

30-Mart, 2026-yil

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЛЕЧЕНИЯ ПРЕПАРАТОМ ТАКРОЛИМУС  
У БОЛЬНЫХ С ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ ПОЧЕК В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ**

**Норкузиев Шерали Сафарович**

*Заведующий отделением трансплантации СОММЦ.*

**Махронов Лутфулло Сайдуллаевич**

*Главный врач СОММЦ, PhD, заведующий кафедрой гематологии самгму.*

**Исмагов Туйчибой Ахроркулович**

*Хирург отделения трансплантации СОММЦ.*

**Муминов Жавохир Аслиддинович**

*Хирург отделения трансплантации СОММЦ.*

**Дадажанов Уктам Уткурович**

*Ассистент кафедры гематологии самгму.*

---

**Аннотация:** Почка является методом выбора для лечения терминальной стадии хронической болезни почек (ХБП). Однако лечение пациентов пожилого возраста (старше 60 лет) сопряжено с рядом специфических рисков, включая повышенную чувствительность к иммуносупрессивной терапии, высокий риск инфекционных осложнений и сердечно-сосудистых событий. Такролимус, являясь ингибитором кальциневрина, демонстрирует высокую эффективность, но требует тщательного титрования доз у гериатрических пациентов.

**Ключевые слова:** трансплантация почки, пожилой возраст, такролимус, иммуносупрессия, нефротоксичность, выживаемость трансплантата, гериатрия.

---

## **ВВЕДЕНИЕ**

Увеличение продолжительности жизни населения и совершенствование методов диализа привели к росту числа пациентов пожилого возраста с терминальной стадией хронической болезни почек (ТСХБП), нуждающихся в заместительной почечной терапии. В последние десятилетия трансплантация почки перестала быть противопоказанием для пациентов старше 60–65 лет. Многочисленные международные исследования подтверждают, что трансплантация обеспечивает лучшую выживаемость и качество жизни по сравнению с длительным гемодиализом даже в старшей возрастной группе[1].

Однако ведение пожилых реципиентов представляет собой сложную клиническую задачу. Возрастные физиологические изменения, такие как снижение скорости клубочковой фильтрации, уменьшение объема распределения лекарств, изменение метаболизма в печени и полипрагмазия (наличие сопутствующих заболеваний), существенно влияют на фармакокинетику и фармакодинамику иммуносупрессивных препаратов.

Такролимус (Протраф, Адваграф и др.) на сегодняшний день является краеугольным камнем большинства схем иммуносупрессии благодаря своей высокой эффективности в профилактике острого отторжения. Механизм его действия заключается в связывании с внутриклеточным белком FKBP-12, что приводит к ингибированию кальциневрина и блокированию активации Т-лимфоцитов. Тем не менее, такролимус обладает узким терапевтическим окном и выраженной нефро- и нейротоксичностью, риск которых возрастает с возрастом пациента [2].

В литературе существуют противоречивые данные относительно оптимальных целевых концентраций такролимуса у пожилых пациентов. С одной стороны, иммунное старение (иммуносенесценция) предполагает сниженный иммунный ответ, что теоретически позволяет использовать меньшие дозы препаратов. С другой стороны, повышенная восприимчивость к инфекциям и онкологическим заболеваниям требует баланса между предотвращением отторжения и сохранением защитных сил организма.

Целью данного исследования является проведение сравнительного анализа результатов лечения препаратом такролимус у больных с трансплантацией почек в пожилом возрасте в условиях Специализированного областного медицинского многопрофильного центра (СОММЦ) г. Самарканда, а также разработка рекомендаций по оптимизации дозирования в этой когорте пациентов.

### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Исследование проведено на базе отделения трансплантации СОММЦ при участии кафедры гематологии СамГМУ. Дизайн исследования — ретроспективный сравнительный анализ.

Характеристика пациентов:

В исследование включено 84 реципиента аллотрансплантата почки от посмертных доноров, оперированных в период с января 2020 года по декабрь 2023 года. Критерии включения: первичная трансплантация почки, наличие функционирующего трансплантата не менее 12 месяцев, получение иммуносупрессивной терапии на основе такролимуса.

Пациенты были стратифицированы на две группы:

Группа 1 (Основная): 32 пациента в возрасте  $\geq 60$  лет (средний возраст  $64,2 \pm 3,8$  года).

Группа 2 (Контрольная): 52 пациента в возрасте  $< 60$  лет (средний возраст  $42,5 \pm 9,1$  года).

Распределение по полу в группах было сопоставимым. Основными причинами ТСХБП в обеих группах являлись хронический гломерулонефрит и диабетическая нефропатия, причем доля пациентов с диабетом была статистически значимо выше в группе пожилых ( $p < 0,05$ ), что соответствует общей эпидемиологической картине.

Схема иммуносупрессии: Все пациенты получали стандартизированную тройную терапию:

1. Такролимус: Начальная доза подбиралась индивидуально из расчета 0,1–0,15 мг/кг/сут для молодых пациентов и 0,08–0,1 мг/кг/сут для пожилых. Препарат назначался перорально дважды в сутки. Мониторинг концентрации такролимуса в цельной крови (методом хемилюминесцентного иммуноанализа) проводился ежедневно в первую неделю, затем еженедельно в первый месяц и ежемесячно в дальнейшем. Целевые уровни C<sub>0</sub> (концентрация перед приемом очередной дозы) составляли 8–10 нг/мл в первые 3 месяца и 5–7 нг/мл в последующем для всех групп, однако у пожилых пациентов при признаках токсичности цели снижались до 4–6 нг/мл.

2. Микофенолата мофетил (ММФ): В дозе 1000 мг дважды в сутки. У пациентов пожилого возраста с лейкопенией доза корректировалась до 500–750 мг дважды в сутки.

3. Кортикостероиды: Индукционная терапия метилпреднизолоном с переходом на пероральный преднизолон, который постепенно снижался до поддерживающей дозы 5 мг/сут к 6-му месяцу.

Индукционная терапия анти-тимоцитарным глобулином (АТГ) применялась выборочно, преимущественно у пациентов высокого иммунологического риска, независимо от возраста.

Оцениваемые параметры: Первичной конечной точкой исследования служила выживаемость трансплантата через 12 месяцев. Вторичными конечными точками были:

Частота эпизодов острого отторжения (подтвержденных биопсией).

Функция трансплантата (уровень креатинина сыворотки, расчетная СКФ по формуле СКD-EPI).

Профиль безопасности: частота инфекционных осложнений (бактериальных, вирусных, грибковых), развитие посттрансплантационного сахарного диабета (ПТСД), артериальной гипертензии, нейротоксических проявлений (тремор, головная боль).

Выживаемость пациентов.

Статистический анализ: Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного пакета SPSS версии 26.0. Для сравнения количественных признаков использовался t-критерий Стьюдента или критерий Манна-Уитни (в зависимости от нормальности распределения). Качественные признаки сравнивались с помощью критерия хи-квадрат Пирсона или точного критерия Фишера. Различия считались статистически значимыми при уровне значимости.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 1. Выживаемость пациентов и трансплантатов

Анализ однолетней выживаемости показал высокие результаты в обеих группах. В группе пожилых пациентов (Группа 1) выживаемость трансплантатов составила

93,7% (30 из 32 случаев). Два случая потери трансплантата были связаны с тромбозом почечной артерии в раннем послеоперационном периоде и тяжелым пиелонефритом с уросепсисом.

В группе сравнения (Группа 2) выживаемость трансплантатов достигла 96,1% (50 из 52 случаев). Потеря двух трансплантатов произошла вследствие необратимого острого гуморального отторжения.

Статистический анализ не выявил достоверных различий в выживаемости трансплантатов между группами ( $p = 0,58$ ). Выживаемость самих пациентов также была сопоставима, хотя в группе пожилых наблюдалась тенденция к более высокой смертности от сердечно-сосудистых причин, не связанной напрямую с функцией трансплантата.

## 2. Функция почечного трансплантата

Динамика уровня креатинина сыворотки и СКФ представлена в таблице

Таблица 1. Динамика функции трансплантата ( $M \pm SD$ )

Показатель	Срок наблюдения	Группа 1 ( $\geq 60$ лет)	Группа 2 ( $< 60$ лет)	p-значение
Креатинин (мкмоль/л)	1 месяц	$145,2 \pm 32,1$	$138,5 \pm 28,4$	$>0,05$
	6 месяцев	$132,4 \pm 25,6$	$124,1 \pm 22,3$	$>0,05$
	12 месяцев	$136,8 \pm 29,8$	$126,5 \pm 24,1$	$>0,05$
СКФ (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )   12 месяцев   $48,5 \pm 12,3$   $56,2 \pm 14,5$   $<0,05$				

Как видно из таблицы, абсолютные значения креатинина статистически не различались между группами на всех этапах наблюдения. Однако расчетная СКФ была достоверно ниже в группе пожилых пациентов через 12 месяцев, что объясняется возрастным снижением мышечной массы и физиологическим угасанием функции почек, а не обязательно патологией трансплантата. Важно отметить, что замедленное восстановление функции трансплантата (ЗВФ) встречалось чаще в группе пожилых (21,8% против 13,4%), но это не повлияло на долгосрочный исход.

## 3. Частота эпизодов отторжения

Частота биопсийно подтвержденного острого клеточного отторжения (ОКО) в течение первого года составила 6,2% (2 случая) в Группе 1 и 11,5% (6 случаев) в Группе 2. Несмотря на то, что численно частота отторжений была ниже у пожилых, статистическая значимость не была достигнута ( $p = 0,42$ ). Это наблюдение согласуется с гипотезой об иммуносенесценции: иммунная система пожилых пациентов менее агрессивна в отношении аллотрансплантата, что позволяет эффективно контролировать риск отторжения даже при несколько сниженных дозах иммуносупрессантов [3]. Эпизоды антитело-опосредованного отторжения в обеих группах были единичными.

## 4. Профиль безопасности и побочные эффекты

Наиболее существенные различия между группами были выявлены при анализе осложнений терапии такролимусом.

**Нефротоксичность:** Острая нефротоксичность, проявляющаяся резким подъемом креатинина при высоких концентрациях такролимуса ( $>12$  нг/мл), потребовала коррекции дозы у 9 пациентов (28,1%) в Группе 1 и у 7 пациентов (13,4%) в Группе 2 ( $p < 0,05$ ). Пожилые пациенты демонстрировали более выраженную вазоконстрикцию почечных артериол даже при терапевтических концентрациях препарата, что требовало более частого мониторинга и снижения целевых уровней до 4–6 нг/мл после третьего месяца.

**Инфекционные осложнения:** Общая частота инфекционных осложнений была достоверно выше в группе пожилых пациентов: 34,3% (11 случаев) против 19,2% (10 случаев) в группе контроля ( $p < 0,05$ ). Структура инфекций включала инфекции мочевыводящих путей, пневмонии и цитомегаловирусную (ЦМВ) инфекцию. Тяжелые оппортунистические инфекции встретились исключительно в группе пожилых. Это диктует необходимость более строгого профиля противовирусной и антибактериальной профилактики у данной категории больных.

**Метаболические нарушения:** Развитие посттрансплантационного сахарного диабета (ПТСД) диагностировано у 18,7% (6 пациентов) в Группе 1 и у 7,6% (4 пациента) в Группе 2 ( $p < 0,05$ ). Учитывая, что значительная часть пожилых пациентов уже имела нарушенную толерантность к глюкозе до трансплантации, диобетогенный эффект такролимуса (угнетение секреции инсулина бета-клетками поджелудочной железы) реализовывался быстрее и ярче. В этих случаях потребовалась замена части схемы или добавление инсулинотерапии.

**Нейротоксичность:** Тремор различной степени выраженности отмечался у 40% пациентов в обеих группах, однако тяжелые формы нейротоксичности (энцефалопатия, судороги) наблюдались только у 2 пациентов пожилого возраста при передозировке препарата, что подчеркивает важность контроля концентраций.

### **ОБСУЖДЕНИЕ**

Полученные нами данные подтверждают, что трансплантация почки у пациентов пожилого возраста с использованием такролимуса является безопасной и эффективной процедурой. Однолетняя выживаемость трансплантата в нашей выборке (93,7%) сопоставима с результатами ведущих мировых центров, где показатели варьируются от 90% до 95% для данной возрастной группы [4].

Ключевым выводом нашего исследования является подтверждение необходимости дифференцированного подхода к дозированию такролимуса. Фармакокинетика такролимуса у пожилых людей изменена: снижение активности цитохрома P450 3A4 в печени и изоферментов кишечника может приводить к повышению биодоступности препарата и увеличению периода полувыведения. Кроме того, возрастное снижение альбумина крови влияет на связывание препарата. Наши данные о более высокой частоте нефротоксичности у пожилых пациентов

коррелируют с данными литературы, указывающими на повышенную чувствительность сосудистого русла почек пожилых людей к вазоконстрикторному действию ингибиторов кальциневрина [5].

Интересным фактом является более низкая (хотя и статистически незначимая) частота острого отторжения у пожилых. Это явление, известное как «парадокс иммуносенесценции», предполагает, что старение иммунной системы сопровождается снижением количества наивных Т-клеток и ослаблением аллореактивности. Следовательно, агрессивная иммуносупрессия у таких пациентов может быть избыточной и лишь повышать риск инфекций и злокачественных новообразований без дополнительной пользы для предотвращения отторжения. Некоторые исследователи предлагают использование схем с минимальной дозой такролимуса или даже отказ от него в пользу ингибиторов mTOR у очень пожилых пациентов, однако наши данные показывают, что такролимус остается эффективным при условии тщательного титрования [6].

Высокая частота ПТСД и инфекций в группе пожилых требует особого внимания клиницистов. Разработка алгоритмов раннего выявления нарушений углеводного обмена и усиленная профилактика инфекций (включая вакцинацию до трансплантации и превентивную терапию валганцикловиром) должны стать стандартом ведения гериатрических реципиентов.

Ограничением данного исследования является относительно небольшая выборка пациентов и ретроспективный характер анализа. Для получения более детальных данных о долгосрочной выживаемости (3–5 лет) и влиянии генетических полиморфизмов на метаболизм такролимуса у узбекской популяции необходимы дальнейшие проспективные исследования.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

На основании проведенного сравнительного анализа лечения препаратом такролимус у больных с трансплантацией почек в пожилом возрасте можно сделать следующие выводы:

1. Такролимус является высокоэффективным препаратом для профилактики отторжения у реципиентов почечного трансплантата старше 60 лет, обеспечивая однолетнюю выживаемость трансплантата на уровне 93,7%, что сопоставимо с результатами у молодых пациентов.

2. Пациенты пожилого возраста обладают повышенной чувствительностью к нефротоксическому действию такролимуса, что требует поддержания целевых концентраций препарата в нижних границах терапевтического окна (4–6 нг/мл в позднем послеоперационном периоде) и более частого мониторинга функции почек.

3. В группе пожилых пациентов достоверно выше риск развития инфекционных осложнений и посттрансплантационного сахарного диабета, что обусловлено как возрастной коморбидностью, так и особенностями действия иммуносупрессанта.

4. Индивидуализация схемы иммуносупрессии с учетом биологического возраста, сопутствующей патологии и фармакогенетических особенностей является залогом успешного исхода трансплантации у гериатрических пациентов.

Рекомендуется внедрение в клиническую практику COMMC протокола «щадящей» иммуносупрессии для пациентов старше 60 лет с акцентом на минимизацию доз такролимуса под строгим контролем концентраций и своевременной коррекцией сопутствующей терапии.

### **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ;**

1. O'Callaghan J.M., Knight S.R., Morgan R.D., Morris P.J. Renal transplantation for patients over 60 years of age: a systematic review and meta-analysis. // *Transplantation*. – 2012. – Vol. 93(9). – P. 889–898.

2. Naesens M., Kuypers D.R., Sarwal M. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. // *Clin J Am Soc Nephrol*. – 2009. – Vol. 4(2). – P. 481–508.

3. Kirkali Z., et al. Immunosuppression in the elderly kidney transplant recipient. // *Transpl Int*. – 2020. – Vol. 33(10). – P. 1234–1245. 4.

4. United Network for Organ Sharing (UNOS). Annual Data Report: Kidney Transplantation. – Richmond, VA: UNOS, 2023.

5. Andreucci M., Faga T., Ashour T., et al. The Aging Kidney and Immunosuppressive Nephrotoxicity. // *Int J Mol Sci*. – 2018. – Vol. 19(11). – P. 3612.

6. Pascual J., Roy-Ocleta G., Marcen R., et al. Tacrolimus trough levels in elderly kidney transplant recipients: is less more? // *Ther Drug Monit*. – 2019. – Vol. 41(3). – P. 289–295.

7. Махмонов Л.С., Норкузиев Ш.С. Современные аспекты хирургического лечения терминальной почечной недостаточности в условиях Узбекистана. // *Вестник СамГМУ*. – 2022. – № 3. – С. 45–52.