# РАННЕЕ НАЗНАЧЕНИЕ ЭВЕРОЛИМУСА ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧЕК ОТ ДОНОРОВ С РАСШИРЕННЫМИ КРИТЕРИЯМИ

*Резник О.Н., Ананьев А.Н., Ульянкина И.В.*

ГУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»

В статье приводятся показания к раннему, начиная с 90-го дня после трансплантации почки, назначению ингибитора пролиферативного сигнала (эверолимуса) для профилактики развития хронической трансплантационной нефропатии у реципиентов почек, полученных с расширенными критериями. Приводится первый опыт и условия применения схем с включением эверолимуса и редукцией стандартных доз ингибиторов кальциневрина (Неорала). Сравнивая годичные результаты пересадок почек от доноров с расширенными критериями с применением стандартных схем иммуносупрессии и с конверсией на эверолимус, авторы обнаружили преимущество использования последних. Особый акцент авторы делают на оценке результатов «нулевой» биопсии для оптимального подбора реципиента и схем иммуносупрессии. Несмотря на первый положительный опыт использования эверолимуса у реципиентов «проблемных» трансплантатов, протокол, описываемый авторами, требует дальнейшего изучения.

*Ключевые слова: донор с расширенными критериями, результат нулевой биопсии.*

# EARLY CONVERSION TO EVEROLIMUS IN RECIPIENTS OF KIDNEYS FROM EXPANDED CRITERIA DONORS

*Reznik O.N., Ananyev A.N., Ulyankina I.V.*

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

This is preliminary report about first clinical experience with early conversion to Everolimus based scheme of immunosupression for kidney transplant recipients receiving grafts from expanded criteria donors (ECDs). The indications were given in aspects of recommended pretransplant estimation of zero-biopsy results. Two groups of recipients received grafts form the same suboptimal donors, n = 20, and were divided according to different scheme of immunosupression. The recipients of the first one, comparative group, n = 17, received standard CNI-based three components scheme, the recipients of the other one, investigation group, n = 20, received Everolimus based scheme of immunosupression, with cancelled MMF and reduction of CNI in two times. The statistic differences of the serum creatinine level were 215,3 ± 53,38 in comparative group and 149 ± 53,9 mkmol/L in investigation group (p = 0,022). Despite the benefits of early conversion to Everolimus in recipients of grafts from ECDs which were shown by authors this protocol demands further investigation.

*Key words: expanded criteria donors (ECDs), zero-biopsy result.*

## ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация почки (ТП) – оптимальный вид заместительной терапии и единственный радикальный метод лечения терминальной хронической почечной недостаточности. Полностью устраняя явления уремии, ТП обеспечивает оптимальный уровень медико-социальной реабилитации и высокое качество жизни реципиентов, практически не отличающееся от такового в общей популяции [16, 25, 39]. Это стало возможным лишь после открытия и повсеместного использования HLA-типирования и оптимального подбора пар «донор–реципиент», а также внедрения в клинику высокоэффективных иммуносупрессантов. Дополнительное и весьма существенное достоинство ТП – ее более низкая по сравнению с диализом стоимость [2].

Использование новых иммуносупрессивных препаратов в клинической трансплантологии при-

*Статья поступила в редакцию 24.08.10 г.*

***Контакты:*** *Резник Олег Николаевич, д. м. н., руководитель отдела трансплантологии и органного донорства.*

***Тел.*** *(812) 774-88-97,* ***e-mail:*** *onreznik@yahoo.com*

вело к значительному улучшению ближайших результатов трансплантации почки. За последние 25 лет число трансплантатов, сохраняющих функцию через год после операции, существенно выросло, и в настоящее время превышает 90%. Прогресс клинической нефротрансплантологии, однако, относится главным образом к первым годам после операции, тогда как «потери» трансплантатов в отдаленном периоде все еще остаются весьма значительными. По данным различных международных регистров (США, Европы, Австрии), доля таких «потерь» к 5 годам после ТП составляет 25–30%, а к 10–15 годам она возрастает почти до 50%, в основном за счет развития и прогрессирования хронической трансплантационной нефропатии (ХТН) [31]. Примерно такие же отдаленные результаты ТП и в ФНЦТИО им. академика В.И. Шумакова [3]. К 10 годам после ТП продолжают функционировать только 44,5% трансплантатов [2]. Период полужизни почечного трансплантата в среднем не превышает 7,2 года [25, 29]. Эти показатели остаются постоянными на протяжении длительного времени, поскольку свой вклад в развитие ХТН вносит токсичность самих иммуносупрессантов, которая зависит как от дозы, так и от механизма действия данных препаратов [8, 10, 34, 38].

Таким образом, необходимо отметить наличие парадокса в современной практике трансплантации почек – отсутствие существенного улучшения отдаленных результатов пересадки почки за счет нефротоксичности ингибиторов кальциневрина и развития ХТН, несмотря на примерно двукратное повышение 1–2-летней выживаемости трансплантатов. Снижение периода полужизни трансплантата за счет токсичности иммуносупрессантов становится особенно актуальным в связи с постоянно возрастающим дефицитом донорских органов [6, 7].

С улучшением результатов трансплантации показания к этому методу расширяются, число потенциальных реципиентов неуклонно растет. Острый дефицит донорских органов, особенно в трансплантации почек, привел к тому, что произошло расширение пула доноров за счет постоянно возрастающего использования тактики изъятия почек от доноров с расширенными критериями – expanded criteria donors [26], асистолических доноров [29] и доноров пожилого возраста [14, 15, 29]. 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% [27].

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. Пересадка от субоптимальных доноров показана в первую очередь пациентам старшей возрастной группы [11, 13], чьи «жизненные ожидания» ограничены [17]. Результатом многих репрезентативных ретроспективных исследований [17, 35, 39] стало формирование в США в 2002 г. [31] специального национального листа ожидания реципиентов почек от доноров с расширенными критериями [37], куда входит до 47% всех реципиентов [18].

Во всех странах мира и в России отмечается неуклонный рост числа больных, получающих заместительную диализную терапию. Среди диализной популяции значительно возросла доля пожилых пациентов. Наблюдается «геронтологизация» диализных пациентов (старше 60–65 лет). По данным регистра Российского диализного общества, в нашей стране доля диализных пациентов от 65 лет и старше составила 10%. Число больных, чей возраст находится в пределах 55–64 лет, – 19,1% [1]. В муниципальных гемодиализных центрах Санкт-Петербурга среди 1009 человек треть пациентов оказалась в возрасте от 60 до 80 лет [5].

Становится актуальным вопрос о выработке правильной тактики применения современных схем иммуносупрессии в связи с возрастанием доли трансплантатов, полученных от доноров с расширенными критериями [9]. Необходимо соблюдение баланса между повышенной иммуногенностью трансплантата, полученного от пожилого донора, что требует более интенсивной иммуносупрессии, и пожилым реципиентом, остро реагирующим на токсичность ингибиторов кальциневрина (ИКН), что требует снижения иммуносупрессии [12, 24]. Иммуносупрессивная терапия у пожилых реципиентов сопряжена с риском развития неадекватного иммунного ответа и повышением риска ИКН-индуцированных токсических осложнений, инфекций, кардиоваскулярных и онкологических заболеваний [12, 27]. Повышение чувствительности к иммуносупрессивным препаратам ассоциируется у пожилых не только с явлениями иммуностарения, но и с нарушением элиминации лекарств [12]. Пожилые 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 [19, 20].

Общепринятые протоколы иммуносупрессии не применимы в случае пересадки почки пожилым реципиентам из-за высокого риска осложнений, свя-

занных со стероидами [32]. Поэтому пациентам старшей возрастной группы показан индивидуальный подход к иммуносупрессии, снижение эффекта нефротоксичности ИКН.

Трансплантационными нефрологами предпринимаются попытки применения иммуносупрессивных схем с включением m-TOR ингибиторов для данной группы реципиентов. Это позволяет снизить уровень циклоспорина в крови, снижая, таким образом, нефротоксичность без ущерба для общей эффективности иммуносупрессии [4, 21, 22, 28, 33]. Более того, ингибиторы пролиферативного сигнала могут оказывать антионкогенное действие, обладают антицитомегаловирусной активностью, обеспечивают защиту эндотелия [23]. Несмотря на накопленный клинический опыт, в настоящее время отсутствует четкий алгоритм использования комбинации циклоспорина (ЦсА) и эверолимуса в различных клинических ситуациях. Кроме того, на сегодняшний день опыт применения комбинации ЦсА и эверолимуса в отечественной практике крайне ограничен.

Изучение особенностей раннего и позднего послеоперационного периода у реципиентов трансплантатов, полученных от доноров с расширенными критериями, и разработка показаний к оптимизации режимов иммуносупрессии с целью предотвращения развития ХТН представляют научный и практический интерес.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В основу работы положены клинические наблюдения и исследования, проведенные у 37 реципиентов, получивших трансплантаты от 20 доноров с расширенными критериями .

Для определения оптимального выбора реципиента и иммуносупрессивной терапии в практику работы нами был внедрен обязательный протокол выполнения и экстренной оценки «нулевой» биопсии трансплантата, полученного от донора с расширенными критериями (субоптимальных доноров). Материалом исследования послужили пункционные биоптаты от 20 субоптимальных доноров (40 трансплантатов) и 3 почечных трансплантата, не использованных по причине отказа от их пересадки.

Zero-biopsy, или нулевая биопсия, выполнена у всех 20 субоптимальных доноров. Пункции осуществляли иглами диаметром 16 G мм фирмы GALLINI при помощи полуавтоматического пружинного аппарата для биопсий (TR-ABS® фирмы GALLINI, Италия). Все исследования нулевых биопсий выполнены в экстренном порядке патоморфологом Центра органного донорства, а их оценка – трансплантационным нефрологом, с учетом клинических данных о доноре и реципиенте. При оценке изменений обращали внимание прежде всего на наличие дегенеративных изменений в соединительной ткани, в сосудах (степень сужения и закрытия просвета артерий) и в почечных клубочках.

Исходя из данных литературы и собственного опыта, нами была разработана балльная система оценки дегенеративных изменений в почках для алгоритма принятия решений при выборе реципиента или отказе от выполнения трансплантации. Оценивались не ишемические повреждения, а предсуществующие прижизненные изменения почек донора, с точки зрения сохранности потенциала восстановления и перспектив их функционирования у реципиента.

Приведем механизм оценки.

- Изменения в сосудах оценивались по трехбалльной системе, в зависимости от соотношения толщины стенки сосуда и его просвета, 3 балла присваивалось, если толщина стенки равнялась или превышала ширину просвета, или просвет был сужен на 30% и более.
- Изменения в клубочках оценивались в 3 балла, если более 30% клубочков были склерозированы.
- Изменения соединительной ткани оценивались в 3 балла, если более 30% почечной ткани было замещено фиброзом.

При сумме баллов более 6 от пересадки трансплантата отказывались.

Оценка патоморфологических изменений по результатам нулевой биопсии почек субоптимального донора служила не столько методом выбора вида операции (одинарная, двойная пересадка), сколько позволяла определить оптимального (по возрасту) реципиента и планируемый для него вид иммуносупрессивной терапии (редукция циклоспорина, конверсия на ингибиторы пролиферативного сигнала).

В ходе исследования был сформирован особый лист ожидания из потенциальных реципиентов гемодиализных центров Санкт-Петербурга в возрасте старше 60 лет. В этот же лист вошли пациенты с трудностями формирования сосудистого гемодиализного доступа. Целесообразность такого подхода объясняется тем, что, несмотря на увеличивающуюся продолжительность жизни пожилых пациентов, получивших почечный трансплантат (по сравнению с пребыванием на диализе), их жизненные перспективы более ограничены, чем у реципиентов молодого возраста, поэтому оправдана пересадка им такого трансплантата, в отношении которого есть основания предполагать ограниченный срок его службы. Однако такая тактика позволяет несколько ослаблять проблему донорского дефицита.

Селекция пар «донор–реципиент» осуществлялась по результатам прямой перекрестной пробы

и тканевого типирования по системе HLA (A, B и DR). Колебания совместимости по HLA составляли от 0 до 5 антигенов, в среднем 2,45 ± 0,23.

Реципиенты (n = 37), получившие почечный трансплантат от одних и тех же доноров с расширенными критериями, оперировались в разных учреждениях: в Санкт-Петербургском НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе и в городской больнице № 31. Стоит особо отметить, что от использования 3 контралатеральных трансплантатов, полученных от одного и того же донора, хирурги другого стационара (городская больница № 31), в котором выполнялись пересадки пациентам группы сравнения, отказались на основании донорских характеристик, в то время как пересадки в НИИ скорой помощи соответствующих парных трансплантатов исследуемой группе были выполнены.

Все пациенты изначально получали стандартную иммуносупрессию: ИКН + ММФ + стероиды в стандартных дозах. В исследуемой группе дозировки циклоспорина были значимо меньше (табл. 1).

Начиная с 90-го дня после трансплантации почки, реципиенты получали разные схемы иммуносупрессии, соответственно этому были сформированы группа сравнения, включившая 17 реципиентов, получавших стандартную иммуносупрессивную терапию, и исследуемая группа – 20 реципиентов, с ранним (на 90-й день после операции) назначением ингибитора пролиферативного сигнала (в нашем исследовании – эверолимус) в дозе 1,5 мг/сут.

В группе сравнения средний возраст пациентов был 46,4 ± 8,13 года, в то время как в исследуемой группе средний возраст реципиентов составил 58,3 ± 8,77 года, p = 0,001 (табл. 1). Пациенты исследуемой группы были старше и дольше находились на заместительной почечной терапии, что иллюстрирует практику формирования особого листа ожидания для пациентов старшей возрастной группы и попыток оптимального подбора реципиентов трансплантата, полученного от донора с расширенными критериями.

В соответствии с целью исследования была разработана и предложена для внедрения в клиническую практику схема иммуносупрессии в исследуемой группе:

– на 90-й день конверсия с ММФ на эверолимус;
– начальная доза эверолимуса –1,5 мг/сут, целевая концентрация –3–6 нг/мл;
– целевая концентрация циклоспорина: $C_0$ – 30–50 нг/мл (снижение дозы Неорала одномоментно на 50%, в последующем – в соответствии с целевой концентрацией);
– определение концентрации проводилось по следующему алгоритму: в первый месяц – 2 раза в неделю, во 2-й мес. – 1 раз в 2 нед., далее – 1 раз в месяц;

Таблица 1

**Сравнительная характеристика результатов, полученных при назначении разных схем иммуносупрессии реципиентам трансплантатов, полученных от одного субоптимального донора**

| Характеристики | Контрольная группа, n = 17 | Опытная группа, n = 20 | p |
|---|---|---|---|
| Возраст, лет | 46,41 ± 8,13 | 58,3 ± 8,77 | 0,0006 |
| Суточная доза ИКН (начальная), мл | 5,28 ± 0,77 | 4,21 ± 0,71 | 0,001 |
| Доза ИКН (до 90-го дня), мл | 2,38 ± 0,43 | 2,0 ± 0,25 | 0,0029 |
| Доза ИКН (конверсия), мл | 2,38 ± 0,43 | 1,02 ± 0,13 | 0,0001 |
| Доза ИКН (через 12 мес.), мл | 2,01 ± 0,38 | 0,82 ± 0,14 | 0,0001 |
| Концентрация Неорала (12 мес. после конверсии), нг/мл | 134,0 ± 10,9 | 36,4 ± 4,5 | 0,0001 |
| Доза метипреда (после назначения сертикана) | 8,0 ± 0,2 | 2,6 ± 0,94 | 0,0001 |
| Концентрация сертикана (12 мес. после назначения), нг/мл | | 3,94 ± 0,27 | |
| Креатинин (12 мес. после конверсии), мкмоль/л | 215,3 ± 53,38 | 149,8 ± 53,9 | 0,022 |
| Клубочковая фильтрация (12 мес.), мл/мин | 43,55 ± 4,96 | 51,73 ± 5,62 | 0,002 |
| Протеинурия (12 мес. после конверсии), г/л | 0,44 ± 0,47 | 0,53 ± 0,35 | 0,52 |
| Срок первичной госпитализации, дни | 49,41 ± 17,59 | 34,15 ± 9,08 | 0,019 |

– проводилась программа минимизации дозы стероидов у пациентов исследуемой группы (с 8 мг до 4–2 мг/сут).

Клинико-лабораторный мониторинг состояния пациента и функционального состояния трансплантата в течение первых 3–5 нед. после операции осуществлялся в условиях стационара, в последующем, как правило, амбулаторно.

При амбулаторном наблюдении периодичность обследования составляла: в течение первого триместра – не реже 1 раза в 2 нед., во втором триместре – 1 раз в 30 дней, во втором полугодии – 1 раз в 1–2 мес. Клинико-лабораторный мониторинг включал в себя динамическую оценку состояния пациента и функции трансплантата на основе клинических наблюдений, лабораторных данных, а также оценку адекватности иммуносупрессии. В ближайшем

послеоперационном периоде проводили систематическое определение следующих показателей: общий анализ крови, биохимические показатели крови (мочевина плазмы крови, креатинин плазмы крови, электролиты плазмы крови, билирубин сыворотки крови, АЛТ, АСТ сыворотки крови), определение концентрации циклоспорина и эверолимуса в цельной крови, общий анализ мочи, посевы мочи, исследование на вирус ЦМВ (ДНК ЦМВ-метод полимеразной цепной реакции; IgM, IgG), УЗИ трансплантата.

Особое внимание в диагностике состояний почечного трансплантата уделялось методу пункционной биопсии (ПБ). Биопсия выполнялась в соответствии с протоколом исследования – на 7-е сут, через 3 мес. и через год после трансплантации. По показаниям биопсия выполнялась внепланово. Данные ПБ в основном определяли тактику и коррекцию иммуносупрессии. Целью выполнения биопсии являлись попытки мониторировать развитие признаков хронической трансплантационной нефропатии. Результаты пункционной биопсии позволяли определить причину ранней дисфункции почечного трансплантата, выявлять наличие иммунологического конфликта и определить нефротоксичность циклоспорина.

Общая схема дизайна исследования приведена на рис. 1.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Основные данные о полученных результатах и их сравнении приведены в табл. 1. Применение разработанных схем позволило осуществить снижение начальной дозы в исследуемой группе. Так, стартовая доза циклоспорина в группе сравнения составила – 5,2 ± 0,77 мг/сут, а в исследуемой группе – в среднем 4,21 ± 0,71 мг/сут (p = 0,001). Разница в начальной дозировке определялась опытом трансплантационных центров. В нашем цен-

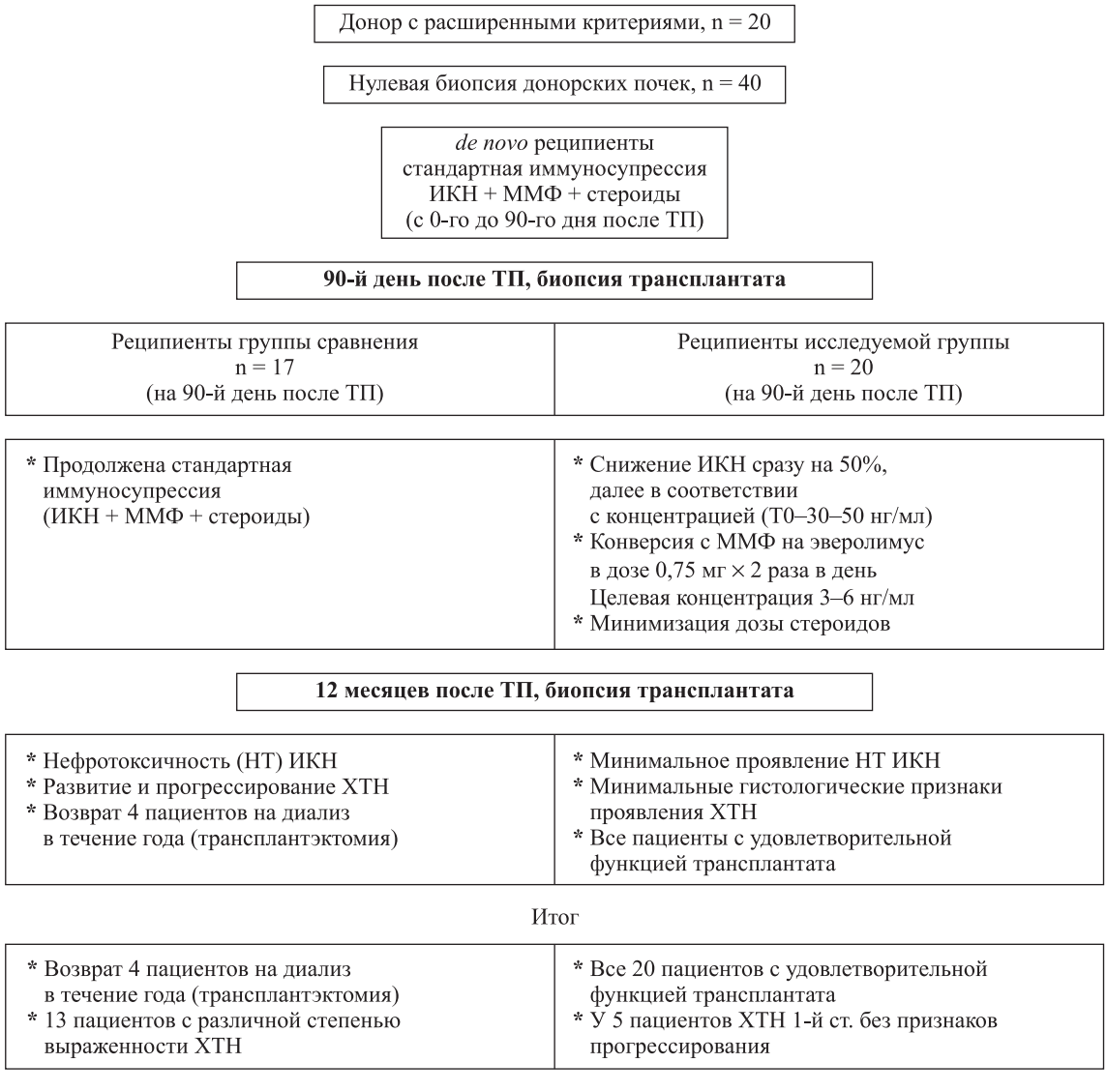


Рис. 1. Общая схема дизайна и первичных результатов исследования

тре было принято назначать более низкие стартовые дозы «Сандиммуна Неорала», если изначально известно, что трансплантат был получен от субоптимального донора.

На 90-й день после ТП дозировка циклоспорина в группе сравнения составила – 5,2 ± 0,77 мг/сут, а в исследуемой – 4,21 ± 0,71 мг/сут (p = 0,001). К 90-му дню дозировка циклоспорина в группе сравнения составляла 2,38 ± 0,43мг/сут, в исследуемой 2,0 ± 0,25 мг/сут (p = 0,0029). На 90-е сутки в в группе сравнения доза циклоспорина была снижена в 2 раза и составила 1,02 ± 0,13 мг/сут. Одновременно отменялся препарат ММФ и назначался ингибитор пролиферативного сигнала (в исследовании – эверолимус) в дозе 1,5 мг/сут. Начиналось постепенное снижение дозировки стероидов. Через 12 мес. после ТП всем реципиентам из групп выполнена пункционная биопсия. Концентрация циклоспорина ($T_0$) в группе сравнения через 12 мес. в среднем составила – 134,0 ± 10,9 нг/мл, в исследуемой – в 3 раза ниже ($T_0$ = 36,4 ± 4,5 нг/мл, (p = 0,0001).

Концентрация эверолимуса в группе сравнения составляла через 12 мес. 3,94 ± 0,27 нг/мл. Доза стероидов (метипред) в исследуемой группе через год после ТП была снижена в 3 раза и составила 2,6 ± 0,94 мг/сут, в то время как в группе сравнения доза их была значительно выше – 8,0 ± 0,2 мг/сут, (p = 0,0001).

Показатель креатинина сыворотки крови через 12 мес. после ТП в группе сравнения составил 215,3 ± 53,38 мкмоль/л, в исследуемой группе достоверно значительно ниже – 149 ± 53,9 мкмоль/л; p = 0,022. Показатели клубочковой фильтрации в группе сравнения через год после пересадки составили 43,55 ± 4,96 мл/мин, а во 2-й – 51,73 ± 5,62 (p = 0,002).

Следует особо отметить, что в группе сравнения на фоне применения обычной иммуносупрессии произошла стойкая утрата функции 4 трансплантатов в силу развития хронической трансплантационной нефропатии, подтвержденной данными контрольных биопсий, повлекшая возврат пациентов на диализ. В то же время у реципиентов из исследуемой группы функция контралатеральных трансплантатов от тех же самых доноров была сохранена.

При изучении и сравнении результатов пункционных биопсий, выполненных в сравниваемых группах через год после трансплантации почки, было выявлено, что в группе сравнения в 2,5 раза чаще выявлялись морфологические признаки прогрессирования хронической трансплантационной нефропатии (ХТН), такие как интерстициальный фиброз, тубулярная атрофия и гломерулосклероз. Частой находкой в биоптатах почек реципиентов из группы сравнения были морфологические признаки нефротоксичности. Эти данные соответствовали различиям в показателях креатинина и годичной выживаемости трансплантатов в сравниваемых группах.

Таким образом, при сравнении основных показателей, характеризующих функцию трансплантатов, было выявлено значительное преимущество назначения разработанных схем иммуносупрессии с включением эверолимуса при трансплантации почек, полученных от доноров с расширенными критериями.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Традиционная роль трансплантационного нефролога в отечественной практике, как правило, довольно пассивна и сводится к попыткам улучшить результаты пересадок, выполненных хирургами, на таких этапах послеоперационного периода, когда развившаяся хроническая дисфункция трансплантата не оставляет свободы фармакологического маневра. В ходе исследования изменилось наше представление о роли трансплантационного нефролога за счет расширения круга его профессиональных обязанностей – актуальным является его участие в программе трансплантации на донорском этапе.

Введение в практику работы нефролога отделения трансплантации алгоритма морфологической оценки качества трансплантата до выполнения пересадки позволяет осуществить: а) выбор оптимального реципиента почки; б) снижение начальных доз ингибиторов кальциневрина; в) подбор индивидуальной эффективной схемы иммуносупрессии при использовании трансплантатов, полученных от доноров с расширенными критериями.

Только в этом случае, с учетом данных морфологии и клинических характеристик трансплантата, оправдан выбор и раннее применение новых режимов иммуносупрессии.

Применение эверолимуса является показанным и оправданным при трансплантации почек от доноров с расширенными критериями. Так, в исследуемой группе это позволило более чем в 2 раза снизить дозировку ИКН без выраженного риска криза отторжения трансплантата. При этом частота и выраженность развития хронической дисфункции трансплантатов были существенно ниже в исследуемой группе.

Таким образом, применение эверолимуса после трансплантации почки обладает высоким потенциалом иммуносупрессии при раннем назначении. Эверолимус является препаратом оптимального выбора для иммуносупрессии у реципиентов старшей возрастной группы, обеспечивающим снижение темпов развития хронической нефропатии.

Возможно, применение схемы супрессии с ранним назначением эверолимуса и минимизацией ингибиторов кальциневрина позволит в некоторой степени решать задачу предупреждения развития ХТН в отдаленном периоде после трансплантации и тем самым увеличить период выживаемости почечного трансплантата.

Ограниченное число наблюдений не позволяет смело прогнозировать отдаленные результаты, но первый опыт применения Эверолимуса у реципиентов субоптимальных трансплантатов для предотвращения развития стойкой дисфункции обнадеживает и требует дальнейшего изучения.

## 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. *Нефрология*: национальное руководство / Под ред. Н.А. Мухина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 720 с.
3. *Очерки* клинической трансплантологии / Под ред. С.В. Готье. М.: Триада, 2009. 360 с.
4. *Прокопенко Е.И.* Применение эверолимуса у *de novo* реципиентов почечного трансплантата / Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2010. № 2. С. 74–82.
5. *Багненко С.Ф. и др.* Трансплантация почек от возрастных доноров. Актуальность, первый опыт и перспективы / Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2009. № 1. С. 11–22.
6. *Столяревич Е.С.* Хроническая дисфункция трансплантированной почки: морфологическая картина, особенности течения, подходы к профилактике и лечению: Автореферат дис. … докт. мед. наук. М., 2010.
7. *Столяревич Е.С., Томилина Н.А.* Поздняя дисфункция трансплантированной почки: причины, морфологическая характеристика, подходы к лечению и профилактике / Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2009. № 3. С. 114–122.
8. *Томилина Н.А.* Факторы риска позднего прекращения функции трансплантата / Н.А. Томилина, И.Г. Ким // Нефрология и диализ. 2000. Т. 2. № 4. С. 260–273.
9. *Мойсюк Я.Г. и др.* Применение эверолимуса при трансплантации почек от доноров с расширенными критериями / Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2009. № 4. С. 103–110.
10. *Факторы* риска поздней дисфункции трансплантированной почки / Н.А. Томилина [и др.] // Нефрология и диализ. 2003. Т. 5. № 1. Приложение 1. С. 70–75.
11. *Arns W., Citterio F., Campistol J.M.* «Old-for-old» – new strategies for renal transplantation // Neprol Dial Transplant. 2007. Vol. 22. P. 336–341.
12. *Bradley B.A.* Rejection and recipient age. Transpl Immunol. 2002. Vol. 10. P. 125–130.
13. *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 // American J. of Transplantation. 2005. Vol. 5. P. 2745–2753.
14. *Cecka J.M.* The OPTN\UNOS renal transplant registry // Cecka J.M., Terasaki P.I. (eds.) Clinical Trasplant 2003. Los Angeles: UCLA Tissue Typing Laboratory. 2003.
15. *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.
16. *Cornella C., Brustia M., Lazzarich E.* Quality of life in renal transplant patients over 60 years of age // Transplantation Proceedings. 2008. Vol. 40. P. 1865–1866.
17. *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.
18. *Delmonico F.L., Wynn J.J.* Managing the enlarging waiting list // Am. J. Transplant. 2002. Vol. 2. P. 889–890.
19. *Fellstrom B.* Cyclosporine nephrotoxicity. Transplantation Proceedings. 2004. Vol. 36. P. 220s–223s.
20. *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.
21. *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 // Transplantation Proceedings. 2008. Vol. 40. P. 2211–2213.
22. *Luke P.P.W., Nguan C.Y., Horovitz D.* Immunosupression without calcineurin inhibition: optimization of renal function in expanded criteria donor renal transplantation // Clin Transplant. 2008. Vol. 10. P. 1–7.
23. *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.
24. *Martins P.N.A., Pratschke J., Pascher A. et al.* Age and immune response in organ transplantation // Transplantation. 2005. Vol. 79. P. 127–132.
25. *Matas A.J., Lawson W., McHugh L. et al.* Employment patterns after successful kidney transplantation // Transplantation. 1996. Vol. 61. P. 729–733.
26. *Meier-Kriesche H., Schold J.D., Gaston R.S. et al.* Kidneys from deceased donors: maximizing the value of a scarce resource // American J. Of Transplantation. 2005. Vol. 5. P. 1725–1730.
27. *Meier-Kriesche H.U., Ojo A., Hanson J. et al.* Exponentially increased risk of infectious death in older transplant recipients. Kidney Int. 2001. Vol. 59. P. 1539.
28. *Moro J., Almenar L., Martinez-Dolz L.* mTOR inhibitors: Do they help preserve renal function? // Transplantation Proceedings. 2007. Vol. 39. P. 2135–2137.
29. *Nicholson M.J.* Renal transplantation from non-heart-beating donors: Opportunities and Challenges // Transplantation Reviews. 2000. Vol. 14. № 1. P. 1–17.
30. *Ojo A.O.* Survival in recipients of marginal cadaveric donor kidneys compared with other recipients and wait

listed transplant candidates / A.O. Ojo, J.A. Hanson, U. Meier-Krieshe // J. Am. Soc. Nephrol. 2001. № 12. P. 589–597.
31. *OPTN* Policy 5.3, 2003 http://optn.transplant.hrsa.gov.
32. *Ost L., Groth C.G., Lindholm B. et al.* Cadaveric renal transplantation in patients of 60 years and above. Transplantation. 1980. Vol. 30. P. 339.
33. *Pascual J., Ioannis N.B., Campistolc J.M. et al.* Everolimus (Certican) in renal transplantation: a review of clinical trial data, current usage and future directions // Transplantation Reviews. 2006. Vol. 20. P. 1–12.
34. *Ponticelli C.* Can mTOR inhibitors reduce the risk of late kidney allograft failure? Transplant International. 2008. Vol. 21. P. 2–10.
35. *Port F.* Expanded criteria donors for kidney transplantation // Am. J. Transpl. 2003. Vol. 3. № l4. P. 114–125.
36. *Racusen L.C., Solez K., Colvin R.B. et al.* The Banff-97 working classification of renal allograft pathology // Kidney Int. 1999. Vol. 55. P. 713–723.
37. *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 // Transplantation. 2005. Vol. 79. № 9. P. 1257–1261.
38. *Wavamunno M.D., Chapman J.R.* Individualization of immunosupression: concepts and rationale. Current Opinion in Organ Transplantation. 2008. Vol. 13. P. 604–608.
39. *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.