

Индукционная иммуносупрессия при трансплантации почки: Тимоглобулин® (обзор литературы)

А.В. Пинчук

ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗ г. Москвы»

Контакты: Алексей Валерьевич Пинчук, avpin@rambler.ru

Кроличий антилимфоцитарный иммуноглобулин – тимоглобулин – впервые был получен более 25 лет назад и в настоящее время является наиболее широко используемым антилимфоцитарным иммуноглобулином в трансплантации паренхиматозных органов. Тимоглобулин взаимодействует с широким диапазоном поверхностных антигенов Т-лимфоцитов, натуральных киллеров, В-лимфоцитов и плазматических клеток, а также с молекулами адгезии и рецепторами хемокинов, что приводит к длительной лимфопении. Рандомизированные исследования показали эффективность тимоглобулина в отношении профилактики острого отторжения трансплантата при пересадке почки. Экспериментальные и клинические исследования дают основание предполагать, что применение тимоглобулина может уменьшить явления ишемически-реперфузионного повреждения (ИРП), снижая, таким образом, частоту случаев отсроченной функции трансплантата (ОФТ). Также данные исследования доказали преимущество тимоглобулина, связанное с минимизацией иммуносупрессии: отменой кортикостероидов и ингибиторов кальциневрина (CNI) и улучшением эффективности лечения в отношении сердечно-сосудистой системы и почек. Оптимальная кумулятивная доза тимоглобулина в режиме индукционной терапии составляет 6–7,5 мг/кг при условии мониторинга показателей лабораторных исследований крови.

На данный момент индукция тимоглобулином показана пациентам из группы высокого иммунологического риска (с повышенным риском ОФТ), а также в целях сохранения эффективности иммуносупрессии у реципиентов из группы стандартного риска, получающих терапию с использованием минимальных доз стероидов или ингибиторов CNI, либо же в случае их полной отмены.

Ключевые слова: тимоглобулин, иммуносупрессия, трансплантация почки.

Induction immunosuppression in kidney transplantation: Thymoglobulin® (a literature review)

A.V. Pinchuk

Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine Public Healthcare Institution
of Moscow Healthcare Department

Rabbit anti-thymocyte immunoglobulin, Thymoglobulin, was first obtained over 25 years ago and currently it is the most widely used antilymphocytic immunoglobulin in solid organ transplantation. Thymoglobulin interacts with a broad range of surface antigens of T-lymphocytes, natural killer cells, B-lymphocytes and plasma cells, as well as, with adhesion molecules and chemokine receptors, which results in a prolonged lymphopenia. Randomized studies have shown the effect of thymoglobulin on the prevention of acute graft rejection in kidney transplant. Experimental and clinical studies suggest that the use of thymoglobulin can reduce the impact of ischemia-reperfusion injury, thus reducing the incidence of delayed graft function (DGF). These studies have also shown the thymoglobulin advantage associated with minimizing the immunosuppression: the discontinuation of corticosteroids and calcineurin inhibitors (CNI) and with the improvement of treatment effect in relation to the cardiovascular system and kidneys. Optimal cumulative dose of Thymoglobulin in induction therapy scheme makes 6–7.5 mg/kg, provided monitoring via serial blood laboratory tests is performed.

Currently, the induction with Thymoglobulin proved to be indicated for high immunological risk patients (increased DGF risk), and also for maintenance of immunosuppression effect in the standard risk group of kidney recipients receiving treatment with low doses of steroids and the calcineurin inhibitors (CNI), or in the cases of their complete withdrawal.

Keywords: Thymoglobulin, immunosuppression, renal transplantation.

Клинический потенциал антилимфоцитарных препаратов в отношении профилактики острой реакции отторжения трансплантатов солидных

органов был признан более чем 40 лет назад [1]. Разработан ряд различных препаратов на основе антилимфоцитарного (АЛГ) и антиtimoцитарного

(АТГ) глобулинов, полученных от разных видов животных. Первым препаратом, используемым в клинической практике при пересадке почки в 1966 г. Старзлом и его коллегами [2], был лошадиный АЛГ. Первичного острого отторжения не произошло при том, что АЛГ также оказался эффективным в профилактике хронического отторжения трансплантата [3].

В дальнейшем годы интенсивной научно-исследовательской работы, наконец, привели к разработке тимоглобулина, кроличьего АТГ, в исследованиях на животных продемонстрировавшего высокую эффективность в подавлении иммунного клеточного ответа. Впервые протестированный в клинических условиях в начале 1970-х гг., тимоглобулин стал доступным во Франции в 1984 г., а затем и в других странах по всему миру. В Европе и США тимоглобулин остается наиболее широко используемым препаратом АТГ.








В настоящее время хорошо известно, что тимоглобулин значительно снижает частоту случаев острого отторжения после трансплантации почки [1]. Это достигается благодаря эффективной иммуносупрессии в раннем посттрансплантационном периоде, которая обеспечивает надежную защиту почечного трансплантата у пациентов как стандартного, так и высокого иммунологического риска [4]. Однако, несмотря на большой опыт применения тимоглобулина при пересадке почки, многие аспекты его использования заслуживают дальнейшего клинико-иммунологического изучения. В клинической практике нет единого мнения касательно оптимальной дозировки, длительности лечения или категорий реципиентов трансплантатов, у которых тимоглобулин может оказаться наиболее эффективным препаратом.

В этой обзорной статье приводятся данные литературы, затрагивающие основы современных знаний об индукционной терапии с использованием тимоглобулина у пациентов с почечным трансплантатом, включая механизм действия препарата, аспекты его применения в профилактике острого отторжения и возможности влияния на ОФТ, а также протоколы минимизации иммуносупрессии с применением низких доз стероидов и ингибиторов CNI, обзор профиля безопасности препарата, практические вопросы применения тимоглобулина и клинико-лабораторного мониторинга реципиента.

В отличие от моноклональных антител, поликлональные анти timoцитарные антитела, такие как тимоглобулин, воздействуют на широкий диапазон поверхностных антигенов Т-лимфоцитов, а также содержат антитела к антигенам клеток натуральных киллеров, антигенам В-лимфоцитов, антигенам плазматических клеток, молекулам адгезии и рецепторам хемокинов [5] (рисунок).

Иммуносупрессивная активность тимоглобулина является главным образом результатом элиминации Т-лимфоцитов. Это приводит к быстрому и глубокому уменьшению количества CD3+ Т-лимфоцитов в крови, однако, несмотря на обширные исследования [6], точные механизмы, с помощью которых достигается эта дозозависимая лимфопения, остаются малоизученными. Концентрация тимоглобулина, которая необходима для запуска классического каскада активации комплемента и лизиса лимфоцитов *in vitro* (> 100 мкг/мл), является труднодостижимой в условиях *in vivo* [6]. Напротив, Тимоглобулин®-индуцированный апоптоз активированных Т-клеток путем Fas/FasL-зависимого [7] и Fas/FasL-независимого [8] каскадов возникает даже при его низкой концентрации (1 мкг/мл). Элиминации Т-лимфоцитов также может способствовать антителозависимая клеточная цитотоксичность (АЗКЦ), так как кроличий IgG может связываться с Fc-рецепторами человека, что приводит к АЗКЦ активированных лимфоцитов *in vitro*, даже при низких концентрациях (1–10 мкг/мл). Кроме того, предполагается, что лечение тимоглобулином ведет к Т-клеточной иммунологической толерантности и подавлению активности функциональных молекул Т-клеток [9]. Как было доказано, лечение тимоглобулином макак-крабоедов вызывает дозозависимую лимфопению в крови и, в меньшей степени, в селезенке и лимфатических узлах, но не в тимусе [6].

В том же исследовании наблюдалась существенная Т-лимфоцитопения при использовании малой дозы препарата (эквивалентной 0,15–0,20 мг/кг/сут у человека) которая меньше, чем доза, применяемая в настоящее время в клинической трансплантологии. В то же время при дозе, часто используемой в клинической практике (0,8–1,0 мг/кг/сут), отмечается еще более выраженная лимфопения. Очень высокая доза (эквивалентна 3,5 мг/кг/сут) вызывает почти полную элиминацию Т-клеток в лимфатических узлах и селезен-

Т-лимфоцит	Активированный Т-лимфоцит	В-лимфоцит	Плазмоцит	Моноцит	Дендритная клетка	Антиген-представляющая клетка
						
CD3	CD4	CD5	CD5	CD86	HLA-DR	HLA-DR
CD4	CD4	HLA-DR	HLA-DR	CD49d	CD58	CD58
CD8	CD8	CD58	CD58	CD50	CD80	CD80
CD5	CD5	CD152	CD28	CD54	CD86	CD86
CD2	CD2	CD40	CD38	CD102	CD40	CD40
CD58	CD58	CD7		CCR5	CD50	CD50
CD28	CD28	CD80*		CCR7		CD16
CCR5	CD80	CD86*		CXCR4		
CCR7	CD86	CD6		CD45		
CXCR4	CD152		Лейкоциты	CD7		
HLA-DR	CCR5	CD11a	CD99	CD38	Другие клетки*	
CD7	CCR7	CD44	A4 интегрин		CD58	CD99
	CXCR4	CD45	CD102		CD40	CD102
	CD38	CD52	CD54		CD44	CD38
	CD6	CD49d			CD50	
		CD50			CD54	

* Эпителиальные, эндотелиальные, фибробласт.

Рисунок. Специфичность антител, определяемых в препарате Тимоглобулин®

ке [6]. Эти данные позволяют предположить, что уровень лимфопении в периферических тканях может быть связан с пиком концентрации тимоглобулина, а не с его суммарной дозой.

В дополнение к своей способности к элиминации тимоглобулин, как было доказано, также вызывает изменения функции Т-лимфоцитов, о чем свидетельствуют нарушение пролиферативного ответа клеток лимфатических узлов макаки и отрицательная модуляция поверхностных молекул Т-клеток [6].

Вместе взятые многочисленные иммунологические эффекты тимоглобулина – глубокая лимфопения, толерантность и активизация толерогенных клеток – вызвали интерес в ряде протоколов клинических исследований. Прежде всего были исследованы его эффективность в области профилактики отторжения трансплантата, кинетика и последствия вызванной тимоглобулином лимфопении в то же время вероятное стимулирование тимоглобулином функциональной толерантности может быть целью для будущих исследований.

Профилактика острого отторжения

Случаи острого отторжения продолжают оказывать негативное влияние на выживаемость трансплантата, в силу чего решающим является подавление функции лимфоцитов в течение первой недели после трансплантации. Раннее использование препаратов поликлональных АЛГ в период с 1967 по 1976 г., когда (до появления циклоспорина) АЛГ вводили в течение первых 2 нед после трансплантации почки, привело к положительной динамике показателей как выживаемости пациентов, так и функционального состояния почек, хотя и сопровождалось увеличением числа случаев сепсиса [10, 11].

Препараты АТГ проявляют большую эффективность и лучшую переносимость, нежели моноклональные антилимфоцитарные антитела ОКТ-3 [12]. Сравнивая тимоглобулин с АТГАМ'ом (лошадиным АТГ) в рандомизированном двойном слепом исследовании пациентов с пересаженной почкой, получающих иммуносупрессию, основанную на CNI, K.L. Hardinger et al. [13] обнаружили, что тимоглобулин приводит к более высокой, чем АТГАМ, бессобытийной выживаемости (94% в

сравнении с 63%), более редким случаям острого отторжения (4% в сравнении с 25%) и более высокой выживаемости трансплантата в течение первых 5 лет после пересадки почки, сравнительные показатели которой сохраняются до 10 лет [14].

С середины 1990-х гг., препаратами выбора для индукции после трансплантации почки стали антагонисты рецепторов интерлейкина-2 (IL-2RA).

В метаанализе 71 исследования одногодичный относительный риск острого отторжения после индукции с применением IL-2RA в сравнении с отсутствием индукции был установлен на уровне 0,67 (95%, ДИ: 0,59–0,76) [15]. У пациентов со стандартным иммунологическим риском [4, 16, 17] показатели острого отторжения, выживаемости пациента и трансплантата представляются сходными при индукции как IL-2RA, так и тимоглобулином, независимо от типа поддерживающей схемы лечения, но с лучшей переносимостью в случае индукции IL-2RA [15, 18]. В двух крупных рандомизированных исследованиях проводили сравнение индукции с применением тимоглобулина и IL-2RA у пациентов с высоким иммунологическим риском [4]. В этих условиях касательно профилактики острого отторжения в целом и стероидорезистентного острого отторжения индукция тимоглобулином превосходила индукцию IL-2RA, но приводила к большему числу случаев бактериальных инфекций [4]. Уменьшение количества случаев острого отторжения в течение одного года после трансплантации подтвердилось и в течение последующих 5 лет наблюдений с аналогичными показателями выживаемости пациента и трансплантата [19]. Интересно, что субпопуляционный анализ одного из этих рандомизированных исследований дал основание предполагать, что преимущество индукции тимоглобулином в сравнении с IL-2RA, с точки зрения уменьшения случаев острого отторжения, может скорее относиться к реципиентам донорских трансплантатов со стандартными критериями риска, нежели к пациентам, получающим почку от доноров с расширенными критериями [20].

Сравнительная эффективность индукции тимоглобулином и IL-2RA также была исследована Сетью заготовки и трансплантации органов (OPTN) в ретроспективном анализе данных реестра из 19 137 реципиентов, получивших почечный трансплантат в течение 2001–2005 гг. [21]. Пациентам назначали или индукцию тимоглобулином, базиликсимабом, или только поддер-

живающую схему лечения такролимусом и мофетил микофенолатом (ММФ), со стероидами или без них. При оценке эффективности в качестве комбинированной конечной точки, включающей в себя острое отторжение трансплантата, потерю трансплантата или смерть, было получено снижение относительного риска на 22% при применении тимоглобулина по сравнению с базиликсимабом (0,78, 95%, ДИ: 0,69–0,87) в сравнении с отсутствием индукции (0,64, 95%, ДИ: 0,58–0,71) среди пациентов, получавших стероиды; с еще большим уменьшением риска в сравнении с результатами использования базиликсимаба у пациентов, не принимавших стероиды при выписке из больницы, хотя статистическая значимость была пограничной (0,66, 95%, ДИ: 0,44–1,00).

Тимоглобулин и отсроченная функция трансплантата

Ишемия и поражение системы микроциркуляции, обусловленные ИРП, являются неизбежным следствием при трансплантации паренхиматозного органа. Лейкоциты служат причиной многих патофизиологических изменений при ИРП, включая активацию лейкоцитарных молекул адгезии, которая приводит к инфильтрации реперфузированной ткани и апоптозу, а также медиации цитотоксических эффектов [22]. В дополнение к лейкоцитам Т-лимфоциты были недавно идентифицированы как важные клеточные медиаторы при ИРП [23]. Тимоглобулин дает возможность профилактики ИРП посредством подавления активации и адгезии воспалительных клеток и медиаторов, а также вследствие развития лейко- и лимфопении. Как было доказано, препараты АТГ модифицируют поверхностные антигены лейкоцитов и блокируют молекулы адгезии, угнетая посттрансплантационную адгезию лейкоцитов к эндотелию капилляров [22], уменьшая лейкоцитарную инфильтрацию [24], ингибируя провоспалительные медиаторы, которые участвуют в механизмах поражения эндотелиальных клеток [5], и ограничивая апоптоз реперфузированной ткани [25]. Тимоглобулин действует на ряд лейкоцитарных мишеней и эндотелиальных клеточных маркеров [26]. В клиническом отношении W.C. Goggins et al. [27] сообщили, что интраоперационное введение тимоглобулина до начала реперфузии значительно снижает частоту ОФТ по сравнению с послеоперационным введением (3,5% в сравнении с 14,8%; $p < 0,05$), а также улучшает функцию почек к 10-м и 14-м сут после трансплантации, при этом длительность

пребывания больного в стационаре уменьшается. Применение индукции тимоглобулином у пациентов с риском развития ОФТ может быть эффективным методом, позволяющим отсрочить начало лечения CNI, с целью увеличения вероятности восстановления функции трансплантата в раннем посттрансплантационном периоде. В случае индукции IL-2RA преимущество в отношении частоты случаев ОФТ или острого отторжения в сравнении с немедленным введением CNI не достигается [28].

Отмена или отказ от приема кортикостероидов

Длительная терапия кортикостероидами связана с целым рядом побочных эффектов, включающих в себя поражения кожи, остеопороз, артериальную гипертензию, сахарный диабет и дислипидемию, поэтому минимизация дозы кортикостероидов является оптимальной стратегией.

Благодаря эффективности тимоглобулина в профилактике острого клеточного отторжения и предотвращении долгосрочных иммунологических последствий, было исследовано его применение с целью облегчения ранней отмены кортикостероидов. В крупном двойном слепом рандомизированном исследовании частоту случаев острого отторжения оценивали у 500 пациентов, получавших тройную терапию с применением циклоспорина, ММФ и стандартных режимов приема кортикостероидов или половинной дозы стероидов в течение 3 мес с последующей их отменой [29]. Только 34% реципиентов назначали тимоглобулин или ОКТ-3, и на 6-м мес исследования частота случаев подтвержденного биопсией острого отторжения была значительно выше в группе низкой дозы/досрочного завершения терапии глюкокортикостероидами (23% в сравнении с 14% в группе со стандартным режимом приема кортикостероидов; $p = 0,008$) с расхождением, сохраняющимся до 12-го мес (25% в сравнении с 15%) в целом по всей исследуемой популяции. Однако в подгруппах пациентов, которые получали индукцию тимоглобулином, частота случаев острого отторжения была сходной независимо от режима приема кортикостероидов (13,4% в группе низкой дозы/досрочного завершения терапии в сравнении с 11,5% в группе стандартной терапии кортикостероидами; $p = N/A$) [29]. Эти данные впервые дали возможность предположить, что минимизация приема стероидов возможна без прироста частоты острого отторжения, если пациенты получали индукционную

терапию тимоглобулином. Такие осложнения, как цитомегаловирусная инфекция (ЦМВ), катаракта, впервые выявленный сахарный диабет и асептический некроз, значительно реже встречаются у пациентов, получающих лечение без кортикостероидов, вызывая интерес к такой тактике лечения [29].

В другом рандомизированном исследовании с участием 151 реципиента почечных трансплантатов от живых доноров ранняя отмена кортикостероидов на 8-е сут с проведением индукции тимоглобулином привела к такой же частоте возникновения острого отторжения, которая наблюдалась при стандартной терапии кортикостероидами, но без индукции (13,9% в сравнении с 19,4%; не значимо) [30].

Взятые в совокупности данные результаты позволяют предположить, что применение тимоглобулина в протоколах минимизации приема кортикостероидов, в частности ранняя отмена в течение первой недели после трансплантации почки может привести к улучшению клинических результатов без повышения показателей частоты возникновения острого отторжения.

Отмена или отказ от приема ингибиторов кальциневрина

Применение в клинической практике препаратов из группы CNI позволило уменьшить показатели частоты возникновения острого отторжения и способствовало улучшению показателей краткосрочной выживаемости почечного трансплантата, но не оказало большого влияния на показатели долгосрочной выживаемости из-за нежелательных явлений, таких как нефротоксичность, злокачественные новообразования и сердечно-сосудистые заболевания. После предварительных исследований, в которых индукция тимоглобулином продемонстрировала хорошие результаты в рамках протоколов с редукцией дозы CNI, в частности, у пациентов, получивших почечные трансплантаты от субоптимальных доноров [31, 32], в трех проспективных рандомизированных контролируемых исследованиях использовали индукцию тимоглобулином для ускорения полной отмены CNI у реципиентов, принимающих сиролимус. В исследовании M. Büchler et al. 150 пациентов с впервые пересаженным почечным трансплантатом были рандомизированы на получающих сиролимус без применения CNI и получающих стандартную схему с использованием циклоспорина. Обеим группам назнача-

ли ММФ и кортикостероиды [33]. Все больные получали тимоглобулин в течение 5 сут. Через 12 мес после трансплантации показатели выживаемости пациентов и трансплантатов были одинаковы в обеих группах (97% в сравнении с 97% и 90% в сравнении с 93% для групп, принимающих сиролимус и циклоспорин, соответственно). Кортикостероиды отменили, как и планировалось, через 6 мес более чем у 80% пациентов в обеих группах. Частота случаев подтвержденного биопсией острого отторжения была низкой и сходной в обеих группах (14,3% в группе сиролимуса в сравнении с 8,6% в группе циклоспорина; $p = 0,30$). То же можно отметить и в отношении тяжести проявлений. Через 12 мес функция почек, если судить по расчетной скорости клубочковой фильтрации – СКФ (формула Нанкивелла), не различалась между группами в целом по всей исследуемой популяции. Однако среди пациентов, которые продолжили лечение, СКФ через 12 мес была значительно выше ($68,7 \pm 19$ мл/мин в сравнении с $60,1 \pm 13,8$ мл/мин) с разницей в 8 мл/мин и была отмечена уже через 2 мес после трансплантации [33]. Через 5 лет после трансплантации позитивная динамика сохранилась, да и вообще стала более выраженной (средняя расчетная СКФ – $63,8 \pm 21,9$ мл/мин у сиролимуса против $46,6 \pm 18,2$ мл/мин у циклоспорина; $p < 0,01$). При этом не было выявлено статистического расхождения между двумя группами в частоте развития позднего острого отторжения (два пациента в группе сиролимуса в сравнении с шестью в группе циклоспорина с подтвержденным биопсией острым отторжением; $p = 0,28$) или в появлении анти-HLA-антител [34]. Семьдесят семь процентов больных, получающих сиролимус, и 72% из рандомизированных на циклоспорин не принимали кортикостероиды в течение 5 лет.

В последующем исследовании D. Glotz et al. [35] с участием 141 пациента с почечным трансплантатом сравнивались эффективность и безопасность режима приема сиролимуса без применения CNI со стандартной схемой лечения такролимусом. Все пациенты в группе сиролимуса в течение первых 5 сут после трансплантации получали тимоглобулин, в то время как реципиентам, принимавшим такролимус, назначали тимоглобулин только в случае ОФТ. При однолетнем последующем наблюдении частота подтвержденного биопсией острого отторжения была одинакова в обеих группах, но случаи потери трансплантата отмечались значительно чаще в группе сиролимуса в сравнении с группой

такролимуса. Однако у пациентов с функционирующими трансплантатами функция почек была значительно выше в группе сиролимуса в течение 9 мес наблюдения [35].

В противоположность этим данным, полученным с применением индукции тимоглобулином, два крупных рандомизированных исследования, посвященные схемам лечения с отказом от CNI, в которых использовали индукцию IL-2RA (исследования SYMPHONY [36] и ORION [37]), продемонстрировали неутешительные результаты. Во всех случаях частота подтвержденного биопсией острого отторжения была существенно выше в группе отказа от применения CNI (37,2% и 31,3% через год в исследованиях SYMPHONY и ORION соответственно), что подвигло организаторов исследования ORION к исключению пациентов из группы, где CNI не применяли.

Это несоответствие между эффективностью режимов без использования CNI в сочетании с применением mTOR-ингибиторов и индукции тимоглобулином или IL-2RA дает основание предполагать, что иммуносупрессивная активность тимоглобулина, а не препаратов IL-2RA, является достаточным основанием для отказа от приема CNI в течение первых недель после трансплантации, когда риск развития отторжения самый высокий.

Прием тимоглобулина

Профилактика острого отторжения. Какова оптимальная доза? Данные, полученные при исследованиях на низших приматах, где тимоглобулин вводили в диапазоне доз 1–20 мг/кг, показали, что и лимфоцитопения в периферической крови и элиминация Т-клеток в селезенке и лимфатических узлах зависят от дозы [6]. Однако, несмотря на долгую историю использования тимоглобулина для профилактики отторжения после трансплантации почки, оптимальный режим дозирования в этой ситуации до сих пор не определен. Это отражено в инструкции производителя по медицинскому применению препарата, где рекомендуемая доза составляет 1–1,5 мг/кг/сут в течение 2–9 сут после трансплантации [38], в результате чего кумулятивная доза равняется 2–13,5 мг/кг. Кумулятивная доза со временем снизилась и в настоящее время составляет примерно 6–7,5 мг/кг.

В клинических исследованиях, с точки зрения эффективности и безопасности, превосходные результаты показала кумулятивная доза, состав-

ляющая 6–7,5 мг/кг [7, 39, 40]. Недавний ретроспективный обзор 188 трансплантаций почек доказал, что раннее острое отторжение развивается чаще, если кумулятивная доза тимоглобулина составляет менее 6 мг/кг [41]. Напротив, применение высоких доз (1,5 мг/кг/сут в течение 9 сут, т.е. в сумме 13,5 мг/кг) связано с высокой частотой случаев инфекционных заболеваний, особенно ЦМВ-инфекции. Трехдневный режим приема, как было замечено, также эффективен и безопасен, как и 7-дневный, со снижением случаев первичной госпитализации, однако исследование не было рандомизированным, а контрольные группы были историческими.

Какова оптимальная продолжительность терапии? Продолжительность применения тимоглобулина варьирует в различных центрах с использованием различной длительности курса терапии – менее, чем 4 сут, 4–7-суточных длительных курсов или более, – но в целом со временем продолжительность терапии снизилась и в настоящее время, как правило, длится 3–5 сут [42]. Когда следует начинать введение тимоглобулина? С целью минимизации риска развития ОФТ первую дозу тимоглобулина можно вводить во время операции [37]. Доказательства того, что такой подход снижает риск развития ОФТ у пациентов, принимающих тимоглобулин, все еще противоречивы, так что послеоперационное введение также приемлемо (см. «Тимоглобулин и ОФТ»).

С целью уменьшения риска острых реакций, вызванных инфузией препарата, рекомендовано введение тимоглобулина в виде внутривенной инфузии через высокопоточную вену (центральную вену или артериовенозную фистулу) в течение как минимум 6 ч для первой инфузии и не менее 4 ч для последующих доз. Это является стандартным подходом к индукционной терапии.

Особые ситуации

Лечение острого отторжения. Тимоглобулин часто рассматривают в качестве препарата для лечения тяжелого или устойчивого к стероидам отторжения. Рекомендованную дозу для лечения острого отторжения – 1,5 мг/кг/сут в течение 7–14 сут – вводят путем внутривенной инфузии с использованием высокопоточной вены в течение как минимум 6 ч для первой инфузии и по меньшей мере 4 ч в последующие дни лечения.

Тимоглобулин и пересадка почки в педиатрии. У детей в качестве индукционной терапии приме-

няли дозу 1,5–2,5 мг/кг 1 раз в сутки в течение 5–10 сут [43–46]. Относительно короткий (5-дневный) курс в дозе 1,5 мг/кг/сут может быть эквивалентен по эффективности более длительному режиму приема [45], однако данные немногочисленны.

Контроль и безопасность. При отсутствии стандартного режима дозирования и продолжительности приема тимоглобулина необходимо мониторировать как его кратковременные, так и долгосрочные гематологические и иммунологические эффекты. В краткосрочной перспективе определение уровня лимфопении дает возможность для регулирования суточной дозы препарата. Элиминацию Т-клеток крови можно оценивать либо количеством лейкоцитов в крови, либо с помощью проточного цитометрического анализа субпопуляций Т-лимфоцитов. Наиболее широко используемым тестом является подсчет количества CD3+ Т-клеток, проводимый ежедневно или 3 раза в неделю. Цель состоит в том, чтобы сохранить количество лимфоцитов на уровне менее 200/мм³ и (или) CD3+ Т-клеток – на уровне менее 20/мм³. Принято считать, что при введении тимоглобулина этот уровень лимфопении соотносится с отсутствием острого клеточного отторжения. Возможные причины недостижения адекватной лимфопении включают в себя повторную трансплантацию или наличие антител против тимоглобулина. В случае выявления чрезмерной лимфопении необходима корректировка дозы тимоглобулина. Дозу следует уменьшить вдвое, если количество лейкоцитов снижается до 2000–3000/мм³, с возможным досрочным завершением терапии тимоглобулином при падении количества клеток ниже 2000/мм³, как указано в инструкции по применению препарата.

Тимоглобулин хорошо переносится, не вызывает анафилаксии или местных реакций в месте введения [40]. Тем не менее, инфузионные реакции, которые не должны влиять на принятие решений в отношении дозы и длительности лечения тимоглобулином, такие как лихорадка или сыпь, лейкопения и тромбоцитопения, наблюдаются у 25% пациентов. Наиболее частое зарегистрированное нежелательное явление – умеренная лихорадка в течение первых 3 сут введения, связанная с высвобождением цитокинов. Респираторные симптомы, которые могут быть вызваны высвобождением цитокинов, относительно редки (2,5%) [40]. Гематологические явления, такие как тромбоцитопения (< 50 × 10⁹/л), встречаются со сходной частотой и обычно



SANOFI ONCOLOGY 

ЗАО «Санофи Россия», 125009 Москва, ул.Тверская д.22
Тел.: (495) 721 14 00. Факс: (495) 721 14 11,
www.sanofi.ru

не требуют прекращения приема препарата. Рекомендуются, однако, уменьшать дозу препарата вдвое, если количество тромбоцитов снижается до 50 000–75 000/мм³, и прекращать его введение при показателе ниже 50 000/мм³.

Сывороточная болезнь с лихорадкой и артралгией, сыпью и лимфаденопатией или без них, возникающая на 7–11-е сут после трансплантации, как сообщалось, встречалась в 7,5% случаев в 1990-х гг. [40]; однако в настоящее время из-за снижения суммарных доз и меньшей продолжительности введения она возникает реже (0,25%) [47]. Сывороточная болезнь чаще наблюдается у пациентов, ранее получавших тимоглобулин, а еще чаще – у больных, имеющих ее в анамнезе. Обычно сывороточная болезнь купируется высокими дозами кортикостероидов [47].

Хорошо известна связь между антилимфоцитарной терапией и вирусными инфекциями. После лечения тимоглобулином, как сообщалось, возрастают частота случаев и тяжесть проявления ЦМВ-инфекции и пневмоцистной пневмонии, особенно у пациентов, не получавших профилактическую терапию [48]. Одно маленькое проспективное исследование [49] дало возможность предположить связь между тимоглобулином и ВК-полиомавирусной инфекцией. Это может быть особенно актуально у пациентов, получающих высокую дозу тимоглобулина (> 500 мг), поэтому рекомендуется проверка на ВК-полиомавирусную инфекцию в течение как минимум 6 мес после трансплантации [50]. Влияние высоких доз тимоглобулина не является неожиданным, так как репликация ВК и нефропатия соотносятся с высокой интенсивностью иммуносупрессии [49]. Пневмония, вызванная микроорганизмами класса пневмоцист, также отмечена у пациентов, получающих индукцию тимоглобулином [48]. Сохраняющаяся в течение 3 мес после трансплантации CD4+ Т-клеточная лимфопения (< 300/мм³) может потребовать длительной противовирусной и противопневмоцистной (*Pneumocystis carinii*) профилактики, а также пересмотра режима поддерживающей иммуносупрессивной терапии. Тем не менее, основываясь на вышеперечисленных данных, можно сказать, что адекватная профилактика инфекционных осложнений позволяет значительно минимизировать риск их возникновения.

Влияние CD4+ Т-клеточной лимфопении на риск развития злокачественных новообразований остается спорным, что связано с увеличением частоты случаев некоторых [51], но не всех

[52] типов злокачественных новообразований. Проспективные исследования посттрансплантационных лимфопролиферативных заболеваний у пациентов с почечным трансплантатом, получавших тимоглобулин, отсутствуют. D. Tribaudin et al. [53] сообщили, что в последовательном анализе субпопуляций CD4+ и CD8+ за 10-летний период наблюдений раннее выявление низкого количества CD4+ клеток имело менее значительное прогностическое значение для злокачественных новообразований в сравнении с возрастом и сроком жизни трансплантата.

Заключение

Данные литературы свидетельствуют о том, что благодаря своему уникальному механизму действия, эффективности и хорошему профилю безопасности, тимоглобулин был и остается важнейшим препаратом в арсенале иммуносупрессивных средств. Основываясь на экспериментальных и клинических исследованиях, накопленных за последнее десятилетие, стало возможным рассмотреть вопрос об использовании тимоглобулина с позиции преимуществ, которые можно получить в конкретных условиях.

Во-первых, есть существенные доказательства того, что тимоглобулин может быть препаратом выбора для реципиентов из группы высокого иммунологического риска (например, в случае сенсibilизации и многократных трансплантаций), а также для пациентов, получающих трансплантат от доноров с расширенными критериями и высоким риском ОФТ. В последнее время трансплантация почки от асистолического донора является причиной поражения реципиентов ИРП при высокой частоте случаев развития ОФТ (примерно 50%, но в ряде случаев до 80%). В этих условиях лимфопения, вызванная тимоглобулином во время трансплантации, может уменьшить степень повреждения тканей. Во-вторых, можно утверждать, что индукция тимоглобулином может быть необходимой для плановой минимизации (после трансплантации) использования как стероидов, так и CNI. По сравнению с применением ингибиторов IL-2RA индукция элиминирующими препаратами эффективнее снижает риск развития острого отторжения, связанного с минимизацией иммуносупрессии, что убедительно подтверждено многими исследованиями. Минимизация приема стероидов или CNI, крайне желательная в определенных ситуациях (например, у пожилых реципиентов или при

трансплантации органов от доноров с расширенными критериями), при условии использования тимоглобулина способна обеспечить ожидаемые

преимущества без снижения степени иммунологической безопасности.

Литература

1. Rabbit antithymocyte globulin (Thymoglobulin®): 25 years and new frontiers in solid organ transplantation and haematology / A.O. Gaber, A.P. Monaco, J.A. Russell [et al.] // *Drugs*.— 2010.— Vol. 70, N.6.— P. 691–732.
2. Starzl, T.E. Heterologous antilymphocyte globulin / T.E. Starzl // *N. Engl. J. Med.*— 1968.— Vol. 279, N.13.— P. 700–703.
3. The use of antilymphocyte globulin in human renal homotransplantations / T.E. Starzl, K.A. Porter, Y. Iwasaki [et al.] // *Antilymphocyte Serum* / eds. G. Wolstenholme, M. O'Connor.— London: J & A Churchill Ltd, 1967.— P. 4–34.
4. Thymoglobulin Induction Study Group. Rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab in renal transplantation / D.C. Brennan, J.A. Daller, K.D. Lake [et al.] // *N. Engl. J. Med.*— 2006.— Vol. 355, N.19.— P. 1967–1977.
5. Bonnefoy-Bérard, N. Antibodies against functional leukocyte surface molecules in polyclonal antilymphocyte and antithymocyte globulins / N. Bonnefoy-Bérard, C. Vincent, J.P. Revillard // *Transplantation*.— 1991.— Vol. 51, N.3.— P. 669–673.
6. Mechanisms involved in antithymocyte globulin immunosuppressive activity in a nonhuman primate model / X. Préville, M. Flacher, B. Lemauff [et al.] // *Transplantation*.— 2001.— Vol. 71, N.3.— P. 460–468.
7. Induction of Fas (Apo-1, CD95)-mediated apoptosis of activated lymphocytes by polyclonal antithymocyte globulins / L. Genestier, S. Fournel, M. Flacher [et al.] // *Blood*.— 1998.— Vol. 91, N. 7.— P. 2360–2368.
8. Cathepsin-B-dependent apoptosis triggered by antithymocyte globulins: a novel mechanism of T-cell depletion / M.C. Michallet, F. Saltel, X. Preville [et al.] // *Blood*.— 2003.— Vol. 102, N.10.— P. 3719–3726.
9. Merion, R.M. Partial T-cell activation and anergy induction by polyclonal antithymocyte globulin / R.M. Merion, T. Howell, J.S. Bromberg // *Transplantation*.— 1998.— Vol.65, N.11.— P. 1481–1489.
10. Clinical evaluation of equine antithymocyte globulin in recipients of renal allograft: analysis of survival, renal function, rejection, histocompatibility, and complications / A.G. Diethelm, J.S. Aldrete, J.F. Shaw [et al.] // *Ann. Surg.*— 1974.— Vol. 180, N.1.— P. 20–28.
11. Seven years' experience with antilymphoblast globulin for renal transplantation from cadaver donors / J.S. Najarian, R.L. Simmons, R.M. Condie [et al.] // *Ann. Surg.*— 1976.— Vol. 184, N.3.— P. 352–368.
12. Uslu, A. Treatment of first acute rejection episode: systematic review of level I evidence / A. Uslu, A. Nart // *Transplant. Proc.*— 2011.— Vol. 43, N.3.— P. 841–846.
13. Fiveyear follow up of thymoglobulin versus ATGAM induction in adult renal transplantation / K.L. Hardinger, M.A. Schnitzler, B. Miller [et al.] // *Transplantation* 2004.— Vol. 78, N.1.— P. 136–141.
14. A prospective, randomized, double-blinded comparison of thymoglobulin versus Atgam for induction immunosuppressive therapy: 10-year results / K.L. Hardinger, S. Rhee, P. Buchanan [et al.] // *Transplantation*.— 2008.— Vol. 86, N.7.— P. 947–952.
15. Interleukin 2 receptor antagonists for kidney transplant recipients / A.C. Webster, L.P. Ruster, R. McGee [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.*— 2010.— N.1.— CD003897.
16. A randomized trial of three renal transplant induction antibodies: early comparison of tacrolimus, mycophenolate mofetil, and steroid dosing, and newer immune-monitoring / G. Ciancio, G.W. Burke, J.J. Gaynor [et al.] // *Transplantation*.— 2005.— Vol. 80, N.4.— P. 457–465.
17. CMV infections after two doses of daclizumab versus thymoglobulin in renal transplant patients receiving mycophenolate mofetil, steroids and delayed cyclosporine A / R. Abou-Ayache, M. Bchler, P. Lepogamp [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant*.— 2008.— Vol. 23, N.6.— P. 2024–2032.
18. Interleukin-2 receptor antagonist induction in modern immunosuppression regimens for renal transplant recipients / F. Vincenti, A. de Andrés, T. Becker [et al.] // *Transplant Int.*— 2006.— Vol. 19, N.6.— P. 446–457.
19. Brennan, D.C. Long-term results of rabbit antithymocyte globulin and basiliximab induction / D.C. Brennan, M.A. Schnitzler // *N. Engl. J. Med.*— 2008.— Vol. 359, N.16.— P. 1736–1738.
20. Hardinger, K.L. Rabbit antithymocyte globulin is more beneficial in standard kidney than in extended donor recipients / K.L. Hardinger, D.C. Brennan, M.A. Schnitzler // *Transplantation*.— 2009.— Vol. 87, N.9.— P. 1372–1376.
21. Early outcomes of thymoglobulin and basiliximab induction in kidney transplantation: application of statistical approaches to reduce bias in observational comparisons / L.M. Willoughby, M.A. Schnitzler, D.C. Brennan [et al.] // *Transplantation*.— 2009.— Vol. 87, N.10.— P. 1520–1529.
22. Thymoglobulin and ischemia reperfusion injury in kidney and liver transplantation / A. Mehrabi, Z.A. Mood, M. Sadeghi [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant*.— 2007.— Vol.22, Suppl 8.— viii54– viii60.
23. Huang, Y. Ischemia-reperfusion and immediate T-cell responses / Huang Y., Rabb H., Womer K.L. // *Cell. Immunol.*— 2007.— Vol.248, N.1.— P. 4–11.
24. Influence of polyclonal antithymocyte globulins upon ischemia-reperfusion injury in a non-human primate model / A. Beiras-Fernandez, D. Chappell, C. Hammer, E. Thein // *Transplant. Immunol.*— 2006.— Vol. 15, N.4.— P. 273–279.
25. Polyclonal anti-thymocyte globulins influence apoptosis in reperfused tissues after ischemia in a non-human primate model / A. Beiras-Fernandez, E. Thein, D. Chappell [et al.] // *Transplant. Int.*— 2004.— Vol. 17, N.8.— P. 453–457.
26. Mueller, T.F. Mechanisms of action of Thymoglobulin / T.F. Mueller // *Transplantation*.— 2007.— Vol. 84, Suppl. 11.— S.5–S.10.

27. A prospective, randomized, clinical trial of intraoperative versus postoperative Thymoglobulin in adult cadaveric renal transplant recipients / W.C. Goggins, M.A. Pascual, J.A. Powelson [et al.] // *Transplantation*.– 2003.– Vol. 76, N.5.– P. 798–802.
28. Impact of early or delayed cyclosporine on delayed graft function in renal transplant recipients: a randomized, multicenter study / Kamar N, Garrigue V, Karras A [et al.] // *Am. J. Transplant.*– 2006.– Vol. 6, N.5.– Pt. 1.– P. 1042–1048.
29. Could steroids be withdrawn in renal transplant patients sequentially treated with ATG, cyclosporine, and cellcept? One-year results of a double-blind, randomized, multicenter study comparing normal dose versus low-dose and withdrawal of steroids. M 55002 French Study Group / Y. Lebranchu, P. Aubert, F. Bayle [et al.] // *Transplant. Proc.*– 2000.– Vol. 32, N.2.– P. 396–397.
30. Study Investigators. A prospective, randomized, multicenter study evaluating early corticosteroid withdrawal with Thymoglobulin in living-donor kidney transplantation / E.S. Woodle, V.R. Peddi, S. Tomlanovich [et al.] // *Clin. Transplant.*– 2010.– Vol. 24, N.1.– P. 73–83.
31. Kidney transplantation with rabbit antithymocyte globulin induction and sirolimus monotherapy / S.J. Swanson, D.A. Hale, R.B. Mannon [et al.] // *Lancet*.– 2002.– Vol. 360.– P. 1662–1664.
32. Calcineurin inhibitor-free immunosuppression based on antithymocyte globulin and mycophenolate mofetil in cadaveric kidney transplantation: results after 5 years / J.M. Grinyó, S. Gil-Vernet, J.M. Cruzado [et al.] // *Transplant. Int.*– 2003.– Vol. 16, N.11.– P. 820–827.
33. Sirolimus versus cyclosporine in kidney recipients receiving thymoglobulin, mycophenolate mofetil and a 6-month course of steroids / M. Béchler, S. Cailard, S. Barbier [et al.] // *Am. J. Transplant.*– 2007.– Vol. 7, N.11.– P. 2522–2531.
34. Five-year results of a randomized trial comparing de novo sirolimus and cyclosporine in renal transplantation: the Spiesser study / Y. Lebranchu, R. Snanoudj, O. Toupance [et al.] // *Am. J. Transplant.*– 2012.– Vol. 12, N.7.– P. 1801–1810.
35. Thymoglobulin induction and sirolimus versus tacrolimus in kidney transplant recipients receiving mycophenolate mofetil and steroids / D. Glotz, B. Charpentier, D. Abramovicz [et al.] // *Transplant.*– 2010.– Vol. 89, N.12.– P. 1511–1517.
36. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation / H. Ekberg, H. Tedesco-Silva, A. Demirbas [et al.] // *N. Engl. J. Med.*– 2007.– Vol. 357, N.25.– P. 2562–2575.
37. The ORION Study: comparison of two sirolimus-based regimens versus tacrolimus and mycophenolate mofetil in renal allograft recipients / S.M. Flechner, M. Glyda, S. Cockfield [et al.] // *Am. J. Transplant.*– 2011.– Vol. 11, N.8.– P. 1633–1644.
38. Thymoglobulin 25 mg powder for solution for infusion: summary of product characteristics [Electronic resource].– URL: <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/20799/SPC>.
39. A randomized, double-blinded comparison of Thymoglobulin versus Atgam for induction immunosuppressive therapy in adult renal transplant recipients / D.C. Brennan, K. Flavin, J.A. Lowell [et al.] // *Transplantation*.– 1999.– Vol. 67, N.7.– P. 1011–1018.
40. Induction therapy by anti-thymocyte globulin (rabbit) in renal transplantation: a 1-yr followup of safety and efficacy / M. Béchler, B. Hurault de Ligny, C. Madec [et al.] // *Clin. Transplant.*– 2003.– Vol. 17, N.6.– P. 539–545.
41. Small thymoglobulin dose adjustments have profound impact on early rejections in renal transplantation / D. Tsapepas, S. Mohan, R.J. Crew [et al.] // *Am. J. Transplant.*– 2011.– Vol. 11, Suppl. 2.– Abst. 389.
42. Hardinger, K.L. Rabbit antithymocyte globulin induction therapy in adult renal transplantation / K.L. Hardinger // *Pharmacotherapy*.– 2006.– Vol. 26, N.12.– P. 1771–1783.
43. Thymoglobulin versus ATGAM induction therapy in pediatric kidney transplant recipients: a single-center report / S. Khositseth, A. Matas, M.E. Cook [et al.] // *Transplantation*.– 2005.– Vol. 79, N.8.– P. 958–963.
44. Decreased incidence of acute rejection in adolescent kidney transplant recipients using antithymocyte induction and triple immunosuppression / J.J. Schwartz, M.B. Ishitani, J. Weckwerth [et al.] // *Transplantation*.– 2007.– Vol. 84, N.6.– P. 715–721.
45. Comparison of polyclonal induction agents in pediatric renal transplantation / P.D. Brophy, S.E. Thomas, K.D. McBryde, T.E. Bunchman // *Pediatr. Transplant.*– 2001.– Vol. 5, N.3.– P. 174–178.
46. Rabbit antithymocyte globulin as induction immunotherapy for pediatric deceased donor kidney transplantation / M.H. Kamel, P. Mohan, D.M. Little [et al.] // *J. Urol.*– 2005.– Vol. 174, N.2.– P. 703–707.
47. Serum sickness after treatment with rabbit antithymocyte globulin in kidney transplant recipients with previous rabbit exposure / R. Boothpur, K.L. Hardinger, R.M. Skelton [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.*– 2010.– Vol. 55, N.1.– P. 141–143.
48. Issa, N. Infectious complications of antilymphocyte therapies in solid organ transplantation / N. Issa, J.A. Fishman // *Clin. Infect. Dis.*– 2009.– Vol. 48, N.6.– P. 772–786.
49. Epidemiology of BK virus in renal allograft recipients: independent risk factors for BK virus replication / D. Dadhania, C. Snopkowski, R. Ding [et al.] // *Transplantation*.– 2008.– Vol. 86, N.4.– P. 521–528.
50. Total rabbit ATG dose is a risk factor for onset of BK viremia in kidney transplant recipients / T.R. Srinivas, J. Schold, G. Guerra [et al.] // *Am. J. Transplant.*– 2007.– Vol. 7, Suppl. 2.– P. 235.
51. Lymphocyte subsets and assessment of cancer risk in renal transplant recipients / D. Ducloux, P.L. Carron, G. Motte [et al.] // *Transplant. Int.*– 2002.– Vol. 15, N.8.– P. 393–396.
52. Long-term kinetics of a T-lymphocytes subset in kidney transplant recipients: relationship with post-transplant malignancies / F. Glowacki, M. AL Morabiti, A. Lionet [et al.] // *Transplant. Proc.*– 2009.– Vol. 41, N.8.– P. 3323–3325.
53. Long-term kinetic of T-lymphocyte subsets in kidney-transplant recipients: influence of anti-T-cell antibodies and association with posttransplant malignancies / D. Thibaudin, E. Alamartine, C. Mariat [et al.] // *Transplantation*.– 2005.– Vol. 80, N.10.– P. 1514–1517.

References

1. Gaber A.O., Monaco A.P., Russell J.A., et al. Rabbit antithymocyte globulin (thymoglobulin): 25 years and new frontiers in solid organ transplantation and haematology. *Drugs*. 2010; 70 (6): 691–732.
2. Starzl T.E. Heterologous antilymphocyte globulin. *N. Engl. J. Med.* 1968; 279 (13): 700–703.
3. Starzl T.E., Porter K.A., Iwasaki Y., Marchioro T.L., Kashiwagi N. The use of heterologous antilymphocyte globulin in human renal homotransplantation. In: Wolstenholme GEW, O'Connor MJ, editors. *Antilymphocytic Serum*. London: J. & A. Churchill, Ltd; 1967. 4–34.
4. Brennan D.C., Daller J.A., Lake K.D., et al. Thymoglobulin Induction Study Group. Rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab in renal transplantation. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355 (19): 1967–1977.
5. Bonnefoy-Bérard N., Vincent C., Revillard J.P. Antibodies against functional leukocyte surface molecules in polyclonal antilymphocyte and antithymocyte globulins. *Transplantation*. 1991; 51 (3): 669–673.
6. Prévieux X., Flacher M., LeMauff B., et al. Mechanisms involved in antithymocyte globulin immunosuppressive activity in a nonhuman primate model. *Transplantation*. 2001; 71 (3): 460–468.
7. Genestier L., Fournel S., Flacher M., et al. Induction of Fas (Apo-1, CD95)-mediated apoptosis of activated lymphocytes by polyclonal antithymocyte globulins. *Blood*. 1998; 91 (7): 2360–2368.
8. Michallet M.C., Saltel F., Preville X., et al. Cathepsin-B-dependent apoptosis triggered by antithymocyte globulins: a novel mechanism of T-cell depletion. *Blood*. 2003; 102 (10): 3719–3726.
9. Merion R.M., Howell T., Bromberg J.S. Partial T-cell activation and anergy induction by polyclonal antithymocyte globulin. *Transplantation*. 1998; 65 (11): 1481–1489.
10. Diethelm A.G., Aldrete J.S., Shaw J.F., et al. Clinical evaluation of equine antithymocyte globulin in recipients of renal allograft: analysis of survival, renal function, rejection, histocompatibility, and complications. *Ann. Surg.* 1974; 180 (1): 20–28.
11. Najarian J.S., Simmons R.L., Condie R.M., et al. Seven years' experience with antilymphoblast globulin for renal transplantation from cadaver donors. *Ann. Surg.* 1976; 184 (3): 352–368.
12. Uslu A., Nart A. Treatment of first acute rejection episode: systematic review of level I evidence. *Transplant. Proc.* 2011; 43 (3): 841–846.
13. Hardinger K.L., Schnitzler M.A., Miller B., et al. Fiveyear follow up of thymoglobulin versus ATGAM induction in adult renal transplantation. *Transplantation*. 2004; 78 (1): 136–141.
14. Hardinger K.L., Rhee S., Buchanan P., et al. A prospective, randomized, double-blinded comparison of thymoglobulin versus Atgam for induction immunosuppressive therapy: 10-year results. *Transplantation*. 2008; 86 (7): 947–952.
15. Webster A.C., Playford E.G., Higgins G., et al. Interleukin 2 receptor antagonists for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; (1): CD003897.
16. Ciancio G., Burke G.W., Gaynor J.J., et al. A randomized trial of three renal transplant induction antibodies: early comparison of tacrolimus, mycophenolate mofetil, and steroid dosing, and newer immune-monitoring. *Transplantation*. 2005; 80 (4): 457–465.
17. Abou-Ayache R., Bchler M., Lepogamp P., et al. CMV infections after two doses of daclizumab versus thymoglobulin in renal transplant patients receiving mycophenolate mofetil, steroids and delayed cyclosporine A. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008; 23 (6): 2024–2032.
18. Vincenti F., de Andrés A., Becker T., et al. Interleukin-2 receptor antagonist induction in modern immunosuppression regimens for renal transplant recipients. *Transplant Int.* 2006; 19 (6): 446–457.
19. Brennan D.C., Schnitzler M.A. Long-term results of rabbit antithymocyte globulin and basiliximab induction. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359 (16): 1736–1738.
20. Hardinger K.L., Brennan D.C., Schnitzler M.A. Rabbit antithymocyte globulin is more beneficial in standard kidney than in extended donor recipients. *Transplantation*. 2009; 87 (9): 1372–1376.
21. Willoughby L.M., Schnitzler M.A., Brennan D.C., et al. Early outcomes of thymoglobulin and basiliximab induction in kidney transplantation: application of statistical approaches to reduce bias in observational comparisons. *Transplantation*. 2009; 87 (10): 1520–1529.
22. Mehrabi A., Mood Z.A., Sadeghi M., et al. Thymoglobulin and ischemia reperfusion injury in kidney and liver transplantation. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007; 22 Suppl. 8: viii54–viii60.
23. Huang Y., Rabb H., Womer K.L. Ischemia-reperfusion and immediate T-cell responses. *Cell. Immunol.* 2007; 248 (1): 4–11.
24. Beiras-Fernandez A., Chappell D., Hammer C., Thein E. Influence of polyclonal antithymocyte globulins upon ischemia-reperfusion injury in a non-human primate model. *Transplant. Immunol.* 2006; 15 (4): 273–279.
25. Beiras-Fernandez A., Thein E., Chappell D., et al. Polyclonal anti-thymocyte globulins influence apoptosis in reperfused tissues after ischemia in a non-human primate model. *Transplant. Int.* 2004; 17 (8): 453–457.
26. Mueller T.F. Mechanisms of action of Thymoglobulin. *Transplantation*. 2007; 84 Suppl. 11: 5–10.
27. Goggins W.C., Pascual M.A., Powelson J.A., et al. A prospective, randomized, clinical trial of intraoperative versus postoperative Thymoglobulin in adult cadaveric renal transplant recipients. *Transplantation*. 2003; 76 (5): 798–802.
28. Kamar N., Garrigue V., Karras A., et al. Impact of early or delayed cyclosporine on delayed graft function in renal transplant recipients: a randomized, multicenter study. *Am. J. Transplant.* 2006; 6 (5 Pt. 1): 1042–1048.
29. Lebranchu Y., Aubert P., Bayle F., et al. Could steroids be withdrawn in renal transplant patients sequentially treated with ATG, cyclosporine, and cellcept? One-year results of a double-blind, randomized, multicenter study comparing normal dose versus low-dose and withdrawal of steroids. M 55002 French Study Group. *Transplant. Proc.* 2000; 32 (2): 396–397.
30. Woodle E.S., Peddi V.R., Tomlanovich S., et al. Study Investigators. A prospective, randomized, multicenter study evaluating early corticosteroid withdrawal with Thymoglobulin in living-donor kidney transplantation. *Clin. Transplant.* 2010; 24 (1): 73–83.
31. Swanson S.J., Hale D.A., Mannon R.B., et al. Kidney transplantation with rabbit antithymocyte globulin induction and sirolimus monotherapy. *Lancet*. 2002; 360 (9346): 1662–1664.
32. Grinyó J.M., Gil-Vernet S., Cruzado J.M., et al. Calcineurin inhibitor-free immunosuppression based on antithymocyte globulin and mycophenolate

- mofetil in cadaveric kidney transplantation: results after 5 years. *Transplant. Int.* 2003; 16 (11): 820–827.
33. Bchler M., Caillard S., Barbier S., et al. Sirolimus versus cyclosporine in kidney recipients receiving thymoglobulin, mycophenolate mofetil and a 6-month course of steroids. *Am. J. Transplant.* 2007; 7 (11): 2522–2531.
34. Lebranchu Y., Snanoudj R., Toupance O., et al. Five-year results of a randomized trial comparing de novo sirolimus and cyclosporine in renal transplantation: the Spiesser study. *Am. J. Transplant.* 2012; 12 (7): 1801–1810.
35. Glotz D., Charpentier B., Abramovicz D., et al. Thymoglobulin induction and sirolimus versus tacrolimus in kidney transplant recipients receiving mycophenolate mofetil and steroids. *Transplant.* 2010; 89 (12): 1511–1517.
36. Ekberg H., Tedesco-Silva H., Demirbas A., et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357 (25): 2562–2575.
37. Flechner S.M., Glyda M., Cockfield S., et al. The ORION Study: comparison of two sirolimus-based regimens versus tacrolimus and mycophenolate mofetil in renal allograft recipients. *Am. J. Transplant.* 2011; 11 (8): 1633–1644.
38. Thymoglobulin 25 mg powder for solution for infusion: summary of product characteristics. Available at: <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/20799/SPC>.
39. Brennan D.C., Flavin K., Lowell J.A., et al. A randomized, double-blinded comparison of Thymoglobulin versus Atgam for induction immunosuppressive therapy in adult renal transplant recipients. *Transplantation.* 1999; 67 (7): 1011–1018.
40. Bchler M., Hurault de Ligny B., Madec C., et al. Induction therapy by anti-thymocyte globulin (rabbit) in renal transplantation: a 1-yr followup of safety and efficacy. *Clin. Transplant.* 2003; 17 (6): 539–545.
41. Tsapepas D., Mohan S., Crew R.J., et al. Small thymoglobulin dose adjustments have profound impact on early rejections in renal transplantation. *Am. J. Transplant.* 2011; 11 Suppl. 2: 147.
42. Hardinger K.L. Rabbit antithymocyte globulin induction therapy in adult renal transplantation. *Pharmacotherapy.* 2006; 26 (12): 1771–1783.
43. Khositseth S., Matas A., Cook M.E., et al. Thymoglobulin versus ATGAM induction therapy in pediatric kidney transplant recipients: a single-center report. *Transplantation.* 2005; 79 (8): 958–963.
44. Schwartz J.J., Ishitani M.B., Weckwerth J., et al. Decreased incidence of acute rejection in adolescent kidney transplant recipients using antithymocyte induction and triple immunosuppression. *Transplantation.* 2007; 84 (6): 715–721.
45. Brophy P.D., Thomas S.E., McBryde K.D., Bunchman T.E. Comparison of polyclonal induction agents in pediatric renal transplantation. *Pediatr. Transplant.* 2001; 5 (3): 174–178.
46. Kamel M.H., Mohan P., Little D.M., et al. Rabbit antithymocyte globulin as induction immunotherapy for pediatric deceased donor kidney transplantation. *J. Urol.* 2005; 174 (2): 703–707.
47. Boothpur R., Hardinger K.L., Skelton R.M., et al. Serum sickness after treatment with rabbit antithymocyte globulin in kidney transplant recipients with previous rabbit exposure. *Am. J. Kidney Dis.* 2010; 55 (1): 141–143.
48. Issa N., Fishman J.A. Infectious complications of antilymphocyte therapies in solid organ transplantation. *Clin. Infect. Dis.* 2009; 48 (6): 772–786.
49. Dadhania D., Snopkowski C., Ding R., et al. Epidemiology of BK virus in renal allograft recipients: independent risk factors for BK virus replication. *Transplantation.* 2008; 86 (4): 521–528.
50. Srinivas T.R., Schold J., Guerra G., et al. Total rabbit ATG dose is a risk factor for onset of BK viremia in kidney transplant recipients. *Am. J. Transplant.* 2007; 7 Suppl. 2: 235.
51. Ducloux D., Carron P.L., Motte G., et al. Lymphocyte subsets and assessment of cancer risk in renal transplant recipients. *Transplant. Int.* 2002; 15 (8): 393–396.
52. Glowacki F., Al Morabiti M., Lionet A., et al. Long-term kinetics of a T-lymphocytes subset in kidney transplant recipients: relationship with posttransplant malignancies. *Transplant. Proc.* 2009; 41 (8): 3323–3325.
53. Thibaudin D., Alamartine E., Mariat C., et al. Long-term kinetic of T-lymphocyte subsets in kidney-transplant recipients: influence of anti-T-cell antibodies and association with posttransplant malignancies. *Transplantation.* 2005; 80 (10): 1514–1517.