.
39. Griekspoor A, Zwart W, Neeffes J, Michalides R. Visualizing the action of steroid hormone receptors in living cells. *Nucl Recept Signal.* 2007 Mar 9; 5: e003. doi: 10.1621/nrs.05003. PMID: 17464358; PMCID: PMC1853070.
40. Hayashi R, Wada H, Ito K, Adcock IM. Effects of glucocorticoids on gene transcription. *Eur J Pharmacol.* 2004 Oct 1; 500 (1–3): 51–62. doi: 10.1016/j.ejphar.2004.07.011. PMID: 15464020.
41. Stellato C. Post-transcriptional and nongenomic effects of glucocorticoids. *Proc Am Thorac Soc.* 2004; 1 (3):

- 255–263. doi: 10.1513/pats.200402-015MS. PMID: 16113443.
42. Gheith OA, Nematalla AH, Bakr MA, Refaie A, Shokeir AA, Ghoneim MA. Steroid avoidance reduce the cost of morbidities after live-donor renal allografts: a prospective, randomized, controlled study. *Exp Clin Transplant*. 2011 Apr; 9 (2): 121–127. PMID: 21453230.
43. Citterio F. Steroid side effects and their impact on transplantation outcome. *Transplantation*. 2001 Dec 27; 72 (12 Suppl): S75–80. PMID: 11833145.
44. Veenstra DL, Best JH, Hornberger J, Sullivan SD, Hricik DE. Incidence and long-term cost of steroid-related side effects after renal transplantation. *Am J Kidney Dis*. 1999 May; 33 (5): 829–839. doi: 10.1016/s0272-6386(99)70414-2. PMID: 10213637.
45. Opelz G, Döhler B, Laux G. Collaborative Transplant Study. Long-term prospective study of steroid withdrawal in kidney and heart transplant recipients. *Am J Transplant*. 2005 Apr; 5 (4 Pt 1): 720–728. doi: 10.1111/j.1600-6143.2004.00765.x. PMID: 15760395.
46. Hricik DE, O'Toole MA, Schulak JA, Herson J. Steroid-free immunosuppression in cyclosporine-treated renal transplant recipients: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol*. 1993 Dec; 4 (6): 1300–1305. doi: 10.1681/ASN.V461300. PMID: 8130356.
47. Kasiske BL, Zeier MG, Chapman JR, Craig JC, Ekberg H, Garvey CA et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients: a summary. *Kidney Int*. 2010 Feb; 77 (4): 299–311. doi: 10.1038/ki.2009.377. Epub 2009 Oct 21. PMID: 19847156.
48. Pascual J, Quereda C, Zamora J, Hernández D. Spanish Group for Evidence-Based Medicine in Renal Transplantation. Updated metaanalysis of steroid withdrawal in renal transplant patients on calcineurin inhibitor and mycophenolate mofetil. *Transplant Proc*. 2005 Nov; 37 (9): 3746–3748. doi: 10.1016/j.transproceed.2005.09.177. PMID: 16386525.
49. Welberry Smith MP, Cherukuri A, Newstead CG, Lewington AJ, Ahmad N, Menon K et al. Alemtuzumab induction in renal transplantation permits safe steroid avoidance with tacrolimus monotherapy: a randomized controlled trial. *Transplantation*. 2013 Dec 27; 96 (12): 1082–1088. doi: 10.1097/TP.0b013e3182a64db9. PMID: 24056618.
50. Heemann U, Abramowicz D, Spasovski G, Vanholder R. European Renal Best Practice Work Group on Kidney Transplantation. Endorsement of the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) guidelines on kidney transplantation: a European Renal Best Practice (ERBP) position statement. *Nephrol Dial Transplant*. 2011 Jul; 26 (7): 2099–2106. doi: 10.1093/ndt/gfr169. Epub 2011 May 9. PMID: 21555392.
51. Pascual J. Steroid avoidance or withdrawal in kidney transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2011 Dec; 16 (6): 600–605. doi: 10.1097/MOT.0b013e32834c23fa. PMID: 21971514.
52. Pascual J, Royuela A, Galeano C, Crespo M, Zamora J. Very early steroid withdrawal or complete avoidance for kidney transplant recipients: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Feb; 27 (2): 825–832. doi: 10.1093/ndt/gfr374. Epub 2011 Jul 22. PMID: 21785040.
53. Luan FL, Steffick DE, Gadegbeku C, Norman SP, Wolfe R, Ojo AO. Graft and patient survival in kidney transplant recipients selected for *de novo* steroid-free maintenance immunosuppression. *Am J Transplant*. 2009 Jan; 9 (1): 160–168. doi: 10.1111/j.1600-6143.2008.02442.x. Epub 2008 Oct 24. PMID: 18976304; PMCID: PMC2626128.
54. Азатиоприн: инструкция по применению [Internet]. Vidal: Справочник лекарственных средств; c2020-09 [Updated 2022 July 11]. Available from: <https://www.vidal.ru/>. Azathioprine: instruction [Internet]. Vidal: Spravochnik lekarstvennyh sredstv; s2020-09 [Updated 2022 July 11]. Available from: <https://www.vidal.ru/>.
55. Elion GB. The purine path to chemotherapy. *Science*. 1989 Apr 7; 244 (4900): 41–47. doi: 10.1126/science.2649979. PMID: 2649979.
56. Swann PF, Waters TR, Moulton DC, Xu YZ, Zheng Q, Edwards M, Mace R. Role of postreplicative DNA mismatch repair in the cytotoxic action of thioguanine. *Science*. 1996 Aug 23; 273 (5278): 1109–1111. doi: 10.1126/science.273.5278.1109. PMID: 8688098.
57. Karam S, Wali RK. Current State of Immunosuppression: Past, Present, and Future. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*. 2015; 25 (2): 113–134. doi: 10.1615/critreveukaryotgeneexpr.2015011421. PMID: 26080606.
58. Sollinger HW. Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients. U.S. Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group. *Transplantation*. 1995 Aug 15; 60 (3): 225–232. doi: 10.1097/00007890-199508000-00003. PMID: 7645033.
59. Sievers TM, Rossi SJ, Ghobrial RM, Arriola E, Nishimura P, Kawano M, Holt CD. Mycophenolate mofetil. *Pharmacotherapy*. 1997 Nov-Dec; 17 (6): 1178–1197. PMID: 9399601.
60. Микофенолата мофетил [Internet]. Vidal: Справочник лекарственных средств; c2020-09 [Updated 2022 July 11]. Available from: <https://www.vidal.ru/>. Mycophenolate mofetil [Internet]. Vidal: Spravochnik lekarstvennyh sredstv; s2020-09 [Updated 2022 July 11]. Available from: <https://www.vidal.ru/>.
61. Carr SF, Papp E, Wu JC, Natsumeda Y. Characterization of human type I and type II IMP dehydrogenases. *J Biol Chem*. 1993 Dec 25; 268 (36): 27286–27290. PMID: 7903306.
62. Eugui EM, Almquist SJ, Muller CD, Allison AC. Lymphocyte-selective cytostatic and immunosuppressive effects of mycophenolic acid *in vitro*: role of deoxyguanosine nucleotide depletion. *Scand J Immunol*. 1991 Feb; 33 (2): 161–173. doi: 10.1111/j.1365-3083.1991.tb03746.x. PMID: 1826793.
63. Blaheta RA, Leckel K, Wittig B, Zenker D, Oppermann E, Harder S et al. Mycophenolate mofetil impairs transendothelial migration of allogeneic CD4 and CD8 T-cells. *Transplant Proc*. 1999 Feb-Mar; 31 (1–2):

- 1250–1252. doi: 10.1016/s0041-1345(98)01984-8. PMID: 10083559.
64. Colic M, Stojic-Vukanic Z, Pavlovic B, Jandric D, Stefanoska I. Mycophenolate mofetil inhibits differentiation, maturation and allostimulatory function of human monocyte-derived dendritic cells. *Clin Exp Immunol*. 2003 Oct; 134 (1): 63–69. doi: 10.1046/j.1365-2249.2003.02269.x. PMID: 12974756; PMCID: PMC1808848.
 65. Gonzalez Molina M, Seron D, Garcia del Moral R, Carrera M, Sola E, Jesus Alferez M et al. 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 Nephropathy. *Transplantation*. 2004 Jan 27; 77 (2): 215–220. doi: 10.1097/01.TP.0000100684.59784.FF. PMID: 14742984.
 66. Knight SR, Russell NK, Barcena L, Morris PJ. Mycophenolate mofetil decreases acute rejection and may improve graft survival in renal transplant recipients when compared with azathioprine: a systematic review. *Transplantation*. 2009 Mar 27; 87 (6): 785–794. doi: 10.1097/TP.0b013e3181952623. PMID: 19300178.
 67. Provenzano A, Santeusano A, Mathis E, Notarbartolo M, Labbozzetta M, Poma P et al. Pharmacogenetic considerations for optimizing tacrolimus dosing in liver and kidney transplant patients. *World J Gastroenterol*. 2013 Dec 28; 19 (48): 9156–9173. doi: 10.3748/wjg.v19.i48.9156. PMID: 24409044; PMCID: PMC3882390.
 68. Calne RY, White DJ, Thiru S, Evans DB, McMaster P, Dunn DC et al. Cyclosporin A in patients receiving renal allografts from cadaver donors. *Lancet*. 1978 Dec 23–30; 2 (8104-5): 1323–1327. doi: 10.1016/s0140-6736(78)91970-0. PMID: 82836.
 69. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant*. 2003 Feb; 3 (2): 178–185. doi: 10.1034/j.1600-6143.2003.00010.x. PMID: 12603213.
 70. Гудкова ВВ, Кимельфельд ЕИ, Стаховская ЛВ. Малоизвестный синдром задней обратимой энцефалопатии, требующий неотложной помощи. *Consilium Medicum*. 2018; 20 (2): 84–89. Gudkova VV, Kimel'fel'd EI, Stakhovskaya LV. Maloizvestnyy sindrom zadney obratimoy entsefalopatii, trebuyushchiy neotlozhnoy pomoshchi. *Consilium Medicum*. 2018; 20 (2): 84–89. doi: 10.26442/2075-1753_2018.2.84-89.
 71. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko S, Nashan B, Gürkan A et al. ELITE-Symphony Study. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med*. 2007 Dec 20; 357 (25): 2562–2575. doi: 10.1056/NEJMoa067411. PMID: 18094377.
 72. Ekberg H, Bernasconi C, Tedesco-Silva H, Vitko S, Hugo C, Demirbas A et al. Calcineurin inhibitor minimization in the Symphony study: observational results 3 years after transplantation. *Am J Transplant*. 2009 Aug; 9 (8): 1876–1885. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02726.x. Epub 2009 Jun 26. PMID: 19563339.
 73. Vézina C, Kudelski A, Sehgal SN. Rapamycin (AY-22,989), a new antifungal antibiotic. I. Taxonomy of the producing streptomycete and isolation of the active principle. *J Antibiot (Tokyo)*. 1975 Oct; 28 (10): 721–726. doi: 10.7164/antibiotics.28.721. PMID: 1102508.
 74. Kirchner GI, Meier-Wiedenbach I, Manns MP. Clinical pharmacokinetics of everolimus. *Clin Pharmacokinet*. 2004; 43 (2): 83–95. doi: 10.2165/00003088-200443020-00002. PMID: 14748618.
 75. Aagaard-Tillery KM, Jelinek DF. Inhibition of human B lymphocyte cell cycle progression and differentiation by Rapamycin. *Cell Immunol*. 1994 Jul; 156 (2): 493–507. doi: 10.1006/cimm.1994.1193. PMID: 7517796.
 76. Kim HS, Raskova J, Degiannis D, Raska K Jr. Effects of cyclosporine and Rapamycin on immunoglobulin production by preactivated human B cells. *Clin Exp Immunol*. 1994 Jun; 96 (3): 508–512. doi: 10.1111/j.1365-2249.1994.tb06058.x. PMID: 8004821; PMCID: PMC1534564.
 77. Ponticelli C. The pros and the cons of mTOR inhibitors in kidney transplantation. *Expert Rev Clin Immunol*. 2014 Feb; 10 (2): 295–305. doi: 10.1586/1744666X.2014.872562. Epub 2013 Dec 30. PMID: 24377908.
 78. Viklický O, Zou H, Müller V, Lacha J, Szabó A, Heemann U. SDZ-RAD предотвращает проявление хронического отторжения у почечных аллотрансплантатов крыс. *Пересадка*. 2000 Фев 27; 69 (4): 497–502. Viklický O, Zou H, Müller V, Lacha J, Szabó A, Heemann U. SDZ-RAD predotvrashchaet proyavlenie khronicheskogo ottorzheniya u pochechnykh allotransplantatov krys. *Peresadka*. 2000 Fev 27; 69 (4): 497–502. doi: 10.1097/00007890-200002270-00006. PMID: 10708101.
 79. Kahan BD. Efficacy of sirolimus compared with azathioprine for reduction of acute renal allograft rejection: a randomised multicentre study. The Rapmune US Study Group. *Lancet*. 2000 Jul 15; 356 (9225): 194–202. doi: 10.1016/s0140-6736(00)02480-6. PMID: 10963197.
 80. Garcia R, Machado PG, Felipe CR, Park SI, Spinelli GA, Franco MF et al. Exploratory calcineurin inhibitor-free regimens in living-related kidney transplant recipients. *Braz J Med Biol Res*. 2007 Apr; 40 (4): 457–465. doi: 10.1590/s0100-879x2007000400003. PMID: 17401488.
 81. Weir MR, Mulgaonkar S, Chan L, Shidban H, Waid TH, Preston D et al. Mycophenolate mofetil-based immunosuppression with sirolimus in renal transplantation: a randomized, controlled Spare-the-Nephron trial. *Kidney Int*. 2011 Apr; 79 (8): 897–907. doi: 10.1038/ki.2010.492. Epub 2010 Dec 29. PMID: 21191361.
 82. Schena FP, Pascoe MD, Alberu J, del Carmen Rial M, Oberbauer R, Brennan DC et al. Sirolimus CONVERT Trial Study Group. Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus maintenance therapy in renal allograft recipients: 24-month efficacy and safety results from the CONVERT trial. *Transplantation*. 2009 Jan 27; 87 (2): 233–242. doi: 10.1097/TP.0b013e3181927a41. PMID: 19155978.

83. Roman A, Ussetti P, Zurbano F, Borro JM, Solé A, Carreño MC, Santos F. A retrospective 12-month study of conversion to everolimus in lung transplant recipients. *Transplant Proc.* 2011 Sep; 43 (7): 2693–2698. doi: 10.1016/j.transproceed.2011.06.028. PMID: 21911148.
84. De Simone P, Nevens F, De Carlis L, Metselaar HJ, Beckebaum S, Saliba F et al. H2304 Study Group. Everolimus with reduced tacrolimus improves renal function in *de novo* liver transplant recipients: a randomized controlled trial. *Am J Transplant.* 2012 Nov; 12 (11): 3008–3020. doi: 10.1111/j.1600-6143.2012.04212.x. Epub 2012 Aug 6. PMID: 22882750; PMCID: PMC3533764.
85. Eisen HJ, Kobashigawa J, Starling RC, Pauly DF, Kfoury A, Ross H et al. Everolimus versus mycophenolate mofetil in heart transplantation: a randomized, multicenter trial. *Am J Transplant.* 2013 May; 13 (5): 1203–1216. doi: 10.1111/ajt.12181. Epub 2013 Feb 22. PMID: 23433101.
86. Wang SS, Chou NK, Chi NH, Huang SC, Wu IH, Wang CH et al. Clinical experience of tacrolimus with everolimus in heart transplantation. *Transplant Proc.* 2012 May; 44 (4): 907–909. doi: 10.1016/j.transproceed.2012.01.094. PMID: 22564581.
87. LaMattina JC, Mezrich JD, Fernandez LA, D'Alessandro AM, Djamali A, Musat AI et al. Native kidney function following liver transplantation using calcineurin inhibitors: single-center analysis with 20 years of follow-up. *Clin Transplant.* 2013 Mar-Apr; 27 (2): 193–202. doi: 10.1111/ctr.12063. Epub 2013 Jan 7. PMID: 23294013; PMCID: PMC3622762.
88. Sterneck M, Kaiser GM, Heyne N, Richter N, Rauchfuss F, Pascher A et al. Everolimus and early calcineurin inhibitor withdrawal: 3-year results from a randomized trial in liver transplantation. *Am J Transplant.* 2014 Mar; 14 (3): 701–710. doi: 10.1111/ajt.12615. Epub 2014 Feb 6. PMID: 24502384; PMCID: PMC4285226.
89. Finn RS. Current and Future Treatment Strategies for Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma: Role of mTOR Inhibition. *Liver Cancer.* 2012 Nov; 1 (3–4): 247–256. doi: 10.1159/000343839. PMID: 24159589; PMCID: PMC3760459.
90. Сушков АИ, Мойсюк ЯГ. Белатацепт при трансплантации почки. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2013; 15 (1): 96–105. Sushkov AI, Moysyuk YaG. Belatasept pri transplantatsii pochki. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov.* 2013; 15 (1): 96–105. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2013-1-96-105>.
91. Белатацепт: описание [Internet]. Vidal: Справочник лекарственных средств; с2020-09 [Updated 2022 July 11]. Available from: <https://www.vidal.ru/>. Belatacept: description [Internet]. Vidal: Spravochnik lekarstvennykh sredstv; s2020-09 [Updated 2022 July 11]. Available from: <https://www.vidal.ru/>.
92. Su VC, Harrison J, Rogers C, Ensom MH. Belatacept: a new biologic and its role in kidney transplantation. *Ann Pharmacother.* 2012 Jan; 46 (1): 57–67. doi: 10.1345/aph.1Q537. Epub 2012 Jan 3. PMID: 22215686.
93. Florman S, Vincenti F, Durrbach A, Abouljoud M, Bresnahan B, Garcia VD et al. Outcomes at 7 years post-transplant in black vs nonblack kidney transplant recipients administered belatacept or cyclosporine in BENEFIT and BENEFIT-EXT. *Clin Transplant.* 2018 Apr; 32 (4): e13225. doi: 10.1111/ctr.13225. Epub 2018 Mar 14. PMID: 29461660.
94. Vincenti F, Charpentier B, Vanrenterghem Y, Rostaing L, Bresnahan B, Darji P et al. A phase III study of belatacept-based immunosuppression regimens versus cyclosporine in renal transplant recipients (BENEFIT study). *Am J Transplant.* 2010 Mar; 10 (3): 535–546. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.03005.x. PMID: 20415897.
95. Vanrenterghem Y, Bresnahan B, Campistol J, Durrbach A, Grinyó J, Neumayer HH et al. Belatacept-based regimens are associated with improved cardiovascular and metabolic risk factors compared with cyclosporine in kidney transplant recipients (BENEFIT and BENEFIT-EXT studies). *Transplantation.* 2011 May 15; 91 (9): 976–983. doi: 10.1097/TP.0b013e31820c10eb. PMID: 21372756.
96. Durrbach A, Pestana JM, Pearson T, Vincenti F, Garcia VD, Campistol J et al. A phase III study of belatacept versus cyclosporine in kidney transplants from extended criteria donors (BENEFIT-EXT study). *Am J Transplant.* 2010 Mar; 10 (3): 547–557. doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03016.x. PMID: 20415898.
97. Goring SM, Levy AR, Ghement I, Kalsekar A, Eyawo O, L'Italien GJ, Kasiske B. A network meta-analysis of the efficacy of belatacept, cyclosporine and tacrolimus for immunosuppression therapy in adult renal transplant recipients. *Curr Med Res Opin.* 2014 Aug; 30 (8): 1473–1487. doi: 10.1185/03007995.2014.898140. Epub 2014 Apr 3. PMID: 24628478.
98. Cai J, Terasaki PI. Induction immunosuppression improves long-term graft and patient outcome in organ transplantation: an analysis of United Network for Organ Sharing registry data. *Transplantation.* 2010 Dec 27; 90 (12): 1511–1515. doi: 10.1097/TP.0b013e3181fecfcb. PMID: 21057388.
99. Базиликсимаб [Internet]. Vidal: Справочник лекарственных средств; с2020-09 [Updated 2022 April 11]. Available from: <https://www.vidal.ru/>. Basiliximab [Internet]. Vidal: Spravochnik lekarstvennykh sredstv; s2020-09 [Updated 2022 April 11]. Available from: <https://www.vidal.ru/>.
100. 2009 OPTN/SRTR annual report: transplant data 1999–2008 [report on the Internet]. Bethesda, MD: Health Resources and Services Administration, US Department of Health & Human Services; 2009 [cited 20 April 2015].
101. Lentine KL, Smith JM, Hart A, Miller J, Skeans MA, Larkin L et al. OPTN/SRTR 2020 Annual Data Report: Kidney. *Am J Transplant.* 2022 Mar; 22 Suppl 2: 21–136. doi: 10.1111/ajt.16982. PMID: 35266618.
102. Wagner SJ, Brennan DC. Induction therapy in renal transplant recipients: how convincing is the current evidence? *Drugs.* 2012 Mar 26; 72 (5): 671–683.

- doi: 10.2165/11631300-000000000-00000. PMID: 22439670.
103. Michallet MC, Preville X, Flacher M, Fournel S, Genestier L, Revillard JP. Functional antibodies to leukocyte adhesion molecules in antithymocyte globulins. *Transplantation*. 2003 Mar 15; 75 (5): 657–662. doi: 10.1097/01.TP.0000053198.99206.E6. PMID: 12640305.
 104. Feng X, Kajigaya S, Solomou EE, Keyvanfar K, Xu X, Raghavachari N et al. Rabbit ATG but not horse ATG promotes expansion of functional CD4+CD25highFOXP3+ regulatory T cells *in vitro*. *Blood*. 2008 Apr 1; 111 (7): 3675–3683. doi: 10.1182/blood-2008-01-130146. Epub 2008 Feb 4. PMID: 18250226; PMCID: PMC2275026.
 105. Жулай ГА, Олейник ЕК. Регуляторные Т-лимфоциты CD4+CD25+FOXP3+. Перспективы применения в иммунотерапии. *Труды Карельского научного центра РАН*. 2012; 2: 3–17. Zhulay GA, Oleynik EK. Regulatory T-limfotsity CD4+CD25+FOXP3+. Perspektivy primeneniya v immunoterapii. *Trudy Karel'skogo nauchnogo tsentra RAN*. 2012; 2: 3–17.
 106. Urbanova M, Brabcova I, Girmanova E, Zelezny F, Vilklicky O. Differential regulation of the nuclear factor-κB pathway by rabbit antithymocyte globulins in kidney transplantation. *Transplantation*. 2012 Mar 27; 93 (6): 589–596. doi: 10.1097/TP.0b013e31824491aa. PMID: 22334040.
 107. Тимоглобулин: инструкция по применению [Internet]. Vidal: Справочник лекарственных средств; c2020-09 [Updated 2022 July 11]. Available from: <https://www.vidal.ru/>. Thymoglobulin: instruction [Internet]. Vidal: Spravochnik lekarstvennyh sredstv; s2020-09 [Updated 2022 July 11]. Available from: <https://www.vidal.ru/>.
 108. Deeks ED, Keating GM. Rabbit antithymocyte globulin (thymoglobulin): a review of its use in the prevention and treatment of acute renal allograft rejection. *Drugs*. 2009 Jul 30; 69 (11): 1483–1512. doi: 10.2165/00003495-200969110-00007. PMID: 19634926.
 109. Brennan DC, Daller JA, Lake KD, Cibrik D, Del Castillo D. Thymoglobulin Induction Study Group. Rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab in renal transplantation. *N Engl J Med*. 2006 Nov 9; 355 (19): 1967–1977. doi: 10.1056/NEJMoa060068. PMID: 17093248.
 110. Boggi U, Danesi R, Vistoli F, Del Chiaro M, Signori S, Marchetti P et al. A benefit-risk assessment of basiliximab in renal transplantation. *Drug Saf*. 2004; 27 (2): 91–106. doi: 10.2165/00002018-200427020-00002. PMID: 14717621.
 111. Lawen JG, Davies EA, Mourad G, Oppenheimer F, Molina MG, Rostaing L et al. Simulect International Study Group. 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 transplantation. *Transplantation*. 2003 Jan 15; 75 (1): 37–43. doi: 10.1097/00007890-200301150-00007. PMID: 12544868.
 112. Sugiyama K, Isogai K, Horisawa S, Toyama A, Saitoh H, Saito K et al. Comparative study of the cellular pharmacodynamics of tacrolimus in renal transplant recipients treated with and without basiliximab. *Cell Transplant*. 2012; 21 (2–3): 565–570. doi: 10.3727/096368911X605493. PMID: 22793066.
 113. Beniaminovitz A, Itescu S, Lietz K, Donovan M, Burke EM, Groff BD et al. Prevention of rejection in cardiac transplantation by blockade of the interleukin-2 receptor with a monoclonal antibody. *N Engl J Med*. 2000 Mar 2; 342 (9): 613–619. doi: 10.1056/NEJM200003023420902. PMID: 10699160.
 114. Алемтузумаб [Internet]. Vidal: Справочник лекарственных средств; c2020-09 [Updated 2022 April 11]. Available from: <https://www.vidal.ru/>. Alemtuzumab [Internet]. Vidal: Spravochnik lekarstvennyh sredstv; s2020-09 [Updated 2022 April 11]. Available from: <https://www.vidal.ru/>.
 115. Prasad N, Gurjer D, Bhadauria D, Gupta A, Srivastava A, Kaul A et al. Is basiliximab induction, a novel risk factor for new onset diabetes after transplantation for living donor renal allograft recipients? *Nephrology (Carlton)*. 2014 Apr; 19 (4): 244–250. doi: 10.1111/nep.12209. PMID: 24447227.
 116. Morris PJ, Russell NK. Alemtuzumab (Campath-1H): a systematic review in organ transplantation. *Transplantation*. 2006 May 27; 81 (10): 1361–1367. doi: 10.1097/01.tp.0000219235.97036.9c. PMID: 16732169.
 117. Calne R, Friend P, Moffatt S, Bradley A, Hale G, Firth J et al. Prope tolerance, perioperative campath 1H, and low-dose cyclosporin monotherapy in renal allograft recipients. *Lancet*. 1998 Jun 6; 351 (9117): 1701–1702. doi: 10.1016/S0140-6736(05)77739-4. Erratum in: *Lancet* 1998 Aug 1; 352 (9125): 408. PMID: 9734890.
 118. Kirk AD, Hale DA, Mannon RB, Kleiner DE, Hoffmann SC, Kampen RL et al. Results from a human renal allograft tolerance trial evaluating the humanized CD52-specific monoclonal antibody alemtuzumab (CAMPATH-1H). *Transplantation*. 2003 Jul 15; 76 (1): 120–129. doi: 10.1097/01.TP.0000071362.99021.D9. PMID: 12865797.
 119. Hanaway MJ, Woodle ES, Mulgaonkar S, Peddi VR, Kaufman DB, First MR et al. INTAC Study Group. Alemtuzumab induction in renal transplantation. *N Engl J Med*. 2011 May 19; 364 (20): 1909–1919. doi: 10.1056/NEJMoa1009546. PMID: 21591943.
 120. LaMattina JC, Mezrich JD, Hofmann RM, Foley DP, D'Alessandro AM, Sollinger HW, Pirsch JD. Alemtuzumab as compared to alternative contemporary induction regimens. *Transpl Int*. 2012 May; 25 (5): 518–526. doi: 10.1111/j.1432-2277.2012.01448.x. Epub 2012 Mar 6. PMID: 22394259; PMCID: PMC3665410.
 121. Hurst FP, Altieri M, Nee R, Agodoa LY, Abbott KC, Jindal RM. Poor outcomes in elderly kidney transplant recipients receiving alemtuzumab induction. *Am J Nephrol*. 2011; 34 (6): 534–541. doi: 10.1159/000334092.

- Epub 2011 Nov 18. PMID: 22104284; PMCID: PMC3237278.
122. Knechtle SJ, Pirsch JD, H Fechner J Jr, Becker BN, Friedl A, Colvin RB et al. Campath-1H induction plus Rapamycin monotherapy for renal transplantation: results of a pilot study. *Am J Transplant.* 2003 Jun; 3 (6): 722–730. doi: 10.1034/j.1600-6143.2003.00120.x. PMID: 12780564.
123. Flechner SM, Friend PJ, Brockmann J, Ismail HR, Zilvetti M, Goldfarb D et al. Alemtuzumab induction and sirolimus plus mycophenolate mofetil maintenance for CNi and steroid-free kidney transplant immunosuppression. *Am J Transplant.* 2005 Dec; 5 (12): 3009–3014. doi: 10.1111/j.1600-6143.2005.01123.x. PMID: 16303017.
124. Ритуксимаб [Internet]. Vidal: Справочник лекарственных средств; с2020-09 [Updated 2022 July 11]. Available from: <https://www.vidal.ru/>. Rituximab [Internet]. Vidal: Spravochnik lekarstvennyh sredstv; s2020-09 [Updated 2022 July 11]. Available from: <https://www.vidal.ru/>.
125. Vo AA, Lukovsky M, Toyoda M, Wang J, Reinsmoen NL, Lai CH et al. Rituximab and intravenous immune globulin for desensitization during renal transplantation. *N Engl J Med.* 2008 Jul 17; 359 (3): 242–251. doi: 10.1056/NEJMoa0707894. PMID: 18635429.
126. Fuchinoue S, Ishii Y, Sawada T, Murakami T, Iwadoh K, Sannomiya A et al. The 5-year outcome of AB0-incompatible kidney transplantation with rituximab induction. *Transplantation.* 2011 Apr 27; 91 (8): 853–857. doi: 10.1097/TP.0b013e31820f08e8. PMID: 21297552.
127. Столяревич ЕС, Артюхина ЛЮ, Иванова ЕС, Томила НА. Использование комбинированной терапии плазмаферезом, внутривенным человеческим иммуноглобулином и ритуксимабом для лечения хронического отторжения трансплантированной почки. *Нефрология.* 2016; 20 (6): 67–74. Stolyarevich ES, Artyukhina LYU, Ivanova ES, Tomilina NA. Ispol'zovanie kombinirovannoy terapii plazmaferезom, vnutrivennym chelovecheskim immunoglobulinom i rituksimabom dlya lecheniya khronicheskogo ottorzeniya transplantirovannoy pochki. *Nefrologiya.* 2016; 20 (6): 67–74.
128. Tydén G, Genberg H, Tollemar J, Ekberg H, Persson NH, Tufveson G et al. A randomized, doubleblind, placebo-controlled, study of single-dose rituximab as induction in renal transplantation. *Transplantation.* 2009 May 15; 87 (9): 1325–1329. doi: 10.1097/TP.0b013e3181a235fd. PMID: 19424032.
129. Clatworthy MR, Watson CJ, Plotnek G, Bardsley V, Chaudhry AN, Bradley JA, Smith KG. B-cell-depleting induction therapy and acute cellular rejection. *N Engl J Med.* 2009 Jun 18; 360 (25): 2683–2685. doi: 10.1056/NEJMc0808481. PMID: 19535812; PMCID: PMC4143588.

Статья поступила в редакцию 12.09.2022 г.
The article was submitted to the journal on 12.09.2022