

ПРИМЕНЕНИЕ ЭВЕРОЛИМУСА ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧЕК ОТ ДОНОРОВ С РАСШИРЕННЫМИ КРИТЕРИЯМИ

Ульянкина И.В.¹, Резник О.Н.¹, Мойсюк Я.Г.²

¹ ГУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт им. И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург

² ФГУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова», Москва

В статье приводятся данные об обосновании особых схем иммуносупрессии у пациентов, получивших почечный трансплантат от доноров с расширенными критериями. Особое внимание уделяется аспектам снижения доз ингибиторов кальциневрина у пациентов старшей возрастной группы. Анализируются данные литературы об использовании иммуносупрессии с применением ингибиторов пролиферативного сигнала у пациентов, получивших субоптимальные трансплантаты почек.

Ключевые слова: доноры с расширенными критериями, возрастные реципиенты, эверолимус, редукция ингибиторов кальциневрина

THE USE OF EVEROLIMUS IN KIDNEY TRANSPLANTATION FROM EXPANDED CRITERIA DONORS

Ulyankina I.V.¹, Reznik O.N.¹, Moysyuk Y.G.²

¹ I.I. Djanelidze State Research Institute for Emergency, Saint-Petersburg

² Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow

The article reflects the use of special schemes of immunosuppression in recipients who received kidneys from expanded criteria donors. The reduction of traditional doses of cyclosporine A is discussed in old patients. The data of literature is reviewed about immunosuppression schemes including inhibitors of proliferative signal, especially everolimus.

Key words: expanded criteria kidney donors, old-to-old program, everolimus, reduction of calcineurin inhibitors

ВВЕДЕНИЕ

Пересадка почки является методом выбора в лечении больных с терминальной стадией почечной недостаточности. По сравнению с диализом трансплантация обеспечивает лучшую социальную реабилитацию [29], приемлемое качество жизни [11] и большую вероятную продолжительность жизни [51].

Однако по мере того как результаты трансплантации почки становятся все лучше, показания к этому методу лечения расширяются, и число пациентов, ожидающих пересадку почки, неуклонно растет. Это общемировая тенденция. В настоящее время увеличение потребности в трансплантатах превышает количество почек, доступных для пересадки.

Для расширения донорского пула предпринимаются интенсивные усилия, например, оправдана практика получения почек от доноров с расширенными критериями, от асистолических доноров [35], а также доноров старшей возрастной группы. Пересадка почек от доноров с расширенными критериями показана тем реципиентам, чьи «жизненные ожидания» ограничены [8, 14]. В эту группу входят прежде всего пациенты старшей возрастной группы, которым показан индивидуальный подход к иммуносупрессии, показано снижение эффекта нефротоксичности при применении ингибиторов кальциневрина (ИКН) [4]. Становится актуальным вопрос о выработке правильной тактики применения современных схем иммуносупрессии в связи с

Статья поступила в редакцию 22.06.09 г.

Контакты: Резник Олег Николаевич, д. м. н., руководитель отдела трансплантации и органного донорства ГУ «Санкт-Петербургский НИИСП им. И.И. Джанелидзе». Тел. (812) 774-88-97, e-mail: onreznik@yahoo.com

возрастанием доли трансплантатов, полученных от доноров с расширенными критериями. Усилия клиницистов направлены на максимальное продление стабильной функции почечного трансплантата [32]. Последнее условие становится реальным благодаря тщательному отбору и лечению пациентов на предтрансплантационном этапе, оптимизации хирургической техники, а также улучшению ранней диагностики и лечения посттрансплантационных осложнений. Несомненно, ключевая роль в снижении числа послеоперационных осложнений, и в первую очередь частоты острого отторжения, принадлежит современным схемам иммуносупрессивной терапии [26].

Использование новых иммуносупрессивных препаратов в клинической трансплантологии привело к значительному улучшению как ближайших, так и отдаленных результатов трансплантации почки. Причем эти результаты были достигнуты не только и не столько за счет все большей мощности новых иммуносупрессантов, сколько за счет возможностей комбинирования препаратов, воздействующих на различные звенья иммунного ответа, что позволяет потенцировать их действие и достигать эффективной иммуносупрессии без повышения дозы препаратов [50].

СООТНОШЕНИЕ ДОНОРСКИХ ПРОГРАММ И ЛИСТА ОЖИДАНИЯ

Острая нехватка донорских органов, особенно в трансплантации почек, привела к тому, что произошло расширение пула доноров за счет постоянно возрастающего использования живых и субоптимальных доноров, в том числе доноров пожилого возраста [9, 10, 35]. Почки, полученные от пожилых пациентов, не являются идеальными: происходит снижение кортикальной почечной массы, снижение репаративных возможностей, сопутствующее гипертензивное повреждение, что в конечном итоге приводит к снижению почечной функции трансплантата. Возраст донора старше 60 лет увеличивает риск дефектной почечной функции на 70% [30].

Одним из основных вопросов при использовании таких трансплантатов является выбор оптимального реципиента, т. е. такого, пересадка которому почки от донора с расширенными критериями принесла бы оптимальный результат. Результатом многих репрезентативных ретроспективных исследований [14, 42, 51] стало формирование в США в 2002 г. [OPTN Policy 5.3, 2003] специального национального листа ожидания реципиентов почек от доноров с расширенными критериями [47], куда входит до 47% всех реципиентов [16].

В последнее время постоянно увеличивается темп роста пациентов старшей возрастной группы,

которым необходим диализ (особенно в возрасте 65–75 лет) и, соответственно, возможна пересадка почки [7]. По данным Danovitch (2006), рост листа ожидания в США в последние годы (более чем на 30%) произошел в основном за счет пациентов в возрасте 50–64 лет [15]. В нашей стране тоже отмечается «геронтологизация» диализных пациентов (старше 60–65 лет). Это происходит за счет увеличения числа долгожителей на диализе, расширения показаний к началу диализа больным пожилого возраста [1].

Неуклонный рост абсолютного числа и процента возрастных пациентов, недавно зарегистрированных в листе ожидания, означает, что молодые взрослые «соревнуются» за почки с неуклонно «стареющим» листом ожидания [15].

У многих исследователей возникает вопрос: «Оправдана ли трансплантация пожилым реципиентам?»

В последние годы было опубликовано много исследований, оценивающих возрастных пациентов [13], из которых следует:

- чем старше пациенты, тем больше вероятность у них не дождаться трансплантации;
- количество неблагоприятных исходов при пересадке одинаково у молодых пациентов и пациентов старшего возраста;
- качество жизни у пациентов, перенесших трансплантацию, лучше, чем у тех, кто остается в листе ожидания.

В настоящее время в ЕС принята программа European Seniors, в рамках которой указывается, что почки от доноров старшей возрастной группы (свыше 60 лет), назначаются именно пожилым реципиентам (старше 60 лет). Предварительные результаты этой программы показывают почти одинаковую выживаемость при пересадке почек от молодых и пожилых доноров, пересаженных пожилым реципиентам [10].

По утверждению Danovitch (2006), «ни один реципиент не предпочел бы старую почку молодой, если бы у него был выбор». Но использование почек от доноров с расширенными критериями дает реальный шанс дождаться пересадки почечного трансплантата пожилым реципиентам [15].

Исследования последних лет показали, что пересадка донорских органов, полученных от пожилых доноров, более показана пожилым пациентам, при этом результаты 5–8-летней выживаемости трансплантатов в группе «пожилой донор – пожилой реципиент» сравнимы с группами «молодой донор – пожилой реципиент» и «молодой донор – молодой реципиент» [4].

Ojo et al. [36] провели одно из первых ретроспективных исследований, в котором пациенты были разделены на реципиентов, получивших трансплантат от идеального донора, «маргинального» (у автора) донора, и продолжавших получать лечение диа-

лизом. Выживаемость трансплантата и пациентов составила через 5 лет 53 и 74%, в сравнении с 67 и 80% для «идеальной» группы соответственно. Уровень ежегодной смертности для оставшихся на диализе пациентов составлял от 6,3 до 10,8%. Авторы показывают, что использование таких трансплантатов снижает на 25% риск смертности на диализе в сроки от 3 до 10 лет.

Тем не менее и в этой, так называемой «пожилой для пожилого», группе больных крайне желательно поддержание нормальной функции пересаженной почки [26]. Пожилые пациенты имеют повышенный риск развития ИКН-индуцированных токсических осложнений, поскольку, с одной стороны, эти люди сами по себе более подвержены побочным реакциям на лекарственные средства, а с другой стороны, пересаженная от пожилого донора почка более чувствительна к токсическому воздействию ингибиторов кальциневрина [18, 19].

Анализ вышеприведенных данных показывает, что реципиентами почек от доноров с расширенными критериями часто становятся пациенты старшей возрастной группы. Это приводит нас к вопросу: должна ли отличаться иммуносупрессивная терапия для пожилых пациентов от иммуносупрессии для молодых реципиентов?

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ВЫБОР ВИДА ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ

Возраст реципиентов является одним из главных определяющих факторов выживаемости пациента и трансплантата. С возрастом происходит изменение векторов иммунного ответа (снижение числа наивных Т-клеток, повышение Т- и В-клеток памяти, снижение числа Т-хелперов с одновременным повышением Т-супрессорных клеток, снижение активности натуральных киллеров, снижение экспрессии рецепторов к IL-2). Также у больных старшей возрастной группы происходит переключение цитокиновой сети: Th2-цитокины (IL-4, IL-6, IFN γ , TNF α) преобладают над Th1-цитокинами (IL-2, IL-12). Изменения затрагивают систему оксиданты – антиоксиданты, что приводит к повышению клеточных повреждений активными формами кислорода. Таким образом, у пожилых реципиентов наблюдается комбинация иммунологических факторов риска, которые определяют повышение риска хронического отторжения, онкологических заболеваний и повышенной чувствительности к инфекциям, и неиммунологических факторов риска (снижение репаративной функции, антиоксидантной защиты, гормональные изменения), ведущих к усилению чувствительности к токсическим эффектам при иммуносупрессивной терапии [5]. При этом необходимо соблюдение баланса между повышен-

ной иммуногенностью трансплантата, полученного от пожилого донора, что требует более интенсивной иммуносупрессии, и пожилым реципиентом, остро реагирующим на токсичность супрессантов, что требует снижения иммуносупрессии [28].

Прогресс в выживаемости трансплантата и пациента связан с целым рядом факторов, включающих совершенствование хирургической техники, современную поддерживающую терапию, лучшую подготовку реципиента, а также раннюю диагностику и лечение почечных и экстрапочечных осложнений. Однако ведущим среди этих факторов все же является развитие методов иммуносупрессивной терапии [50].

Действительно, наиболее значительные успехи трансплантологии связаны с внедрением в клиническую практику ингибитора кальциневрина – циклоспорина А, что значительно увеличило как краткосрочную, так и долговременную выживаемость трансплантата [21, 41], позволило уменьшить число послеоперационных осложнений и частоту острых отторжений [23].

Повсеместное использование данной группы препаратов кардинально улучшило результаты трансплантации почки и в то же время выявило ряд побочных эффектов, таких, как нефротоксичность и посттрансплантационный сахарный диабет, которые ограничивают отдаленную выживаемость реципиентов и трансплантатов [18].

Хроническая трансплантационная нефропатия – собирательный термин, означающий канальцевую атрофию в сочетании с интерстициальным фиброзом различной степени выраженности. Причинами хронической нефропатии аллотрансплантата могут быть эпизоды острого отторжения, цитомегаловирусная инфекция, перестройка сосудистого русла или васкулопатия, а также сопутствующая патология в виде артериальной гипертензии, протеинурии и гиперлипидемии [24, 34]. Но наиболее частыми причинами хронической нефропатии аллотрансплантата все же считаются хроническое отторжение [38, 41] и токсическое воздействие ингибиторов кальциневрина [33].

Принятые в настоящее время схемы иммуносупрессии при данном уровне их эффективности не могут полностью предотвратить хроническое отторжение или хроническую нефропатию аллотрансплантата [50]. Оптимальные режимы должны обеспечивать приемлемый баланс между необходимым уровнем иммуносупрессии и нежелательными побочными эффектами, такими как высокий риск инфекционных осложнений, сердечно-сосудистых заболеваний и малигнизации.

Нефротоксичность ингибиторов кальциневрина (ИКН) является наиболее частой причиной изменения иммуносупрессивной терапии (ИСТ),

направленного на снижение дозы этих препаратов вплоть до полной их отмены [26]. Подобная тактика позволяет добиться улучшения функции трансплантата у значительного числа пациентов. Однако, с другой стороны, это приводит к снижению общей эффективности иммуносупрессивной терапии, что не может не сказываться на отдаленном прогнозе для этих пациентов. В этой связи наибольший интерес представляют такие схемы иммуносупрессии, которые позволяют уменьшить дозировки ингибиторов кальциневрина без ущерба для эффективности иммуносупрессии в целом [25, 40].

РОЛЬ ИНГИБИТОРОВ ПРОЛИФЕРАТИВНОГО СИГНАЛА В СОВРЕМЕННЫХ СХЕМАХ ИММУНОСУПРЕССИИ

Формированию оптимальных схем иммуносупрессии может способствовать использование препаратов ингибиторов пролиферативного сигнала, к которым относятся рапаммун (рапамицин/сиролимус, Wyeth, США) и сертикан (эверолимус, Novartis Pharma AG, Швейцария), представляющие собой новый класс иммуносупрессантов с оригинальным механизмом действия и широким спектром клинических эффектов.

Сертикан (эверолимус, Novartis, Швейцария) относится к макролидным антибиотикам, продуктам ферментации грибов *Streptomyces hygroscopicus* с противоопухолевым, иммуносупрессивным и противовирусным действием. В отличие от ингибиторов кальциневрина (ИК), механизм действия которых связан с блокадой транскрипции и продукции интерлейкина-2 (ИЛ-2) (сигнал I активации лимфоцитов), сертикан прерывает пострецепторную передачу сигнала, необходимого для роста и дифференцировки гемопоэтических (Т- и В-лимфоцитов) и мезенхимальных клеток (гладкомышечных клеток сосудов и бронхов), в ответ на стимуляцию такими факторами роста, как ИЛ-2 и ИЛ-15 [6, 46]. Внутри клетки сертикан связывается с иммуофиллином – FK-связывающим белком-12 (FKBP-12). Комплекс «Сертикан–FKBP-12» взаимодействует с протеином мишенью рапамицина (Target of Rapamycin, TOR), имеющим две основные функции: активацию p70^{s6}-киназы, необходимой для передачи сигнала и последующего синтеза ДНК, а также активацию каскада фактор инициации эукариотов 4E (eIF-4E) – фосфорилированный термостабильный протеин I (PHAS-I), играющего ключевую роль в синтезе белка [48]. Сертикан действует на поздних стадиях клеточного цикла и прерывает его на G₁-S-стадии, блокируя сигнал III активации лимфоцитов. Кроме этого, сертикан оказывает не прямое иммуносупрессивное действие, заключающееся в угнетении эффекторных

функций CD4 /CD8 Т-лимфоцитов, моноцитов, а также блокаде пролиферации и дифференцировки В-лимфоцитов [3, 45].

Также установлено наличие у сертикана выраженного противовирусного эффекта по отношению к вирусу Эпштейна–Барр, что подтверждается угнетением вирус-индуцированной пролиферации лимфобластных В-лимфоцитов и В-клеточных лимфом у мышей [27]. Этот эффект сертикана может способствовать снижению частоты лимфопролиферативных заболеваний после трансплантации органов. Кроме того, выраженный антипролиферативный эффект распространяется не только на нормальные клетки организма, но и на клетки различных злокачественных опухолей, что важно для клиницистов – ведь иммуносупрессия всегда ассоциировалась с высоким риском развития онкологических заболеваний. Особенно важен этот эффект для реципиентов старшей возрастной группы, так как частота злокачественных новообразований в последние годы неуклонно растет. Встречаются работы, описывающие использование сертикана в терапии онкологических заболеваний [12]. Кроме того, в экспериментальных работах было выявлено, что сертикан подавляет реакцию «трансплантат против хозяина» [23].

Целый ряд рандомизированных клинических исследований с участием около 3200 пациентов после трансплантации солидных органов (почки, сердце и легкие), продемонстрировали эффективность и безопасность сертикана, назначаемого в схеме иммуносупрессивной терапии совместно с циклоспорином А (ЦсА) (полная или сниженная доза), кортикостероидами или без них [22, 39, 43, 44]. Переход на ИСТ на базе ингибиторов пролиферативного сигнала (сиролимус и эверолимус) позволяет значительно снизить дозу ИКН и даже отказаться от их применения, сохраняя при этом высокую эффективность иммуносупрессии [22, 37, 39, 43, 44]. Большинство авторов признают эту тактику наиболее перспективной в случаях выявления нефротоксичности ИКН, однако число исследований, позволяющих оценить отдаленные результаты такой конверсии, пока невелико [20]. Редукция ЦсА производится не ранее чем через 1 месяц после операции. При этом необходимо иметь в виду, что самостоятельно эверолимус не обладает нефротоксическим эффектом.

Для изучения эффективности и безопасности эверолимуса в дозах 1,5 и 3 мг в день в комбинации с редукцией циклоспорина А (Неорала) у реципиентов почки *de novo* были предприняты два проспективных мультицентровых рандомизированных исследования (A2306 и B201) [37, 49]. В этих исследованиях минимальная концентрация эверолимуса поддерживалась на уровне не ниже 3 нг/мл с

помощью терапевтического лекарственного мониторинга, а дозу циклоспорина оптимизировали на основании C_2 -мониторинга его концентрации. Частота неэффективности иммуносупрессии с редуцированной схемой ИКН не превышала таковую при использовании полных доз ИКН, выгодно отличаясь при этом сохранением хорошей почечной функции. Более того, схема лечения «эверолимус (минимальная концентрация 3–8 нг/мл) + редуцированные дозы циклоспорина» позволила снизить уровень острого отторжения по сравнению со схемой, где фиксированная доза эверолимуса или мофетила микофенолата применялась совместно с полной дозой ЦсА. За 12 месяцев такого лечения минимальная концентрация циклоспорина снизилась на 57% по сравнению с «полнодозными», full-dose, режимами, применяемыми в предыдущих исследованиях. Это подтверждает, что эверолимус в контролируемых по концентрации дозах может успешно дополнять оптимизированное назначение циклоспорина, а данный режим может усилить иммуносупрессию с сохранением функции почки [37, 49].

Возможность полной отмены ИКН при совместном использовании эверолимуса в настоящее время находится на этапе изучения в рамках крупных клинических исследований [37]. Отмена ИКН на фоне использования ингибиторов сигнала пролиферации через 2–3 месяца после трансплантации почки сопровождается замедлением прогрессирования ХТН. Однако в выборе данной тактики необходим осторожный подход с учетом индивидуальных особенностей пациента.

A. Schena с соавторами (Университет Бари, Италия, 2007) [44] предложили схему иммуносупрессивной терапии для пожилых реципиентов, получивших трансплантат от донора с расширенными критериями. Она включает в себя постепенное снижение (с последующим отказом) доз ММФ и стероидов со снижением дозы ЦсА с включением на 90-й день эверолимуса в дозе 2–4 нг/мл.

Ведутся также исследования, позволяющие снизить или добиться полного исключения стероидов из иммуносупрессивной схемы терапии на фоне лечения сертиканом [31]. В исследовании Montagnino et al. (2005) терапия заключалась в применении базиликсимаба, эверолимуса – 3 мг/день, низких доз ЦсА. Обследовано 133 реципиента почечного трансплантата. В группе А – 65 пациентов, в группе Б – 68. Пациентам отменяли стероиды на 7-й день (гр. А) или продолжали давать стероиды в низких дозах (гр. Б). Исследование продолжалось 2 года. У 28 пациентов из группы А (43%) осуществлен возврат к терапии кортикостероидами. Один пациент из группы Б умер. Выживаемость трансплантатов составила 97% (гр. А) и 90% (гр. Б). В группе А был больший процент острого отторжения (доказанного биопси-

ей) – 32 против 16% в группе Б. Средний клиренс креатинина 54 ± 21 мл/мин (А), и 56 ± 22 мл/мин (Б), холестерин с тенденцией к снижению в первой группе 191 ± 91 (А) к 251 ± 188 мг/дл (Б). Сосудистый тромбоз – 0 (А) к 5 (Б). Раннее удаление стероидов увеличивало риск острого отторжения, но не оказывало отрицательных эффектов на выживаемость или функцию трансплантатов. Также в группе, свободной от стероидов, снижался уровень холестерина, проявление признаков диабета, риск сосудистого тромбоза. В данном исследовании около 60% пациентов, получающих эверолимус + низкие дозы ЦсА, смогли полностью исключить стероиды через 1 неделю.

В исследовании Mogo [32] приняли участие 23 человека с конверсией циклоспорина на эверолимус (65%), или сиролимус (35%). Исследователи приходят к выводу, что ингибиторы mTOR в иммуносупрессивной терапии препятствуют ухудшению почечной функции, вызываемой ЦсА.

В двух трансплантологических центрах Испании было конвертировано на эверолимус с ИКН 32 реципиента почечного трансплантата. Пациенты наблюдались свыше 1 месяца после конверсии. Исследователи пришли к выводу, что перевод с ИКН на эверолимус – простая и безопасная процедура с предсказуемым спектром побочных эффектов, которые в основном слабо проявляются. Начальная доза эверолимуса 3 мг/день с быстрой редукцией ИКН кажется адекватной. Для полного удаления ИКН необходим уровень концентрации эверолимуса 5–10 нг/мл.

Описывая филиппинский опыт применения эверолимуса, исследователи предлагают схему: эверолимус 1,5 мг/день + преднизолон + низкие дозы ЦсА (5 мг/кг/день), без индукционной терапии. Необходимая концентрация эверолимуса 3–8 нг/мл, а C_2 – 1000–1400 нг/мл для первых трех месяцев. Из 26 человек исследование завершили 15 реципиентов. Все трансплантаты пересажены от родственных доноров. Через 1 и 3 месяца после трансплантации средняя доза эверолимуса составляла 1,17 и 0,78 мг/день. Средняя доза ЦсА – 195–148 мг/день. Оптимальной признана доза 1 мг/день в течение 1 месяца с одновременным снижением дозы циклоспорина. Авторы планируют продолжить исследование и сравнить полученные результаты с другой популяцией реципиентов [25].

О своем опыте ранней конверсии *de novo* пациентов с ЦсА на эверолимус пишет Holdaas et al. (2008). 20 пациентов после АТП без первичного отторжения переводили на 7-й неделе после АТП. Все пациенты получали индукционную терапию + ММФ + кортикостероиды. После конверсии к 7-й неделе существенно увеличилась СКФ, к 6-му месяцу исчезла протеинурия. Это исследование показало, что

перевод на эверолимус через 7 недель после АТПП приводит к существенному улучшению функции почек с небольшим повышением риска отторжения и хорошей переносимостью [22].

Заслуживает внимания исследование Luke et al. (2008), которые изучили особенности иммуносупрессивной терапии без использования ИКН, но с использованием mTOR-ингибиторов у реципиентов почек с расширенными критериями. Из этого пилотного исследования видно, что терапия без ЦсА может быть приемлемой для реципиентов почек от доноров с расширенными критериями [26].

При изучении клинической безопасности различных схем иммуносупрессивной терапии установлено, что использование сертикана сопровождается достоверно меньшей частотой развития цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции по сравнению с применением схем, включающих азатиоприн. В то же время частота бактериальных инфекций была достоверно выше в группах сертикана [17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ литературы показывает, что при использовании трансплантатов от доноров с расширенными критериями имеются показания к снижению использования ингибиторов кальциневрина. Поскольку реципиентами таких трансплантатов часто становятся пациенты старшей возрастной группы, то это определяет необходимость новых подходов к иммуносупрессии, снижения иммуносупрессивной токсичности препаратов, максимальной выживаемости трансплантата и улучшения качества жизни пациентов, получивших такой трансплантат.

Применение ингибиторов пролиферативного сигнала, в частности эверолимуса, способствует выполнению данной задачи, поскольку позволяет минимизировать или добиться полного исключения ИКН и стероидов, что позволяет снизить до минимума проявления нефротоксичности и посттрансплантационного сахарного диабета.

Эверолимус, по данным литературы, является оптимальным выбором в конверсии иммуносупрессии в группе реципиентов old-to-old, обеспечивающим безопасность и эффективность терапии с повышением уровня выживаемости и одновременным снижением признаков острого отторжения и хронической нефропатии. Таким образом, применение сертикана после трансплантации почки обладает высоким иммуносупрессивным действием и удовлетворительной клинической безопасностью. Дальнейшие исследования помогут понять его роль в иммуносупрессивной терапии, в том числе и при использовании в терапии реципиентов, получивших субоптимальный трансплантат.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. О состоянии заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 2005 г. // Нефрология и диализ. 2007. Т. 1. С. 6–85.
2. Мойсюк Я.Г., Милосердов И.А. Опыт применения Сертикана – нового ингибитора сигнала пролиферации при трансплантации органов // Нефрология и диализ. 2006. Т. 8. № 4. С. 336–343.
3. Abraham R.T., Wiederrecht G.J. Immunopharmacology of rapamycin // Ann. Rev. Immunol. 1996. Vol. 14. P. 483–490.
4. Arns W., Citterio F., Campistol J.M. «Old-for-old» – new strategies for renal transplantation // Nephrol Dial Transplant. 2007. Vol. 22. P. 336–341.
5. Bradley B.A. Rejection and recipient age // Transpl. Immunol. 2002. Vol. 10. P. 125–130.
6. Bohler T., Waiser J., Budder K. et al. The in vivo effect of rapamycin derivative SDZ RAD on lymphocyte proliferation // Transplant. Proc. 1998. Vol. 30. P. 2195–2198.
7. Canadian organ replacement register (CORR) // Annual Report. 2001.
8. Carter J.T., Chan S., Roberts J.P. Expanded criteria donor kidney allocation: marked decrease in cold ischemia and delayed graft function at a single center // Am. J. of Transplantation. 2005. Vol. 5. P. 2745–2753.
9. Cecka J.M. The OPTN\UNOS renal transplant registry / J.M. Cecka, P.I. Terasaki (eds.) Clinical. Transplant. 2003 // Los Angeles: UCLA Tissue Typing Laboratory. 2003.
10. Cohen B., Smits J.M., Haase B. et al. Expanding the donor pool to increase renal transplantation // Nephrol. Dial. Transpl. 2005. Vol. 20. P. 34–38.
11. Cornella C., Brustia M., Lazzarich E. Quality of life in renal transplant patients over 60 years of age // Transpl. Proc. 2008. Vol. 40. P. 1865–1866.
12. Dancey J.E. Inhibitors of the mammalian target of rapamycin // Expert Opin. Investig. Drugs. 2005. Vol. 14. № 3. P. 313–316.
13. Danovitch G.M., Savransky E. Challenges in the counseling and management of the older kidney transplant candidate // Am. J. Kidney Dis. In press.
14. Danovitch G.M., Gaston R.S. et al. The report of a national conference on the wait list for kidney transplantation // Am. J. Transplant. 2003. Vol. 3. № 7. P. 775–785.
15. Danovitch G.M. A kidney for all ages // Am. J. Transplant. 2006. Vol. 6. P. 1267–1268.
16. Delmonico F.L., Wynn J.J. Managing the enlarging waiting list // Am. J. Transplant. 2002. Vol. 2. P. 889–890.
17. Eisen H., Dorent R., Manchini D. Safety and efficacy of everolimus as part of triple immunosuppressive regimen in de novo cardiac transplant recipient: six month analysis // J. Hearth. Lung. Tansplant. 2002. Vol. 21. P. 55–57.
18. Fellstrom B. Cyclosporine nephrotoxicity // Transpl. Proc. 2004. Vol. 36. P. 220s–223s.
19. Feutren G., Mihatsch M.J. Risk factors for cyclosporine-induced nephropathy in patients with autoimmune diseases. International Kidney Biopsy Registry of cyclosporine in Autoimmune Diseases // N. Engl. J. Med. 1992. Vol. 326. P. 1654–1657.
20. Giron F., Baez Y., Nino-Murcia A. et al. Conversion therapy to everolimus in renal transplant recipients:

- results after one year // *Transpl. Proc.* 2008. Vol. 40. P. 711–713.
21. Hariharan S., Jonson S.P., Bresnahan B.A. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996 // *N. Engl. J. Med.* 2000. Vol. 342. P. 605–612.
 22. Holdaas H., Bentdal O., Pfeiffer P. et al. Early, abrupt conversion of de novo renal transplant patients from cyclosporine to everolimus: results of a pilot study // *Clin. Transplant.* 2008. Vol. 22. P. 366–371.
 23. Hussar D.A. New drugs in 1999 // *J. Am. Pharmaceut. Soc.* 2000. Vol. 40. P. 181–184.
 24. Krieger N.R., Becker B.N., Heisey D.M. et al. Chronic allograft nephropathy uniformly affects recipients of cadaveric, nonidentical living-related and living-unrelated graft // *Transplantation.* 2003. Vol. 75. P. 1677–1683.
 25. Li Y.T., Danguilan R.A., Cabanayan-Casasola C.B. et al. Everolimus with reduced-dose cyclosporine in de novo renal transplant recipients: philippine experience // *Transpl. Proc.* 2008. Vol. 40. P. 2211–2213.
 26. Luke P.P.W., Ngan C.Y., Horovitz D. Immunosuppression without calcineurin inhibition: optimization of renal function in expanded criteria donor renal transplantation // *Clin. Transplant.* 2008. Vol. 10. P. 1–7.
 27. Majevski M., Korecka M., Kossev P. et al. The immunosuppressive macrolide RAD inhibits growth of the human Epstein-Barr virus-transformed B-lymphocytes *in vitro* and *in vivo*: a potential approach to prevention and treatment of posttransplant lymphoproliferative disorders // *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2000. Vol. 97. P. 4285–4291.
 28. Martins P.N.A., Pratschke J., Pascher A. et al. Age and immune response in organ transplantation // *Transplantation.* 2005. Vol. 79. P. 127–132.
 29. Matas A.J., Lawson W., McHugh L. et al. Employment patterns after successful kidney transplantation // *Transplantation.* 1996. Vol. 61. P. 729–733.
 30. Meier-Kriesche H., Schold J.D., Gaston R.S. et al. Kidneys from deceased donors: maximizing the value of a scarce resource // *Am. J. Transplant.* 2005. Vol. 5. P. 1725–1730.
 31. Montagnino G., Sandrini S., Casciani C. A randomized trial of steroid avoidance in renal transplant patients treated with everolimus and cyclosporine // *Transpl. Proc.* 2005. Vol. 37. P. 788–790.
 32. Moro J., Almenar L., Martinez-Dolz L. mTOR inhibitors: Do they help preserve renal function? // *Transpl. Proc.* 2007. Vol. 39. P. 2135–2137.
 33. Nankivell B.J., Borrows R.J., Fung C.L. et al. The natural history of chronic allograft nephropathy // *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 349. P. 2326–2331.
 34. Nashan B. The role of Certican in the many pathways of chronic rejection // *Transpl. Proc.* 2001. Vol. 33. P. 3215–3219.
 35. Nicholson M.J. Renal transplantation from non-heart-beating donors: Opportunities and Challenges // *Transpl. Reviews.* 2000. Vol. 14. № 1. P. 1–17.
 36. Ojo A.O., Hanson J.A., Meier-Kriesche U. Survival in recipients of marginal cadaveric donor kidneys compared with other recipients and wait listed transplant candidates // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001. Vol. 12. P. 589–597.
 37. Pascual J., Ioannis N.B., Campistol J.M. et al. Everolimus (Certican) in renal transplantation: a review of clinical trial data, current usage and future directions // *Transpl. Reviews.* 2006. Vol. 20. P. 1–12.
 38. Pascual M., Theruvath T., Kawai T. et al. Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantations // *N. Engl. J. Med.* 2002. Vol. 346. P. 580–585.
 39. Pohanka E. Conversion to everolimus in maintenance patients – current clinical strategies // *Nephrol Dial Transplant.* 2006. Vol. 21. P. 24–29.
 40. Ponticelli C. Can mTOR inhibitors reduce the risk of late kidney allograft failure? // *Transplant. International.* 2008. Vol. 21. P. 2–10.
 41. Ponticelli C. The pleiotropic effects of mTOR inhibitors // *J. Nephrol.* 2004. Vol. 17. P. 762–768.
 42. Port F. Expanded criteria donors for kidney transplantation // *Am. J. Transpl.* 2003. Vol. 3. № 14. P. 114–125.
 43. Ruiz J.C., Sanchez-Fructoso A., Rodrigo E. et al. Conversion to everolimus in kidney transplant recipients: a safe and simple procedure // *Transpl. Proc.* 2006. Vol. 38. P. 2424–2426.
 44. Schena F.P. Review of symposium // *Transpl.* 2009. № 87 (Suppl. 8). P. 30–33.
 45. Schmidbauer G., Hancock W., Wascouska B. et al. Abrogation by rapamycin of accelerated rejection in sensitized rats by inhibition of alloantibody responses and selective suppression of intragraft mononuclear and endothelial cells activation, cytokine production and cell adhesion // *Transpl.* 1998. Vol. 57. P. 933–937.
 46. Schuler W., Sedrani R., Cottens S. et al. SDZ RAD, a new rapamycin derivative. Pharmacological properties *in vitro* and *in vivo* // *Transpl.* 1997. Vol. 64. P. 36–39.
 47. Sung R.S., Guidinger M.K., Lake C.D. Impact of the expanded criteria donor allocation system on the use of expanded criteria donor kidneys // *Transpl.* 2005. Vol. 79. № 9. P. 1257–1261.
 48. Viella –Bach M., Nuzzi P., Fang Y. et al. The FKBP12-rapamycin binding domain is required for FKBP12-rapamycin associated protein kinase activity and G1 progression // *J. Biol. Chem.* 1999. Vol. 274. P. 4266–4269.
 49. Vitko S., Tedesco H., Eris J. et al. Everolimus with optimized cyclosporine dosing in renal transplant recipients: 6-month safety and efficacy results of two randomized studies // *Am. J. Transplant.* 2004. Vol. 4. P. 626–629.
 50. Wavamunno M.D., Chapman J.R. Individualization of immunosuppression: concepts and rationale // *Current Opinion in Organ Transplantation.* 2008. Vol. 13. P. 604–608.
 51. Wolfe R.A., Ashby V.B., Milford E.L. et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis waiting transplantation and recipients of a first cadaveric transplant // *N. Engl. J. Med.* 1999. Vol. 341. P. 1725–1729.