

DOI: 10.15825/1995-1191-2019-3-39-52

АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ РАННЕГО ПРИМЕНЕНИЯ ЭВЕРОЛИМУСА В КОМБИНАЦИИ С МИНИМИЗИРОВАННОЙ ДОЗОЙ ИНГИБИТОРОВ КАЛЬЦИНЕВРИНА ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

И.Г. Ким^{1, 2}, Н.А. Томилина^{1, 3}, И.В. Островская⁴, И.А. Скрыбина⁴, Н.Д. Федорова⁴

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

² ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Москва, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

⁴ ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

Цель исследования: изучение эффективности и безопасности раннего применения эверолимуса в сочетании с минимизированной дозой ингибиторов кальциневрина (ИКН) после трансплантации почки и разработка на этой основе подходов к отбору и ведению реципиентов на поддерживающей иммуносупрессии на базе эверолимуса. **Материалы и методы.** В исследование включено 67 реципиентов почечного трансплантата, 40 из которых эверолимус назначался в первые сутки после трансплантации почки в комбинации с преднизолоном и ИКН, а 27 – через $2,9 \pm 2,0$ мес. после операции в результате конверсии с микофенолатов. Длительность наблюдения составила $51,2 \pm 35,1$ мес. Эффективность терапии эверолимусом оценивали по 4-летней выживаемости реципиентов и почечного трансплантата (ПТ), не цензурированной по смерти, и сравнивали эти показатели с таковыми в группе контроля ($n = 89$), в которой эверолимус не применялся. Оценивали также выживаемость методики лечения и бессобытийную выживаемость ПТ. При расчете выживаемости методики за конечную точку принимали события, требовавшие отмены препарата, а при анализе бессобытийной выживаемости – такие события, как отторжение, развитие/прогрессирование дисфункции ПТ или протеинурии. За 100% принимали число больных, поступивших под наблюдение после выписки из хирургического стационара. **Результаты.** 4-летняя выживаемость реципиентов и ПТ в группах эверолимуса и контроля не различалась ($p < 0,79$ и $p < 0,4$ соответственно). В группе эверолимуса 4-летняя выживаемость методики лечения составила 57,2%, а бессобытийная выживаемость ПТ – 47,9%. Наиболее частыми причинами отмены эверолимуса были отторжение (25,8% от общего числа всех причин), протеинурия (19%), прогрессирующая дисфункция ПТ (16,1%) и НЯ (16,1%). Бессобытийная выживаемость ПТ зависела от его начальной функции и достоверно снижалась до 32% в группе с исходным $\text{Pcr} > 0,13$ ммоль/л против 59,3% в группе с нормальной начальной функцией ПТ, $p < 0,04$. Средние значения Pcr и протеинурии в динамике нарастали ($p < 0,04$ и $p < 0,004$ соответственно). **Заключение.** Эверолимус в сочетании с минимизированной дозой ИКН может применяться с ранних сроков после операции. Однако возможности такой терапии ограничиваются уже через 4 года почти у 43% больных из-за развития отторжения, прогрессирующей дисфункции трансплантата, протеинурии и нежелательных явлений.

Ключевые слова: трансплантация почки, иммуносупрессивная терапия, эверолимус.

Для корреспонденции: Ким Ирина Геннадьевна. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (916) 224-53-82. E-mail: kig21@rambler.ru

For correspondence: Kim Irina Gennad'evna. Address: 1, Shchukinskaya Str., Moscow, 123182, Russian Federation. Tel. (916) 224-53-82. E-mail: kig21@rambler.ru

ANALYSIS OF THE RESULTS OF EARLY USE EVEROLIMUS IN COMBINATION WITH A REDUCED DOSE OF CALCINEURIN INHIBITORS AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION

I.G. Kim^{1, 2}, N.A. Tomilina^{1, 3}, I.V. Ostrovskaya⁴, I.A. Skryabina⁴, N.D. Fedorova⁴

¹ V.I. Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

² G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation

³ A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

⁴ City Hospital № 52, Moscow, Russian Federation

Aim: to evaluate the efficacy and safety of early use of everolimus in combination with a reduced dose of calcineurin inhibitors (CNI) after kidney transplantation and define approaches to the selection and management of patients on everolimus-based therapy. **Materials and methods.** Sixty-seven kidney transplant recipients were included in the study, forty of them began taking everolimus from the first day after transplantation in combination with prednisolone and CNI, and twenty-seven patients were converted from mofetil mycophenolate to everolimus 2.9 ± 2.0 months after surgery, and their dose of CNI was reduced. The duration of follow-up was 51.2 ± 35.1 months. Four-years patient and uncensored by death graft survival rate were assessed regardless of the duration of everolimus use and was compared with the data in the control group of recipients (n = 89) who did not receive everolimus. The survival rate of the method of treatment with everolimus and the event-free graft survival were also evaluated. When calculating the survival rate of method of everolimus treatment, the event that required the discontinuation of the drug was taken as the end-point. Events such as rejection, development or progression of renal dysfunction and proteinuria have been accepted as end-points in the calculation of event – free survival rate. The number of patients discharged from their surgical hospital and taken under the supervision of a nephrologist was adopted as 100%. **Results.** Patient and graft survival rate at 4 years after transplantation in the everolimus-based and control groups did not differ (p < 0.79 and p < 0.4, respectively). The 4-year survival rate of the method of everolimus treatment was 57.2%, and the event-free graft survival rate was 47.9%. The most frequent causes of everolimus withdrawal were rejection (25.8% of all causes), proteinuria (19%), progressive graft dysfunction (16, 1%) and adverse events (16.1%). The 4-year event-free graft survival depended on the initial kidney function and was significantly decreased (up to 32%) in the group of patients having the baseline Pcr >0.13 mmol/l in comparison with 59.3% in patients with normal baseline function, p < 0.04. The average level of Pcr increased during the treatment from 0.14 ± 0.04 to 0.16 ± 0.09 mmol/l (p < 0.04), and the daily proteinuria increased from 0.18 ± 0.12 g/day to 0.66 ± 1.31 g/day (p < 0.004) by the end of follow-up. **Conclusion.** Everolimus with reduced dose CNI can be start from the first days or months after kidney transplantation. However, its applicability is limited to four years in almost 43% of patients due to rejection, progressive graft dysfunction, proteinuria and adverse events.

Key words: kidney transplantation, immunosuppression therapy, everolimus.

Одной из главных задач современной трансплантологии, и в частности трансплантации почки, является максимальное продление сроков функционирования почечного трансплантата (ПТ) и улучшение качества жизни реципиентов. В этом аспекте наиболее приоритетным направлением признается разработка новых режимов поддерживающей иммуносупрессии, направленных как на профилактику отторжения трансплантированной почки, так и серьезных ренальных и экстраренальных осложнений позднего посттрансплантационного периода. Широкое применение ингибиторов кальциневрина (ИКН), особенно при их сочетании с микофенолатами, повсеместно продемонстрировало значительное улучшение ранних результатов операции, что было

связано главным образом со снижением частоты кризов отторжения [1–3]. Вместе с тем прирост показателей отдаленной выживаемости ПТ за последние десятилетия оказался незначительным [4–6]. В подтверждение этого К.Е. Lamb и соавт. (4) на материале 164 480 наблюдений показали, что если потери ПТ первого послеоперационного года снизились с 20% в 1989 г. до менее 8% в 2009 г., то в интервале от 3 до 5 и от 5 до 10 лет после трансплантации за этот же период времени показатель утраты ПТ практически не изменился и колеблется в пределах 6–8%. Точно так же в период с 1998-го по 2005 г. незначительно изменился и период полужизни ПТ, который составил 8,3 и 8,8 года соответственно.

Одной из частых причин поздней дисфункции ПТ наряду с отторжением, по общему признанию, является нефротоксичность, индуцированная ингибиторами кальциневрина (СНИ-токсичность), те или иные признаки которой верифицируются, по данным протокольных биопсий, более чем у половины реципиентов уже через год после аллотрансплантации почки (АТП) [7]. Через 10 лет практически у всех реципиентов в почечном биоптате выявляются признаки хронической СНИ-индуцированной нефротоксичности различной степени выраженности [8]. В связи с этим появление ингибиторов пролиферативного сигнала (ИПС) – иммуносупрессантов, не имеющих нефротоксических эффектов и обладающих при этом еще и кардио- и онкопротективным действием, вызвало широкий резонанс в трансплантологическом сообществе [9, 10]. Уже первые исследования показали, что ИПС наиболее эффективны при их использовании у *de novo* пациентов либо при ранней конверсии с полной либо частичной отменой ИКН, особенно если этот режим применяется в сочетании с индукционной терапией [11, 12]. Как в одном, так и в другом случае режимы с ранним использованием ИПС (сиролимуса или эверолимуса), по данным крупных многоцентровых исследований, демонстрировали снижение частоты ранних кризов отторжения и улучшение функции ПТ через 1, 2 и 3 года после операции в сравнении с пациентами, продолжавшими традиционную иммуносупрессию на базе ИКН [13–16]. Вместе с тем в других исследованиях отмечено, что кризы отторжения после конверсии на эверолимус развиваются чаще либо с такой же частотой, как и у больных, продолжающих традиционную терапию на базе ИКН [17, 18].

Одно из возможных объяснений указанным различиям дали исследования по мониторингу концентраций эверолимуса [19–21]. На основании данных, полученных в клинических исследованиях В201, В251 и В156, было установлено, что применение фиксированной дозы эверолимуса 1,5 либо 3 мг/сут в сочетании с полной дозой циклоспорина (ЦиА) приводило к ухудшению функции ПТ через 1 и 3 года после начала лечения в связи с синергизмом действия лекарственных препаратов и усилением нефротоксического эффекта ИКН [13, 14, 22]. Это позволило в дальнейших наблюдениях снизить экспозицию ЦиА почти на 60% без риска отторжения, если концентрация эверолимуса в крови была более 3 нг/мл [15, 19, 23, 24]. По данным М.И. Lorber и соавт. [20], отторжение в группе больных, у которых уровень эверолимуса в крови поддерживался в диапазоне от 3 до 8 нг/мл, наблюдалось почти в 3,5 раза реже, чем у реципиентов с более низкой концентрацией препарата. Аналогичные данные были получены при оценке эффективности эверолимуса в сочетании с редуцированной дозой такролимуса (Так) [25].

С другой стороны, анализ частоты развития нежелательных явлений (НЯ) на фоне применения ИПС показал, что последние имеют дозозависимый характер и снижаются, если концентрация эверолимуса не превышает 8 нг/мл. Это касалось таких осложнений, как отсроченное заживление ран, протеинурия, посттрансплантационный сахарный диабет (ПТСД) и гиперлипидемия [24, 26]. По результатам этих исследований на сегодняшний день при применении ИПС в комбинации с минимизированной дозой ИКН поддерживающими терапевтическими диапазонами считают: 3–8 нг/мл для эверолимуса и 25–50 нг/мл для ЦиА либо 3–5 нг/мл для Так.

Помимо снижения нефротоксического эффекта и связанного с этим улучшения функции ПТ применение эверолимуса в качестве базисной терапии свидетельствует о достоверном снижении рисков в отношении онкологических заболеваний, кардиоваскулярной и вирусной патологии, которые признаны ведущими причинами летальности после АТП [10, 15, 16, 18, 27–29]. Вместе с тем применение этих препаратов может ограничиваться развитием прогрессирующей дисфункции ПТ либо таких НЯ, как протеинурия, периферические отеки, язвенный стоматит, кожные реакции, пневмониты, миелопатии и др. [15, 24, 29–31]. Учитывая вышеизложенное, представляло интерес оценить результаты применения эверолимуса у реципиентов ПТ в одном центре.

Целью исследования явилось изучение эффективности и безопасности раннего применения эверолимуса в сочетании с минимизированной дозой ингибиторов кальциневрина и разработка на этой основе подходов к отбору и ведению пациентов на поддерживающей иммуносупрессии на базе ингибиторов пролиферативного сигнала.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Ретроспективно проанализированы материалы наблюдений 67 реципиентов почечного трансплантата, у которых в качестве поддерживающей иммуносупрессии применялся эверолимус в комбинации с преднизолоном и минимизированной дозой ИКН (Так – у 39 чел., ЦиА – у 28 чел.): 40 пациентам ИПС назначались в первые сутки после операции (*de novo* группа), у остальных 27 пациентов выполнялась конверсия с микофенолатов на эверолимус (группа конверсии) через $2,9 \pm 2,0$ мес. (медиана 3,0 (1,0; 5,0) мес.) после АТП. Средний возраст пациентов составил $54,8 \pm 11,1$ года, мужчин было 68,7%. Длительность наблюдения после АТП равнялась в среднем $51,2 \pm 35,1$ мес. при медиане 49,0 (32,0; 61,0) мес. Исходные демографические и клинико-лабораторные показатели пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 1. Группы конверсии и *de novo* не различались статистически значимо по исходным данным, за исключением уровня креатинина в

Таблица 1

Исходные демографические и клинико-лабораторные показатели включенных в исследование реципиентов почечного трансплантата

Initial demographic and clinical laboratory parameters of renal transplant recipients

Параметры	Общая группа	Группа <i>de novo</i>	Группа конверсии	Различия (p) между группами
Возраст, лет	54,8 ± 11,1	55,3 ± 11,4	54,0 ± 10,8	0,65
М/Ж, n (%)	46/21 (68,7/31,3)	27/17 (67,5/32,5)	19/8 (70,4/29,6)	0,51
Начальная функция ПТ, немедленная/отсроченная, n (%)	42/25 (62,7/37,3)	28/12 (70,0/30,0)	14/13 (51,9/48,1)	0,11
Ранние кризы отторжения, n (%)	4 (6)	2 (5,0)	2 (7,4)	0,53
Креатинин крови к началу терапии эверолимусом, ммоль/л	0,14 ± 0,04	0,11 ± 0,02	0,18 ± 0,04	0,02
Протеинурия к началу терапии эверолимусом, г/сут	0,15 (0,1; 0,29)	0,15 (0,08; 0,25)	0,15 (0,08; 0,30)	0,48

сыворотке крови, который оказался выше в группе конверсии.

Влияние терапии эверолимусом на исход трансплантации вне зависимости от продолжительности его применения оценивали по 4-летней выживаемости реципиентов и ПТ (не цензурированной по смерти) и сравнивали эти показатели с таковыми в группе контроля (n = 89), в которой эверолимус не применялся. Об эффекте терапии эверолимусом судили по выживаемости методики лечения, под которой понимали вероятностную частоту отсутствия к определенному сроку после начала лечения эверолимусом событий, которые требовали бы отмены препарата. Наряду с этим рассчитывали бессобытийную и функциональную выживаемость ПТ. При анализе бессобытийной выживаемости ПТ за конечную точку принимали такие события, как отторжение, развитие/прогрессирование дисфункции ПТ, появление/прогрессирование протеинурии, а при расчете функциональной выживаемости за конечную точку принимали развитие начальной ХПН. Выживаемость рассчитывали методом Kaplan–Meier. За 100% принимали число больных, поступивших под наблюдение нефролога после выписки из хирургического стационара. Оценивали также частоту кризов отторжения и их тяжесть, а также динамику функции ПТ и уровня протеинурии. О функции трансплантата судили по уровню креатинина в сыворотке крови (Pcr), который в норме не превышал 0,13 ммоль/л. О протеинурии судили по уровню суточной экскреции белка в моче. Патологичной считали потерю белка, превышающую 0,3 г/сут. При оценке динамики Pcr и протеинурии в *de novo* группе за исходное состояние принимались показатели, определявшиеся к концу 1 мес. после операции, то есть ко времени стабилизации функции трансплантата. В группе конверсии в качестве исходных рассматривали показатели ко времени назначения эверолимуса.

Кумулятивную частоту конечных событий (отторжение, появление/прогрессирование почечной дисфункции, почечная смерть, смерть больного, протеинурия, серьезные НЯ) оценивали в целом и отдельно, сравнивая их в группах с немедленным и отсроченным назначением эверолимуса.

Значимость факторов, влияющих на выживаемость ПТ, анализировали в модели Кокса, в которую были включены такие параметры, как начальная функция трансплантата, кризы отторжения, исходный уровень креатинина сыворотки крови и протеинурии к моменту начала терапии и неадекватность иммуносупрессии.

Анализ адекватности иммуносупрессии проводился на основании данных об уровне в крови эверолимуса и ИКН. Иммуносупрессию считали адекватной, если концентрация эверолимуса в крови поддерживалась в диапазоне 3–8 нг/мл, в то время как целевой уровень ЦиА в течение первых 2 мес. после операции находился в диапазоне 100–150 нг/мл, со 2-го по 6-й мес. снижался до 50–100 нг/мл, а после 6 мес. поддерживался в интервале 25–50 нг/мл, что соответствовало C2 350–450 нг/мл. При сочетании эверолимуса с Так концентрации последнего в сроки до 2 мес. после операции поддерживали в диапазоне 4–7 нг/мл, после 2 мес. – в интервале от 3 до 5 нг/мл. При несоблюдении указанных требований терапия рассматривалась как неадекватная. Во всех случаях выявления патологии ПТ выполнялась биопсия. При статистической обработке данных использовали пакет программ SPSS (версия 22).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Терапия эверолимусом вне зависимости от продолжительности его применения не влияла на отдаленные результаты трансплантации. Выживаемость реципиентов и ПТ через 4 года после АТП в группе больных, получавших иммуносупрессию эверолимусом, и в группе контроля была сопоставимой (рис. 1).

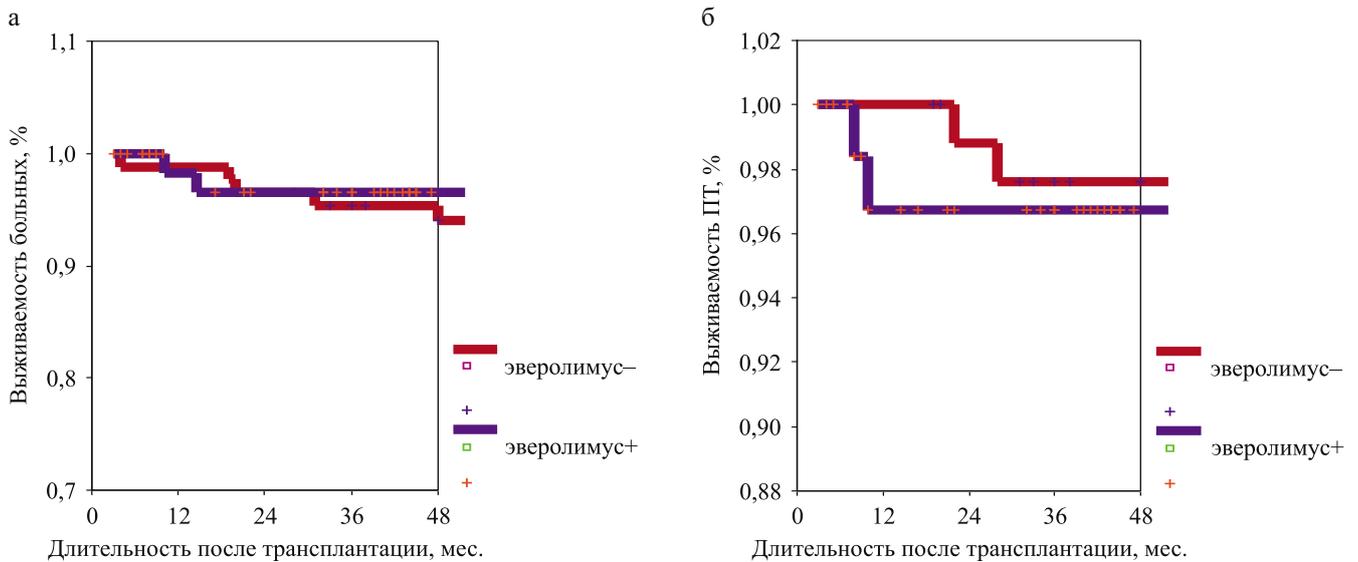


Рис. 1. Влияние терапии эверолимусом на исход трансплантации почки: а – 4-летняя выживаемость больных в группе эверолимуса (n = 67) – 96,5% против 94% в группе контроля (n = 89), p < 0,79; б – 4-летняя выживаемость ПТ (не цензурированная по смерти) – 96,7% против 97,6% соответственно, p < 0,4

Fig. 1. Impact of everolimus therapy on the outcome of kidney transplantation: а – 4-year patient survival rate in the everolimus group (n = 67) – 96.5% vs 94% in the control group (n = 89), p < 0.79; б – 4-year graft survival rate (not censored for death) 96.7% vs 97.6% (n = 89), respectively, p < 0.4

Таблица 2

Результаты терапии и частота негативных событий на фоне применения эверолимуса

The results of therapy and the frequency of adverse events during the use of everolimus

Показатели частоты событий	Всего больных n = 67	Группа <i>de novo</i> n = 40	Группа конверсии n = 27	p
Длительность наблюдения, мес.	51,2 ± 35,1	51,7 ± 34,6	50,5 ± 36,6	0,89
Продолжают лечение эверолимусом, n (%)	36 (53,7)	19 (47,5)	17 (63,0)	0,16
Прекратили лечение, n (%)	31 (46,3)	21 (52,5)	10 (37,0)	0,16
Кумулятивная частота негативных событий, n (%)	35 (52,7)	22 (55,0)	13 (48,1)	0,38
Отторжение, n (%)	11 (16,4)	5 (12,5)	6 (22,2)	0,29
Развитие/прогрессирование дисфункции, n (%)	13 (19,4)	8 (20)	5 (18,5)	0,57
НЯ (несостоятельность п/о раны, кожные язвы, панцитопения, лейкопения), n (%)	6 (9,0)	5 (12,5)	1 (3,7)	0,22
Протеинурия, n (%)	29 (43,3)	15 (37,5)	14 (51,9)	0,25
Почечная смерть, n (%)	4 (6,0)	1 (2,5)	3 (11,1)	0,15
Смерть больного, n (%)	5 (7,5)	2 (5)	3 (11,1)	0,32

Однако к концу наблюдения, средний срок которого составил 51,2 ± 35,1 мес., терапия эверолимусом была прекращена у 46,3% (31 из 67) пациентов (табл. 2).

Выживаемость методики лечения эверолимусом через 1 год после назначения препарата составила 68,2%, через 2 года – 63,1%, через 3 и к концу 4-го года вероятность продолжения лечения снизилась до 57,2% (рис. 2).

Причины прекращения терапии эверолимусом у 31 (46,3%) больного представлены в табл. 3.

Как видно из табл. 3, ведущей причиной отмены эверолимуса было отторжение, на долю которого

Таблица 3

Причины прекращения терапии эверолимусом
Reasons for discontinuation of everolimus therapy

Причина отмены эверолимуса	Число больных (%)
Отторжение	8 (25,8)
Протеинурия (в т. ч. и вследствие ФСГС)	6 (19,4)
Дисфункция ПТ	5 (16,1)
НЯ	5 (16,1)
Смерть больного	4 (12,9)
Прочее (планирование беременности, туберкулез)	3 (9,7)
Всего	31 (100)

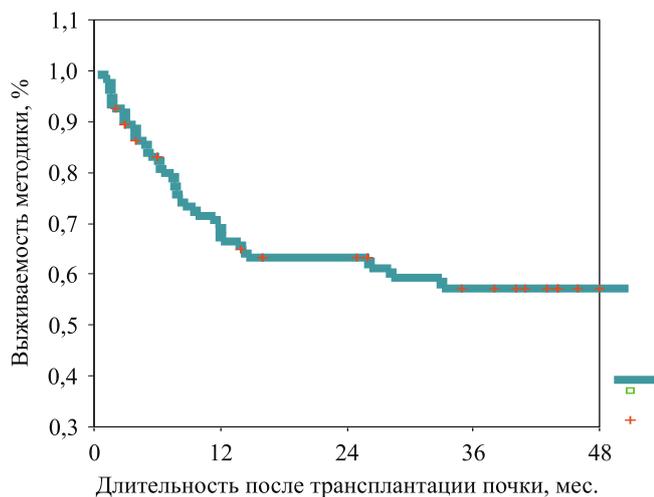


Рис. 2. Выживаемость методики лечения эверолимусом: 1-летняя – 68,2%; 2-летняя – 63,1%; 3-летняя и 4-летняя – 57,2%

Fig. 2. The survival rate of the method of everolimus treatment: 1-year – 68.2%; 2-year – 63.1%; 3-year and 4-year – 57.2%

приходилось 25,8% от общего числа всех причин. У 19,4% реципиентов этой подгруппы терапия была прервана из-за появления/нарастания протеинурии. Третьей по частоте (16,1%) была дисфункция трансплантата, вызванная острым канальцевым некрозом (ОКН), как правило, сопровождавшаяся повышенными концентрациями ИКН в крови. С такой же частотой лечение прекращалось из-за серьезных НЯ, включавших: длительное заживление послеоперационной раны при сахарном диабете 2-го типа (1 чел.), образование кожных трофических язв (1 больной), панцитопения (2 чел.) и отечный синдром (1 слу-

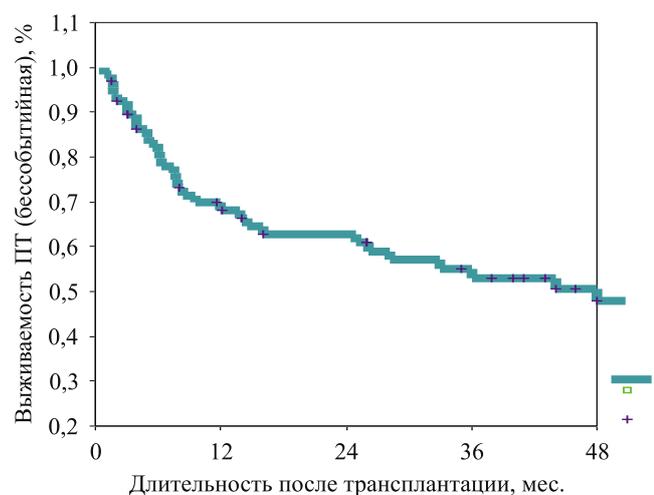


Рис. 3. Бессобытийная выживаемость ПТ: 1-летняя – 68,2%; 2-летняя – 62,8%; 3-летняя – 53% и 4-летняя – 47,9%

Fig. 3. The event-free survival rate: 1-year – 68.2%, 2-year – 62.8%, 3-year – 53% and 4-year – 47.9%

чай). Еще у 3 реципиентов терапия эверолимусом была прервана из-за планирования беременности (в 2 случаях) и в связи с необходимостью специфической противотуберкулезной терапии по поводу туберкулеза легких (у 1 реципиента); 4 больных умерли. У одного из них причиной смерти был уросепсис, развившийся на фоне аденомы простаты и непрерывно рецидивирующей мочевой инфекции, у второго – кишечная непроходимость. В 2 других случаях причину смерти выявить не удалось.

Таким образом, как следует из изложенных выше данных, у 19 пациентов из 31 (61,3%) эверолимус отменяли вследствие развития серьезной патологии трансплантата, что отразилось на бессобытийной выживаемости ПТ, которая через 1, 2, 3 и 4 года после начала лечения эверолимусом составила соответственно 68,2; 62,8; 53 и 47,9%, т. е. через 4 года терапии эверолимусом только чуть менее половины больных не имели какой-либо патологии трансплантата (рис. 3).

В целом отторжение ПТ за весь период наблюдения было констатировано у 11 из 67 (16,4%) пациентов. Складывалось впечатление, что после ранней конверсии с ММФ на эверолимус оно выявлялось чаще, чем в *de novo* группе (22,2% против 12,5%), однако различия не достигали статистической значимости ($p < 0,29$). Точно так же не различалась и частота гуморального отторжения (11% против 5% соответственно, $p < 0,32$). В связи с этим, а также с учетом отсутствия различий в сравниваемых группах и по кумулятивной частоте негативных событий (табл. 2), дальнейший анализ проводился в объединенной группе в целом. У подавляющего большинства больных (8 из 11) отторжение диагностировалось через $5,0 \pm 2,3$ мес. после начала лечения эверолимусом. У 5 из 11 оно было гуморальным с утратой ПТ в 3 случаях через 8, 10 и 77 мес. после АТП. Выживаемость ПТ через 4 года после операции в группе больных, перенесших отторжение, оказалась достоверно ниже в сравнении с теми, кто не имел этого осложнения, и составила 66,7 и 96,4% соответственно, $p < 0,0006$ (рис. 4).

Выяснилось также, что отторжение, как правило, было следствием недостаточной иммуносупрессии. Так, в случаях, когда в силу разных причин не удавалось поддерживать целевые концентрации эверолимуса и ИКН в крови, частота отторжения достигала 29,2% (у 7 из 24 чел.), в то время как у реципиентов с «терапевтическими» уровнями в крови обоих лекарственных препаратов отторжение диагностировалось лишь в 7% (3 из 43 чел.), $p < 0,015$ (рис. 5, а). В группе больных с неадекватной иммуносупрессией снижалась и функциональная выживаемость ПТ. Вероятность отсутствия дисфункции ПТ через 4 года после операции у этих пациентов снижалась

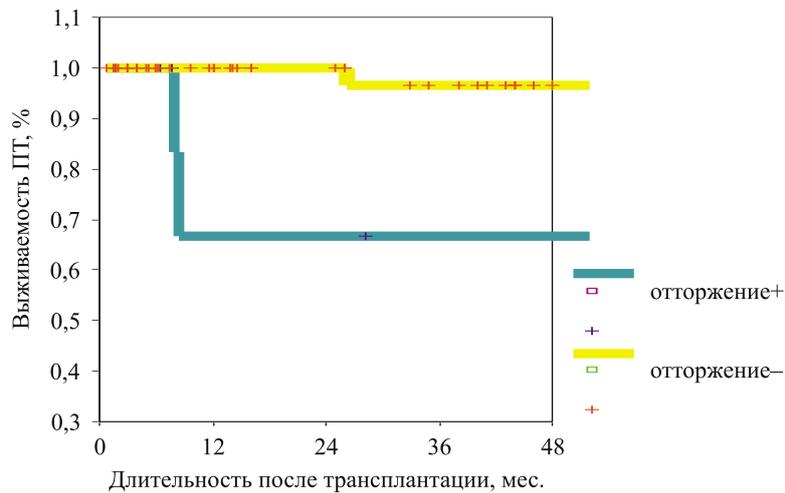


Рис. 4. Влияние отторжения на 4-летнюю выживаемость почечного трансплантата: в группе без отторжения ПТ (n = 55) – 96,4% против 66,7% в группе с отторжением ПТ (n = 11), p < 0,0006

Fig. 4. The effect of rejection on 4-year graft survival: in the non-rejection group (n = 55) – 96.4% versus 66.7% in the rejection group (n = 11), p < 0.0006

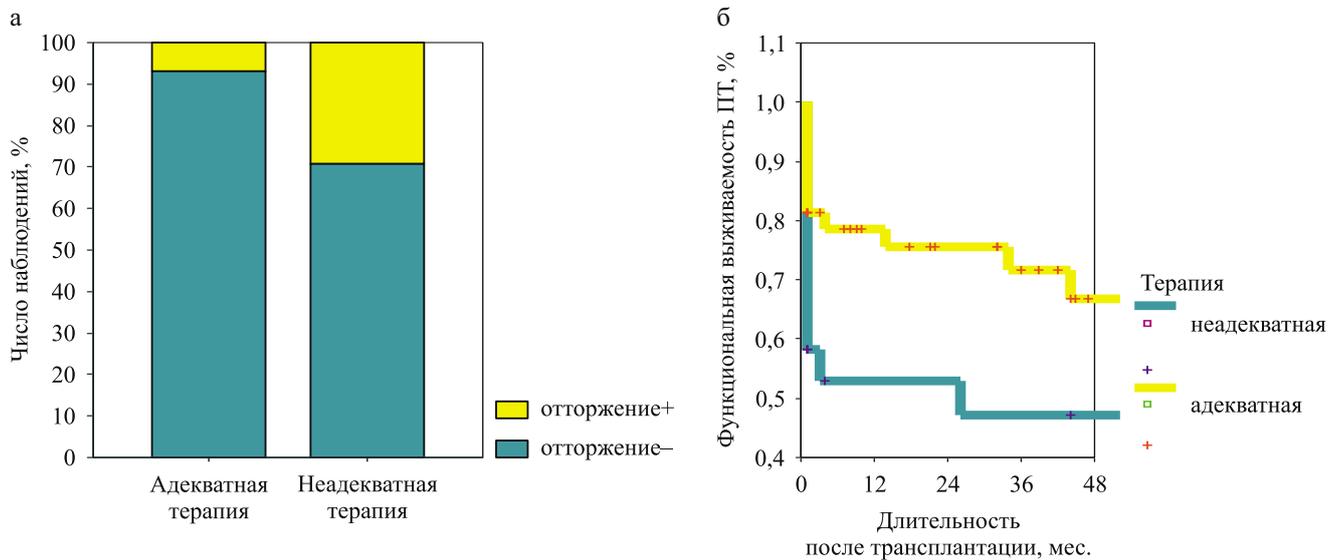


Рис. 5. Влияние адекватной (n = 43) и неадекватной (n = 24) иммуносупрессии в условиях применения эверолимуса: а – на частоту отторжения (7,0% против 29,2% соответственно, p < 0,015); б – на 4-летнюю функциональную выживаемость ПТ (вероятность отсутствия дисфункции ПТ): 66,8% против 47,1% соответственно, p < 0,038

Fig. 5. The effect of adequate (n = 43) and inadequate (n = 24) immunosuppression: a – on rejection rate: 7.0% versus 29.2%, respectively, p < 0.015); б – for 4-year functional survival rate (probability of absence of renal dysfunction): 66.8% versus 47.1%, respectively, p < 0.038

до 47,1%, в то время как в группе с адекватной терапией показатель выживаемости в эти же сроки достигал 66,8%, p < 0,038 (рис. 5, б).

Функция трансплантата к началу применения эверолимуса также оказалась одним из факторов неблагоприятного исхода лечения. У пациентов с исходным уровнем креатинина сыворотки крови $\leq 0,13$ ммоль/л (в среднем $0,11 \pm 0,02$ ммоль/л) бессобытийная выживаемость трансплантатов была достоверно выше, чем в группе с исходной дисфункцией ПТ (креатинин сыворотки крови $0,18 \pm 0,04$ ммоль/л), и составила

через 1, 2, 3 и 4 года после начала лечения 71,1; 68,2; 68,2 и 59,3% против 63,3; 54,9; 32 и 32% соответственно, p < 0,04 (рис. 6).

Анализ динамики функции ПТ в условиях терапии эверолимусом показал, что уровень креатинина в крови к концу наблюдения несколько возрастал в сравнении с его исходными показателями и составил $0,16 \pm 0,09$ ммоль/л против $0,14 \pm 0,04$ ммоль/л соответственно, p < 0,04 (рис. 7, а). При этом основными причинами снижения почечной функции были отторжение (в 5 случаях), токсичность ИКН с ОКН

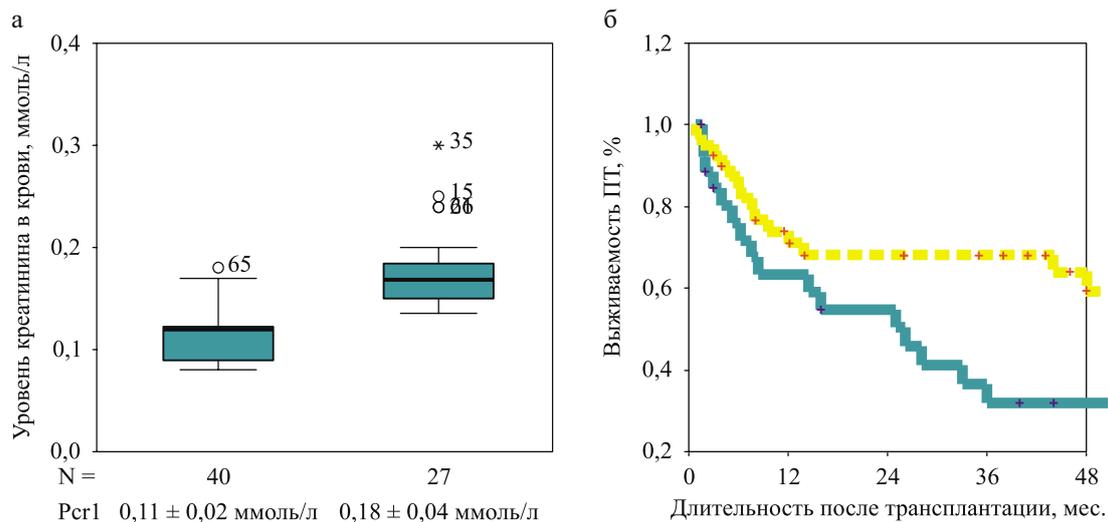


Рис. 6. Сравнение показателей функции ПТ к началу терапии эверолимусом и их влияние на результаты лечения: а – исходные показатели Pcr1 в группе (n = 40) с нормальными (0,11 ± 0,02 ммоль/л) и повышенными (0,18 ± 0,04 ммоль/л) значениями (n = 27), p < 0,001; б – влияние уровня Pcr1 на бессобытийную выживаемость ПТ: желтым цветом показаны нормальные показатели Pcr1; зеленым – повышенные показатели Pcr1, p < 0,04

Fig. 6. Comparison of blood levels of creatinine at the beginning of everolimus therapy (Pcr1) and their influence on treatment results: a – the baseline Pcr1 in groups (n = 40) with normal (0,11 ± 0,02 mmol/l) and high (0,18 ± 0,04 mmol/l) values (n = 27), p < 0.001; б – influence of the Pcr1 on event-free graft survival: yellow indicates normal baseline Pcr1; green – high values baseline Pcr1, p < 0.04

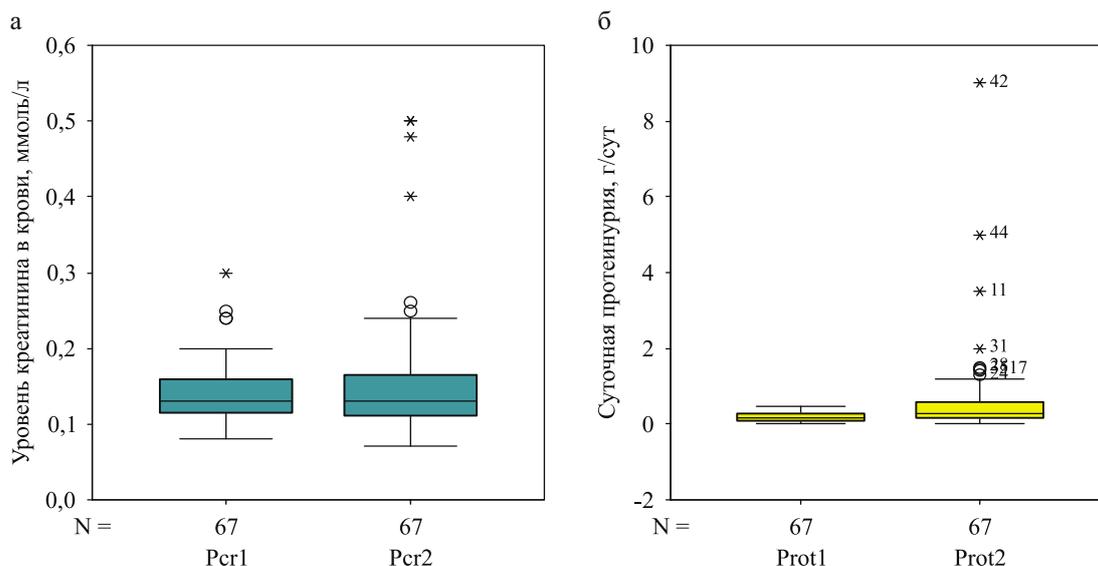


Рис. 7. Динамика показателей креатинина крови и суточной протеинурии на фоне терапии эверолимусом: а – исходный уровень креатинина (Pcr1) 0,14 ± 0,04 ммоль/л, конечный (Pcr2) – 0,16 ± 0,09 ммоль/л, p < 0,04; б – исходная протеинурия (Prot1) 0,15 (0,1; 0,29) г/сут, конечная (Prot2) – 0,26 (0,14; 0,67) г/сут, p < 0,004

Fig. 7. Dynamics of blood level of creatinine and daily proteinuria on everolimus therapy: а – initial creatinine blood level (Pcr1) 0.14 ± 0.04 mmol/l, final (Pcr2) – 0.16 ± 0.09 mmol/l, p < 0.04; б – baseline proteinuria (Prot1) 0.15 (0.1; 0.29) g/day, final (Prot2) – 0.26 (0.14; 0.67) g/day, p < 0.004

(5 чел.), тромботическая микроангиопатия (ТМА) (1 чел.) и фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) (2 чел.). Точно так же за указанный период нарастала и протеинурия, частота которой возросла с 17,9 до 43,3%, а суточная экскреция белка с мочой возросла с 0,15 (0,1; 0,29) г/сут до 0,26 (0,14; 0,67) г/сут, p < 0,004 (рис. 7, б).

У 12 из 44 (27,3%) больных с протеинурией суточная экскреция белка достигла субнефротического и нефротического уровня.

В многофакторной регрессионной модели Кокса независимыми предикторами неблагоприятного исхода терапии эверолимусом оказались только отторжение (p < 0,021) и НЯ (p < 0,045).

Таким образом, иммуносупрессивная терапия с применением эверолимуса, вне зависимости от ее продолжительности, не ухудшила отдаленные результаты операции, однако уже к концу 4-го года наблюдения лечение было прекращено у 42,8% больных. Основными причинами отмены эверолимуса были отторжение, протеинурия, прогрессирующая дисфункция трансплантата и нежелательные явления.

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на неуклонное развитие медицинских технологий и внедрение в практику трансплантологии новых иммуносупрессивных препаратов, применяемых как для индукции, так и поддерживающей терапии, проблема отдаленных результатов трансплантации почки по-прежнему сохраняет свою актуальность. Хотя ИКН – циклоспорин и позднее такролимус, ставшие за последние десятилетия базисными препаратами различных режимов иммуносупрессии, и продемонстрировали высокую и сопоставимую эффективность [5], при всех неоспоримых достоинствах эти препараты обладают нефротоксичностью и при длительном применении вызывают развитие хронической трансплантационной нефропатии (ХТН), морфологическим субстратом которой являются интерстициальный фиброз и тубулярная атрофия [8]. Признаки нефротоксичности, индуцированной ИКН, могут выявляться в среднем уже в первые 6 месяцев после АТП. Обычно они связаны с высоким уровнем препарата в крови ($p < 0,05$), проявляются легким гиалинозом артериол и носят лишь функциональный характер, будучи, как правило, обратимыми. Хроническая СNI-нефротоксичность, по данным V.J. Nankivell et al. [8], формируется в среднем через 3 года после операции и не зависит от концентрации ИКН в крови ($p < 0,05$). В подавляющем большинстве случаев она необратима и морфологически характеризуется выраженным гиалинозом артериол ($p < 0,001$), прогрессирующим гломерулосклерозом ($p < 0,001$) и тубуло-интерстициальным склерозом. Через 10 лет после АТП признаки СNI-нефротоксичности определяются, по данным протокольных биопсий, у всех пациентов. При этом в 100% случаев обнаруживаются артериальный гиалиноз, а в 88,0 и 79,2% – полосатый фиброз и тубулярная микрокальцификация соответственно. Одним из подходов к ограничению нефротоксических эффектов ИКН явилось введение в клиническую практику ИПС. Однако в исследовании ASCERTAIN [11], в котором была проанализирована эффективность поздней конверсии с ИКН на эверолимус (с элиминацией ИКН у 127 пациентов и минимизацией дозы у 144 пациентов), не выявилось преимуществ последней в отношении почечной функции в сравнении с группой контроля ($n = 123$). Уровень клубочковой фильтрации к 24 мес. после рандомизации сохранялся стабильным в сравни-

ваемых группах и достоверно не различался, составляя в группах с элиминацией и минимизацией ЦиА $48,0 \pm 22,0$ и $46,6 \pm 21,1$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ против $46,0 \pm 20,4$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ в контрольной группе. Эти данные подтвердились позднее в исследовании CONVERT [32], в котором через 6–120 мес. после АТП реципиенты были рандомизированы на 2 группы: группу больных, продолжающих традиционную иммуносупрессию на базе ИКН ($n = 275$), и группу конвертированных с ИКН на сиролимус ($n = 555$). Анализ результатов через 12 и 24 мес. после рандомизации не выявил различий в сравниваемых группах ни в функции трансплантатов, ни в частоте отторжения и выживаемости ПТ и реципиентов. Вместе с тем было отмечено, что у пациентов, у которых конверсия выполнялась в течение первого года после АТП, в отличие от результатов более позднего применения ИПС, функция ПТ улучшалась [33]. Медиана клиренса креатинина при назначении сиролимуса в сроки до 1 года после операции возрастала с $30,0$ ($17,0; 49,7$) до $54,7$ ($35,5; 73,9$) мл/мин через 12 мес. и составляла $45,7$ ($17,0; 74,5$) мл/мин к концу 36 мес. после конверсии. В свою очередь, у пациентов с более поздней конверсией расчетный клиренс креатинина в эти же сроки имел отчетливую тенденцию к снижению и составлял $54,8$ ($41,0; 70,2$), $52,6$ ($37,7; 69,5$) и $34,9$ ($10,0; 65,9$) мл/мин соответственно [33]. Кроме того, в исследованиях по оценке результатов поздней конверсии было замечено, что при исходно более высоком уровне клубочковой фильтрации (>40 – 50 мл/мин) функция трансплантата через 12–24 мес. после конверсии улучшается в сравнении со случаями, в которых к моменту конверсии она была снижена [11, 32].

Эти данные послужили отправной точкой для разработки стратегии раннего применения ИПС с использованием их у *de novo* реципиентов либо в результате конверсии с микрофенолатов в первые 4–6 мес. после АТП с полной отменой либо минимизацией ИКН.

Эффективность ранней конверсии на эверолимус со стабилизацией или улучшением функции трансплантата продемонстрирована в ряде исследований [17, 18, 30, 34, 35]. В одном из них, многоцентровом исследовании ZEUS, было показано, что при конверсии с ЦиА на эверолимус через 4,5 мес. после АТП ($n = 155$) функция ПТ к 12 мес. после рандомизации достоверно улучшается в сравнении с таковой при продолжении ($n = 145$) традиционной терапии ($71,8$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ против $61,9$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ соответственно) [17]. К 24 мес. наблюдения в группе эверолимуса клубочковая фильтрация составляла $68,9 \pm 19,4$ мл/мин/ м^2 , что оказалось выше в сравнении с этим показателем на момент конверсии ($61,7 \pm 17,4$ мл/мин/ м^2 , $p < 0,017$). В то же время в исследовании A2309 через 24 мес. наблюдения функция ПТ

у *de novo* реципиентов, получавших эверолимус (3–8 нг/мл) в сочетании с редуцированной дозой ЦиА, и у пациентов на традиционной терапии на базе ЦиА и микофенолатов [18] не различалась, тогда как, по данным S. Vítko et al. (2005), через 3 года после начала ИПС уровень креатинина крови в контрольной группе был ниже [13]. В наших наблюдениях функция ПТ на фоне терапии эверолимусом несколько снижалась, о чем свидетельствовала динамика уровня креатинина крови, который к концу наблюдения был достоверно выше в сравнении с его исходными показателями и составил $0,16 \pm 0,09$ и $0,14 \pm 0,04$ ммоль/л соответственно, $p < 0,04$, и это ухудшение было связано с развитием в таких случаях патологии ПТ в виде отторжения либо токсичности ИКН с острым канальцевым некрозом (ОКН), тромботической микроангиопатии или фокального сегментарного гломерулосклероза.

По данным литературы, при исходно относительно высоком уровне клубочковой фильтрации (>40–50 мл/мин) функция ПТ к 12–24 мес. после конверсии улучшается в сравнении со случаями, когда к моменту начала ИПС функция ПТ снижена [11, 32]. Точно так же в нашем исследовании начальная функция ПТ имела важное прогностическое значение для результатов терапии ИПС. 4-летняя бессобытийная (без какой-либо почечной патологии) выживаемость ПТ при исходно нормальном уровне креатинина сыворотки крови ($\leq 0,13$ ммоль/л) оказалась значимо выше (59,3%), чем в случаях, когда к началу ИПС креатинин крови был $> 0,13$ ммоль/л (32%, $p < 0,04$).

В 7,4% (у 5 из 67 чел.) случаев в наших наблюдениях причиной прекращения терапии эверолимусом была прогрессирующая острая дисфункция трансплантата, морфологическим субстратом которой являлся ОКН. У одного пациента при этом развилась диализ-потребная почечная недостаточность. Механизм развития острого почечного повреждения (ОПП) при этом не вполне ясен. В предположении, что ОПП могло быть индуцировано нефротоксическим эффектом ИКН, нами делались попытки коррекции дозы последних, которые оказались безуспешными. Другим объяснением ОКН, как свидетельствуют результаты экспериментальных и клинических исследований, может быть усиленный апоптоз эпителия канальцев, вызванный эверолимусом [36, 37, 38], что оправдывает отмену ИПС в таких случаях.

В литературе имеются указания на то, что при элиминации ЦиА на фоне ИПС достоверно чаще, чем при традиционной иммуносупрессивной терапии, выявляется как отторжение (31,3% против 5,4% соответственно, $p < 0,001$), так и частота выявления *de novo* донорспецифических антител (34% против 11,6% соответственно) [35]. В связи с этим при выборе режима поддерживающей иммуносупрессии на

базе эверолимуса предпочтение все же отдается вариантам с минимизацией, но не с элиминацией ИКН.

С другой стороны, в связи с такими неблагоприятными эффектами ИПС, как отсроченная функция трансплантата, замедление репаративных процессов в послеоперационной ране и образование лимфоцелле, возникают вопросы о наиболее приемлемых сроках (первые сутки либо первые месяцы) назначения ИПС. Результаты 12-месячного исследования CALLISTO не выявили преимуществ отсроченного (через 5 недель после ТП) назначения эверолимуса в сочетании с минимизированной дозой ИКН ($n = 74$) перед немедленным его применением в первые сутки после операции ($n = 65$) [12]. Частота первичных событий, включавших морфологически верифицированное острое отторжение, потери трансплантата, смерть, отсроченную функцию трансплантата, хирургические проблемы, связанные с замедленным заживлением раны, были сопоставимы в группах сравнения и составили 66,2% у пациентов с отсроченным применением ИПС и 64,6% при их немедленном назначении. Наши результаты не противоречат данным, полученным в исследовании CALLISTO. Кумулятивная частота всех негативных событий в сравниваемых группах в нашем наблюдении также оказалась сопоставимой (55,0% против 48,1% соответственно, $p < 0,38$) (табл. 2). Подавляющее большинство из перечисленных выше осложнений ограничивало применение эверолимуса таким образом, что к 12 и 24 мес. после АТП число больных, продолжавших лечение, снижалось соответственно до 68,2 и 63,1%, а к 4 годам – до 57,2%. Эти данные согласуются с наблюдениями других авторов, согласно которым в условиях контролируемой концентрации эверолимуса (3–8 нг/мл) через 12 мес. наблюдения препарат отменялся приблизительно с такой же частотой либо несколько реже, чем у наших пациентов – в 20–35% случаев [12, 23, 25]. По данным H. Tedesco-Silva et al. [15], к концу 24 мес. наблюдения терапию ИПС продолжали до 70% пациентов. Несколько более частая отмена этого препарата в наших наблюдениях, как мы полагаем, определяется тем, что главной причиной отмены эверолимуса у наших реципиентов было отторжение (в 8 из 31 случая, что составило 25,8% от общего числа всех причин прекращения терапии). Только у 3 пациентов после купирования острого отторжения и конверсии с ЦиА на Так лечение эверолимусом было продолжено с учетом онкоанамнеза, тогда как у 8 из 11 пациентов с морфологически верифицированным отторжением лечение было завершено.

Частота отторжения на фоне ИПС, по данным разных авторов, к концу 12 мес. наблюдения варьирует от 7,7 до 25,9% в зависимости от дозировок препарата и выбора редуцированной дозы ИКН [15, 21, 39–43]. Если в одних исследованиях примене-

ние ИПС не влияло на частоту отторжения [13, 14, 33, 34, 44], которая через 36 мес. наблюдения составляла 24–25% против 26,5% в контрольной группе [13, 14], то в наблюдениях других авторов у пациентов, получавших иммуносупрессию на базе ИПС, отторжение развивалось чаще [16, 17, 35]. Так, по данным К. Budde, T. Becker et al., в группе реципиентов, конвертированных с ЦиА на эверолимус, через 4,5 мес. после операции частота отторжения спустя 12 мес. после рандомизации составляла 10% (у 15 из 154), в то время как в контрольной группе она была равна только 3% (у 5 из 146) соответственно ($p = 0,036$ [16]). Дальнейший анализ этих же авторов показал, что подобные различия сохранялись и к 24 мес. после конверсии: 11% против 4,8% соответственно [17]. Наши данные в определенной степени согласуются с результатами этих авторов. Частота отторжения на фоне лечения эверолимусом у наших больных составила 14,9%, причем у подавляющего большинства (8 из 11 чел.) отторжение диагностировалось в течение первых 12 мес. применения ИПС. Так же, как и в исследовании J. Dantal et al. (2010), показавших сопоставимость частоты отторжения в группах с немедленным и отсроченным применением ИПС (20 и 20,4% соответственно) [12], в наших наблюдениях не выявилось достоверных различий в частоте отторжения в сравниваемых группах реципиентов, хотя и наблюдалась тенденция к нарастанию отторжения после ранней конверсии с ММФ на эверолимус: 22,2% (у 6 из 27) против 12,5% (у 5 из 40) в *de novo* группе ($p < 0,29$). Последнее, на наш взгляд, могло быть вызвано, во-первых, не вполне обоснованным назначением эверолимуса в хирургическом стационаре, в частности, при исходной дисфункции трансплантата в случаях непереносимости микофенолатов, в том числе и после эпизодов острого отторжения, а во-вторых, проблемами с обеспечением адекватных дозировок ИКН и ИПС после конверсии, значение которых убедительно продемонстрировали J.M. Kovarik et al. (2004 г.). Эта группа авторов на основании ретроспективного анализа 3355 определений концентрации эверолимуса в крови у 695 реципиентов выявила связь между поддерживающим уровнем препарата в крови (C_{min}) и частотой развития отторжения. Авторами было показано, что при поддержании C_{min} в диапазоне 1,0–3,4 нг/мл отторжение не выявлялось у 68% пациентов, при концентрации эверолимуса в крови от 3,5 до 7,7 нг/мл число реципиентов без отторжения увеличивалось до 81–86% и наконец достигало 91% при повышении C_{min} до 7,8–15 нг/мл [19]. Позднее эти результаты были подтверждены M.I. Lorber et al. (2005) [20]. Из полученных данных следовало, что оптимальным является уровень эверолимуса в крови, который поддерживается в диапазоне от 3 до 8 нг/мл и обеспечивает адекватную иммуносупрессию, минимизируя при

этом нежелательные эффекты ИПС. В этом аспекте результаты нашего исследования полностью согласуются с литературными. В группе пациентов, у которых обеспечивались целевые концентрации в крови обоих препаратов, отторжение развивалось только в 7% (3 из 43 чел.) случаев, в то время как в группе реципиентов с неадекватной иммуносупрессией оно диагностировалось достоверно чаще – у 29,2% (7 из 24 чел.) пациентов, $p < 0,015$. Как следствие 4-летняя функциональная выживаемость ПТ (без ХПН) в группе с неадекватной терапией снижалась до 47,1% против 66,85% у реципиентов, у которых поддерживались необходимые целевые уровни ИПС и ИКН в крови ($p < 0,038$).

Другой серьезной проблемой, осложнявшей применение ИПС у наших пациентов, была протеинурия. Усиление экскреции белка с мочой в той или иной степени наблюдают все исследователи [14–16]. Это относится к исследованиям с применением эверолимуса в сочетании как с полной дозой ЦиА (B251, B201), так и с минимизированной дозой ИКН (исследование B2309), при этом частота протеинурии варьирует (13, 14, 15). Если в исследовании B2309 через 1 год после начала применения эверолимуса в дозе 1,5 мг/сут частота протеинурии не превышала 9,1% и достигала 12,9% на фоне поддерживающей дозы 3 мг/сут [15], то в других исследованиях частота субнефротической протеинурии в эти же сроки увеличивалась до 24%, что оказалось почти в 2 раза выше, чем у пациентов с традиционной поддерживающей иммуносупрессией (ЦиА с ММФ) [14]. Эти работы свидетельствуют не только об ассоциативной связи эверолимуса и протеинурии, но и о дозозависимости последней. В исследовании B251 у реципиентов, получавших эверолимус в дозе 1,5 мг/сут в комбинации с полной дозой ЦиА, частота протеинурии более 300 мг/сут оказалась еще выше и достигала 39,2% против 14,9% в группе с традиционной иммуносупрессией, $p < 0,0001$. Точно так же различалась в этих группах и частота выраженной протеинурии, которая составляла 11,4 и 2,3% соответственно, $p = 0,028$ [14]. У наших больных протеинурия в динамике возрастала с 0,15 (0,1; 0,29) г/сут до 0,26 (0,14; 0,67) г/сут ($p < 0,004$), а частота ее к концу наблюдения увеличилась с 17,9 до 43,3%, причем чуть менее чем у трети пациентов (у 27,3%) протеинурия достигала субнефротического и нефротического уровня. Появление/нарастание протеинурии после конверсии с ИКН на ИПС может быть обусловлено, с одной стороны, гемодинамическими изменениями в клубочках, связанными с отменой ИКН, с другой – развитием подоцитопатии. Причины усиления экскреции белка у *de novo* реципиентов до конца не выяснены. Полагают, что ИПС снижают экспрессию основных структурных протеинов (неффрина, адапторного белка Nsk, транскрипционного фактора WT1 и др.), необ-

ходимых для поддержания целостности подоцитов. Последнее в сочетании с нарушенным образованием актина ведет к снижению адгезии и подвижности подоцитов и повышению проницаемости щелевой диафрагмы [45, 46]. Установлено также, что на фоне применения ИПС (сиролимуса) усиливается экспрессия сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), которая, как показано в экспериментальных и клинических исследованиях (у ВИЧ-инфицированных с коллапс-нефропатией), сопутствует протеинурии, повышая сосудистую проницаемость [47–49]. В подтверждение к сказанному Izzedine et al. (2005) провели сравнительный анализ биоптатов больного до и после конверсии с традиционной терапии (ММФ и ЦиА) на сиролимус, выполненной по поводу саркомы Капоши через 8 лет после АТП. Если к началу терапии ИПС морфологически верифицировалась только хроническая артериолопатия, индуцированная циклоспорином, то уже через 1 год выявлялся коллабирующий ФСГС. Гломерулярная патология сопровождалась протеинурией до 3 г/сут, повышением концентрации VEGF в крови и усилением его экспрессии в коллабированных клубочках, включая отечные подоциты. На основании полученных данных авторами было высказано предположение, что сиролимус индуцирует посттрансплантационную протеинурию, способствуя развитию коллабирующего ФСГС, ассоциированного с экспрессией VEGF в подоцитах [47]. Еще одним механизмом протеинурии в условиях применения ИПС считают снижение реабсорбционной способности канальцев [50, 51], которое, как продемонстрировано в экспериментальных моделях, обусловлено усиленным апоптозом эпителия проксимальных канальцев [36, 37]. Последнее было также подтверждено и в клиническом исследовании, в котором сравнивались результаты биопсий у больных с отсроченной начальной функцией трансплантата на фоне лечения сиролимусом и в условиях традиционной иммуносупрессии [38]. Оказалось, что частота апоптоза канальцевого эпителия в условиях применения ИПС была достоверно выше, чем у реципиентов с традиционной иммуносупрессией ($p < 0,001$). Кроме того, у 60% больных, получавших лечение сиролимусом, выявлялся диффузный апоптоз подоцитов (против 7% в группе контроля, $p = 0,007$) при отсутствии повышенной экспрессии активированных маркеров апоптоза в клубочках. Это позволило авторам предположить, что ускоренная гибель подоцитов не связана с изменениями экспрессии маркеров апоптоза и является следствием прямого токсического действия ИПС [38].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Таким образом, результаты наших исследований подтвердили данные других авторов о возможности применения эверолимуса в сочетании с минимизи-

рованной дозой ингибиторов кальциневрина у реципиентов почечного трансплантата в ранние сроки после операции с целью профилактики хронической нефротоксичности, индуцированной ингибиторами кальциневрина. Этот вариант иммуносупрессии вне зависимости от его продолжительности не ухудшал отдаленные результаты ТП в целом, однако возможности его применения оказались ограничены уже через 4 года после операции почти у 43% больных вследствие развития отторжения, прогрессирующей дисфункции трансплантата, протеинурии и нежелательных явлений. Вероятность отторжения возрастала при неадекватной иммуносупрессии, которая так же, как и сниженная функция трансплантата к началу применения ИПС, оказалась прогностически неблагоприятным фактором выживаемости почечного трансплантата. На основании полученных данных сформулированы следующие выводы.

1. Применение ИПС у *de novo* больных и при ранней конверсии с микофенолатов может быть рекомендовано только реципиентам с низким иммунологическим риском.
2. Риск отторжения и дисфункции почечного трансплантата на фоне терапии ИПС в сочетании с минимизированной дозой ИКН требуют обеспечения целевых концентраций в крови обоих лекарственных препаратов.
3. Ранняя конверсия с микофенолатов на ИПС не рекомендуется пациентам со сниженной функцией трансплантата и/или исходной протеинурией.
4. Высокая вероятность протеинурии в условиях применения ИПС вызывает необходимость тщательного мониторинга суточной экскреции белка.
5. С учетом выявленных причин отмены эверолимуса у *de novo* больных назначение ИПС должно быть отсрочено в случаях сахарного диабета из-за риска замедления репаративных процессов и ограничено у женщин детородного возраста, планирующих беременность после трансплантации почки.

Авторы заявляют об отсутствии

конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Khurana A, Brennan D.* Current concepts of immunosuppression and side effects. *Pathology of Solid Organ Transplantation*, H. Liapis and H.L. Wang (eds.), Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2011; 11–30.
2. *Morris PJ.* Transplantation—a medical miracle of the 20th century. *N Engl J Med.* 2004; 351 (26): 2678–2680.
3. *Nankivell BJ, Alexander SI.* Rejection of the Kidney Allograft. *The New England Journal of Medicine.* 2011; 24: 1452–1462.

4. Lamb KE, Lodhi S, Meier-Kriesche HU. Long-term renal allograft survival in the United States: a critical reappraisal. *Am J Transplant.* 2011; 11: 450–462.
5. Opelz G, Dohler B. Influence of immunosuppressive regimens on graft survival and secondary outcomes after kidney transplantation. *Transplantation.* 2009; 87: 795–802.
6. Clayton P, Campbell S, Hurst K, McDonald S, Chadban S. Transplantation. ANZDATA Registry. 2011; Report, 8.8–8.32.
7. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Allen RD, Chapman JR. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med.* 2003; 349 (24): 2326–2333.
8. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Chapman JR, Allen RD. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity: longitudinal assessment by protocol histology. *Transplantation.* 2004. Aug 27; 78 (4): 557–565.
9. Pilmore H, Dent H, Chang S, McDonald SP, Chadban SJ. Reduction in cardiovascular death after kidney transplantation. *Transplantation.* 2010; 89: 851–857.
10. Kauffman HM, Cherikh WS, Cheng Y, Hanto DW, Kahan BD. Maintenance immunosuppression with target-of-rapamycin inhibitors is associated with a reduced incidence of *de novo* malignancies. *Transplantation.* 2005; 80: 883–889.
11. Holdaas HR, Serón D, Cole E, Chapman J, Fellström B, Strom EH et al. On Behalf of the ASCERTAIN Investigators. Conversion of Long-Term Kidney Transplant Recipients From Calcineurin Inhibitor Therapy to Everolimus: A Randomized, Multicenter, 24-Month Study Transplantation. 2011; 92: 410–418.
12. Dantal J, Berthoux F, Moal MC, Rostaing L, Legendre C, Genin R et al. Efficacy and safety of *de novo* or early everolimus with low cyclosporine in deceased-donor kidney transplant recipients at specified risk of delayed graft function: 12-month results of a randomized, multicenter trial. *Transpl Int.* 2010; 23 (11): 1084–1093.
13. Vitko S, Margreiter R, Weimar W, Dantal J, Viljoen HG, Li Y et al. Everolimus (Certican) 12-month safety and efficacy versus mycophenolatemofetil in *de novo* renal transplant recipients. *Transplantation.* 2004; 78 (10): 153–140.
14. Lorber MI, Mulgaonkar S, Butt KM, Elkhammas E, Mendez R, Rajagopalan PR et al. Everolimus versus mycophenolatemofetil in the prevention of rejection in *de novo* renal transplant recipients: A 3-year randomized, multicenter, phase III study. *Transplantation.* 2005; 80 (2): 244–252.
15. Tedesco-Silva H Jr, Cibrik D, Johnston T, Lackova E, Mange K et al. Everolimus plus reduced-exposure cyclosporine versus mycophenolic acid plus standard-exposure cyclosporine in renal-transplant recipients. *Am J Transplant.* 2010; 10 (6): 1401–1413.
16. Budde K, Becker T, Arns W, Sommerer C, Reinke P, Eisenberger U, et al. ZEUS Study Investigators. Everolimus-based, calcineurin-inhibitor-free regimen in recipients of *de novo* kidney transplants: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2011; 5; 377: 83747.
17. Becker T, Arns W, Budde K, Reinke P. Improved renal function of an everolimus/enteric-coated mycophenolate sodium regimen after calcineurin inhibitor withdrawal in *de novo* renal transplant patients: 2 years follow-up of the Zeus Trial: 1757. *Transplantation.* 2010; 90: 109.
18. Cibrik D, Tedesco-Silva H Jr, Vathsala A, Lackova E, Cornu-Artis C et al. Randomized Trial of Everolimus-Facilitated Calcineurin Inhibitor Minimization Over 24 Months in Renal Transplantation. *Transplantation.* 2013; 95: 933–942.
19. Kovarik JM, Tedesco-Silva H Jr, Pascual J, Civati G, Bizot MN, Geissler J et al. Everolimus therapeutic concentration range defined from a prospective trial with reduced-exposure cyclosporine in *de novo* kidney transplantation. *Ther Drug Monit.* 2004; 26 (5): 499–505.
20. Lorber MI, Ponticelli C, Whelchel J, Mayer H W, Kovarik J; Li Y et al. Therapeutic drug monitoring for everolimus in kidney transplantation using 12-month exposure, efficacy and safety data. *Clin Transplant.* 2005; 19: 145–152.
21. Chan L, Greenstein S, Hardy MA, Hartmann E, Bunnapradist S, Cibrik D. Multicenter, randomized study of the use of everolimus with tacrolimus after renal transplantation demonstrates its effectiveness. *Transplantation.* 2008; 85 (6): 821–826.
22. Nashan B, Curtis J, Ponticelli C, Mourad G, Jaffe J, Haas T. Everolimus and reduced-exposure cyclosporine in *de novo* renal-transplant recipients: A three-year phase II, randomized, multicenter, open-label study. *Transplantation.* 2004; 78 (9): 1332–1340.
23. Salvadori M, Scolari MP, Bertoni E, Citterio F, Rigotti P, Cossu M et al. Everolimus with very low-exposure cyclosporine a in *de novo* kidney transplantation: a multicenter, randomized, controlled trial. *Transplantation.* 2009; 88 (10): 1194–1202.
24. Chan L, Cibrik D, Johnston T, Kim YS, Walker R, Zibari G et al. Correlation of everolimus exposure with efficacy and safety outcomes: Results from a multicenter study in renal transplantation using reduced CsA exposure: 2027. *Transplantation.* 2010; 90: 111.
25. Chan L, Hartmann E, Cibrik D, Cooper M, Shaw LM. Optimal everolimus concentration is associated with risk reduction for acute rejection in *de novo* renal transplant recipients. *Transplantation.* 2010; 90 (1): 31–37.
26. Vathsala A, Zibari G, Kim YS et al. Dose related incidences of wound healing events in renal transplant recipients treated with everolimus and cyclosporine: 2060. *Transplantation.* 2010; 90: 615.
27. Campistol JM, Eris J, Oberbauer R, Friend P, Hutchison B, Morales JM et al. Sirolimus therapy after early cyclosporine withdrawal reduces the risk for cancer in adult renal transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17 (2): 581–589.
28. Brennan DC, Legendre C, Patel D, Mange K, Wiland A, McCague K et al. Cytomegalovirus incidence between everolimus versus mycophenolate in *de novo* renal transplants: pooled analysis of three clinical trials. *Am J Transplant.* 2011; 11: 2453–2462.
29. Alberù J, Pascoe MD, Campistol JM, Schena FP, RialMdel C, Polinsky M et al. Sirolimus CONVERT Trial

- Study Group. Lower malignancy rates in renal allograft recipients converted to sirolimus-based, calcineurin inhibitor-free immunotherapy: 24-month results from the CONVERT trial. *Transplantation*. 2011; Aug 15; 92 (3): 303–310.
30. Ruiz JC, Sanchez A, Rengel M, Beneyto I, Plaza JJ, Zárrega S et al. Use of the new proliferation signal inhibitor everolimus in renal transplant patients in Spain: Preliminary results of the EVERODATA registry. *Transplant Proc*. 2007; 39 (7): 2157–2159.
 31. Bemelman FJ, de Maar EF, Press RR, van Kan HJ; Ineke J et al. Minimization of maintenance immunosuppression early after renal transplantation: An interim analysis. *Transplantation*. 2009; 88 (3): 421–428.
 32. Schena FP, Pascoe MD, Alberu J, Del Carmen RM, Oberbauer R, Brennan DC et al. Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus maintenance therapy in renal allograft recipients: 24-month efficacy and safety results from the CONVERT trial. *Transplantation*. 2009; 2: 233–242.
 33. Kasiske BL, Nashan B, Del Carmen Rial M, Raffaele P, Russ G, Campistol J et al. A Prospective, Multinational Pharmacoepidemiological Study of Clinical Conversion to Sirolimus Immunosuppression after Renal Transplantation. *Journal of Transplantation*. 2012; Volume 2012, Article ID 107180, 16 pages, <http://dx.doi.org/10.1155/2012/107180>.
 34. Sommerer C, Budde K, Kliem V, Witzke O, Guba M, Jacobi J et al. Efficacy and Safety of Three Different Treatment Regimen in *de novo* Renal Transplant Patients: Month 48 Follow-Up Results of the HERAKLES Trial [abstract]. *Am J Transplant*. 2015; 15 (suppl 3).
 35. Rondeau E, Cassuto E, Vuiblet V, Legendre C, Merville P, Le Y et al. 24 Month Post Transplantation Follow Up of the Certitem Trial [abstract]. *Am J Transplant*. 2015; 15 (suppl 3).
 36. Thomas ME, Brunskill NJ, Harris KP, Bailey E, Pringle JH, Furness PN, Walls J. Proteinuria induces tubular cell turnover: A potential mechanism for tubular atrophy. *Kidney Int*. 1999; 55: 890–898.
 37. Tejera N, Gomez-Garre D, Lazaro A, Gallego-Delgado J, Alonso C, Blanco J et al. Persistent proteinuria upregulates angiotensin II type 2 receptor and induces apoptosis in proximal tubular cells. *Am J Pathol*. 2004; 164: 1817–1826.
 38. Munivenkatappa R, Haririan A, Papadimitriou JC, Drachenberg CB, Dinits-Pensy M, Klassen DK. Tubular epithelial cell and podocyte apoptosis with *de novo* sirolimus based immunosuppression in renal allograft recipients with DGF. *Histopathol*. 2010; 25: 189–196.
 39. Ruiz JC, Fructuoso SA, Hernández D et al. An appraisal on the convenience of early everolimus introduction and calcineurin inhibitor withdrawal in kidney recipients: the Eric Study: 2165. *Transplantation*. 2010; 90: 223.
 40. Cibrik D, Tedesco-Silva H Jr, Vathsala A, Lackova E, Cornu-Artis C et al. Randomized Trial of Everolimus-Facilitated Calcineurin Inhibitor Minimization Over 24 Months in Renal Transplantation. 2013; 95: 933–942.
 41. Tedesco-Silva H Jr, Claudia Rosso Felipe, Taináveras de Sandes Freitas, Marina Pontello Cristeli, Carolina Araújo Rodrigues, José Osmar Medina Pestana. Impact of everolimus: update on immunosuppressive therapy strategies and patient outcomes after renal transplantation. *Transplant Research and Risk Management*. 2011; 3: 9–29.
 42. Hené R, Langer RM, Vitko S et al. Efficacy benefit with everolimus and very low tacrolimus exposure in *de novo* renal transplant recipients: 12 month results of the Asset Study: 1549. *Transplantation*. 2010; 90: 109.
 43. Tedesco-Silva H Jr, Vitko S, Pascual J, Eris J, Magee JC, Whelchel J et al. 12-month safety and efficacy of everolimus with reduced exposure cyclosporine in *de novo* renal transplant recipients. *Transpl Int*. 2007; 20 (1): 27–36.
 44. Vitko S, Margreiter R, Weimar W, Dantal J, Kuypers D, Winkler M et al. Three-year efficacy and safety results from a study of everolimus versus mycophenolate mofetil in *de novo* renal transplant patients. *Am J Transplant*. 2005; 5 (10): 2521–2530.
 45. Letavernier E, Bruneval P, Vandermeersch S et al. Sirolimus interacts with pathways essential for podocyte integrity. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2009; 24 (2): 630–638.
 46. Vollenbröker B, George B, Wolfgart M, Saleem MA, Pavenstädt H, Weide T. mTOR regulates expression of slit diaphragm proteins and cytoskeleton structure in podocytes. *American Journal of Physiology*. 2009; 296 (2): F418–F426.
 47. Izzedine H, Brocheriou I, Frances C. Post-transplantation proteinuria and sirolimus. *New Eng J Med*. 2005; 353: 2088–2089.
 48. Horita Y, Miyazaki M, Koji T, Kobayashi N, Shibuya M, Razaque MS et al. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in rats with protein-overload nephrosis. *Nephrol Dial Transplant*. 1998; 13: 2519–2528.
 49. Laurinavicius A, Hurwitz S, Rennke HG. Collapsing glomerulopathy in HIV and non-HIV patients: a clinicopathological and follow-up study. *Kidney Int*. 1999; 56: 2203–2213.
 50. Letavernier E, Legendre C. mTOR inhibitors-induced proteinuria: mechanisms, significance, and management. *Transplant Rev (Orlando)*. 2008; 22 (2): 125–130.
 51. Straathof-Galema L, Wetzels JF, Dijkman HB, Steenbergen EJ, Hilbrands LB. Sirolimus-associated heavy proteinuria in a renal transplant recipient: Evidence for a tubular mechanism. *Am J Transplant*. 2006; 6 (2): 429–433.

Статья поступила в редакцию 8.10.2018 г.
The article was submitted to the journal on 8.10.2018