

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

REVIEWS AND LECTURES

© В.А. Федулкина, А.В. Ватазин, А. В. Кильдюшевский, А.Б. Зулкарнаев, Д.В. Губина, 2022
УДК [616.61-089.843-08 : 615.214.32]-053.9.019.941

doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-2-25-33

РАЦИОНАЛЬНАЯ ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ ДЛЯ РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

*Вероника Андреевна Федулкина¹✉, Андрей Владимирович Ватазин²,
Александр Вадимович Кильдюшевский³, Алексей Батыргараевич Зулкарнаев⁴,
Дарья Владимировна Губина⁵*

Хирургическое отделение трансплантации почки, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

¹v.fedulkina@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0003-1773-9971>

²vatazin@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0001-8497-0693>

³kildushev@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0002-7079-8383>

⁴7059899@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0001-5405-7887>

⁵penzevad@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0002-3015-1382>

РЕФЕРАТ

Основным принципом иммуносупрессивной терапии на взгляд многих авторов постепенно становится необходимость учитывать все преимущества и недостатки назначаемых препаратов у каждого конкретного пациента. Индивидуализация пожизненной иммуносупрессии выступает в качестве основного фактора выживаемости трансплантата в отдаленном периоде и, соответственно, жизни реципиента. В данном обзоре проанализирована литература, посвященная изменению фармакокинетики и фармакодинамики иммуносупрессивных препаратов у пожилых пациентов и оценены перспективы для коррекции иммуносупрессивной терапии при трансплантации почки пожилым пациентам.

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

Источник финансирования. Работа выполнена при поддержке гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых № МК-63.2020.7

Для цитирования: Федулкина В.А., Ватазин А.В., Кильдюшевский А.В., Зулкарнаев А.Б., Губина Д.В. Рациональная поддерживающая иммуносупрессивная терапия для реципиентов почечного трансплантата пожилого возраста. Обзор литературы. *Нефрология* 2022;26(2):25-33. doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-2-25-33

RATIONAL MAINTENANCE IMMUNOSUPPRESSION FOR ELDERLY RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS. THE LITERATURE REVIEW

*Veronika A. Fedulкина¹✉, Andrey V. Vatazin, Alexandr V. Kildyushevskiy,
Alexey B. Zulkarnayev, Darya V. Gubina*

Surgical Division of kidney transplantation in Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia

v.fedulkina@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0003-1773-9971>

vatazin@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0001-8497-0693>

kildushev@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0002-7079-8383>

7059899@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0001-5405-7887>

penzevad@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0002-3015-1382>

ABSTRACT

The main principle of immunosuppressive therapy, in the opinion of many authors, is gradually becoming the need to take into account all the advantages and disadvantages of the prescribed drugs in each particular patient. Individualization of lifelong immunosuppression acts as the main factor in long-term graft survival and, accordingly, in the life of the recipient. This review analyzes the literature on changes in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of immunosuppressive drugs in elderly patients, and assesses the prospects for the correction of immunosuppressive therapy in kidney transplantation in elderly patients.

Keywords: kidney transplantation, aging, immunosenescence, immunosuppressive therapy

Source of financing. The work was carried out according to the grant of the President of the Russian Federation for state support of young Russian scientists No. MK-63.2020.7

For citation: Fedulkina V.A., Vatazin A.V., Kildyushevskiy A.V., Zulkarnayev A.B., Gubina D.V. Rational maintenance immunosuppression for elderly renal transplant recipients. The literature review. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2022;26(2):25-33 (In Russ.). doi: 10.24884/1561-6274-2022-26-2-25-33

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время трансплантация почки является лучшим вариантом лечения хронической почечной недостаточности для большинства пациентов. Это связано с лучшим качеством жизни и снижением смертности по сравнению с пребыванием на диализе. Улучшение результатов трансплантации почки, наблюдаемое в последние десятилетия, связано с более эффективными стратегиями иммуносупрессии [1].

Несмотря на то, что краткосрочные результаты у пожилых реципиентов трансплантата схожи с более молодыми [2, 3], даже при повторной трансплантации [4], пожилой возраст донора или реципиента, безусловно, связан с худшими долгосрочными результатами. Тремя основными причинами смерти пожилых реципиентов почечного трансплантата являются сердечно-сосудистые заболевания, инфекции и злокачественные новообразования. Одно исследование показало, что реципиенты почечного трансплантата в возрасте старше 65 лет в семь раз чаще умирают с работающим трансплантатом по сравнению с молодыми людьми [5, 6]. В данной популяции кумулируются риски осложнений из-за сопутствующих заболеваний, побочных эффектов иммуносупрессивной терапии и возрастных изменений иммунитета, а также из-за преимущественного выбора трансплантатов от пожилых доноров для данной категории реципиентов [7].

Наиболее часто назначаемый поддерживающий иммуносупрессивный протокол для реципиентов трансплантата почки – тройная терапия с ингибитором кальциневрина (CNI), антиметаболитом и кортикостероидом. Эта комбинация назначается одновременно, при этом каждый препарат нацелен на разные звенья ответа иммунной системы, подобную терапию применяют после выписки из стационара у 59,42%. Такролимус в настоящее время является более часто назначаемым ингибитором кальциневрина и составляет основу 90% как начального, так и поддерживающего иммуносупрессивного режима. Циклоспорин используют у 35,68% больных в сочетании с одним из препаратов микофеноловой кислоты (MPA) и кортикостероидами, и только у 4,9% больных удается отказаться от применения ингибиторов кальциневрина [8].

У всех иммуносупрессантов наблюдаются побочные эффекты или нежелательные явления. При этом препараты из разных групп могут иметь общие побочные эффекты, которые могут проявиться с большей вероятностью при их комбинировании. Некоторые иммуносупрессанты, включая такролимус и циклоспорин, имеют узкий терапевтический индекс, связанный с генетическим полиморфизмом ферментов цитохрома P450 (CYP450) и транспортного белка Р-гликопротеина, возрастом, клиническим статусом (время после трансплантации, функция печени, функция кишечника) и одновременным применением нескольких лекарственных средств [9, 10].

В настоящее время доза такролимуса или циклоспорина корректируется в соответствии с концентрацией препарата в плазме крови, а антиметаболиты и кортикостероиды назначаются по фиксированному режиму дозирования в большинстве центров трансплантации. Считается, что интуитивно врачи могут снизить дозы иммунодепрессантов у пожилых пациентов из-за их сниженной иммунокомпетентности и повышенной восприимчивости к побочным эффектам и инфекциям, однако, в литературе еще предстоит подтвердить, насколько широко распространена эта практика и как вносятся терапевтические коррективы.

Основным принципом иммуносупрессивной терапии на взгляд многих авторов постепенно становится необходимость учитывать все преимущества и недостатки назначаемых препаратов у каждого конкретного пациента. Индивидуализация пожизненной иммуносупрессии выступает в качестве основного фактора выживаемости трансплантата в отдаленном периоде и, соответственно, жизни реципиента [8]. В данном обзоре проанализирована литература и оценена важность процессов старения для коррекции иммуносупрессивной терапии при трансплантации почки пожилым пациентам, в первую очередь – изменение фармакокинетики и фармакодинамики иммуносупрессивных препаратов у пожилых пациентов.

Поддерживающая иммуносупрессивная терапия

Ингибиторы кальциневрина

Ингибиторы кальциневрина, циклоспорин и такролимус блокируют ферментативную ак-

тивность кальциневрина. Кальциневрин фосфорилирует ядерные факторы активированных Т-лимфоцитов (Т-клеток), что приводит к выработке интерлейкина-2, увеличивает пролиферацию и активность Т-клеток, которые необходимы для усиления иммунного ответа. Блокирование кальциневрина предотвращает транскрипцию интерлейкина-2 и вовлечение Т-клеточного рецептора в иммунный ответ [11].

Известно, что активность кальциневрина снижается с возрастом, а блокировка пути кальциневрина влияет на неиммунные клетки, включая нейроны, скелетные и сердечные миоциты. Усиление экспрессии трансформирующего фактора роста- β и развитие интерстициального фиброза, как полагается, вносят вклад в нефротоксичность, наблюдаемую при клиническом использовании CNI [12]. Например, F. Krenzien et al. сообщают о возрастном влиянии такролимуса на метаболизм Ca^{2+} и пути кальциневрина, что приводит к более сильному ингибированию продукции IL-2 с усилением антипролиферативной способности старых CD4+ Т-клеток [13]. Таким образом, пожилые реципиенты более восприимчивы к побочным эффектам CNI, следовательно, назначение концентраций, эквивалентных молодым реципиентам, может увеличить риск их токсичности. Но в настоящее время конкретные протоколы относительно наилучшего выбора и дозы CNI для пожилых реципиентов не утверждены [14–16].

Еще один фактор, который следует учитывать, это преимущественное распределение почек от пожилых доноров пожилым реципиентам. Такие трансплантаты более чувствительны к нефротоксическим эффектам CNI, следовательно, иммуносупрессивный режим без CNI или со сниженным дозированием может быть полезным для этих пациентов [3, 6].

Также известно, что снижение уровня CYP450 в печени с возрастом приводит к усиленному метаболизму такролимуса при первом прохождении. Некоторые авторы считают возрастные изменения метаболизма основанием для изучения потенциала новых иммуносупрессивных подходов, рассматривая в качестве поддерживающей терапии сниженные дозы такролимуса или иммуносупрессию без CNI [2, 6, 12, 17, 18].

Антиметаболиты

Антиметаболиты (микофенолат и азатиоприн) являются критически важными компонентами поддерживающей иммуносупрессивной терапии. Превращаясь в организме в микофеноловую кислоту (МРА), препарат обратимо ингибирует фер-

мент инозин-5'-монофосфатдегидрогеназу, тормозя синтез гуаниновых нуклеотидов, которые имеют решающее значение для пролиферации и функции Т- и В-лимфоцитов [19–21].

Микофенолат обычно назначают в фиксированной дозе независимо от возраста. Побочные эффекты чаще всего связаны с желудочно-кишечным трактом – микофенолат часто вызывает диарею (30% пациентов), тошноту, вздутие живота, диспепсию и рвоту (20% пациентов). Более серьезные побочные эффекты включают лейкопению, анемию и тромбоцитопению. МРА демонстрирует нелинейную фармакокинетику со сложной и большой фармакокинетической вариабельностью, частично связанной с уровнями сывороточного альбумина пациента, функцией почек, возрастом и лекарственными взаимодействиями [21, 22].

При высоком проценте обратимого связывания микофеноловой кислоты с сывороточным альбумином возрастные изменения концентрации альбумина приобретают все большее значение, поскольку фармакологически активен только несвязанный МРА. Низкий уровень альбумина и нарушение функции почек напрямую связаны с повышенным клиренсом общего МРА, в свою очередь во время старения уровни альбумина снижаются, что связано с нарушением функции печени, поэтому клиренс МРА снижается из-за меньшей доли свободного несвязанного МРА [23]. В свою очередь сниженный клиренс ведет к усиленному накоплению препарата в крови, высокой пиковой концентрации, усилению побочных эффектов без влияния на риск острого отторжения трансплантата [24].

Кортикостероиды

Преднизолон обычно включают в начальные схемы иммуносупрессии в высоких дозах с целью снизить риск острого отторжения с уменьшением доз в течение первых месяцев после трансплантации [25]. Преднизолон истощает циркулирующие Т-клетки за счет ингибирования передачи сигналов и выработки интерлейкина-2. Кроме того, он ингибирует транскрипцию воспалительного цитокина интерлейкина-1, вызывая вторичный противовоспалительный эффект. Побочные эффекты, связанные с длительным использованием стероидов, могут включать косметические изменения, задержку роста, остеопороз, нарушение заживления ран, непереносимость глюкозы и гиперлипидемию [26].

Клиренс преднизолона и метилпреднизолона снижается у пожилых людей, что связано с усиленным подавлением надпочечников, зависимым от дозы нелинейным связыванием с белками плаз-

мы. При применении более высоких доз способность связывать белок преднизолона снижается с 95% до 60%. Нарушение функции печени у пожилых пациентов связано с изменениями уровня белка в плазме, что влияет на связывание глюкокортикоидов с белками плазмы [5]. Тем не менее, клинические испытания у пожилых людей на данную тему отсутствуют.

Изменения фармакокинетики и фармакодинамики

У пожилых реципиентов почечного трансплантата значительные изменения как фармакокинетики, так и фармакодинамики иммуносупрессивных препаратов, могут привести к различным результатам трансплантации [3, 27]. Фармакокинетика иммунодепрессантов у пожилых людей может изменяться из-за уменьшения опорожнения желудка и внутреннего кровотока в дополнение к изменениям изоферментов цитохрома, Р-гликопротеина и связывания с белками. Снижение кровотока в печени и почечный клиренс являются возрастными факторами, которые могут усиливать органоспецифичную токсичность, а многочисленные сопутствующие заболевания и лекарственные взаимодействия у пожилых людей дополнительно усиливают побочные эффекты [28].

На концентрацию лекарственного средства в плазме/цельной крови влияют абсорбция, распределение, метаболизм и выведение препарата. Большинство иммунодепрессантов назначаются перорально, и изменения всасывания в желудочно-кишечном тракте являются первым фактором, который может изменить концентрацию препарата в крови [20]. Всасывание препарата может оказаться сниженным за счет уменьшения моторики желудочно-кишечного тракта, снижения внутреннего кровотока и секреции кислоты желудочного сока, а также из-за уменьшения площади поверхности кишечника [29]. Распределение в организме лекарственного средства во многом зависит от его липофильного или гидрофильного характера. С возрастом пропорции состава тела постепенно меняются со снижением мышечной массы и увеличением жировых отложений [30]. Хотя некоторые исследования показывают, что из-за данного изменения увеличивается объем распределения (V_d) липофильных препаратов, R. Jain et al. обнаружили, что V_d , скорректированный с учетом общей массы тела, у пациентов с ожирением нельзя предсказать, основываясь только на липофильности. V_d циклоспорина, например, снижается у пациентов с ожирением, что противоречит его липофильному характеру. Было высказано пред-

положение, что это произошло из-за связывания с липопротеином или дополнительного тканевого распределения [46]. Увеличение жировых отложений также было связано с длительным периодом полувыведения такролимуса и циклоспорина у пациентов со средним возрастом 44 года [32].

E. David-Neto et al. в своем исследовании пришли к выводу, что более низкая доза такролимуса у пожилых пациентов все же может быть эффективной и, возможно, более безопасной, чем стандартная [33]. Похожие результаты получены в исследовании P.A. Jacobson et al. Они обнаружили, что у пожилых реципиентов нормализованная по дозе концентрация такролимуса была выше, чем у молодых людей. Несмотря на получение более низких доз циклоспорина и такролимуса, пожилые пациенты часто имели более высокие концентрации CNI перед приемом препарата по сравнению с более молодыми реципиентами [34]. Эти данные показывают необходимость корректировки начальных доз такролимуса и циклоспорина у пожилых людей после трансплантации почки во избежание передозировки и различных осложнений.

Однако эти изменения фармакокинетики такролимуса не характерны для всех иммунодепрессантов. К примеру, J.T. Tang et al. недавно продемонстрировали, что на фармакокинетику МРА не влияют физиологические изменения у пожилых людей [19].

Данные мировых исследований в этой области разнятся. Можно выделить шесть наиболее значимых исследований, которые были специально разработаны для изучения фармакокинетики иммунодепрессантов у пожилых реципиентов почечного трансплантата. Результаты этих исследований обобщены в таблице.

В проспективном пилотном исследовании, проведенном в 2008 г. P. Falck et al. изучали фармакокинетику циклоспорина у 11 пожилых и 14 молодых людей. Показано, что концентрация циклоспорина у пациентов пожилого возраста (> 65 лет) с более низкими скорректированными дозами ($4,3 \pm 0,8$ против $6,1 \pm 2,1$ мг/кг/день; $p = 0,025$) достигала таких же целевых уровней через 2 ч после приема препарата, что и у молодых, вероятно, по причине сниженного клиренса. Кроме того, была измерена внутриклеточная концентрация циклоспорина в Т-лимфоцитах, и было обнаружено, что у пожилых людей она была более высокая, несмотря на аналогичные концентрации в цельной крови. Авторы предположили, что у пожилых пациентов значительно большая часть циклоспорина в крови может располагать-

Таблица / Table

**Исследования фармакокинетических параметров иммунодепрессантов
у пожилых пациентов с трансплантацией почки**
**Studies of pharmacokinetic parameters of immunosuppressants in elderly patients
with kidney transplantation**

Автор, год, страна исследования	Исследуемый препарат	Размер выборки	Возраст основной группы	Результаты / выводы
Falck P. et al., 2008, Норвегия	Циклоспорин	n=14 (18–64 г.) n=11 (>65 года)	Средний возраст: 73±3	Более низкий клиренс, высокая внутриклеточная концентрация в Т-лимфоцитах, требуются минимальные дозы для достижения целевых показателей концентрации в крови
Jacobson PA et al., 2012, США	Такролимус	n=348 (18–34 года) n=1831 (35–64 года) n=374 (65–84 года)	Медиана: 68.5	Пожилые имели более высокие значения концентрации в крови и получали меньшую дозу (на 1–2 мг)
David-Neto E. et al., 2017, Бразилия	Такролимус	n=31 (<60 лет) n=44 (>60 лет)	Средний возраст: 65±3	Пожилым требуется более низкая доза
Miura M. et al., 2009, Япония	Такролимус, МРА и преднизолон	n=41 (20–39 лет) n=57 (40–59 лет) n=12 (60–64 года)	Средний возраст 63±3	Возраст не оказал влияния на дозу Такролимуса с поправкой на концентрацию, МРА и преднизолон также
Wang CX et al., 2007, Китай	МРА	n=24 (18–55 лет) n=24 (>60 лет)	Средний возраст 66±4	Ниже 12-часовая элиминация, не имеет значения доза и пиковая концентрация
Tang JT et al., 2016, Нидерланды	МРА	n=54 (19–58 лет) n=26 (60–76 лет)	Средний возраст 66±5	Возраст не оказал значительного влияния на концентрацию
Sobiak J. et al., 2021, Польша	МРА	n=7 (>60 лет) n=10 (<60 лет)	Средний возраст 65±2	Концентрации выше (в 1,2–1,5 раза) у пожилых, клиренс одинаковый в обеих группах, тогда как объем распределения – выше в 1,6 раза у пациентов в возрасте > 60 лет

ся в месте действия (внутри Т-лимфоцитов), указывая на то, что в исследуемой популяции может быть безопасно стремиться к еще более низкому целевому уровню препарата в крови [17].

В 2012 году ретроспективное многоцентровое исследование P.A. Jacobson et al. данных 374 пожилых реципиентов почечного трансплантата в течение первых 6 мес после трансплантации показало, что пожилые пациенты (в среднем 68,5 лет) имели более высокие нормированные по дозе C₀ концентрации такролимуса, чем молодые взрослые. Исследование было ретроспективным, но в нем участвовало большое количество пациентов (всего 1809 пациентов во всех возрастных группах) [34].

В проспективном исследовании E. David-Neto et al. 2017 года с участием 44 пожилых пациентов (средний возраст – 65 лет) и 31 молодого взрослого пожилые реципиенты достигли более высокой целевой концентрации и более низкого расчетного общего времени выведения такролимуса из организма при более низкой нормированной дозе такролимуса. Авторы связывают такие результаты с более низким клиренсом такролимуса у пожилых пациентов [33].

Проспективное исследование M. Miura et al. в 2009 году было первым, в котором исследовали несколько иммунодепрессантов у пожилых пациентов. Авторы пришли к выводу, что возраст не влияет на скорректированные по дозе и массе фар-

макокинетические параметры такролимуса, преднизолона и микофенолата. Однако только 12 из 110 обследованных пациентов были пожилыми, т.е. в возрасте от 60 до 64 лет. Исследование было проведено в один момент времени, через четыре недели после трансплантации, следовательно, вариабельность между пациентами и изменения во времени после трансплантации не учитывались [35].

В свою очередь C.X. Wang et al. в 2007 году были первыми, кто исследовал влияние старения на фармакокинетику микофенолатмофетила. Площадь под кривой была значительно меньше у пожилых пациентов, несмотря на назначение равнозначных доз МРА, однако, не было значительных различий в пиковой концентрации препарата между группами пациентов пожилого и молодого возраста. Эти данные могут свидетельствовать о том, что у пожилых пациентов клиренс микофенолата выше, что противоречит нашему общему пониманию влияния старения на фармакокинетику лекарств. Авторы же предполагают, что у пожилых пациентов процессы абсорбции лекарств более сложные. В целом, размер выборки был относительно небольшим: обследовано 24 пожилых и 24 молодых пациента. Средний возраст пожилых пациентов составлял 66 лет. Поскольку каждый пациент был включен в исследование через 10–12 нед после трансплантации, вариабельность результатов не могла быть учтена, что также может объяснить неоднозначные результаты [36].

В недавнем исследовании J.T. Tang et al. в 2016 г. также сравнивали влияние старения на фармакокинетику микофенолата у молодых (54 пациента) и пожилых реципиентов почечного трансплантата (26 пациентов). У пациентов были взяты образцы крови в течение первых шести месяцев после трансплантации, причем всем пациентам давали одинаковую дозу микофенолатмофетила. Исследователи пришли к выводу, что старение существенно не влияет на воздействие микофенолатов, что отличается от результатов C.X. Wang et al. и M. Miura et al. Авторы предположили, что такие результаты могли быть связаны с тем, что фармакокинетика микофенолата исследовалась как в ранние, так и в более поздние сроки после трансплантации. Средний возраст пожилых реципиентов составил 66 ± 5 лет [19].

В 2021 году J. Sobiak et al. при исследовании фармакокинетических параметров МРА у 7 молодых и 10 пожилых (средний возраст – 65 ± 2 года) реципиентов почечного трансплантата также отметили более высокую их вариабельность, более высокие значения фармакокинетики у пациентов с более низкой скоростью клубочковой фильтрации, а также меньшую долю пациентов, достигающих целевых значений МРА в крови, и пришли к выводу, что все это указывает на необходимость терапевтического мониторинга уровня препарата в крови у реципиентов почечного трансплантата в возрасте > 60 лет [27].

В целом, все перечисленные исследования показывают, что дозы циклоспорина и такролимуса, необходимые для достижения оптимальной иммуносупрессии у пожилых пациентов, возможно, должны быть ниже, чем дозы у более молодых взрослых, в то время как дозы микофенолатов должны оставаться неизменными. К сожалению, на сегодняшний день недостаточно исследований, посвященных влиянию старения на метаболизм МРА и кортикостероидов.

Коррекция иммуносупрессии

Несмотря на очевидность физиологических и метаболических изменений в организме с возрастом, достаточно мало изучена эффективность применения протокола низкого или измененного дозирования иммунодепрессантов на исход трансплантации у пожилых людей.

К примеру, в самом современном исследовании российских ученых Ш.Р. Галеев и соавт. на данную тему проанализировано 296 случаев трансплантации почки с поздним назначением CNi и МРА, но оставлены не изученными разные категории

пациентов, в частности, пожилые [37]. В обзоре Andrea C. Bauer et al. представлены наиболее часто используемые иммуносупрессивные протоколы с поправкой на характеристики пациентов и доноров [1]. Однако в нем снова освещено слишком мало информации об индивидуализации иммуносупрессии у пожилых. Аналогично первым двум исследованиям в работе M.K. Karpe et al., посвященной зависимости снижения дозы или замены CNi на отторжение трансплантата и его выживаемость, проанализированы данные более 16000 реципиентов почечного трансплантата, однако, в большинстве исследований возраст > 60 лет являлся критерием исключения [12].

В 2009 году M. Badowski et al. снизили целевые уровни концентрации иммуносупрессантов для группы пациентов в возрасте старше 60 лет. В этом исследовании 101 испытуемому была назначена начальная схема приема МРА 2 г/день и такролимуса с целевым уровнем концентрации 10–12 нг/мл, а 88 пациентам – 1 г/день и 8–10 нг/мл соответственно. Исследователи обнаружили, что снижение как целевых концентраций такролимуса, так и поддерживающей дозировки микофенолатов, улучшило долгосрочную выживаемость трансплантата без соответствующего увеличения риска острого отторжения [38].

H. Iwamoto et al. обследовали 127 пациентов с трансплантацией почки и наблюдали за ними в течение 3 лет после трансплантации (≥ 60 лет – группа пожилых людей, $n = 24$ и < 59 лет – группа лиц молодого возраста; $n = 103$). Через 1 год после трансплантации средние дозы такролимуса и циклоспорина и их минимальные концентрации существенно не различались. Средняя доза микофенолатмофетила в группе пожилых людей через 1 год после трансплантации была значительно снижена, чем в группе лиц молодого возраста. Частота цитомегаловирусной инфекции и острого отторжения во время наблюдения существенно не различалась между группами, также не было значительных различий в уровне азотемии. В группе пожилых людей выживаемость трансплантата через 1 и 5 лет составила 100 и 95,4% соответственно, а в группе лиц до 60 лет – 98,1 и 92,5% соответственно. В результате авторы пришли к выводу, что протокол со снижением доз МРА у пожилых пациентов можно считать приемлемым [39].

Исследование OPTIMIZE 2021 года утверждает, что снижение воздействия CNi в сочетании с эверолимусом может приводить к улучшению функции трансплантата почки, снижению частоты осложнений и улучшению качества жизни для

реципиентов трансплантата почки в возрасте 65 лет и старше по сравнению со стандартной иммуносупрессией. Анализ включает 374 пожилых реципиента трансплантата почки ≥ 65 лет, причем пациенты разделены на 2 группы в зависимости от возраста донора (моложе или старше 65 лет). Авторы стремятся к C0 концентрации CNI 5–7 нг/мл в течение 0–3 мес, 2–4 нг/мл в течение 3–6 мес и 1,5–4 нг/мл после 6 мес с даты трансплантации. К сожалению, исследование приостановлено ввиду пандемии COVID-19, однако, некоторые из уже опубликованных результатов указывают на снижение риска острого отторжения, особенно если почка получена от более молодого донора или пожилого донора после смерти мозга донора [6].

Что касается включения кортикостероидов в схемы иммуносупрессивной терапии у пожилых людей, существуют некоторые разногласия из-за долгосрочной токсичности. Обзор J. Pascual et al. в 2012 году показал, что отмена стероидов через две недели после трансплантации не была связана с повышенной смертностью или потерей трансплантата при назначении двойной терапии с CNI и микофенолатами [40]. Y. Le Meur et al. также пришел к выводу в 2015 году, что отказ от стероидов или их ранняя отмена могут улучшить исходы у пациентов с низким иммунологическим риском, к которым относятся пожилые люди [7]. Напротив, более поздний обзор использования стероидов у взрослых реципиентов почечного трансплантата, проведенный M.C. Haller et al. в 2016 году, сообщает, что отказ от стероидов или их ранняя отмена увеличивают риск острого отторжения [41]. Однако некоторые авторы всё же считают более раннее снижение кортикостероидов первым очевидным вариантом индивидуализации иммуносупрессии у пожилых пациентов [3].

Дискуссии о безопасности стратегии отмены или снижения доз глюкокортикоидов ведутся до сих пор. У пожилых пациентов баланс между рисками и преимуществами минимизации глюкокортикоидов может отличаться по сравнению с более молодыми пациентами также с учетом их более высокого риска развития диабета, сердечно-сосудистых заболеваний и остеопороза после трансплантации [42, 43]. Существует мало доказательств того, что постепенное снижение дозы или отмена глюкокортикоидов после трансплантации почки у пожилых людей приносит пользу, но долгосрочное выживание можно продлить, если предотвратить сопутствующие заболевания, утверждают исследователи [44].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С течением времени становятся доступными все большее количество индукционных и поддерживающих иммуносупрессивных препаратов для использования в различных комбинациях, что позволяет расширить выбор и персонализировать иммуносупрессивную терапию. Несмотря на ряд достижений, у каждого иммуносупрессора имеются свои положительные и отрицательные стороны, а режим, который ведет к пролонгированному выживанию, но при этом лишен сопутствующих заболеваний, включая инфекции, злокачественные новообразования и токсичность, связанную с лекарствами, до сих пор не выработан [14].

Клинически иммуносупрессия может потребовать не только сниженной, но и возрастной иммуносупрессивной терапии, поскольку некоторые подходы, такие как костимуляторная блокада, могут быть менее эффективными у пожилых людей. Таким образом, с возрастающей клинической значимостью важно интегрировать пожилых реципиентов в клинические испытания, чтобы подтвердить актуальность экспериментальных данных для клинически адаптированной к возрасту иммуносупрессии. Углубление понимания иммунного старения могло бы помочь в разработке новых подходов при трансплантации органов. Очевидно, что существует острая необходимость в проведении клинических испытаний по изучению новых режимов иммуносупрессии в сочетании с исследованиями биомаркеров в этой конкретной популяции [3]. Возможно, биомаркеры потенциально позволят корректировать схемы лечения в соответствии с потребностями отдельного пациента, поскольку могут отражать степень угнетения иммунной системы или раннее повреждение пересаженного органа [45, 76].

Персонализированная медицина – конечная цель многих врачей, в том числе трансплантологов [47]. Индивидуальный подход к медикаментозной терапии позволит оптимизировать затраты на наблюдение и лечение больных после трансплантации почки в отдаленном периоде, а также добиться максимальной медицинской и социальной реабилитации реципиентов [16].

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Bauer AC, Franco RF, Manfro RC. Immunosuppression in Kidney Transplantation: State of the Art and Current Protocols. *Curr Pharm Des* 2020; 26(28):3440–3450. doi: 10.2174/1381612826666200521142448
2. Nian Y, Minami K, Maenesono R, Iske J, Yang J, Azuma H et al. Changes of T-cell Immunity Over a Lifetime. *Transplantation* 2019; 103(11): 2227–2233. doi: 10.1097/TP.0000000000002786

3. Peeters LEJ, Andrews LM, Hesselink DA, de Winter BCM, van Gelder T. Personalized immunosuppression in elderly renal transplant recipients. *Pharmacol Res* 2018;130:303–307. doi: 10.1016/j.phrs.2018.02.031
4. Хубутия МШ, Шмарина НВ, Дмитриев ИВ. 11-летний опыт повторной трансплантации почки у пожилых реципиентов в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского. *Вестник трансплантологии и искусственных органов* 2019;21(2):31–38
- Khubutia MS, Shmarina NV, Dmitriev IV. 11-year experience of kidney retransplantation in elderly recipients in Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs* 2019;21(2):31–38 (In Russ.). doi: 10.15825/1995-1191-2019-2-31-38
5. Cossart AR, Cottrell NW, Campbell SB, Isabel NM, Staats CE. Characterizing the pharmacokinetics and pharmacodynamics of immunosuppressant medicines and patient outcomes in elderly renal transplant patients. *Transl Androl Urol* 2019;8(Suppl 2): S198–S213. doi: 10.21037/tau.2018.10.16
6. de Boer SE, Sanders JSF, Bemelman FJ, Betjes MGH et al. Rationale and design of the OPTIMIZE trial: OPen label multicenter randomized trial comparing standard IMMunosuppression with tacrolimus and mycophenolate mofetil with a low exposure tacrolimus regimen In combination with everolimus in de novo renal transplantation in Elderly patients. *BMC Nephrol* 2021 Jun 2;22(1):208. doi: 10.1186/s12882-021-02409-8
7. Le Meur Y. What immunosuppression should be used for old-to-old recipients? *Transplant Rev (Orlando)* 2015;29(4): 231–236. doi: 10.1016/j.trre.2015.08.004
8. Zulman DM, Sussman JB, Chen X, Cigolle CT, Blaum CS, Hayward RA. Examining the evidence: a systematic review of the inclusion and analysis of older adults in randomized controlled trials. *J Gen Intern Med* 2011;26(7):783–790. doi: 10.1007/s11606-010-1629-x
9. Corsonello A, Pedone C, Incalzi RA. Age-related pharmacokinetic and pharmacodynamic changes and related risk of adverse drug reactions. *Curr Med Chem* 2010;17(6):571–584. doi: 10.2174/092986710790416326. Wooten JM. Pharmacotherapy considerations in elderly adults. *South Med J* 2012;105 (8):437–445. doi: 10.1097/SMJ.0b013e31825fed90
10. Sommerer C, Brunet M, Budde K, Millán O et al. Monitoring of gene expression in tacrolimus-treated de novo renal allograft recipients facilitates individualized immunosuppression: Results of the IMAGEN study. *Br J Clin Pharmacol* 2021 Oct;87(10):3851–3862. doi: 10.1111/bcp.14794
11. Gill J, Sampaio M, Gill JS, Dong J, Kuo HT, Danovitch GM et al. Induction immunosuppressive therapy in the elderly kidney transplant recipient in the United States. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6(5):1168–1178. doi: 10.2215/CJN.07540810
12. Karpe KM, Talaulikar GS, Walters GD. Calcineurin inhibitor withdrawal or tapering for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;7(7):CD006750. doi: 10.1002/14651858.CD006750.pub2
13. Krenzien F, Quante M, Heinbokel T, Seyda M, Minami K, Uehara H et al. Age-Dependent Metabolic and Immunosuppressive Effects of Tacrolimus. *Am J Transplant* 2017;17(5):1242–1254. doi: 10.1111/ajt.14087
14. McDermott JK, Girgis RE. Individualizing immunosuppression in lung transplantation. *Glob Cardiol Sci Pract* 2018;(1):5. doi: 10.21542/gcsp.2018.5
15. Uptodate.com [Internet]. Kidney transplantation in adults: Kidney transplantation and the older adult patient. [updated 2020 Jan; cited 2020 Dec 11]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/kidney-transplantation-in-adults-kidney-transplantation-and-the-older-adult-patient>
16. Суслов ДН. Основные принципы иммуносупрессивной терапии после трансплантации почки. *Трансплантология* 2018; 10(1):42–49
- Suslov DN. The basic principles of immunosuppressive therapy after kidney transplantation. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2018;10(1):42–49 (In Russ.). doi:10.23873/2074-0506-2018-10-1-42-49
17. Falck P, Asberg A, Byberg K, Bremer S, Bergan S, Reu-
bsaet JLE et al. Reduced elimination of cyclosporine A in elderly (>65 years) kidney transplant recipients. *Transplantation* 2008; 86 (10):1379–1383. doi: 10.1097/TP.0b013e31818aa4b6
18. Robertsen I, Asberg A, Ingero AO, Vetthe NT, Bremer S, Bergan S et al. Use of generic tacrolimus in elderly renal transplant recipients: precaution is needed. *Transplantation* 2015;99(3):528–532. doi: 10.1097/TP.0000000000000384
19. Tang JT, de Winter BC, Hesselink DA, Sombogaard F, Wang LL, van Gelder T. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of mycophenolate mofetil in younger and elderly renal transplant recipients. *Br J Clin Pharmacol* 2017;83(4):812–822. doi: 10.1111/bcp.13154
20. Md Dom ZI, Collier JK, Carroll RP et al. Mycophenolic acid concentrations in peripheral blood mononuclear cells are associated with the incidence of rejection in renal transplant recipients. *Br J Clin Pharmacol* 2018 Oct;84(10):2433–2442. doi: 10.1111/bcp.13704
21. Rhu J, Lee KW, Park H, Park JB, Kim SJ, Choi GS. Clinical Implication of Mycophenolic Acid Trough Concentration Monitoring in Kidney Transplant Patients on a Tacrolimus Triple Maintenance Regimen: A Single-Center Experience. *Ann Transplant* 2017 Nov 28;22:707–718. doi: 10.12659/aot.906041
22. Bozina N, Lalic Z, Nad-Skegro S, Boric-Bilusic A, Bozina T, Kastelan Z et al. Steady-state pharmacokinetics of mycophenolic acid in renal transplant patients: exploratory analysis of the effects of cyclosporine, recipients' and donors' ABCC2 gene variants, and their interactions. *Eur J Clin Pharmacol* 2017; 73(9):1129–1140. doi: 10.1007/s00228-017-2285-4
23. Van Hest RM, Mathot RA, Pescovitz MD, Gordon R, Mamelok RD, van Gelder T. Explaining variability in mycophenolic acid exposure to optimize mycophenolate mofetil dosing: a population pharmacokinetic meta-analysis of mycophenolic acid in renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(3):871–880. doi: 10.1681/ASN.2005101070
24. Kulabusaya B, Vadcharavivad S, Avihingsanon Y, van Gelder T, Praditpornsilpa K. Early pharmacokinetics of low dosage mycophenolate exposure in Thai kidney transplant recipients. *Int J Clin Pharm* 2019 Aug;41(4):1047–1055. doi: 10.1007/s11096-019-00848-w
25. Haller MC, Kammer M, Kainz A, Baer HJ, Heinze G, Oberbauer R. Steroid withdrawal after renal transplantation: a retrospective cohort study. *BMC Med* 2017;15(1):8. doi: 10.1186/s12916-016-0772-6
26. Uptodate.com [Internet]. Glucocorticoid effects on the immune system. [updated 2020 Aug; cited 2020 Dec 27]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/glucocorticoid-effects-on-the-immune-system>
27. Soblak J, Glyda M, Malec M, Chrzanowska M. Pharmacokinetics of Mycophenolate Mofetil Metabolites in Older Patients on the Seventh Day After Renal Transplantation. *Transplant Proc* 2021; 53(7):2212–2215. doi: 10.1016/j.transproceed.2021.07.003
28. Heinbokel T, Elkhail A, Liu G, Edtinger K, Tullius SG. Immunosenesence and organ transplantation. *Transplant Rev (Orlando)* 2013;27(3):65–75. doi: 10.1016/j.trre.2013.03.001
29. Gabardi S, Tullius SG, Krenzien F. Understanding alterations in drug handling with aging: a focus on the pharmacokinetics of maintenance immunosuppressants in the elderly. *Curr Opin Organ Transplant* 2015;20(4):424–430. doi: 10.1097/MOT.0000000000000220
30. Shi S, Klotz U. Age-related changes in pharmacokinetics. *Curr Drug Metab* 2011;12(7):601–610. doi: 10.2174/138920011796504527
31. Jain R, Chung SM, Jain L, Khurana M, Lau SWJ, Lee JE et al. Implications of obesity for drug therapy: limitations and challenges. *Clin Pharmacol Ther* 2011;90(1):77–89. doi: 10.1038/clpt.2011.104
32. Hortal L, Fernandez A, Losada A, Lorenzo M, Baamonde E, Plaza C et al. Study of the cyclosporine concentration at 2 hours in stable renal transplant patients and relation to body mass index. *Transplant Proc* 2016; 33 (7–8): 3110–3111. doi: 10.1016/s0041-1345(01)02326-0
33. David-Neto E, Romano P, Triboni AHK, Ramos F, Agena F, Ebner PAR et al. Longitudinal Pharmacokinetics of Tacrolimus in Elderly Compared With Younger Recipients in the First 6 Months After

Renal Transplantation. *Transplantation* 2017; 101(6):1365–1372. doi: 10.1097/TP.0000000000001369

34. Jacobson PA, Schladt D, Oetting WS, Leduc R, Guan W, Matas AJ et al. Lower Calcineurin Inhibitor Doses in Older Compared to Younger Kidney Transplant Recipients Yield Similar Troughs. *Am J Transplant* 2012;12(12):3326–3336. doi: 10.1111/j.1600-6143.2012.04232.x

35. Miura M, Satoh S, Kagaya H, Saito M, Inoue T, Tsuchiya N et al. No impact of age on dose-adjusted pharmacokinetics of tacrolimus, mycophenolic acid and prednisolone 1 month after renal transplantation. *Eur J Clin Pharmacol* 2009;65(10):1047–1053. doi: 10.1007/s00228-009-0721-9

36. Wang CX, Meng FH, Chen LZ, Ren B, Li SX, Fei JG et al. Population pharmacokinetics of mycophenolic acid in senile Chinese kidney transplant recipients. *Transplant Proc* 2007;39(5):1392–1395. doi: 10.1016/j.transproceed.2007.02.082

37. Галеев ШР, Галеев РХ, Хасанова МИ, Готье СВ. Сравнительный анализ протоколов индукции иммуносупрессивной терапии у реципиентов почечных трансплантатов (ретроспективный обзор). *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2020; 22 (2): 44–52

Galeev SR, Galeev RK, Khasanova MI, Gautier SV. Comparative analysis of induction immunosuppressive therapy protocols in renal transplant recipients (retrospective review). *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs* 2020;22(2):44–52 (In Russ.). doi:10.15825/1995-1191-2020-2-44-52

38. Badowski M, Gurk-Turner C, Cangro C, Weir M, Philosophe B, Klassen D et al. The impact of reduced immunosuppression on graft outcomes in elderly renal transplant recipients. *Clin Transplant* 2009; 23(6):930–937. doi: 10.1111/j.1399-0012.2009.01028.x

39. Iwamoto H, Nakamura Y, Konno O, Tomita K, Ueno T, Yokoyama T et al. Immunosuppressive Therapy for Elderly Kidney Transplant Recipients. *Transplant Proc* 2016; 48(3):799–801. doi: 10.1016/j.transproceed.2016.02.039

40. 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;27(2):825–832. doi: 10.1093/ndt/gfr374

41. Haller MC, Royuela A, Nagler EV, Pascual J, Webster AC. Steroid avoidance or withdrawal for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;22(8):CD005632

42. Knight SR, Morris PJ. Steroid avoidance or withdrawal after renal transplantation increases the risk of acute rejection but decreases cardiovascular risk. A meta-analysis. *Transplantation* 2010;89(1):1–14. doi: 10.1097/TP.0b013e3181c518cc

43. Knight SR, Morris PJ. Steroid sparing protocols following nonrenal transplants; the evidence is not there. A systematic review and meta-analysis. *Transpl Int* 2011;24(12):1198–1207. doi: 10.1111/j.1432-2277.2011.01335.x

44. Steiner RW, Awdishu L. Steroids in kidney transplant patients. *Semin Immunopathol* 2011;33(2):157–167. doi: 10.1007/s00281-011-0259-7

45. Van Gelder T. Biomarkers in solid organ transplantation. *Br J Clin Pharmacol* 2017;83(12):2602–2604. doi: 10.1111/bcp.13391

46. Gray JN, Wolf-Doty T, Sulejmani N, Gaber O et al. Kidney-Care Guided Immuno-Optimization in Renal Allografts: The KIRA Protocol. *Methods Protoc* 2020 Sep 30;3(4):68. doi: 10.3390/mps3040068

47. Kho M, Cransberg K, Weimar W, van Gelder T. Current immunosuppressive treatment after kidney transplantation. *Expert Opin Pharmacother* 2011;12(8):1217–1231. doi: 10.1517/14656566.2011.552428

Сведения об авторах:

Федулкина Вероника Андреевна
129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2. ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. Тел.: +7 926 398-6703, E-mail: v.fedulkina@mail.ru. ORCID: 0000-0003-1773-9971

Проф. Ватазин Андрей Владимирович, д-р мед. наук
129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2. ГБУЗ МО

МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. Тел.: +7 916 148-2790, E-mail: vatazin@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-8497-0693

Проф. Кильдюшевский Александр Вадимович, д-р мед. наук
129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2. ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. Тел.: +7 903 614-8665, E-mail: kildushev@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-7079-8383

Проф. Зулкарнаев Алексей Батыргараевич, д-р мед. наук
129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2. ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. Тел.: +7 916 705-9899, E-mail: 7059899@gmail.com. ORCID: 0000-0001-5405-7887

Губина Дарья Владимировна
129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2. ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. Тел.: +7 926 326-6646, E-mail: penzevad@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-3015-1382

About the authors:

Fedulkina Veronika Andreevna, MD
129110, Russia, Moscow, Schepkina str., 61/2. Moscow Regional Research and Clinical Institute. Tel.: +7 926 398-6703, E-mail: v.fedulkina@mail.ru. ORCID: 0000-0003-1773-9971

Prof. Vatazin Andrey Vladimirovich, MD, PhD, DMedSci
129110, Russia, Moscow, Schepkina str., 61/2. Moscow Regional Research and Clinical Institute. Tel.: +7 916 148-2790, E-mail: vatazin@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-8497-0693

Prof. Kildushevskiy Alexandr Vadimovich, MD, PhD, DMedSci
129110, Russia, Moscow, Schepkina str., 61/2. Moscow Regional Research and Clinical Institute. Tel.: +7 903 614-8665, E-mail: kildushev@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-7079-8383

Prof. Zulkarnaev Alexey Batyrgaraevich MD, PhD, DMedSci
129110, Russia, Moscow, Schepkina str., 61/2. Moscow Regional Research and Clinical Institute. Tel.: +7 916 705-9899, E-mail: 7059899@gmail.com. ORCID: 0000-0001-5405-7887

Gubina Darya Vladimirovna
129110, Russia, Moscow, Schepkina str., 61/2. Moscow Regional Research and Clinical Institute. Tel.: +7 926 326-6646, E-mail: penzevad@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-3015-1382

Вклад авторов: В.А.В. – общее руководство, К.А.В. – концепция исследования, Ф.В.А – анализ литературы, написание исходного варианта текста, З.А.В. – окончательное редактирование текста рукописи, Г.Д.В. – подготовка списка литературы.

Authors contribution: V.A.V. – general management, K.A.V. – the concept of the research, F.V.A – analysis of the literature, writing the original version of the text, Z.A.B. – final editing of the text of the manuscript, G.D.V. – preparation of a list of references.

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

Статья поступила в редакцию 27.12.2021;
одобрена после рецензирования 04.02.2022;
принята к публикации 28.04.2022
The article was submitted 27.12.2021;
approved after reviewing 04.02.2022;
accepted for publication 28.04.2022