

Особливості індукційної імуносупресивної терапії при трансплантації нирки

О. С. Вороняк, Р. О. Зограб'ян, Д. В. Костюк

Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України, м. Київ

Peculiarities of the induction immunosuppressive therapy in renal transplantation

O. S. Voroniak, R. O. Zograban, D. V. Kostjuk

Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology, Kyiv

Трансплантація нирки на сьогоднішній день залишається оптимальним методом лікування пацієнтів з термінальною нирковою недостатністю [1]. Перша у світі трансплантація нирки була виконана ще в 1933 році Ю.Вороним, проте пересаджений орган не приживився. В той час не було ще відомо про імуносупресивну терапію (ІСТ) [2].

Відповідно до настанови групи KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) щодо оцінки ведення реципієнтів, яким виконали трансплантацію нирки, 2020 року [3] правильно призначена ІСТ відіграє вирішальну роль в підтримці функції ниркового трансплантата, профілактиці його відторгнення та мінімізації ризику побічних ефектів операції та інфекцій [4].

За останні півстоліття вдалося зрозуміти роль імунної системи у відторгненні ниркових трансплантатів і молекулярні механізми, що лежать в його основі, та вдосконалити схеми ІСТ [5], які зазвичай включають періопераційну індукційну терапію (ІТ), в подальшому – підтримувальну імуносупресію, яку реципієнт отримує протягом усього свого життя. Для лікування кризів відторгнення ниркових трансплантатів призначають протикризову терапію, схема якої суттєво відрізняється від попередніх двох. ІТ здатна ефективно знизити частоту гострого відторгнення трансплантата та забезпечити задовільні віддалені результати трансплантації [6].

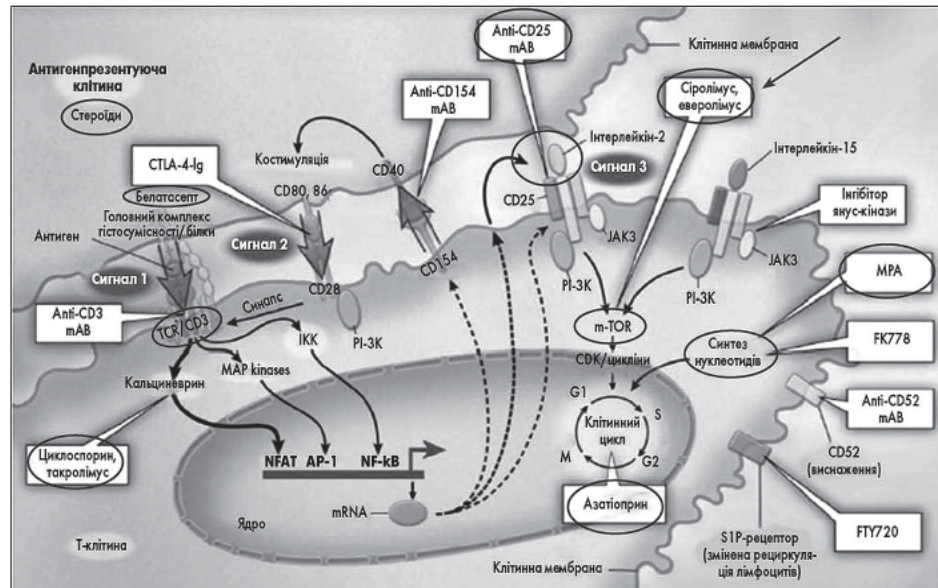
Загалом ІСТ при трансплантації нирки почали використовувати з кінця 1950-х років, що схематично може мати такий вигляд: опромінення всього тіла (1959 р.), використання азатиоприну (1960 р.), преднізолону (1960 р.), антитимоцитарної сироватки (1966 р.), циклоспорину (1983 р.), такролімусу (1994 р.), мікофенолатів (1995 р.), даклізумабу (1997 р.), базиліксимабу (1998 р.), тимоглобуліну (1999 р.), сіролімусу (1999 р.), алектумумабу (2001 р.), белатасепту (2011 р.) [7].

Початкова ІСТ полягала в поєднанні загального опромінення тіла реципієнта та використанні преднізону, проте її застосування було обмежене через виникнення серйозних, а іноді смертельних інфекційних ускладнень. На початку 1960-х років застосування азатиоприну в поєднанні з преднізоном покращило результати виживаності алотрансплантата. Але лише у 1980-х роках завдяки

застосуванню циклоспорину вдалося досягнути значного покращення. Потрійна терапія азатиоприном, преднізоном та циклоспорином стала першим вдалим протоколом ІСТ [8, 9].

Підтримувальна імуносупресія має важливе значення для зниження ризику відторгнення трансплантата та його довгострокового виживання. Згідно із сучасним уявленням реакція відторгнення ниркового трансплантата пов'язана з активацією імунної системи реципієнта, а саме проліферацією специфічних клонів Т- і В-лімфоцитів, яка за суттю є реакцією цих клітин на активуючі сигнали від антигенпрезентуючих клітин. Загалом імуносупресивні засоби направлені на інгібіцію цих сигналів. Сигнал 1 передбачає взаємодію Т-клітинних рецепторів та антигена, сигнал 2 – взаємодію костимуляторної молекули CD28 на Т-клітині із С80/86 на антигенпрезентуючих клітинах. Сигнали 1 і 2 разом через кальцієвозалежний кальціневринний шлях, шлях RAS-мітоген-активованої протеїнкінази та шлях ядерного фактора кВ призводять до продукції інтерлейкіну-2 (ІЛ-2) та інших цитокінів. Сигнал 3 призводить до подальшої активації ІЛ-2 через його зв'язування з ІЛ-2-рецептором та наступної активації рецептора mTor, що викликає проліферацію Т-клітин (*див. рисунок*) [10, 11].

Після початку застосування препаратів такролімусу та мікофенололату мофетилу результати трансплантації нирок стали ще кращими, і на сьогоднішній день більшість протоколів включають саме їх у комбінації з гормональною терапією при трансплантації нирки [12]. Застосування цих препаратів дозволило значно знизити частоту раннього відторгнення. Проте вірогідність виникнення останнього у віддаленому періоді суттєво не зменшилася. Основною метою ІТ є саме запобігання гострому відторгненню в ранньому посттрансплантаційному періоді шляхом забезпечення високого рівня імуносупресії на момент трансплантації [13, 14]. Цю терапію починають до операції, інтраопераційно або одразу після операції і завершують протягом перших двох тижнів після трансплантації. Її застосування обов'язкове за наявності високого імунологічного ризику: у високосенсибілізованих пацієнтів, при повторній трансплантації, у пацієнтів, яким показа-



Механізм дії імуносупресивних препаратів: трисигнальна модель (P. F. Halloran, 2004).

на рання відміна кортикостероїдів, АВ0– чи HLA–несумісній трансплантації [14].

Сучасні варіанти ІТ в основному включають поліклональні антитимоцитарні глобуліни (rATG, тимоглобулін), моноклональні антитіла до рецептора ІЛ–2 (ІЛ–2RA), такі як базиликсимаб. Кожен із них має свої переваги і недоліки, а їх призначення залежить від конкретної клінічної ситуації [15].

ІТ покликана зменшити частоту та тяжкість відторгнення алотрансплантата, покращити результати трансплантації, за необхідності зменшити частоту призначень інгібітора кальциневрину чи підтримувальної терапії стероїдами або відмінити їх для запобігання токсичності та забезпечення імунологічної «толерантності», що може уможливити зменшення загальної підтримувальної імуносупресії.

Згідно з реєстром реципієнтів, яким трансплантували органи, у США частота застосування антитимоцитарних глобулінів становить 62%, і вони є найбільш часто використовуваними препаратами для ІТ. За останні роки їх використання зросло з 10 до 46% у несенсибілізованих реципієнтів, з 12 до 57% у реципієнтів з рівнем панельно реактивних антитіл (ПРА) у межах 1 – 49% і з 19 до 63% у реципієнтів з рівнем ПРА у межах 50 – 100%. Використання алемтузумабу також має тенденцію до зростання останнім часом.

На даний момент немає єдиної думки щодо вибору схеми ІТ, останній зазвичай ґрунтується на комплексній оцінці імунологічного ризику у потенційного реципієнта, якому трансплантуватимуть нирку, супутніх захворювань та виборі підтримувальної ІСТ. Імунологічний ризик вважають високим у реципієнтів із попередньо наявними донорспецифічними антитілами або високим рівнем ПРА, а також у пацієнтів, які потребують повторної трансплантації. Трансплантацію нирки від маргінальних донорів, донорів зі смертю серця, тривалість холодової ішемії понад 24 год вважають факторами ризику відстроєної функції трансплантата та підвищеного імуноло-

гічного ризику, тому більшість центрів [16] використовують антитимоцитарні глобуліни у цих групах потенційних реципієнтів.

Вибір підтримувальної ІСТ також впливає на вибір індукційного препарату. Різні режими підтримувальної ІСТ розроблені з урахуванням індукційного агента, щоб збалансувати загальне співвідношення ризику та користі.

Алемтузумаб. Унаслідок взаємодії алемтузумабу з антигеном CD52 відбувається лізис лімфоцитів, спричинений фіксацією комплексу та антитілозалежним клітинним цитотоксичним ефектом. Алемтузумаб також може спричинювати лізис моноцитів, макрофагів і тимоцитів, проте не впливає на стовбурові кровотворні клітини. Завдяки своєму механізму дії препарат ефективний при хронічному лімфолейкозі та Т–клітинній лімфомі, а також для профілактики гострого відторгнення ниркового трансплантата [17]. Виснаження лімфоцитів доволі масивне і триває від кількох місяців до року. Проте при застосуванні препарату у майже 25 % хворих виникали порушення функції щитоподібної залози, а також імунна тромбоцитопенія та тяжкі алергічні ускладнення. Відмічались також ранне антитіло–опосередковане відторгнення і тяжкі інфекційні ускладнення. Перелічене ставить під питання можливість рутинного застосування цього препарату [17, 18]. Вивчається також ефективність алемтузумабу проти ВІЛ–1.

Ряд авторів стверджує, що введення навіть однієї дози алемтузумабу приводить до результатів, схожих із результатами застосування інших індукційних агентів (rATG чи базиликсимаб) або навіть кращих [19]. Частота застосування алемтузумабу як індукційного агента зростає протягом останнього десятиліття з огляду на його низьку вартість та ефективність одноразового введення, що прискорює виписку пацієнтів після трансплантації нирки [20]. На жаль, алемтузумаб не зареєстрований в Україні і можливість його застосування в нашій країні обмежена.

Базиліксимаб (ІЛ–2RA). Це синтетичний лікарський препарат, який є гуманізованим (від миші) рекомбінант-

ним моноклональним антитілом, він блокує CD25 альфа-ланцюг рецептора IL-2, що експресується на поверхні активованих Т-лімфоцитів. Застосування базиликсимабу не виснажує лімфоцити, а скоріше змінює функцію Т-клітин, перериваючи активуючий 3-й сигнал. Результати двох багатоцентрових рандомізованих подвійно сліпих плацебо-контрольованих досліджень показали, що застосування базиликсимабу значно знижує частоту відторгнення ниркових трансплантатів порівняно з відповідним показником у разі відсутності IT [21]. Його застосування має менше побічних ефектів, інфекційних та онкологічних ускладнень у віддаленому періоді, а вартість нижча, ніж вартість інших індукційних агентів. Усе це дає підстави для широкого застосування цього препарату у реципієнтів з низьким імунологічним ризиком [22]. Застосування базиликсимабу показане у реципієнтів з лейкопенією, тромбоцитопенією, артеріальною гіпотензією перед трансплантацією нирки. Базиликсимаб вводять протягом 20 хв через будь-яку внутрішньовенну систему у двох дозах по 20 мг перед трансплантацією та на 4-й день після операції.

Антитимоцитарний глобулін кролячий (rATG), тимоглобулін. Це поліклональне антитіло, що виробляється у кролів, імунізованих тимоцитарною тканиною людини. Містить безліч поліклональних антитіл до Т- і В-лімфоцитів та інших тканинних антигенів тимоцитів. Тимоглобулін викликає інтенсивне виснаження CD2+, CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD25+ і CD45+ лімфоцитів протягом 24 год після введення, що може зберігатися більше 22 міс [23]. Тимоцити людини містять 5–10% плазматичних клітин, отже, rATG впливає також на плазматичні клітини [24].

Використання rATG до реперфузії показало його позитивний захисний ефект проти реперфузійного ушкодження трансплантата [25] за рахунок здатності блокувати молекули адгезії, знижувати клітинну експресію інтегринів B1, B2, а також ендотеліальних запальних білків, таких як молекула міжклітинної адгезії-1 [26]. Тому деякі хірурги-трансплантологи віддають перевагу використанню rATG у реципієнтів, які мають високий ризик відстроченої функції трансплантата. Рекомендована курсова доза становить 1–6 мг/кг маси тіла реципієнта. Наразі немає єдиної думки щодо безпечної та ефективної сумарної дози rATG [27], тому деякі автори використовують менші дози, отримуючи також задовільні результати.

Показано, що доза 6 мг/кг або дві-три дози 1–1,5 мг/кг маси тіла реципієнта мають схожий ефект. Уведені методом проточної цитометрії низькі дози rATG (3–5 мг/кг маси тіла) впливали на лейкоцити периферичної крові [28]. Через 3 міс після трансплантації нирки навіть низькі дози rATG підтримували значне зниження кількості CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD4+CD45, CD3+CD4+CD45RO+, CD3+CD4+CD25+ FoxP3+ Treg, CD19+ В-клітин, CD3+CD16+ NK-клітин та CD3+CD56+/CD16+ NKT-клітин. Не змінювалася лише кількість CD3+CD8+ клітин. На даний момент IT rATG найбільш часто використовується у США, її частка становить понад 42% серед усіх видів IT [20].

Трансплантація нирки без IT. У реципієнтів з низьким імунологічним ризиком (якщо рівень ПРА нульовий; якщо мова йде про виконання першої трансплантації нирки; за умови низького ризику відстроченої функції донорського органа – живий донор, донор за стандартними критеріями; коротка тривалість холодової ішемії), а також у разі повної сумісності за HLA IT можна не проводити. У США при трансплантації нирки менше 5% усіх реципієнтів не отримують IT [20]. Довгострокові результати у пацієнтів, які не отримували IT, в нову еру трансплантації нирки недостатньо задокументовані в медичній літературі.

IT у пацієнтів літнього віку. У даний час понад 56% пацієнтів у США, які перебувають у списку очікування на трансплантацію нирок, мають вік старше 50 років. Через старіння населення США кількість пацієнтів віком від 75 років у списку очікування на трансплантацію нирок також зростає [20]. Деякі центри успішно виконують трансплантацію нирок у пацієнтів віком старше 80 років [20].

Старіння впливає на багато аспектів імунітету, включаючи запальну реакцію та вроджений імунітет, обидва важливі для захисту реципієнта та попередження реакції відторгнення [29]. Клітинний імунітет у літніх реципієнтів значно знижений. У них у значно менших кількостях виробляються наївні Т-клітини. Клональна експансія Т-клітин, особливо CD8+, призводить до зниження репертуару Т-клітинних рецепторів і накопичення виснажених і постарілих Т-клітин у пацієнтів похилого віку [30]. Ці зміни можуть посилюватися стійкими вірусними інфекціями, такими як цитомегаловірус [30], що потрібно враховувати, призначаючи ІСТ у цієї категорії пацієнтів.

Постарілі Т-клітини характеризуються відсутністю експресії CD28, підвищеною експресією CD2 та надлишковою продукцією прозапальних цитокінів [31]. Клінічно N. Ismail і співавтори [32] відмітили, що пацієнти похилого віку мають певний імунodefіцит та потребують слабшої ІСТ. У деяких дослідженнях отримано нижчі показники відторгнення у пацієнтів похилого віку, проте вищі показники інфекційних та онкологічних ускладнень [33].

Концепція розподілу донорських органів Об'єднаної мережі обміну органами (United Network for Organ Sharing – UNOS) у США полягає у трансплантації органів від літніх донорів відповідно літнім реципієнтам. Було показано, що частота гострого відторгнення зростає паралельно з кожним збільшенням віку донора на 10 років. Також повідомлялося про підвищення частоти гострого відторгнення при трансплантації органів старих донорів молодим реципієнтам [34]. J. Gill і співавтори [35], використовуючи дані OPTN/UNOS, вивчили результати трансплантацій у 14 820 пацієнтів віком від 60 років, яким операція була виконана з січня 2003 по грудень 2008 року. Вони класифікували їх на групи за високим і низьким ризиком на основі рівня ПРА. Крім того, відносили донорів за розширеними критеріями (донорство після смерті серця та тривалість холодової ішемії більше 24 год) до групи високого ризику.

Було показано, що ІТ у 2001 році не застосовували взагалі у 50% літніх пацієнтів, а у 2008 році – лише у 15% пацієнтів. За той же період частота використання ІЛ–2RA зменшилася з 40 до 26%, а частота використання гАТГ і алемтузумабу збільшилася з 15 до 42% і з 0 до 10% відповідно з 2003 по 2008 рік. У менше 30% реципієнтів із групи високого ризику, які отримали нирки від донорів також із групи високого ризику, ІТ включала ІЛ–2RA. Застосування ІЛ–2RA асоціювалося з вищими показниками відторгнення та втрати трансплантата через рік (відношення ризиків 1,27; 95% довірчий інтервал 1,02 – 1,60).

Серед пацієнтів із високим ризиком, яким трансплантували орган від донора з низьким ризиком, 38% отримували ІЛ–2RA. Частота відторгнення трансплантата була вищою у цій групі пацієнтів, ніж у пацієнтів, які отримали ІТ гАТГ, але показники виживаності трансплантата та пацієнтів були подібними в обох групах через один рік спостереження. У групі реципієнтів із низьким ризиком, яким трансплантували орган від донорів із високим ризиком, 42% отримували ІЛ–2RA. У цих реципієнтів ризик відторгнення був вищим, ніж у реципієнтів, які отримували ІТ гАТГ, але не було різниці між показниками ризику втрати трансплантата і ризику смерті пацієнта, хоча спостерігалася тенденція до більшої кількості смертей серед пацієнтів, які отримували ІТ ІЛ–2RA. У групі реципієнтів із низьким ризиком, яким трансплантували орган від донорів також із низьким ризиком, 51% отримували ІЛ–2RA і 41% – гАТГ. Частота відторгнення була вищою у пацієнтів, які отримували ІЛ–2RA, ніж у пацієнтів, які отримували гАТГ, але різниці у показниках виживаності трансплантата та пацієнтів не спостерігалось. У 14% пацієнтів із високим ризиком застосування алемтузумабу було пов'язано з більшою частотою втрати трансплантата та смерті реципієнтів.

Е. Р. Hurst і співавтори [36] вивчили результати трансплантації нирок у 14 908 пацієнтів віком старше 60 років та виявили, що застосування алемтузумабу було пов'язане із зростанням ризику смерті та втрати трансплантата. Досліджено перебіг періоду після трансплантації нирок у 236 реципієнтів віком від 60 років. Усі пацієнти отримали імунологічно сумісні алотрансплантати. ІТ полягала у введенні алемтузумабу (одна доза 45 мг), ІЛ–2RA (дві дози по 20 мг) або низьких доз гАТГ (3–5 мг/кг маси тіла сумарною дозою). Підтримувальна ІСТ включала такролімус, мікофенолову кислоту і преднізон, за винятком групи пацієнтів, яким призначали алемтузумаб і стероїди були відмінені через один тиждень. Середній термін спостереження становив (52 ± 32) міс. Одно-, п'яти- та десятирічна виживаність пацієнтів і трансплантата становила 95, 77, 58 і 94, 67, 50% відповідно. За багатофакторним аналізом попередні серцево–судинні захворювання – відносний ризик 6,2, довірчий інтервал 1,38 – 27,8; вік донора – відносний ризик 1,022, довірчий інтервал 1,006 – 1,03, $p=0,006$; трансплантація органа від померлого донора – відношення ризиків 2,8, довірчий інтервал 1,06 – 7,6, $p=0,03$; ІТ алемтузумабом – відношення ризиків

3,3, довірчий інтервал 1,11 – 10, $p=0,04$ були незалежними факторами ризику зниження показника виживаності трансплантата. Збільшення віку донора на один рік асоціювалося з підвищенням ризику втрати трансплантата на 2,2%. Стероїдна терапія не вплинула на показники виживаності пацієнта і трансплантата. У пацієнтів, які отримували гАТГ, частота відторгнення була вищою, ніж у пацієнтів, які отримували алемтузумаб: 23 і 16% відповідно ($p=0,01$). Таким чином, окрім віку, на виживання трансплантата впливає тип трансплантації, наявність серцево–судинних супутніх захворювань та вид ІТ [37].

В іншому дослідженні порівняно віддалені результати трансплантації нирок у реципієнтів старше 65 років і молодших реципієнтів, які отримували ІТ низькими дозами гАТГ (три дози 1 – 1,5 мг/кг) [38]. Середня сумарна доза гАТГ становила $(2,96 \pm 1,29)$ мг/кг маси тіла. Показники трирічної виживаності пацієнтів і трансплантата були подібними в обох групах: 86,6 і 97,6% відповідно. Не спостерігалось вищої частоти відторгнення, інфекційних ускладнень або злоякісних новоутворень у літніх пацієнтів, яким проводили ІТ низькою дозою гАТГ, порівняно з молодшими реципієнтами.

Механізми імунної відповіді на трансплантований орган у літніх і молодих пацієнтів різні, що слід враховувати, вибираючи ІТ і підтримувальну ІСТ. Всебічна оцінка імунологічних ризиків, факторів ризику у донора, наявних супутніх захворювань також повинна братися до уваги, щоб обрати оптимальні ІТ та підтримувальну ІСТ у літніх реципієнтів при трансплантації нирок.

ІТ у реципієнтів з ВІЛ–інфекцією. На сьогоднішній день кількість ВІЛ–позитивних пацієнтів, яким виконують трансплантацію нирки, постійно зростає [39]. Як це не парадоксально, але у цій популяції пацієнтів протягом першого року після трансплантації набагато частіше відбувається раннє гостре відторгнення [40]. Враховуючи ризик опортуністичних інфекцій та реактивації ВІЛ–інфекції, питання про оптимальну індукційну ІСТ залишається невирішеним у цієї категорії пацієнтів.

Більшість центрів трансплантації у таких пацієнтів або взагалі не застосовують ІТ (35,1%), або як індукційну ІСТ використовують базиликсимаб (33,5%), гАТГ (25,8%), алемтузумаб (5,6%) [40]. За умов ІТ тимоглобуліном показник раннього гострого відторгнення був таким же, як і у ВІЛ–негативних реципієнтів. У ВІЛ–позитивних пацієнтів спостерігали більшу частоту опортуністичних інфекцій, проте це не впливало на показники виживаності пацієнта та трансплантата. Вибір препарату для ІТ у цих пацієнтів залежить від локальних протоколів і досвіду конкретного центру трансплантації. Враховуючи досвід нашого центру, більшу частоту раннього гострого відторгнення при застосуванні ІЛ–2RA, ми віддаємо перевагу гАТГ як індукційному агенту у ВІЛ–інфікованих пацієнтів.

ІТ у реципієнтів із трансплантованою ниркою з інфекцією вірусу гепатиту С. Трансплантація нирок від донора з вірусом гепатиту С реципієнту з вірусом гепатиту С без прогресування ураження печінки справді покращує по-

казник виживаності реципієнтів у порівнянні з відповідним показником у разі перебування у списку очікування [41]. Проте HCV–позитивні реципієнти з трансплантованою ниркою мають гірші показники виживаності, ніж HCV–негативні реципієнти [42]. Як ІТ використовували тимоглобулін й алемтузумаб та базиликсимаб. Вибір препарату ґрунтувався на врахуванні вірогідного ризику прогресування захворювання печінки, пов'язаного з вірусом гепатиту С, однак після трансплантації нирки ризик прогресування захворювання печінки не підвищувався, незважаючи на імуносупресію [43].

К. К. Sureshkumar і співавтори [44] на основі вибору індукційного агента порівняли показники виживаності серопозитивних до гепатиту С пацієнтів та трансплантатів від 3490 серопозитивних померлих донорів і не виявили суттєвої різниці в результатах між видами індукційної ІСТ. Таким чином, використання тимоглобуліну чи базиликсимабу для індукційної імуносупресії у цієї категорії пацієнтів безпечно.

ІТ у реципієнтів з нирковими трансплантатами дитячого віку. Індукційна імуносупресія у реципієнтів дитячого віку має свої особливості через вищий ризик інфекційних ускладнень [45]. Її завданням є мінімізація підтримувальної ІСТ та уникнення призначення стероїдів або ранньої їх відміни. У пацієнтів зі стандартним ризиком перевагу зазвичай надають антагоністам ІІ–2RA, тоді як у пацієнтів із високим ризиком (рівень ПРА вище 20%) при повторній трансплантації застосування антиtimoцитарних глобулінів знижує частоту гострого відторгнення та покращує результати трансплантації [46], але слід врахувати, що при застосуванні rATG збільшується ризик вірусних інфекцій, таких як цитомегаловірус, поліомавірус, а також посттрансплантаційних лімфопроліферативних захворювань [46]. Є повідомлення про ІТ алемтузумабом у пацієнтів дитячого віку з використанням одно– чи двокомпонентної підтримувальної ІСТ [47, 48], проте віддалені результати такого лікування потребують подальших досліджень.

Перспективні дослідження із застосуванням стовбурових клітин як ІТ при трансплантації нирки [49, 50], але запровадження їх у широку практику також потребує подальших досліджень.

Висновки

1. Адекватна імуносупресія важлива для ефективної профілактики відторгнення та виживання ниркового алотрансплантата, тому, вибираючи вид ІТ, важливо враховувати численні несприятливі ефекти імуносупресивних препаратів, включаючи ризик виникнення інфекційних ускладнень і злоякісних новоутворень. Також важливо враховувати фактори ризику у самого реципієнта, такі як вік, ступінь сенсibiliзації, наявність первинного захворювання нирок та супутньої патології.

2. ІТ значно знижує частоту гострого відторгнення та покращує показник однорічної виживаності трансплантата у реципієнтів, яким трансплантували нирку. Застосування комбінації препаратів з різним механізмом

дії у знижених дозах підвищує ефективність лікування та зменшує частоту побічних ефектів.

Фінансування. Використані власні кошти авторів.

Внесок авторів. Всі автори зробили однаковий внесок у цю роботу.

Конфлікт інтересів. Автори, які взяли участь у цьому дослідженні, заявили, що вони не мають конфлікту інтересів щодо цього рукопису.

Згода на публікацію. Всі автори прочитали і схвалили остаточний варіант рукопису. Всі автори дали згоду на публікацію цього рукопису.

References

1. Qiu J, Li J, Chen G, Huang G, Fu Q, Wang C, et al. Induction therapy with thymoglobulin or interleukin–2 receptor antagonist for Chinese recipients of living donor renal transplantation: a retrospective study. *BMC Nephrol.* 2019 Mar 22;20(1):101. doi: 10.1186/s12882-019-1293-2. PMID: 30902050; PMCID: PMC6429807.
2. Jun H, Hwang JW. The most influential articles on kidney transplantation: A PRISMA–compliant bibliometric and visualized analysis. *Medicine (Baltimore).* 2022 Jan 21;101(3):e28614. doi: 10.1097/MD.00000000000028614. PMID: 35060533; PMCID: PMC8772660.
3. Chadban SJ, Ahn C, Axelrod DA, Foster BJ, Kasiske BL, Kher V, et al. KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of Candidates for Kidney Transplantation. *Transplantation.* 2020 Apr;104(4S1 Suppl 1):S11–S103. doi: 10.1097/TP.0000000000003136. PMID: 32301874.
4. Zhang R. Modern immunosuppressive therapy in kidney transplantation. *Open J Organ Transpl Surg.* 2013;03:22–31. doi: 10.4236/ojots.2013.32005.
5. Narla D, Nguyen C, Mahesh S, Raina R. Maintenance Immunosuppression in Kidney Transplantation. In: Shapiro R, Sarwal MM, Raina R, Sethi SK, editors. *Pediatric Solid Organ Transplantation.* Singapore: Springer; 2023. 133–45. doi: 10.1007/978-981-19-6909-6_10. ISBN: 978-981-19-6909-6.
6. Cai J, Terasaki PI. Induction immunosuppression improves long-term graft and patient outcome in organ transplantation: an analysis of United Network for Organ Sharing registry data. *Transplantation.* 2010 Dec 27;90(12):1511–5. doi: 10.1097/TP.0b013e3181fecfcb. PMID: 21057388.
7. Gaston RS. Maintenance immunosuppression in the renal transplant recipient: an overview. *Am J Kidney Dis.* 2001 Dec;38(6 Suppl 6):S25–35. doi: 10.1053/ajkd.2001.28923. Erratum in: *Am J Kidney Dis.* 2002 Apr;39(4):898. PMID: 11729003.
8. Colaneri J. An Overview of Transplant Immunosuppression–History, Principles, and Current Practices in Kidney Transplantation. *Nephrol Nurs J.* 2014 Nov–Dec;41(6):549–60; quiz 561. PMID: 26287052.
9. Balani SS, Jensen CJ, Kouri AM, Kizilbash SJ. Induction and maintenance immunosuppression in pediatric kidney transplantation–Advances and controversies. *Pediatr Transplant.* 2021 Nov;25(7):e14077. doi: 10.1111/petr.14077. Epub 2021 Jul 3. PMID: 34216190.
10. Lim MA, Kohli J, Bloom RD. Immunosuppression for kidney transplantation: Where are we now and where are we going? *Transplant Rev (Orlando).* 2017 Jan;31(1):10–7. doi: 10.1016/j.trre.2016.10.006. Epub 2016 Oct 11. PMID: 28340885.
11. Wiseman AC. Immunosuppressive Medications. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016 Feb 5;11(2):332–43. doi: 10.2215/CJN.08570814. Epub 2015 Jul 13. PMID: 26170177; PMCID: PMC4741049.
12. Lentine KL, Smith JM, Hart A, Miller J, Skeans MA, Larkin L, et al. OPTN/SRTR 2020 Annual Data Report: Kidney. *Am J Transplant.* 2022 Mar;22 Suppl 2:21–136. doi: 10.1111/ajt.16982. PMID: 35266618.
13. Maldonado AQ, Tichy EM, Rogers CC, Campara M, Ensor C, Doligalski CT, et al. Assessing pharmacologic and nonpharmacologic

- ic risks in candidates for kidney transplantation. *Am J Health Syst Pharm.* 2015 May 15;72(10):781–93. doi: 10.2146/ajhp140476. PMID: 25941253.
14. Gabardi S, Martin ST, Roberts KL, Grafals M. Induction immunosuppressive therapies in renal transplantation. *Am J Health Syst Pharm.* 2011 Feb 1;68(3):211–8. doi: 10.2146/ajhp090636. PMID: 21258026.
 15. Hardinger KL, Brennan DC, Klein CL. Selection of induction therapy in kidney transplantation. *Transpl Int.* 2013 Jul;26(7):662–72. doi: 10.1111/tri.12043. Epub 2012 Dec 31. PMID: 23279211.
 16. Brennan DC, Schnitzler MA. Long-term results of rabbit antithymocyte globulin and basiliximab induction. *N Engl J Med.* 2008 Oct 16;359(16):1736–8. doi: 10.1056/NEJMc0805714. PMID: 18923181.
 17. Schnitzler M, Hasskarl J, Egger M, Bertz H, Finke J. Successful treatment of severe acute intestinal graft-versus-host resistant to systemic and topical steroids with alemtuzumab. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009 Aug;15(8):910–8. doi: 10.1016/j.bbmt.2009.04.002. Erratum in: *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010 Jan;16(1):128. PMID: 19589480.
 18. Hanaway MJ, Woodle ES, Mulgaonkar S, Peddi VR, Kaufman DB, First MR, et al. Alemtuzumab induction in renal transplantation. *N Engl J Med.* 2011 May 19;364(20):1909–19. doi: 10.1056/NEJMoa1009546. PMID: 21591943.
 19. Zhang X, Huang H, Han S, Fu S, Wang L. Alemtuzumab induction in renal transplantation: a meta-analysis and systemic review. *Transpl Immunol.* 2012 Oct;27(2–3):63–8. doi: 10.1016/j.trim.2012.08.006. Epub 2012 Aug 30. PMID: 22960043.
 20. Matas AJ, Smith JM, Skeans MA, Thompson B, Gustafson SK, Schnitzler MA, et al. OPTN/SRTR 2012 Annual Data Report: kidney. *Am J Transplant.* 2014 Jan;14 Suppl 1:11–44. doi: 10.1111/ajt.12579. PMID: 24373166.
 21. Nashan B, Moore R, Amlot P, Schmidt AG, Abeywickrama K, SoullJllo JP. Randomised trial of basiliximab versus placebo for control of acute cellular rejection in renal allograft recipients. CHIB 201 International Study Group. *Lancet.* 1997 Oct 25;350(9086):1193–8. doi: 10.1016/s0140-6736(97)09278-7. Erratum in: *Lancet* 1997 Nov 15;350(9089):1484. PMID: 9652559.
 22. Brennan DC, Daller JA, Lake KD, Cibrik D, Del CastJllo D; Thymoglobulin Induction Study Group. Rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab in renal transplantation. *N Engl J Med.* 2006 Nov 9;355(19):1967–77. doi: 10.1056/NEJMoa060068. PMID: 17093248.
 23. Hardinger KL. Rabbit antithymocyte globulin induction therapy in adult renal transplantation. *Pharmacotherapy.* 2006 Dec;26(12):1771–83. doi: 10.1592/phco.26.12.1771. PMID: 17125438.
 24. Bonnefoy-Berard N, Flacher M, Revillard JP. Antiproliferative effect of antilymphocyte globulins on B cells and B-cell lines. *Blood.* 1992 Apr 15;79(8):2164–70. PMID: 1562743.
 25. Beiras-Fernandez A, Chappell D, Hammer C, Thein E. Influence of polyclonal anti-thymocyte globulins upon ischemia-reperfusion injury in a non-human primate model. *Transpl Immunol.* 2006 Apr;15(4):273–9. doi: 10.1016/j.trim.2006.02.003. Epub 2006 Mar 24. PMID: 16635749.
 26. Mehrabi A, Mood ZhA, Sadeghi M, Schmied BM, Müller SA, Welsch T, et al. Thymoglobulin and ischemia reperfusion injury in kidney and liver transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2007 Sep;22 Suppl 8:viii54–viii60. doi: 10.1093/ndt/gfm651. PMID: 17890265.
 27. Puttarajappa C, Yabes J, Bei L, Shah N, Bernardo J, McCauley J, et al. Cancer risk with alemtuzumab following kidney transplantation. *Clin Transplant.* 2013 May–Jun;27(3):E264–71. doi: 10.1111/ctr.12094. Epub 2013 Mar 11. PMID: 23480032.
 28. Pankewycz O, Leca N, Kohli R, Wallace PK, Said M, Feng L, et al. Low-dose rabbit antithymocyte globulin induction therapy results in prolonged selective lymphocyte depletion irrespective of maintenance immunosuppression. *Transplant Proc.* 2011 Mar;43(2):462–5. doi: 10.1016/j.transproceed.2011.01.034. PMID: 21440734.
 29. Heldal K, Hartmann A, Leivestad T, Foss A, Midtvedt K. Risk variables associated with the outcome of kidney recipients >70 years of age in the new millennium. *Nephrol Dial Transplant.* 2011 Aug;26(8):2706–11. doi: 10.1093/ndt/gfq786. Epub 2011 Feb 1. PMID: 21285131.
 30. Shaw AC, Joshi S, Greenwood H, Panda A, Lord JM. Aging of the innate immune system. *Curr Opin Immunol.* 2010 Aug;22(4):507–13. doi: 10.1016/j.coi.2010.05.003. PMID: 20667703; PMCID: PMC4034446
 31. Czesnikiewicz-Guzik M, Lee WW, Cui D, Hiruma Y, Lamar DL, Yang ZZ, et al. T cell subset-specific susceptibility to aging. *Clin Immunol.* 2008 Apr;127(1):107–18. doi: 10.1016/j.clim.2007.12.002. Epub 2008 Jan 28. PMID: 18222733; PMCID: PMC2435295
 32. Ismail N, Hakim RM, Helderman JH. Renal replacement therapies in the elderly: Part II. Renal transplantation. *Am J Kidney Dis.* 1994 Jan;23(1):1–15. doi: 10.1016/s0272-6386(12)80805-5. PMID: 8285183.
 33. Hestin D, Frimat L, Hubert J, Renoult E, Huu TC, Kessler M. Renal transplantation in patients over sixty years of age. *Clin Nephrol.* 1994 Oct;42(4):232–6. PMID: 7834915.
 34. Basar H, Soran A, Shapiro R, Vivas C, Scantlebury VP, Jordan ML, et al. Renal transplantation in recipients over the age of 60: the impact of donor age. *Transplantation.* 1999 Apr 27;67(8):1191–3. doi: 10.1097/00007890-199904270-00019. PMID: 10232574.
 35. 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 May;6(5):1168–78. doi: 10.2215/CJN.07540810. Epub 2011 Apr 21. PMID: 21511836; PMCID: PMC3087785.
 36. Hurst FP, Altieri M, Nee R, Agodoa LY, Abbott KC, Jindal RM. Poor outcomes in elderly kidney transplant recipients receiving alemtuzumab induction. *Am J Nephrol.* 2011;34(6):534–41. doi: 10.1159/000334092. Epub 2011 Nov 18. PMID: 22104284; PMCID: PMC3237278.
 37. Guthoff M, Berger K, Althaus K, Mühlbacher T, Bakchoul T, Steurer W, et al. Low-dose alemtuzumab induction in a tailored immunosuppression protocol for sensitized kidney transplant recipients. *BMC Nephrol.* 2020 May 13;21(1):178. doi: 10.1186/s12882-020-01767-z. PMID: 32404066; PMCID: PMC7218828.
 38. Laftavi MR, Patel S, Soliman MR, Alnimri M, Kohli R, Said M, et al. Low-dose thymoglobulin use in elderly renal transplant recipients is safe and effective induction therapy. *Transplant Proc.* 2011 Mar;43(2):466–8. doi: 10.1016/j.transproceed.2011.01.039. PMID: 21440735.
 39. Yoon SC, Hurst FP, Jindal RM, George SA, Neff RT, Agodoa LY, et al. Trends in renal transplantation in patients with human immunodeficiency virus infection: an analysis of the United States renal data system. *Transplantation.* 2011 Apr 27;91(8):864–8. doi: 10.1097/TP.0b013e31820f081f. PMID: 21301399.
 40. Locke JE, James NT, Mannon RB, Mehta SG, Pappas PG, Baddley JW, et al. Immunosuppression regimen and the risk of acute rejection in HIV-infected kidney transplant recipients. *Transplantation.* 2014 Feb 27;97(4):446–50. doi: 10.1097/01.TP.0000436905.54640.8c. PMID: 24162248.
 41. Abbott KC, Lentine KL, Bucci JR, Agodoa LY, Peters TG, Schnitzler MA. The impact of transplantation with deceased donor hepatitis c-positive kidneys on survival in wait-listed long-term dialysis patients. *Am J Transplant.* 2004 Dec;4(12):2032–7. doi: 10.1046/j.1600-6143.2004.00606.x. PMID: 15575906.
 42. Luan FL, Schaubel DE, Zhang H, Jia X, Pelletier SJ, Port FK, et al. Impact of immunosuppressive regimen on survival of kidney transplant recipients with hepatitis C. *Transplantation.* 2008 Jun 15;85(11):1601–6. doi: 10.1097/TP.0b013e3181722f3a. PMID: 18551066.
 43. Kamar N, Rostaing L, Selves J, Sandres-Saune K, Alric L, Durand D, et al. Natural history of hepatitis C virus-related liver fibrosis after renal transplantation. *Am J Transplant.* 2005 Jul;5(7):1704–12. doi: 10.1111/j.1600-6143.2005.00918.x. PMID: 15943629.
 44. Sureshkumar KK, Thai NL, Marcus RJ. Kidney transplantation in hepatitis C-positive recipients: does type of induction influence out-

- comes? *Transplant Proc.* 2012 Jun;44(5):1262–4. doi: 10.1016/j.transproceed.2011.12.076. PMID: 22663997.
45. Traum AZ, Ko DS, Kawai T. The potential for tolerance in pediatric renal transplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2008 Oct;13(5):489–94. doi: 10.1097/MOT.0b013e328310b0cd. PMID: 19060531.
46. Moudgil A, Puliya D. Induction therapy in pediatric renal transplant recipients: an overview. *Paediatr Drugs.* 2007;9(5):323–41. doi: 10.2165/00148581-200709050-00005. PMID: 17927304.
47. Kaabak MM, Babenko NN, Samsonov DV, Sandrikov VA, Maschan AA, Zokoev AK. Alemtuzumab induction in pediatric kidney transplantation. *Pediatr Transplant.* 2013 Mar;17(2):168–78. doi: 10.1111/ptr.12048. PMID: 23442101; PMCID: PMC3644867.
48. Sung J, Barry JM, Jenkins R, Rozansky D, Iragorri S, Conlin M, Al-Uzri A. Alemtuzumab induction with tacrolimus monotherapy in 25 pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Transplant.* 2013 Dec;17(8):718–25. doi: 10.1111/ptr.12159. PMID: 24164824.
49. Vroniak AS, Zograbyan RO. The possibility of stem cells application in kidney transplantation: experimental studies (literature review). *Kidneys.* 2020;9(4): 240–8. Ukrainian. do: 10.22141/2307-1257.9.4.2020.218239.
50. Vroniak AS, Zograbyan RO. The opportunity of stem cells application in kidney transplantation: clinical studies (review). *Kidneys.* 2021;10(4), 229–36. Ukrainian. do: 10.22141/2307-1257.10.4.2021.247897.

Надійшла 09.10.2022