

## МИНИМИЗАЦИЯ ИММУНОСУПРЕССИИ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

Резник О.Н., Тутин А.П., Ульянкина И.В.

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

В статье приводятся результаты 24-месячного исследования различных схем иммуносупрессивной терапии, направленных на минимизацию нефротоксического эффекта ингибиторов кальциневрина. Приводятся показания к раннему назначению ингибитора пролиферативного сигнала (эверолимус) для профилактики развития хронической трансплантационной нефропатии у реципиентов почек, полученных от доноров с расширенными критериями. Сравниваются двухлетние результаты пересадок почек с применением стандартных схем иммуносупрессии и конверсией на эверолимус.

*Ключевые слова:* донор с расширенными критериями, ингибиторы кальциневрина, эверолимус, нулевая биопсия.

## IMMUNOSUPPRESSION MINIMIZATION IN KIDNEY TRANSPLANTATION

Reznik O.N., Tutin A.P., Ulyankina I.V.

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

The article presents the results of a 24-month study of various schemes of immunosuppressive therapy aimed at minimizing the nephrotoxic effects of calcineurin inhibitors. There are set the indications to the early postoperative conversion to an inhibitor of the proliferative signal (Everolimus) for the prevention of chronic transplant nephropathy in recipients kidney obtained from expanded criteria donors. We compare the results of two-year kidney transplants using standard immunosuppression and conversion to Everolimus.

*Key words:* expanded criteria donors (ECDs), calcineurin inhibitors, everolimus, zero-biopsy.

### ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация почки (ТП), являясь единственным радикальным методом лечения терминальной хронической почечной недостаточности, обеспечивает оптимальный уровень медико-социальной реабилитации и высокое качество жизни реципиентов, практически не отличающиеся от такового в общей популяции [2, 18, 28, 41].

Наиболее значительные успехи в ТП связаны с внедрением в клиническую практику новых иммуносупрессивных препаратов: ингибиторов кальциневрина (ИКН), микофенолатов, новых препаратов моноклональных антител в качестве индукционной терапии [4]. За последние 25 лет, с началом использования циклоспорина А в 1983 году, число транс-

плантатов, сохраняющих функцию через год после операции, выросло с 50 до 90% [15]. Однако успехи клинической нефротрансплантологии относятся главным образом к первым годам после операции, тогда как показатели длительной выживаемости трансплантатов в отдаленном периоде остаются незначительными. По данным различных международных регистров (США, Европы, Австрии), к 10–15 годам выживаемость трансплантатов составляет около 50% и даже ниже, в основном за счет развития и прогрессирования хронической трансплантационной нефропатии (ХТН) [33]. Аналогичные отдаленные результаты ТП получены и в ФГУ ФНЦТИО им. академика В.И. Шумакова, г. Москва [3]. К 10 годам после ТП продолжают функциони-

*Статья поступила в редакцию 03.10.11 г.*

**Контакты:** Резник Олег Николаевич, руководитель отдела трансплантологии и органного донорства ГУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе».

Тел. 8 921 935 51 91, e-mail: onreznik@yahoo.com

ровать только 44,5% трансплантатов [2]. Период полужизни почечного трансплантата в среднем не превышает 7,2 года [28, 32]. Эти показатели остаются постоянными на протяжении длительного времени, поскольку свой вклад в развитие ХТН вносит токсичность самих иммуносупрессантов, которая зависит как от дозы, так и от механизма действия данных препаратов [8, 10, 13, 36, 40].

Таким образом, необходимо отметить наличие парадокса в современной практике трансплантации почек – отсутствие существенного улучшения отдаленных результатов пересадки почки за счет нефротоксичности ингибиторов кальцинейрина и развития ХТН, несмотря на двукратное повышение 1–2-летней выживаемости трансплантатов [6]. Снижение периода полужизни трансплантата за счет токсичности иммуносупрессантов становится особенно актуальным в связи с постоянно возрастающим дефицитом донорских органов. Поэтому проблема предупреждения СНИ-нефротоксичности и её лекарственная коррекция находятся в настоящее время в центре внимания врачей-трансплантологов [6, 7, 13, 27].

Дефицит донорских органов в трансплантации почек привел к тому, что происходит расширение пула доноров за счет постоянно возрастающего использования тактики изъятия почек от доноров с расширенными критериями (ДРК) – «expanded criteria donors», асистолических доноров и доноров пожилого возраста [15, 16, 29, 32]. Как считает большинство нефрологов, почки, полученные от пожилых пациентов, не являются идеальными: происходит снижение кортикальной почечной массы, сопутствующее гипертензивное повреждение, что в конечном итоге приводит к снижению почечной функции трансплантата [26, 28]. Возраст донора старше 60 лет увеличивает риск дефектной почечной функции на 70% [30].

Пересадка от субоптимальных доноров показана в первую очередь пациентам старшей возрастной группы [11, 14, 19]. Результатом многих репрезентативных ретроспективных исследований стало формирование в США в 2002 году специального национального листа ожидания реципиентов почек от доноров с расширенными критериями, куда входит до 47% всех реципиентов [19, 20, 33, 37, 38, 41].

Среди диализной популяции всех стран мира и в России значительно возросла доля пожилых пациентов. По данным регистра Российского диализного общества, в нашей стране доля диализных пациентов от 65 и более лет составила 10%, от 55 до 64 лет – 19,1% [1]. По данным исследования, проведенного в 2009 г., из 1009 больных, получающих лечение в муниципальных гемодиализных центрах Санкт-Петербурга, треть – это пациенты в возрасте от 60 до 80 лет [5].

В связи с возрастанием доли трансплантатов, полученных от доноров с расширенными критериями, становится актуальным вопрос о выработке правильной тактики применения новых схем иммуносупрессии [9]. Почечный трансплантат со сниженным функциональным резервом более чувствителен к токсическому воздействию ингибиторов кальциневрина (ИКН), что требует снижения дозы иммуносупрессии [12, 21, 26], поэтому пациентам, получившим субоптимальный трансплантат, показан индивидуальный подход к иммуносупрессии, снижение эффекта нефротоксичности ИКН [22, 34].

Трансплантационными нефрологами предпринимаются попытки применения иммуносупрессивных схем с включением m-TOR-ингибиторов для данной группы реципиентов [25]. Это позволяет снизить уровень циклоспорина в крови, снижая таким образом его нефротоксичность без ущерба для общей эффективности иммуносупрессии [17, 23, 24, 31, 35, 39].

Несмотря на накопленный клинический опыт, в настоящее время отсутствует четкий алгоритм использования комбинации циклоспорина (ЦсА) и Сертикана в различных клинических ситуациях. Кроме того, на сегодняшний день опыт раннего применения комбинации ЦсА и Сертикана в отечественной практике незначителен. Поиски адекватных решений в области различных режимов иммуносупрессии, позволяющих снизить нефротоксичность ИКН и предупредить развитие ХТН, являются нерешенными задачами, которые определили характер предпринятого исследования.

**Цель исследования:** изучение возможности увеличения результативности и эффективности трансплантации почек, в том числе полученных от доноров с расширенными критериями, за счет оптимизации схем иммуносупрессии.

В ходе исследования были поставлены следующие **задачи:**

1. Изучить показатели раннего послеоперационного периода у реципиентов трансплантатов, полученных от стандартных доноров, в зависимости от начальных дозировок препаратов традиционной иммуносупрессии.
2. Показать влияние инициального снижения стандартных доз ИКН и других компонентов иммуносупрессивной терапии у реципиентов почки, получивших трансплантат от стандартных доноров, на отдаленные результаты пересадки.
3. Определить показания к раннему назначению Эверолимуса при трансплантации почек от доноров с расширенными критериями в зависимости от донорских характеристик, разработать протокол иммуносупрессии с ранним назначением Эверолимуса и снижением доз Сандиммуна Неорала.

4. Исследовать влияние раннего назначения Эверолимуса и одновременной редукции дозы циклоспорина на функцию трансплантатов, полученных от доноров с расширенными критериями.
5. Сравнить результаты пересадки почек у реципиентов, получивших трансплантат от доноров с расширенными критериями с применением новых разработанных схем иммуносупрессии и без них, показать преимущество новых режимов.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В основу работы положены клинические наблюдения и исследования, проведенные у 168 реципиентов трупной почки, перенесших трансплантацию с 2002-го по 2009 гг., в том числе у 41 реципиента, которые получили трансплантат от доноров с расширенными критериями. Период наблюдения за реципиентами почечных трансплантатов составил не менее 24 месяцев.

В **первую группу** были включены реципиенты (n = 127), получившие трансплантат от стандартных доноров. Группа была разделена на две подгруппы. Основными отличительными признаками подгруппы сравнения и исследуемой подгруппы стали целевые показатели концентрации (C0) Сандиммуна Неорала, а также дозировки Сандиммуна Неорала и стероидов (табл. 1).

Учитывая увеличение использования для пересадки почек доноров с расширенными критериями, в НИИ СП им. И.И. Джанелидзе был сформирован особый лист ожидания из потенциальных реципиентов гемодиализных центров Санкт-Петербурга от 55 лет и старше, а также пациентов с трудностями формирования сосудистого гемодиализного доступа. Для определения оптимального выбора реципиента и иммуносупрессивной терапии в практику работы нами был внедрен обязательный про-

токол выполнения и экстренной оценки «нулевой» биопсии трансплантата, полученного от донора с расширенными критериями. «Zero-biopsy», или «нулевая» биопсия, выполнена у всех 22 доноров с расширенными критериями. Все исследования «нулевых» биопсий выполнены в экстренном порядке патоморфологом Центра органного донорства, а их оценка – трансплантационным нефрологом с учетом клинических данных о доноре и реципиенте. Базируясь на данных литературы и собственном опыте, нами была разработана балльная система оценки дегенеративных изменений в почках для алгоритма принятия решений при выборе реципиента или отказе от выполнения трансплантации. Схема оценки морфологических изменений в донорском трансплантате представлена в табл. 2.

Оценка патоморфологических изменений в «нулевой» биопсии донора служила не столько способом выбором вида операции, сколько позволяла определить вид иммуносупрессивной терапии.

В зависимости от донорских характеристик была сформирована **вторая группа** реципиентов (n = 41), получивших почечный трансплантат от доноров с расширенными критериями и принимающих терапию на основе ИКН, микофенолатов и стероидов. Один из парных трансплантатов от доноров с расширенными критериями получили реципиенты, прооперированные в Городской больнице № 31, в дальнейшем включенные в подгруппу сравнения (n = 19). Стандартная иммуносупрессивная терапия пациентов подгруппы сравнения включала в себя ЦсА, микофенолаты и стероиды. Исследуемую подгруппу составили 22 реципиента, получивших другую почку от ДРК, прооперированных в НИИ СП им. И.И. Джанелидзе с иммуносупрессивной терапией, основанной на раннем назначении Эверолимуса (табл. 3).

Таблица 1

**Характеристика первой группы пациентов: исследуемая подгруппа и подгруппа сравнения (реципиенты почек от стандартных доноров)**

Показатели	Подгруппа сравнения (n = 55)	Исследуемая подгруппа (n = 72)	p
Возраст (средний), лет	43,2 ± 8,4	43,0 ± 8,7	>0,05
Пол м/ж	34 (61%) / 21(39%)	45 (62%) / 27 (38%)	>0,05
Первичное заболевание почек: хронический гломерулонефрит	48 (89%)	66 (92%)	>0,05
поликистоз	6 (11%)	6 (8%)	>0,05
Гемодиализ	50 (90%)	65 (90%)	>0,05
Перитонеальный диализ	5 (10%)	7 (10%)	>0,05
Срок нахождения на диализной терапии, лет	4,4 ± 3,7	3,4 ± 2,1	>0,05
Начальная доза Неорала, мг/кг/сут	6–8	5–6	
Начальная доза Метипреда, мг/кг/сут	0,6–0,8	0,4–0,5	
Целевая концентрация Неорала (1-й месяц), нг/мл	220–250	180–200	
Целевая концентрация Неорала (3-й месяц), нг/мл	200–220	180–160	
Целевая концентрация Неорала (24-й месяц), нг/мл	150–100	70–100	

Как следует из основных характеристик 2-й группы, реципиенты исследуемой подгруппы дольше получали заместительную почечную терапию гемодиализом, были старше и, следовательно, более чувствительны к побочным эффектам ИКН. Можно было предположить, что отдаленные результаты трансплантации в исследуемой подгруппе должны были бы отличаться худшей динамикой показателей послеоперационного периода. Учитывая это, реципиентам исследуемой подгруппы изначально назначалась более низкая дозировка ИКН и стероидов в отличие от реципиентов подгруппы сравнения. В дальнейшем, согласно разработанной схеме иммуносупрессивной терапии, в исследуемой под-

группе была назначена схема иммуносупрессии с ранней конверсией (через 3 месяца) на Эверолимус и снижением дозировки циклоспорина в 2 раза:

- начиная с 90-го дня после ТП проводилась конверсия от ММФ на Эверолимус;
- изначально назначаемая дозировка Эверолимуса составляла 1,5 мг/сут, целевая концентрация находилась в пределах 3–8 нг/мл;
- одновременно с назначением Эверолимуса происходило снижение дозировки Сандиммуна Неорала сразу на 50%, затем в соответствии с целевой концентрацией. Целевая концентрация циклоспорина (Т0) составляла 50 нг/мл, через год – 30 нг/мл;

Таблица 2

**Полуколичественный метод оценки нулевой биопсии**

Степень выраженности, баллы	Общий гломерулосклероз	Атрофия канальцев	Интерстициальный фиброз	Сужение просвета артерий и артериол
0	Отсутствие склерозированных клубочков в трех биопсиях	Отсутствует	Нет участков почечной ткани, замещенной фиброзом	Просвет сосудов без изменений
1	<20% склерозированных клубочков	<20% пораженных канальцев	<20% почечной замещено соединительной тканью	Утолщение стенки сосуда, суживающее просвет <30%
2	От 20 до 50% склерозированных клубочков	От 20 до 50% пораженных канальцев	От 20 до 50% почечной замещено соединительной тканью	Утолщение стенки сосуда, суживающее просвет на 30–50%
3	>50% склерозированных клубочков	>50% пораженных канальцев	>50% почечной замещено соединительной тканью	Утолщение стенки сосуда, суживающее просвет на 50% и более

*Примечание.* Оценка результатов производилась следующим образом: 0–4 балла – почка пригодна для трансплантации; 5–8 баллов – почка сомнительно пригодна для трансплантации; 8 баллов и более – почка не пригодна для трансплантации.

Таблица 3

**Сравнительная характеристика подгрупп реципиентов, получивших парный трансплантат от донора с расширенными критериями**

Показатели	Подгруппа сравнения (n = 19)	Исследуемая подгруппа (n = 22)	p
Возраст (средний), лет	44,73 ± 6,35	56,45 ± 7,91	<0,05
Пол м/ж	7 (37%)/12 (63%)	10(45%)/12(55%)	>0,05
Первичное заболевание почек: хронический гломерулонефрит поликистоз	16 (84%) 3 (16%)	18 (81%) 4 (19%)	>0,05 >0,05
Вид диализа: гемодиализ перитонеальный диализ	16 (84%) 3 (16%)	18 (81%) 4 (19%)	>0,05 >0,05
Срок нахождения на диализной терапии, лет	3,94 ± 1,94	6,36 ± 2,57	<0,05
Начальная доза Неорала, мг/кг/сут	7–8	5–6	
Начальная доза Метипреда, мг/кг/сут	0,7	0,4	
Целевые показатели концентрации Неорала (1-й месяц), нг/мл	200–230	180–160	
Целевая концентрация Неорала (через месяц после конверсии), нг/мл	200–150	50–60	
Целевые показатели концентрации Неорала (24-й месяц), нг/мл	150–100	30–40	

- проводилась программа постепенной минимизации дозы стероидов у пациентов исследуемой подгруппы;
- определение концентрации Сандиммуна Неорала и Эверолимуса проводилось по следующему алгоритму: в 1-й месяц – 2 раза в неделю, во 2-й месяц – 1 раз в 2 недели, далее – 1 раз в месяц.

Клинико-лабораторный мониторинг состояния пациента и функционального состояния АТП в течение первых 3–5 недель после операции осуществляется в условиях стационара, в последующем, как правило, амбулаторно. Биопсия ПТ, полученных от доноров с расширенными критериями, выполнялась в соответствии с протоколом исследования – на 7-е сутки, через 3 месяца и через год после трансплантации. По показаниям биопсия выполнялась внепланово. Данные ПБ в основном определяли тактику и коррекцию иммуносупрессии. Результаты пункционной биопсии позволяли определить причину ранней дисфункции почечного трансплантата (острый канальцевый некроз, криз отторжения), выявлять наличие иммунологического конфликта и определять нефротоксичность СуА.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно цели исследования, одной из задач являлось изучение показателей раннего и позднего послеоперационного периодов у реципиентов, получивших стандартный трансплантат и трансплантат от донора с расширенными критериями, в зависимости от дозировок иммуносупрессивной терапии.

В результате применения различных схем дозирования ИКН наблюдалось различие в показателях концентрации Сандиммуна Неорала (Т0) в течение всего периода наблюдения в контрольной и исследуемой подгруппах реципиентов 1-й группы (n = 127), получивших трансплантат от стандартного донора и принимающих иммуносупрессивную терапию на основе Сандиммуна Неорала. Динамика показателей концентрации Сандиммуна Неорала за 24 месяца наблюдения представлена на рис. 1.

В ходе исследования выяснилось, что раннее снижение стандартных дозировок Сандиммуна Неорала не приводило к статистически значимым результатам в частоте возникновения кризов отторжения трансплантатов в сравниваемых подгруппах. Так, в течение всего периода наблюдения (24 месяца) в подгруппе сравнения частота кризов отторжения составила 16 и 15% в исследуемой подгруппе;  $p > 0,05$ .

Другим существенным результатом редукции стартовых доз ИКН в исследуемой подгруппе стало достоверное снижение показателей креатинина

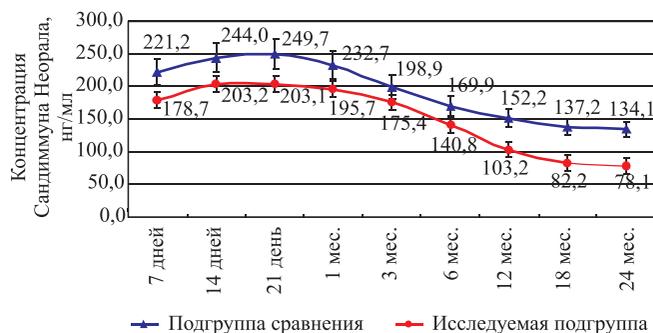


Рис. 1. Динамика показателей концентрации Сандиммуна Неорала (Т0) у реципиентов 1-й группы в зависимости от срока послеоперационного периода



Рис. 2. Сравнительная характеристика показателей креатинина в сыворотке крови реципиентов 1-й группы

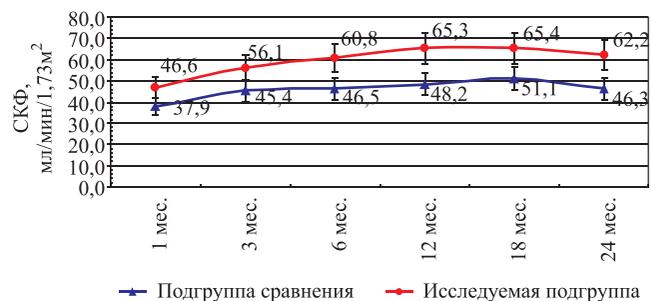


Рис.3. Динамика показателей скорости клубочковой фильтрации (MDRD формула) у реципиентов 1-й группы, ( $p < 0,05$ )

в сыворотке крови пациентов, по сравнению с контрольной подгруппой, начиная с 14-х суток после трансплантации почки и до 24 месяцев наблюдения (рис. 2).

Другим не менее значимым параметром функции трансплантата стал показатель скорости клубочковой фильтрации, рассчитанный по MDRD-формуле, который значимо отличался с первого месяца после трансплантации. Различия в показателях скорости клубочковой фильтрации представлены на рис. 3.

Обе подгруппы были сопоставимы по количеству хирургических осложнений, которые наблюдались у 9 (13%) реципиентов в исследуемой подгруппе и у 10 (18%) реципиентов в подгруппе срав-

нения. Количество случаев криза отторжения составило 11 (15%) и 9 (16%) соответственно. В послеоперационном периоде немедленная функция почечного трансплантата отмечалась у 43 (60%) реципиентов в исследуемой подгруппе и у 34 (62%) реципиентов в подгруппе сравнения. Отсроченная функция наблюдалась у 29 (40%) и 21 (38%) реципиента соответственно.

Выживаемость реципиентов и трансплантатов в группе реципиентов, получивших трансплантат от стандартных доноров, рассчитывалась по формуле Kaplan–Maier. Результаты выживаемости реципиентов и почечных трансплантатов представлены на рис. 4, 5.

В ходе исследования было выявлено, что мини-мизация ИКН в группе реципиентов почек, полученных от стандартных доноров, приводит не только к улучшению результатов раннего послеоперационного периода, но и к улучшению отдаленных результатов трансплантации.

Рассмотрим основные характеристики показателей послеоперационного периода у реципиентов 2-й группы, получивших трансплантат от доноров с расширенными критериями. Все пациенты 2-й группы изначально получали следующую иммуносупрессивную терапию: Сандиммун Неорал, микофенолаты, стероиды. Концентрация ИКН в подгруппе сравнения через месяц после трансплантации составила  $215,25 \pm 23,93$  нг/мл, в исследуемой подгруппе –  $181,10 \pm 18,63$ ,  $p < 0,05$ . В подгруппе сравнения стартовая дозировка Сандиммуна Неорала составила  $529 \pm 135$  мг/сут, а в исследуемой подгруппе равнялась  $410 \pm 51$  мг/сут,  $p < 0,05$ . Начиная с 90-х суток в исследуемой подгруппе дозировка Сандиммуна Неорала была снижена в 2 раза и составила  $120 \pm 20$  мг/сут. Через месяц после снижения дозировки ИКН и конверсии на Эверолимус концентрация Сандиммуна Неорала в контрольной подгруппе была значительно больше ( $162,12 \pm 18,36$  нг/мл), чем в исследуемой подгруппе ( $48,12 \pm 12,34$  нг/мл),  $p < 0,05$ . Через 12 месяцев после ТП концентрация Неорала в подгруппе сравнения в среднем составила  $138,52 \pm 12,09$  нг/мл, в исследуемой подгруппе  $34,38 \pm 4,42$  нг/мл, ( $p = 0,0001$ ). Динамика показателей концентрации Сандиммуна Неорала представлена на рис. 6.

Рассмотрим влияние различных схем иммуносупрессивной терапии на основные показатели, характеризующие функцию трансплантата. Обе подгруппы были сопоставимы по уровню креатинина до 3 месяцев после ТП. В результате введения новой схемы иммуносупрессивной терапии в исследуемой подгруппе к 4-му месяцу посттрансплантационного периода наблюдается достоверное различие ( $p < 0,05$ ) в показателе креатинина. Так, в подгруппе сравнения уровень креатинина был выше и

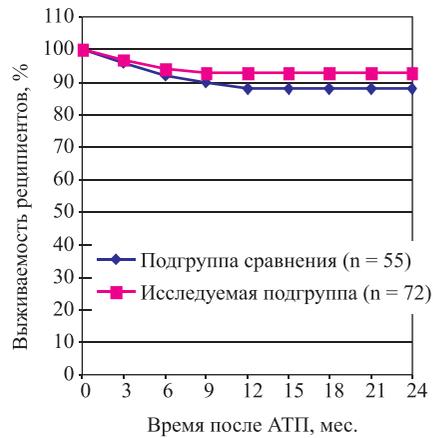


Рис. 4. Выживаемость реципиентов (по Kaplan–Maier)

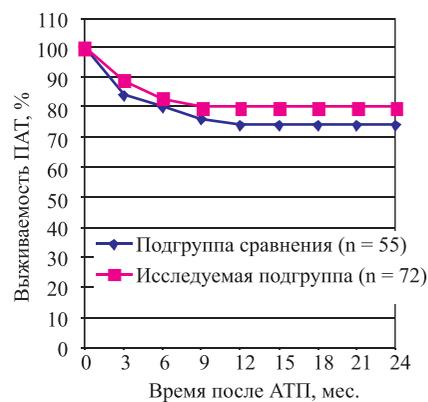


Рис. 5. Выживаемость трансплантатов (по Kaplan–Maier)

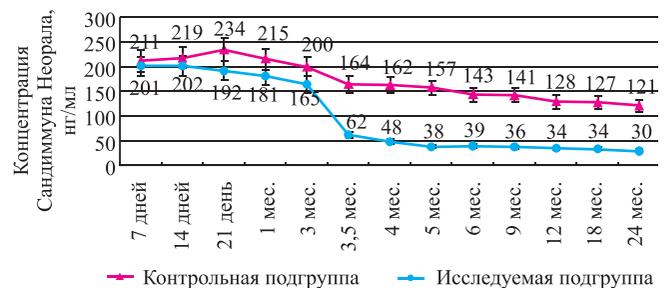


Рис. 6. Динамика концентрации Сандиммуна Неорала во 2-й группе в зависимости от срока послеоперационного периода

составлял  $179,41 \pm 42,31$  мкмоль/л, в исследуемой подгруппе  $143,22 \pm 42,97$  мкмоль/л. Динамика показателей креатинина представлена на рис. 7.

Через 12 месяцев после ТП показатель креатинина в подгруппе сравнения составил  $199,75 \pm 46,43$  мкмоль/л, в исследуемой подгруппе был значительно ниже –  $146,45 \pm 49,27$  мкмоль/л,  $p = 0,015$ . К 24-му месяцу наблюдения показатель креатинина в подгруппе сравнения составил  $205,23 \pm 58,69$  мкмоль/л, в исследуемой подгруппе оставался значительно ниже –  $146,45 \pm 49,27$  мкмоль/л,  $p = 0,02$ .

В течение первых 3 месяцев после ТП обе подгруппы были сопоставимы по показателю СКФ

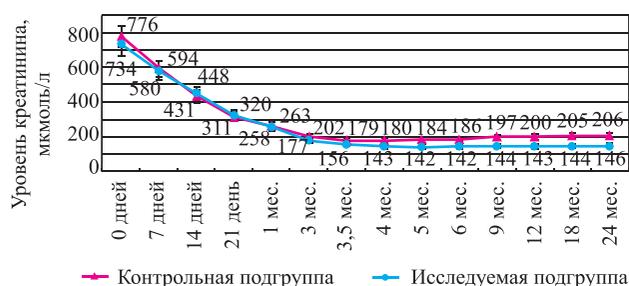


Рис. 7. Динамика показателей креатинина во 2-й группе, в зависимости от срока послеоперационного периода

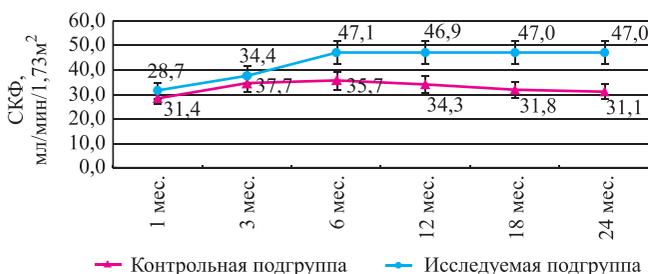


Рис. 8. Динамика показателей скорости клубочковой фильтрации (MDRD) во 2-й группе в зависимости от срока послеоперационного периода

( $34,36 \pm 7,97$  мл/мин в контрольной подгруппе и  $37,73 \pm 13,23$  мл/мин в исследуемой,  $p > 0,05$ ). На фоне применения новой схемы иммуносупрессии отмечено значимое различие в показателях СКФ через 6 месяцев после ТП ( $34,25 \pm 10,68$  мл/мин в контрольной подгруппе и  $47,09 \pm 13,92$  мл/мин в исследуемой,  $p = 0,04$ ). К 24 месяцам наблюдения в контрольной подгруппе отмечалось снижение СКФ до  $31,14 \pm 11,04$  мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ , в исследуемой подгруппе СКФ оставался на том же уровне и составлял  $46,95 \pm 13,9$  мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ ;  $p < 0,05$  (рис. 8).

Обе подгруппы были сопоставимы по количеству сеансов диализа, полученных в послеоперационном периоде. Хирургические осложнения наблюдались у 4 (21%) реципиентов в подгруппе сравнения и у 3 (13%) реципиентов в исследуемой подгруппе;  $p > 0,05$ . Немедленная функция почечного трансплантата отмечалась у 6 (32%) реципиентов в подгруппе сравнения и у 5 (23%) реципиентов в исследуемой подгруппе. Отсроченная функция наблюдалась у 13 (68%) и 17 (77%) реципиентов соответственно. Количество случаев кризов отторжения за 24 месяца исследования в подгруппе сравнения составило 5 (26%), в исследуемой подгруппе – 3 (14%),  $p > 0,05$ .

Следует особо отметить, что в подгруппе сравнения на фоне применения обычной иммуносупрессии, произошла стойкая утрата функции 4 трансплантатов в силу развития ХТН, подтвержденной данными контрольных биопсий, повлекшая возврат пациентов на диализ. Был зафиксирован один ле-

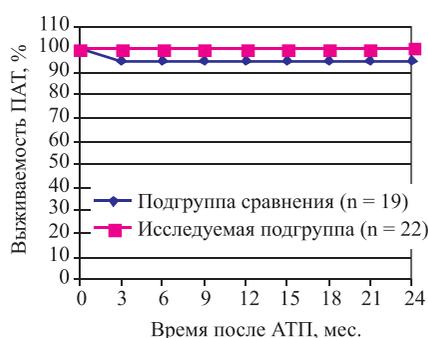


Рис. 9. Выживаемость реципиентов, получивших трансплантат от ДРК (по Kaplan–Maier)

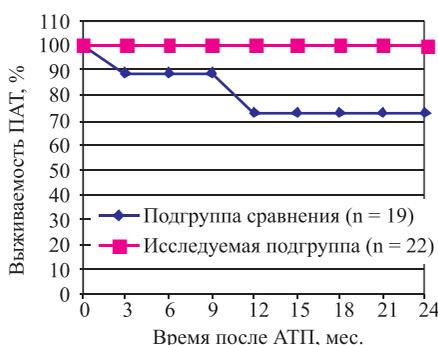


Рис. 10. Выживаемость трансплантатов от ДРК (по Kaplan–Maier)

тальный исход. В то же время у реципиентов из исследуемой подгруппы функция конралатеральных трансплантатов была сохранена. Выживаемость реципиентов и трансплантатов, рассчитанная по формуле Kaplan–Maier, представлена на рис. 9, 10.

Обобщая данные, полученные в ходе сравнения двух различных схем иммуносупрессивной терапии, мы выяснили, что в исследуемой подгруппе с более низкими концентрациями и дозировками Сандиммуна Неорала были отмечены лучшие показатели функции трансплантатов. На момент конверсии на Эверолимус в исследуемой подгруппе дозировка Сандиммуна Неорала снижалась в 2 раза: с  $242 \pm 28$  до  $120 \pm 20$  мг/сут. Через 24 месяца после ТП дозировка ( $64 \pm 15$  мг/сут) и концентрация ( $30,45 \pm 4,33$  нг/мл) Сандиммуна Неорала в исследуемой подгруппе были в 4 раза ниже, чем в подгруппе сравнения ( $283 \pm 69$  мг/сут и  $121,35 \pm 8,87$  нг/мл, соответственно);  $p < 0,05$ . Несмотря на то что использование разработанной схемы иммуносупрессии привело к значимым снижениям дозировок и концентраций ИКН в исследуемой подгруппе, количество кризов отторжения составило 14 против 26% в подгруппе сравнения.

Таким образом, при сравнении основных показателей, характеризующих функцию трансплантатов, было выявлено значительное преимущество назначения разработанной схемы иммуносупрессии с включением Эверолимуса при трансплантации по-

чек, полученных от доноров с расширенными критериями.

## ВЫВОДЫ

1. При пересадке почек от стандартных доноров снижение (на 14% в соответствии с целевыми значениями концентрации) в раннем послеоперационном периоде дозирования ИКН (Сандиммуна Неорала) не приводит к увеличению частоты развития кризов отторжения. Так, в исследуемой подгруппе эта величина составила 15%, а в контрольной – 16%. Кроме того, в исследуемой подгруппе уровень креатинина через 3 месяца после пересадки был на 23% ниже, чем в контрольной ( $120,1 \pm 25,7$  и  $148,3 \pm 44,1$  мкмоль/л, соответственно;  $p < 0,05$ ). Отмечалось значимое различие и в скорости клубочковой фильтрации – в исследуемой подгруппе она была выше на 24% ( $56,1 \pm 14,5$  против  $45,4 \pm 14,8$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>;  $p < 0,05$ ).

2. Минимизация ИКН в группе реципиентов, получивших почку от стандартных доноров, приводит к улучшению отдаленных результатов. В позднем послеоперационном периоде в подгруппе со снижением доз и целевых значений концентраций Сандиммуна Неорала составляла  $78,1 \pm 23,9$  нг/мл в исследуемой подгруппе и  $134,1 \pm 43,1$  в подгруппе сравнения;  $p < 0,05$ . Показатель уровня креатинина оставался ниже на 35%, чем в контрольной подгруппе ( $105,3 \pm 18,3$  и  $141,9 \pm 53,4$  мкмоль/л;  $p < 0,05$ ). Через 2 года после пересадки отмечалось значимое различие в скорости клубочковой фильтрации – в исследуемой подгруппе она была выше на 34% ( $62,2 \pm 11,7$  и  $46,3 \pm 15,9$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, соответственно;  $p < 0,05$ ).

3. Раннее назначение Эверолимуса показано во всех случаях использования для пересадки почечных трансплантатов, полученных от доноров с расширенными критериями. Обязательным условием пересадки таких трансплантатов является экстренная дооперационная морфологическая оценка биоптатов. Оптимальным протоколом иммуносупрессии при пересадке почек от доноров с расширенными критериями является: одновременное снижение дозировки Неорала в 2 раза, отмена микофенолатов и назначение Эверолимуса в дозе 1,5 г в сутки на 90-е сутки после трансплантации.

4. Раннее снижение Сандиммуна Неорала и назначение Эверолимуса на 90-е сутки после ТП приводит к улучшению отдаленных результатов функции трансплантатов, полученных от доноров с расширенными критериями. Так, через 2 года после ТП показатели креатинина в исследуемой подгруппе составили  $146,45 \pm 49,27$  мкмоль/л, а в подгруппе сравнения они были выше на 29%, что составило  $205,23 \pm 58,69$  мкмоль/л;  $p < 0,05$ . В исследуемой

подгруппе на этих же сроках после пересадки также была выше скорость клубочковой фильтрации – она составила  $46,95 \pm 13,95$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, что на 34% выше, чем в подгруппе сравнения, –  $31,14 \pm 11,04$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>;  $p < 0,05$ .

5. Применение протокола с использованием Эверолимуса привело к существенному улучшению как выживаемости реципиентов, так и выживаемости почечных трансплантатов, полученных от доноров с расширенными критериями. В подгруппе сравнения был зафиксирован один летальный исход (2%), произошла стойкая утрата функций 4 трансплантатов (23%). В исследуемой подгруппе летальных исходов не было, функция контралатеральных трансплантатов была сохранена. При изучении и сравнении результатов пункционных биопсий, выполненных через 2 года после ТП, было выявлено, что у 74% реципиентов подгруппы сравнения наблюдалась различная степень проявления ХТН, в то время как в исследуемой подгруппе ХТН составила 27%.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Введение в практику работы трансплантационного нефролога алгоритма морфологической оценки качества трансплантата до выполнения пересадки позволяет осуществить выбор оптимального реципиента почки и подбор индивидуальной эффективной схемы иммуносупрессии при использовании трансплантатов, полученных от доноров с расширенными критериями.

Несмотря на более низкие концентрации ИКН в исследуемых подгруппах, процент развития острого криза отторжения сопоставим с контрольными подгруппами, в которых дозировки иммуносупрессивных препаратов были значимо выше. При этом показатели, характеризующие функцию почечного трансплантата (уровень креатинина в крови и СКФ) в исследуемых подгруппах со сниженными дозировками иммуносупрессии, были достоверно лучше, чем у реципиентов контрольных подгрупп, как в раннем, так и в позднем послеоперационном периоде (через 2 года после АТП).

Таким образом, на основании применённых схем иммуносупрессивной терапии со сниженными концентрациями и дозировками ИКН, а также использованием Эверолимуса, была увеличена эффективность трансплантации почек в основном за счет снижения нефротоксического эффекта ИКН. Небольшая выборка не позволяет смело прогнозировать дальнейшую судьбу этих трансплантатов, но первый опыт применения Эверолимуса обнадеживает и требует дальнейшего изучения такой схемы иммуносупрессии за счет увеличения количества наблюдаемых случаев.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. О состоянии заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 2005 г. // Нефрология и диализ. 2007. Т. 1. С. 6–85.
2. Нефрология: национальное руководство / Под ред. Н.А. Мухина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 720 с.
3. Очерки клинической трансплантологии / Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: ООО «Изд-во «Триада», 2009. 360 с.
4. Прокопенко Е.И. Применение Эверолимуса у *de novo* реципиентов почечного трансплантата // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2010. № 2. С. 74–82.
5. Резник О.Н., Багненко С.Ф., Мойсюк Я.Г. и др. Трансплантация почек от возрастных доноров. Актуальность, первый опыт и перспективы // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2009. № 1. С. 11–22.
6. Столяревич Е.С. Хроническая дисфункция трансплантированной почки: морфологическая картина, особенности течения, подходы к профилактике и лечению. Дисс. ... докт. мед. наук. М., 2010.
7. Столяревич Е.С., Томилина Н.А. Поздняя дисфункция трансплантированной почки: причины, морфологическая характеристика, подходы к лечению и профилактике // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2009. № 3. С. 114–122.
8. Томилина Н.А. Факторы риска позднего прекращения функции трансплантата // Нефрология и диализ. 2000. Т. 2. № 4. С. 260–273.
9. Ульянкина И.В., Резник О.Н., Мойсюк Я.Г. Применение Эверолимуса при трансплантации почек от доноров с расширенными критериями // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2009. № 4. С. 103–110.
10. Факторы риска поздней дисфункции трансплантированной почки / Н.А. Томилина [и др.] // Нефрология и диализ. 2003. Т. 5. № 1. Приложение 1. С. 70–75.
11. Arns W., Citterio F., Campistol J.M. «Old-for-old» – new strategies for renal transplantation // *Nephrol Dial Transplant*. 2007. Vol. 22. P. 336–341.
12. Bradley B.A. Rejection and recipient age // *Transpl. Immunol*. 2002. Vol. 10. P. 125–130.
13. Brouard S., Renaudin K., Soullou J.P. Revisiting the natural history of IF/TA in renal transplantation // *Am. J. Transpl.* 2011. Vol. 11. P. 647–649.
14. Carter J. T., Chan S., Roberts J.P. Expanded criteria donor kidney allocation: marked decrease in cold ischemia and delayed graft function at a single center // *American J. of Transplantation*. 2005. Vol. 5. P. 2745–2753.
15. Cecka J.M. The OPTN\UNOS renal transplant registry / J.M. Cecka, P.I. Terasaki (eds.) // *Clinical. Transplant*. 2003 // Los Angeles: UCLA Tissue Typing Laboratory. 2003.
16. Cohen B., Smits J.M., Haase B. et al. Expanding the donor pool to increase renal transplantation // *Nephrol. Dial. Transpl.* 2005. Vol. 20. P. 34–38.
17. Cooper J.E., Christians U., Wiseman A.C. Everolimus in kidney transplantation // *Transplant Research and Risk Management*. 2011. Vol. 3. P. 97–112.
18. Cornella C., Brustia M., Lazzarich E. Quality of life in renal transplant patients over 60 years of age // *Transplantation Proceedings*. 2008. Vol. 40. P. 1865–1866.
19. Danovitch G.M., Gaston R.S. et al. The report of a national conference on the wait list for kidney transplantation // *Am. J. Transplant*. 2003. Vol. 3. № 7. P. 775–785.
20. Delmonico F.L., Wynn J.J. Managing the enlarging waiting list // *Am. J. Transplant*. 2002. Vol. 2. P. 889–890.
21. Fellstrom B. Cyclosporine nephrotoxicity // *Transplantation Proceedings*. 2004. Vol. 36. P. 220s–223s.
22. Feutren G., Mihatsch M.J. Risk factors for cyclosporine-induced nephropathy in patients with autoimmune diseases. *International Kidney Biopsy Registry of cyclosporine in Autoimmune Diseases*. N. Engl. J. Med. 1992. Vol. 326. P. 1654.
23. Giron F., Baez Y. Critical appraisal on the use of everolimus in renal transplantation as an immunosuppressant to prevent organ transplant rejection // *Transplant. Research and Risk Management*. 2010. Vol. 2. P. 11–14.
24. Li Y.T., Danguilan R.A., Cabanayan-Casasola C.B. et al. Everolimus with reduced-dose cyclosporine in *de novo* renal transplant recipients: philippine experience // *Transplantation Proceedings*. 2008. Vol. 40. P. 2211–2213.
25. Luke P.P.W., Nguan C.Y., Horovitz D. Immunosuppression without calcineurin inhibition: optimization of renal function in expanded criteria donor renal transplantation // *Clin. Transplant*. 2008. Vol. 10. P. 1–7.
26. Martins P.N.A., Pratschke J., Pascher A. et al. Age and immune response in organ transplantation // *Transplantation*. 2005. Vol. 79. P. 127–132.
27. Matas A.J. Chronic progressive calcineurin nephrotoxicity: an overstated concept // *Am. J. Transpl.* 2011. Vol. 11. P. 687–692.
28. Matas A.J., Lawson W., McHugh L. et al. Employment patterns after successful kidney transplantation // *Transplantation*. 1996. Vol. 61. P. 729–733.
29. Meier-Kriesche H., Schold J.D., Gaston R.S. et al. Kidneys from deceased donors: maximizing the value of a scarce resource // *American J. Of Transplantation*. 2005. Vol. 5. P. 1725–1730.
30. Meier-Kriesche H.U., Ojo A., Hanson J. et al. Exponentially increased risk of infectious death in older transplant recipients. *Kidney Int*. 2001. Vol. 59. P. 1539.
31. Moro J., Almenar L., Martinez-Dolz L. mTOR inhibitors: Do they help preserve renal function? // *Transplantation Proceedings*. 2007. Vol. 39. P. 2135–2137.
32. Nicholson M.J. Renal transplantation from non-heart-beating donors: Opportunities and Challenges // *Transplantation Reviews*. 2000. Vol. 14. № 1. P. 1–17.
33. OPTN Policy 5.3, 2003 <http://optn.transplant.hrsa.gov>.
34. Ost L., Groth C.G., Lindholm B. et al. Cadaveric renal transplantation in patients of 60 years and above // *Transplantation*. 1980. Vol. 30. P. 339.
35. Pascual J., Ioannis N.B., Campistol J.M. et al. Everolimus (Certican) in renal transplantation : a review of clinical trial data, current usage and future directions // *Transplantation Reviews*. 2006. Vol. 20. P. 1–12.
36. Ponticelli C. Can mTOR inhibitors reduce the risk of late kidney allograft failure? *Transplant. International*. 2008. Vol. 21. P. 2–10.

37. *Port F.* Expanded criteria donors for kidney transplantation // *Am. J. Transpl.* 2003. Vol. 3. № 14. P. 114–125.
38. *Sung R.S., Guidinger M.K., Lake C.D.* Impact of the expanded criteria donor allocation system on the use of expanded criteria donor kidneys // *Transplantation.* 2005. Vol. 79. № 9. P. 1257–1261.
39. *Tedesco-Silva H., Freitas C., Cristeli M., Rodrigues C., Pestana J.* Impact of everolimus: update on immunosuppressive therapy strategies and patient outcomes after renal transplantation // *Transplant. Research and Risk Management.* 2011. Vol. 3. P. 9–29.
40. *Wavamunno M.D., Chapman J.R.* Individualization of immunosuppression: concepts and rationale. *Current Opinion in Organ Transplantation.* 2008. Vol. 13. P. 604–608.
41. *Wolfe R.A., Ashby V.B., Milford E.L. et al.* Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis waiting transplantation and recipients of a first cadaveric transplant // *N. Engl. J. Med.* 1999. Vol. 341. P. 1725–1729.