

DOI: 10.15825/1995-1191-2021-4-32-41

ИЗМЕНЕНИЕ СКОРОСТИ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ У РЕЦИПИЕНТОВ ПЕЧЕНИ ПОСЛЕ СНИЖЕНИЯ ЭКСПОЗИЦИИ ИНГИБИТОРОВ КАЛЬЦИНЕВРИНА С ОДНОВРЕМЕННЫМ НАЗНАЧЕНИЕМ ЭВЕРОЛИМУСА НА ПРОТЯЖЕНИИ ПЕРВОГО ГОДА ПОСЛЕ КОНВЕРСИИ ИММУНОСУПРЕССИИ

В.Е. Сюткин, А.А. Салиенко, С.В. Журавель, М.С. Новрузбеков

ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Российская Федерация

Цель. Сравнение изменений расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) у реципиентов печени с исходно нормальной и нарушенной рСКФ на протяжении первого года после конверсии иммуносупрессивной терапии. **Материалы и методы.** В исследование включены 215 реципиентов после трансплантации печени (ТП) от посмертного донора с февраля 2009 г. по февраль 2020 г., получавших на протяжении различного времени эверолимус со снижением дозы или полной отменой ИК (конверсия иммуносупрессии – КИС). СКФ рассчитывалась по формуле MDRD-4 непосредственно перед КИС, через 3, 6, и 12 месяцев после ТП. Допустимым временным отклонением от соответствующей точки считался 1 месяц. **Результаты.** На момент КИС у 32 (15%) из 215 реципиентов наблюдалась нормальная функция почек. У 60% реципиентов с нормальной рСКФ к концу первого года после КИС наблюдалось увеличение степени ХБП; снижение рСКФ особенно выражено у реципиентов старшего возраста. В группе с исходной рСКФ 60–89 мл/мин/1,73 м² в 62% случаев в течение 12 месяцев наблюдалась нормализация рСКФ; в 28% случаев изменения функции почек не наблюдалось. В подгруппе с выраженным снижением рСКФ на момент КИС увеличение рСКФ наблюдалось уже через 1 месяц после КИС, а максимума – через 3–6 месяцев. Средние значения увеличения рСКФ по отношению к исходному уровню к 3-му месяцу после КИС были выше при КИС, проведенной в первые 2 месяца после ТП ($19,7 \pm 15,7$ мл/мин/1,73 м²), чем при КИС, проведенной в отдаленные сроки после ТП ($10,1 \pm 8,7$ мл/мин/1,73 м², $p < 0,05$). **Заключение.** Изменения рСКФ у реципиентов печени, которые получают ЭВР в сочетании со сниженной дозой ИК, зависят от исходного уровня рСКФ и носят разнонаправленный характер. Проведение КИС в ранние сроки после ТП приводило к более выраженному улучшению рСКФ. Максимальные изменения рСКФ наблюдались к 3–6 месяцам после КИС.

Ключевые слова: трансплантация печени, иммуносупрессивная терапия, нефротоксичность ингибиторов кальциневрина, эверолимус.

Для корреспонденции: Салиенко Анастасия Александровна. Адрес: 129090, Москва, Большая Сухаревская площадь, д. 3. Тел. (926) 689-15-45. E-mail: SalienkoAA@sklif.mos.ru

Corresponding author: Anastasiia Salienko. Address: 3, Bolshaya Sukharevskaya Ploshchad, Moscow, 129090, Russian Federation. Phone: (926) 689-15-45. E-mail: SalienkoAA@sklif.mos.ru

CHANGES IN GLOMERULAR FILTRATION RATE IN LIVER RECIPIENTS AFTER REDUCED EXPOSURE TO CALCINEURIN INHIBITORS WITH CONCOMITANT EVEROLIMUS ADMINISTRATION WITHIN THE FIRST YEAR AFTER IMMUNOSUPPRESSION CONVERSION

V.E. Syutkin, A.A. Salienko, S.V. Zhuravel, M.S. Novruzbekov

Sklifosovsky Research Institute of Emergency Care, Moscow, Russian Federation

Objective: to compare changes in estimated glomerular filtration rate (eGFR) in liver recipients with initially normal and impaired eGFR within the first year after immunosuppression conversion. **Materials and methods.** Enrolled in the study were 215 recipients of deceased-donor livers from February 2009 to February 2020, who received everolimus with dose reduction or complete withdrawal of calcineurin inhibitors (immunosuppression conversion, ISxC) for varying periods of time. GFR was measured using the MDRD-4 formula immediately before ISxC, then 3, 6, and 12 months after orthotopic liver transplantation (LTx). One month was considered an acceptable temporary deviation from the corresponding point. **Results.** At the time of ISxC, 32 (15%) of 215 recipients had normal renal function. Chronic kidney disease (CKD) increased in 60% of the recipients with normal eGFR by the end of the first year following ISxC; the fall in eGFR was particularly pronounced in older recipients. In the group with a baseline eGFR of 60–89 mL/min/1.73 m², eGFR normalized in 62% of cases within 12 months; 28% of cases had no changes in renal function. In the subgroup with a pronounced decrease in eGFR at the time of ISxC, increased eGFR was observed as early as 1 month after ISxC, and the maximum was recorded after 3–6 months. The mean eGFR relative to baseline by month 3 after eGFR were higher for ISxC that was done in the first 2 months after LTx (19.7 ± 15.7 ml/minute/1.73 m²) than for ISxC done in the long-term period after LTx (10.1 ± 8.7 ml/minute/1.73 m², $p < 0.05$). **Conclusion.** Changes in eGFR in liver recipients receiving EVR plus low-dose calcineurin inhibitor (CNI) depend on baseline eGFR and are multidirectional. The use of ISxC in the early post-LTx period led to a more pronounced improvement in eGFR. Maximal changes in eGFR were observed by 3–6 months after ISxC.

Keywords: liver transplantation, immunosuppressive therapy, calcineurin inhibitor nephrotoxicity, everolimus.

Хроническая болезнь почек (ХБП) является частым осложнением после трансплантации печени (ТП). Терминальная ХБП (pСКФ ≤ 29 мл/мин/1,73 м² по формуле MDRD) наблюдается у 8% через 1 год и у 18% через 5 лет после ТП [1]. Наиболее существенной причиной ухудшения функции почек у реципиентов печени является применение в качестве основного компонента поддерживающей иммуносупрессивной терапии (ИС) препаратов – ингибиторов кальциневрина (ИК) – циклоспорина и такролимуса. Нефротоксичность ИК хорошо изучена и подробно описана [2, 3]. Соответственно, минимизация экспозиции (площади под кривой «концентрация–время») ИК является необходимой для замедления прогрессирования ХБП и сохранения функции почек у реципиентов печени.

Возможным путем снижения экспозиции ИК без одновременного увеличения риска развития отторжения является восполнение ИС действия за счет назначения препаратов с другим механизмом действия. Одним из таких препаратов является ингибитор пролиферативного сигнала – эверолимус (ЭВР). Эффективность и безопасность режима ИС,

основанного на комбинации ЭВР с одновременной минимизацией экспозиции такролимуса в отношении прогрессирования ХБП у реципиентов печени, были продемонстрированы в клинических испытаниях CRAD2304 и CRAD2307 [4, 5]. В обоих исследованиях реципиенты имели относительно высокую СКФ (80 и 90 мл/мин/1,73 м²) на момент рандомизации. Эффективность восстановления СКФ после конверсии ИС (ЭВР в сочетании со сниженной дозой ИК (КИС) у реципиентов печени с исходно сниженной СКФ изучена недостаточно.

Цель: сравнить изменения СКФ у реципиентов печени с исходно нормальной и нарушенной СКФ на протяжении первого года после КИС.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен ретроспективный анализ изменения pСКФ у 215 реципиентов, перенесших ТП от посмертного донора с февраля 2009 г. по февраль 2020 г. и получивших в рамках рутинной клинической практики одну или более доз эверолимуса. На момент проведения анализа 169 пациентов живы и продолжают наблюдаться в Центре транс-

плантации печени (ЦТП), 27 умерли, и 19 выбыли из-под наблюдения врачей ЦТП в различные сроки. Из 169 реципиентов, которые на момент анализа живы и продолжают наблюдаться в ЦТП, эверолимус отменен в 51 случае, продолжают получать терапию 118 реципиентов.

До КИС 102 реципиента получали ИК в качестве основного компонента поддерживающей ИС, в 113 случаях ЭВР был назначен одновременно с ИК в первые две недели после ТП. Циклоспорин (начальная доза 5–6 мг/кг в сутки) получали 34 (15,8%) реципиента. Целевые концентрации циклоспорина в крови, определяемые за 30 минут до приема препарата (C_0) в первые месяцы после ТП – 150–250 нг/мл, в дальнейшем – 100–150 нг/мл. Такролимус (начальная суточная доза 0,05–0,075 мг/кг) получал 181 (84,1%) реципиент. Целевые концентрации такролимуса в крови, определяемые за 30 минут до приема препарата (C_0): 1–3-й месяц – 8–10 нг/мл; в дальнейшем – 6–8 нг/мл.

Препараты МФК назначались 131 пациенту, из них 93 пациента получали микофеноловую кислоту; 38 пациентов получали микофенолата мофетил. Препараты МФК отменены всем, кроме одного реципиента, в различные сроки послеоперационного периода. В послеоперационном периоде 171 реципиенту глюкокортикостероиды не назначались. Четырнадцать реципиентам преднизолон был отменен в первые 3–4 месяца после ТП. Девятнадцати реципиентам – в отдаленные сроки. Одиннадцать реципиентов продолжили прием низких (5 мг/сут) доз преднизолона.

Показаниями к назначению ЭВР являлись: почечная недостаточность у 85 реципиентов (39,5%), наличие гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) как одного из показаний к ТП – у 79 реципиентов (36,7%). Двадцати трем реципиентам (11%) ЭВР был назначен в связи с почечной недостаточностью и наличием ГЦР до ТП; 7 (3%) реципиентам – в связи с прогрессированием ГЦР в послеоперационном периоде. В 4 (2%) случаях ЭВР назначен в связи с неврологическими осложнениями на фоне приема ИК. Восемь (3,7%)

реципиентов получали ЭВР в рамках клинического исследования CRAD2304 [5]. Другими показаниями к назначению эверолимуса являлись опухоли (не ГЦР, $n = 5$), лимфома ($n = 2$), ретрансплантация печени ($n = 2$).

После КИС эверолимус назначался в дозе 1–2 мг в сутки (0,01–0,04 мг/кг) в два приема. Целевая концентрация ЭВР в крови за 30 минут до приема препарата (C_0) составляла 3–5 нг/мл. Снижение дозы ИК производилось одновременно с назначением ЭВР, целевыми концентрациями такролимуса в схеме двухкомпонентной терапии были 3–5 нг/мл, целевая концентрация циклоспорина 50–75 нг/мл. В 16 случаях ИК был отменен полностью.

Изученная популяция включала 150 мужчин и 65 женщин в возрасте 53 (50,3; 53,1) года (М (95% ДИ), со средней массой тела 76 (74,3; 79) кг. Операция была выполнена по поводу терминальной стадии цирроза в исходе хронических диффузных заболеваний печени 199 (92,5%) пациентам, из них 102 (51,3%) – в комбинации с ГЦР; 12 (5,5%) пациентам с первичными опухолями печени без цирроза; 4 (1,9%) – в связи с другими причинами. Семи реципиентам проведена одновременная аллотрансплантация печени и почки.

Скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) рассчитывалась по формуле MDRD-4 непосредственно перед конверсией иммуносупрессии, через 3, 6, и 12 месяцев после ТП [6]. Допустимым временным отклонением от соответствующей точки считался 1 месяц.

Статистическая обработка цифровых величин производилась с использованием программы Statistica 7,0. Статистическая значимость различий между сравниваемыми параметрами устанавливалась на основе критерия Вилкоксона для парных сравнений зависимых переменных, Холмогорова–Смирнова для сравнения независимых переменных. Различия между сравниваемыми параметрами считали статистически значимыми при условии вероятности ошибки менее 0,05 ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Зависимость изменения функции почек в течение первого года наблюдения после конверсии ИС от исходного уровня pСКФ

У большинства реципиентов на момент конверсии ИС pСКФ была ниже нормальных значений, только у 32 (15%) из 215 реципиентов наблюдалась нормальная функция почек.

Из табл. 2 видно, что после КИС доля реципиентов с тяжелым нарушением функции почек (pСКФ < 30 мл/мин/1,73 м²) постепенно уменьшалась, доля реципиентов с умеренно-тяжелым нарушением функции почек (pСКФ 30–44 мл/мин/1,73 м²) сохранялась

Таблица 1

Степень нарушения функции почек на момент конверсии иммуносупрессии

Degree of renal dysfunction at the time of immunosuppression conversion

Диапазон pСКФ (мл/мин/1,73 м ²)	n	pСКФ (MDRD4), М (ДИ)
>90	32	109,2 (103,1; 115,4)
60–89	52	73,0 (70,7; 75,3)
45–59	35	52,6 (51,1; 54,2)
30–44	45	36,6 (35,4; 37,8)
15–29	44	23,2 (21,9; 24,5)
<15	7	10,9 (8,2; 13,7)

прежней (около 20% от общего числа реципиентов), тогда как доля реципиентов с легким и умеренно-легким нарушением функции почек (рСКФ 45–89 мл/мин/1,73 м²) увеличивалась. Несмотря на КИС, доля реципиентов с нормальной рСКФ уменьшалась на протяжении первого года после ТП.

Для выявления влияния исходного нарушения функции почек на динамику рСКФ после КИС мы провели анализ структуры изменений степени ХБП в зависимости от исходного уровня рСКФ.

Нормальные уровни рСКФ через 12 месяцев наблюдения сохранялись только у 40% реципиентов печени с исходно нормальной рСКФ (>90 мл/мин/1,73 м²). У остальных наблюдалось ухудшение рСКФ, но в подавляющем большинстве случаев (50%) оно не носило выраженного характера (рСКФ оставалась более 60 мл/мин/1,73 м²).

Конверсия ИС в группе больных с незначительным исходным снижением рСКФ (60–89 мл/мин/1,73 м²) у 62% реципиентов в течение 12 месяцев приводила к нормализации рСКФ. У 28% таких реципиентов при наблюдении в течение первого года с момента конверсии ИС изменения функции почек не наблюдалось. И только у 10% реципиентов через

12 месяцев после КИС рСКФ уменьшилась до уровня, соответствующего 3-й стадии ХБП.

У половины (45–50%) реципиентов печени, которым КИС была проведена на фоне умеренного нарушения функции почек (рСКФ соответствовала с 3А и 3В стадиями ХБП), в первые 12 месяцев наблюдения рСКФ оставалась на прежнем уровне. У 42% реципиентов с исходной рСКФ 45–59 мл/мин/1,73 м² и у 55% – с исходной рСКФ 30–44 мл/мин/1,73 м² наблюдалось улучшение функции почек через год после КИС, вплоть до полной ее нормализации у 5–17% реципиентов.

В подгруппе реципиентов, которым КИС была проведена при исходно тяжелом нарушении функции почек (рСКФ 15–29 мл/мин/1,73 м²), уже через месяц после КИС у 70% наблюдалось увеличение рСКФ, причем у 12% – до уровня выше 60 мл/мин/1,73 м², а через 12 месяцев рСКФ, соответствующая 4-й стадии ХБП, сохранялась только у 25% реципиентов.

У всех 7 реципиентов с исходной рСКФ менее 15 мл/мин после конверсии ИС уже через 1 месяц наблюдения рСКФ увеличилась, причем у 4 из них – до уровня более 30 мл/минуту. Результаты нашего анализа графически представлены на рис. 1 и 2.

Таблица 2

Доля реципиентов с различной стадией ХБП в зависимости от рСКФ на момент КИС в течение первого года после ТП, %

Proportion of recipients with different CKD stages depending on eGFR at the time of ISxС within the first year after LTx

Диапазон рСКФ (мл/мин/1,73 м ²)	КИС	1 мес.	3 мес.	6 мес.	12 мес.
>90	14,9	14,6	10,5	10,1	8,1
60–89	24,2	28,1	39,0	42,4	34,3
45–59	16,3	26,5	27,9	27,3	27,3
30–44	20,9	21,6	20,3	18,7	23,2
15–29	20,5	9,2	2,3	1,4	7,1
<15	3,3	0	0	0	0
Число реципиентов с известной рСКФ	215	185	172	139	99

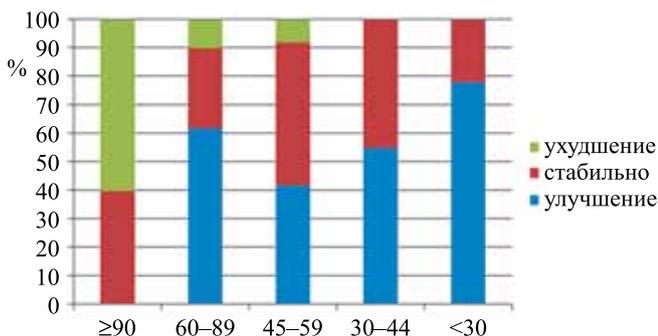


Рис. 1. Изменение функции почек через 12 месяцев после КИС

Fig. 1. Changes in renal function 12 months after ISxС

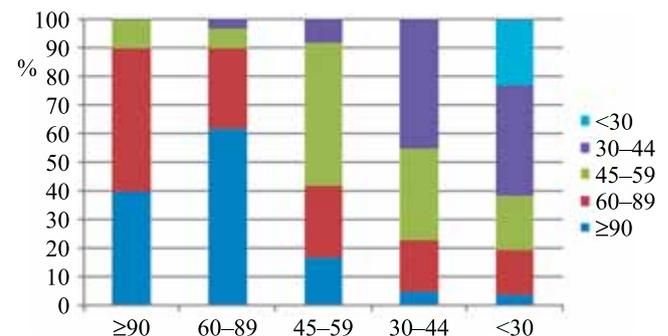


Рис. 2. Изменение рСКФ через 12 месяцев после КИС

Fig. 2. Changes in eGFR (by CKD stages) 12 months after ISxС

Динамика медианы рСКФ в зависимости от исходной рСКФ в первые 12 месяцев наблюдения представлена на рис. 3, 4 и в табл. 3.

Таким образом, динамика показателя рСКФ зависела от наличия и степени выраженности почечной

недостаточности на момент КИС. Анализ представленных результатов изменений рСКФ в течение первого года после конверсии ИС позволяет выделить три подгруппы реципиентов. В подгруппе реципиентов с исходно нормальными показателями рСКФ у

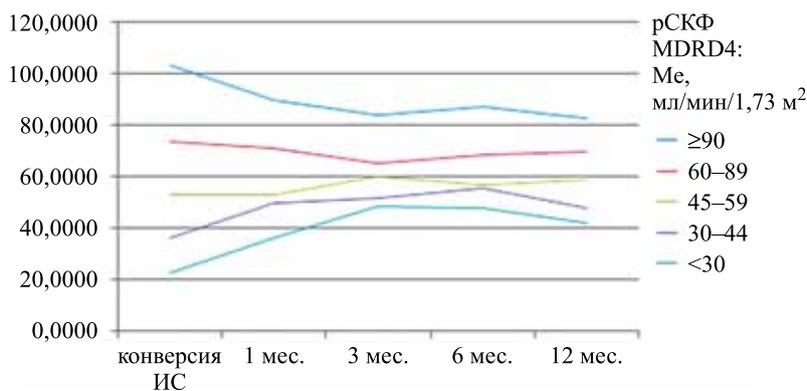


Рис. 3. Изменение медианы рСКФ в первые 12 месяцев наблюдения после конверсии ИС (Me, мл/мин/1,73 м²) в зависимости от исходной рСКФ (по стадиям ХБП)

Fig. 3. Changes in median eGFR in the first 12 months of follow-up after ISxС (Me, mL/min/1.73 m²) depending on baseline eGFR (by CKD stages)

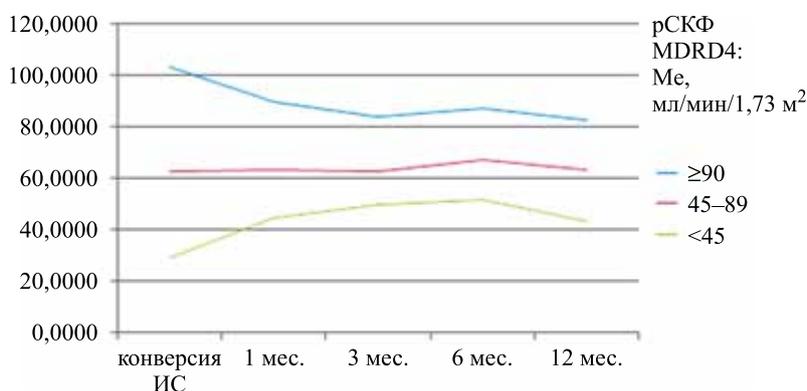


Рис. 4. Изменение медианы рСКФ в первые 12 месяцев наблюдения после конверсии ИС (Me, мл/мин/1,73 м²) в зависимости от исходной рСКФ

Fig. 4. Changes in median eGFR in the first 12 months of follow-up after ISxС (Me, mL/min/1.73 m²) depending on baseline eGFR

Таблица 3

Изменение медианы рСКФ в первые 12 месяцев наблюдения после конверсии ИС (Me (Q25; Q75), мл/мин/1,73 м²)

Change in median eGFR in the first 12 months of follow-up after ISxС (Me (Q25; Q75), mL/min/1.73 m²)

Группа по исходной рСКФ	Исходная рСКФ	1 мес.	3 мес.	6 мес.	12 мес.
>90	103,1 (97,1; 125,5)	89,5 (73,1; 100,4) [‡]	84,1 (71,6; 94,4) [‡]	87,0 (70,5; 95,1) [‡]	82,7 (72,2; 95,5) [‡]
60–89	73,3 (65,0; 79,2)	71,2 (57,1; 84,2)	64,9 (56,9; 82,0)	68,3 (58,1; 81,5)	69,4 (54,7; 78,6)
<60	34,4 (24,5; 46,3)	46,2 (34,7; 56,9) [†]	52,2 (41,7; 62,3) [†]	52,5 (42,5; 64,9) [†]	48,6 (39,1; 59,7) [†]

По сравнению с исходной рСКФ: [‡] – p < 0,01, [†] – p < 0,001.

Compared to baseline eGFR: [‡] – p < 0.01, [†] – p < 0.001.

60% реципиентов печени наблюдалась тенденция к ухудшению функции почек, несмотря на конверсию ИС. У оставшихся 40% реципиентов конверсия ИС позволила предотвратить снижение рСКФ на протяжении года наблюдения. В целом по подгруппе медиана рСКФ через 12 месяцев после конверсии ИС составила 82,7 мл/мин/1,73 м², ее снижение составило 19,8% от исходного уровня.

Другую подгруппу составляют реципиенты с незначительной и умеренной степенью снижения рСКФ на момент КИС (рСКФ 45–89 мл/мин/1,73 м²). На протяжении первого года наблюдения рСКФ оставалась без изменений у 28–50% реципиентов из этой подгруппы. У реципиентов с незначительным исходным снижением рСКФ (60–89 мл/мин/1,73 м²) в 62% случаев через 12 месяцев наблюдалась нормализация рСКФ. В подгруппе реципиентов с более выраженной степенью исходного снижения рСКФ (45–59 мл/мин/1,73 м²) через год после конверсии ИС ухудшение степени ХБП наблюдалось только в 8% случаев, а улучшение – в 42% случаев. В среднем показатели рСКФ в этой подгруппе реципиентов на протяжении первого года после КИС оставались стабильными, без отчетливой тенденции к улучшению или ухудшению функции почек (рис. 3, 4).

У реципиентов со значительно сниженной функцией почек (рСКФ <45 мл/мин/1,73 м²), образовавших третью подгруппу, после КИС наблюдалось отчетливое улучшение функции почек, причем увеличение рСКФ было тем более значимо, чем более сильные нарушения функции почек имелись исходно. При исходной рСКФ 30–49 мл/мин/1,73 м² у 55% реципиентов отмечалось улучшение стадии ХБП через год наблюдения, в 45% случаев стадия ХБП оставалась прежней. Ухудшения степени ХБП через 12 месяцев наблюдения в данной подгруппе реципиентов не отмечено.

Следует отметить, что увеличение рСКФ наблюдалось быстро, достигая уровня статистической значимости уже через 1 месяц после конверсии ИС, а максимума – через 3–6 месяцев. При этом увеличение медианы рСКФ к 3-му месяцу наблюдения у реципиентов с исходной рСКФ 45–59 мл/мин/1,73 м²

составило 13,9%, у реципиентов с исходной рСКФ 30–44 мл/мин/1,73 м² – 43,2%, а у реципиентов с исходной рСКФ <30 мл/мин/1,73 м² – 115% (!).

Зависимость изменения рСКФ от сроков конверсии ИС

Мы сравнили изменения рСКФ в первые 12 месяцев наблюдения после конверсии ИС у реципиентов с исходно значительно сниженной функцией почек (рСКФ <60 мл/мин/1,73 м²) в зависимости от сроков проведения конверсии ИС.

Большинству реципиентов с исходно значительно сниженной рСКФ (<60 мл/мин/1,73 м²) конверсия ИС была проведена в первые 12 месяцев после ТП. Средняя исходная рСКФ была ниже в этой подгруппе реципиентов, чем в подгруппе реципиентов, которым конверсия ИС была проведена в более отдаленные сроки (табл. 4). Средние значения рСКФ при оценке через 1 месяц, через 3 месяца, через 6 месяцев и через 12 месяцев после КИС между подгруппами реципиентов с ранней и поздней конверсией ИС были сопоставимы.

Однако в месяцы после КИС, в которые наблюдалось максимальное увеличение рСКФ (3-й и 6-й месяцы, см. рис. 3), средние значения увеличения рСКФ по отношению к исходному уровню выше при ранней КИС, чем при КИС, проведенной в отдаленные сроки после ТП (табл. 5).

Влияние на изменения рСКФ пола, возраста реципиентов, ингибитора кальциневрина

На момент конверсии ИС средние показатели рСКФ были сопоставимы у мужчин и женщин как во всей популяции реципиентов (56,7 ± 30,6 и 49,7 ± 29,0 мл/мин/1,73 м² соответственно), так и в подгруппе реципиентов со значительно сниженной рСКФ (34,5 ± 12,6 и 33,7 ± 15,5 мл/мин/1,73 м²). Исходные показатели рСКФ также не зависели от варианта ИК, который получали реципиенты до конверсии ИС. В подгруппе реципиентов, получавших такролимус, рСКФ была 55,0 ± 30,3 мл/мин/1,73 м², а в подгруп-

Таблица 4

Средние значения рСКФ в зависимости от сроков конверсии ИС
Mean eGFR depending on ISxC timing

Мес. после конверсии ИС	Ранняя конверсия (<12 мес. после ОТП)		Поздняя конверсия (>12 мес. после ОТП)		p
	n	M (SD), мл/мин/1,73 м ²	n	M (SD), мл/мин/1,73 м ²	
Исходная рСКФ	114	34,0 (13,5)	17	41,4 (11,1)	0,03
1 мес.	101	49,0 (19,3)	10	44,7 (12,8)	>0,05
3 мес.	87	55,0 (18,1)	13	50,9 (11,2)	>0,05
6 мес.	67	54,8 (16,7)	12	52,6 (13,3)	>0,05
12 мес.	50	50,3 (17,5)	10	53,7 (20,4)	>0,05

пе реципиентов, получавших циклоспорин – $55,0 \pm 30,9$ мл/мин/1,73 м². Сопоставимые результаты как исходной рСКФ, так и ее динамики в процессе наблюдения после конверсии ИС были получены и при анализе в зависимости от возраста реципиентов. Медиана возраста реципиентов составила 53 года. В табл. 6 представлена динамика рСКФ в зависимости от возраста реципиентов. Поскольку динамика рСКФ у реципиентов с исходно нормальной и значительно сниженной рСКФ носила разнонаправленный характер, мы посчитали корректным ее раздельное представление.

Мы видим, что средние показатели исходных рСКФ у реципиентов моложе и старше 53 лет были очень близки. После конверсии ИС показатели рСКФ у реципиентов более старшего возраста снижались более выражено, чем у более молодых реципиентов с исходной рСКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м². Различия между подгруппами достигли статистической значимости к 3-му месяцу после конверсии ИС. В то же время в подгруппе реципиентов с исходной рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м² также видна тенденция к более значительному улучшению показателей рСКФ в подгруппе более молодых реципиентов, но статистически значимых показателей различия между

подгруппами не достигают во всех точках оценки. Максимальные различия между подгруппами более молодых и старших реципиентов также выявляются к 3-му месяцу с момента конверсии ИС.

ОБСУЖДЕНИЕ

В Московском центре трансплантации печени ЭВР в качестве одного из компонентов поддерживающей ИС применяется с 2009 г. в рамках протокола CRAD2304 и с 2010 г. – в рамках рутинной клинической практики. Опыт применения ЭВР у реципиентов печени в нашем Центре является наибольшим в России. В наших первых публикациях была показана возможность улучшения функции почек у реципиентов печени, получавших ЭВР на фоне минимизации экспозиции ИК [7, 8]. В этих работах было проанализировано 10–24 реципиента. В настоящей публикации ретроспективно проанализировано 215 реципиентов печени, получавших ЭВР в качестве одного из компонентов поддерживающей ИС. На момент написания статьи более 20 реципиентов непрерывно получали ЭВР более 5 лет (максимально – 11 лет), однако, учитывая формат статьи, мы решили ограничиться анализом изменений СКФ в первый год после конверсии ИС.

Таблица 5

Средние значения прироста рСКФ по отношению к исходному уровню в зависимости от сроков конверсии ИС

Mean increase in eGFR from baseline depending on ISxC timing

Прирост к месяцу после конверсии ИС	Ранняя конверсия (<2 мес. после ТП)		Средняя конверсия (2–12 мес. после ТП)		Поздняя конверсия (>12 мес. после ТП)		p (между ранней и поздней КИС)
	n	M (SD), мл/мин/1,73 м ²	n	M (SD), мл/мин/1,73 м ²	n	M (SD), мл/мин/1,73 м ²	
К 1 мес.	82	15,9 (20,2)	19	11,9 (10,3) [†]	10	7,3 (8,0)	>0,1
К 3 мес.	71	22,3 (20,6)	16	19,7 (15,7) [†]	13	10,1 (8,7)	0,039
К 6 мес.	53	23,5 (20,0)	14	13,0 (11,5) [†]	12	10,4 (8,1)	0,03
К 12 мес.	39	19,0 (18,6)	11	12,1 (18,6) [†]	10	12,8 (15,0)	>0,1

[†] – различия между группами не значимы (p > 0,01).

[†] – differences between groups are insignificant (p > 0.01).

Таблица 6

Средние значения рСКФ на момент конверсии ИС и прироста рСКФ по отношению к исходному уровню в зависимости от возраста реципиентов

Mean eGFR at the time of ISxC and increase in eGFR from baseline, depending on recipient age

рСКФ, M (SD), мл/мин/1,73 м ²	Исходная рСКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м ²			Исходная рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м ²		
	Возраст		p	Возраст		p
	≤ 53 лет	> 53 лет		≤ 53 лет	> 53 лет	
Исходная рСКФ	88,7 (23,9)	84,3 (18,4)	>0,1	36,3 (13,6)	33,8 (13,2)	>0,1
Прирост к 1 мес.	-1,8 (24,6)	-14,3 (20,6)	>0,05	15,2 (17,7)	13,6 (18,8)	>0,1
Прирост к 3 мес.	-6,0 (22,2)	-15,1 (18,7)	<0,05	24,3 (22,5)	16,2 (13,8)	>0,05
Прирост к 6 мес.	-6,1 (22,5)	-12,9 (16,6)	>0,05	22,9 (21,6)	16,7 (14,0)	>0,1
Прирост к 12 мес.	-12,4 (17,8)	-11,0 (20,9)	>0,1	17,6 (19,1)	15,9 (14,8)	>0,05

Прямые методы измерения СКФ в повседневной клинической практике трудно применимы. Для оценки СКФ у пациентов с ХБП было разработано несколько формул, таких как формула Кокрофта–Голта [9] и формулы, полученные по результатам исследования «Изменения диеты при болезни почек» (MDRD) [6, 10]. Применимость расчета СКФ по формулам Кокрофта–Голта и MDRD была подтверждена на большой когорте реципиентов печени, причем формула MDRD (в том числе включающая только 4 переменные) оказалась более точной, чем формула Кокрофта–Голта [11].

Наиболее частыми показаниями к включению ЭВР в режим поддерживающей ИС у реципиентов печени являются нарушение функции почек и профилактика рецидива ГЦР (либо попытка улучшить течение рецидива ГЦР после ТП). Соответственно, часть реципиентов на момент КИС имеет нормальную рСКФ. В рамках рутинной клинической практики нами было отмечено, что изменения рСКФ у реципиентов с исходно нормальной и нарушенной функцией почек после КИС носят разнонаправленный характер, поэтому объединение этих реципиентов в одну группу для анализа приводит к нивелированию изменений рСКФ. Проведенный нами анализ не только подтвердил эту гипотезу, но и позволил выявить ряд закономерностей.

К настоящему времени в мире накоплен значительный опыт применения ЭВР у реципиентов печени, опубликовано большое число работ, ретроспективно оценивающих результаты рутинной клинической практики. Для обсуждения наших результатов мы выбрали несколько публикаций, с наименьшей, по нашему мнению, возможностью систематических ошибок. Одной из таких работ является статья Lee et al. (2020), которые проанализировали объединенный пул реципиентов печени ($n = 772$), включенных в клинические испытания CRAD2304 и CRAD2307 [12]. Авторы приводят результаты анализа на 24-й месяц после рандомизации. Наш анализ ограничивается 12 месяцами. Кроме того, Lee et al. объединяют в одну подгруппу реципиентов с исходной рСКФ >90 и $60\text{--}89$ мл/мин/1,73 м², расценивая показатели рСКФ >60 мл/мин/1,73 м² как нормальные. В нашем исследовании изменения рСКФ в этих подгруппах отличались в первые 12 месяцев после КИС.

Нами показано, что у реципиентов с исходно нормальной функцией почек через год после КИС наступает снижение рСКФ, как и в общей популяции реципиентов печени, получающих стандартные дозы ИК. По сообщению Lee et al., из 229 реципиентов с исходной рСКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м², получавших ЭВР на фоне сниженной экспозиции такролимуса, через 24 месяца после рандомизации рСКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² сохранялась у 189 (82,5%) реципиентов. Эти результаты хорошо коррелируют с нашими.

Через 12 мес. после КИС рСКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² сохранялась у 90% наших реципиентов с исходными значениями рСКФ, соответствующими ХБП 1/2.

Согласно Lee et al., снижение рСКФ наблюдалось как в группе реципиентов, получавших стандартные дозы такролимуса, так и в группе реципиентов после КИС. Однако в подгруппе реципиентов с исходно нормальной и незначительно нарушенной рСКФ (≥ 60 мл/мин/1,73 м²), получавших ЭВР, снижение средней рСКФ к 24-му месяцу после рандомизации было менее выраженным по сравнению с аналогичной подгруппой реципиентов, получавших стандартные дозы такролимуса ($-12,82$ и $-17,67$ мл/мин/1,73 м², $p = 0,009$). Снижение рСКФ у наших реципиентов с исходно нормальной рСКФ через 12 мес. после КИС составило $-20,4$ мл/мин/1,73 м² (табл. 3), однако при объединении с реципиентами с исходной рСКФ в диапазоне $60\text{--}89$ мл/мин/1,73 м² разница между медианами оказалась $-8,6$ мл/мин/1,73 м², что сопоставимо с результатами, сообщенными Lee et al. ($-12,82$ мл/мин/1,73 м²) [12].

В отличие от Lee et al., выделявшими и анализировавшими подгруппу реципиентов с СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м², мы анализировали подгруппы реципиентов с рСКФ >90 мл/мин/1,73 м² и $60\text{--}89$ мл/мин/1,73 м² по отдельности. Мы обнаружили, что после КИС характер изменений функции почек в этих подгруппах реципиентов различен. В подгруппе реципиентов с исходной ХБП-2 рСКФ практически не менялась на протяжении 12 месяцев после КИС. Похожие изменения рСКФ наблюдались нами в подгруппе из 35 реципиентов с исходной рСКФ $45\text{--}59$ мл/мин/1,73 м² (рис. 3, 4). У 42% реципиентов с исходной ХБП-3А наблюдалось улучшение функции почек через год после КИС, вплоть до полной ее нормализации у 17% реципиентов. Lee et al. также сообщают об увеличении рСКФ до уровня, превышающего 60 мл/мин/1,73 м², у 25 (51%) из 49 проанализированных реципиентов, получавших ЭВР, у которых исходная СКФ соответствовала ХБП-3А, что хорошо коррелирует с нашими результатами.

Наиболее существенное улучшение медианы рСКФ наблюдалось нами у больных со значительно нарушенной функцией почек (ХБП-3–5), причем чем ниже были показатели рСКФ на момент КИС, тем выше был прирост медианы рСКФ к 12-му месяцу наблюдения. При выделении этой подгруппы мы испытали некоторые сложности с определением порога отсечения (60 или 45 мл/мин/1,73 м²), при котором положительная динамика рСКФ становится отчетливо выраженной (ср. табл. 3 – порог отсечения 60 мл/мин/1,73 м²; и рис. 4 – порог отсечения 45 мл/мин/1,73 м²). В подгруппе реципиентов с исходной рСКФ $45\text{--}59$ мл/мин/1,73 м² наблюдалась тенденция к увеличению медианы рСКФ, изменения достигли уровня статистической значимости к 3-му месяцу

после КИС (52,7 и 60,0 мл/мин/1,73 м² соответственно, $p < 0,01$), но через 12 месяцев наблюдения медиана рСКФ вновь несколько снижалась (58,8 мл/мин/1,73 м², $p > 0,05$).

Мы не выявили влияния пола и характера ИК на изменения рСКФ в нашей популяции реципиентов. Lee et al. включили в анализ значительно большее число характеристик (орган от живого и посмертного донора, причину ТП, расу, наличие сахарного диабета, пол и возраст донора), однако, как и в нашем случае, статистически значимо влияли на увеличение рСКФ только два фактора: исходная рСКФ и возраст реципиента.

Нарушение функции почек развивается у реципиентов печеночного трансплантата в различные сроки. По результатам исследования TRY, уже через месяц после трансплантации печени расчетная скорость клубочковой фильтрации оставалась в пределах нормальных значений только у 29,3% реципиентов с исходной рСКФ более 90 мл/мин/1,73 м² [13]. При более длительном наблюдении доля таких реципиентов продолжала снижаться, составляя к году – 14,3%, а к 5 годам после ТП – только 10,5% от реципиентов с исходно нормальной рСКФ.

Мы показали, что проведение конверсии ИС в ранние сроки после ТП приводило к более выраженному улучшению рСКФ. Причем различия в увеличении рСКФ между подгруппами реципиентов, которым конверсия ИС была проведена в первые 2 месяца после ТП, и после 12 месяцев после ТП были особенно выражены к 3–6 месяцам с момента конверсии ИС. Bilbao et al. (2015) также сообщают, что у реципиентов с нарушенной функцией почек, которые начали прием эверолимуса в отдаленные сроки (после первого года после ТП), улучшение СКФ не происходит, или, улучшившись к 3–6 месяцам, СКФ вновь ухудшалась к 12 месяцам после КИС. При проведении КИС в первые 12 месяцев после ТП улучшение СКФ было более значительным [14]. Мы, как и группа исследователей, не смогли выявить различий между особенно ранней КИС (первые 3 месяца после ТП) по сравнению с проведением КИС в более отдаленные сроки (в течение следующих 9 месяцев), но отметили максимальные значения рСКФ через 3–6 месяцев с момента КИС [15]. Нам не удалось найти возможного объяснения такой динамики показателей рСКФ после КИС, но о ней сообщают и другие исследователи. В регистрационном клиническом испытании 2304 различия в СКФ между группами выявлялись очень быстро, уже через месяц после рандомизации, при этом полное разграничение между группами достигалось к 4-му месяцу терапии. К этому же времени относятся максимальные значения рСКФ в группе КИС [5].

ВЫВОДЫ

1. Изменения рСКФ у реципиентов печени, которые получают ЭВР в сочетании со сниженной дозой ИК, зависят от исходного уровня рСКФ и носят разнонаправленный характер.
2. У 60% реципиентов с исходно нормальной рСКФ к концу первого года после конверсии ИС наблюдается ухудшение степени ХБП; снижение рСКФ особенно выражено у реципиентов старшего возраста.
3. Медиана рСКФ в подгруппе реципиентов с исходной ХБП 2 и 3А степени, существенно не изменяется к концу первого года после конверсии ИС. Ухудшение степени ХБП наблюдается не более чем у 10% реципиентов, а улучшение – в 40–62% случаев.
4. В подгруппе реципиентов с выраженным снижением рСКФ на момент конверсии ИС через 12 месяцев наблюдалось быстрое (в течение месяца) улучшение функции почек; увеличение медианы рСКФ было тем более значимо, чем тяжелее функция почек была нарушена исходно.
5. Проведение конверсии ИС в ранние сроки после ТП приводило к более выраженному улучшению рСКФ. Максимальные изменения рСКФ наблюдались к 3–6 месяцам после конверсии ИС.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Ojo AO et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *The New England journal of medicine*. 2003; 349 (10): 931–940.
2. Gijzen VM et al. Tacrolimus-induced nephrotoxicity and genetic variability: a review. *Ann Transplant*. 2012; 17 (2): 111–121.
3. Ader JL, Rostaing L. Cyclosporin nephrotoxicity: pathophysiology and comparison with FK-506. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 1998; 7 (5): 539–545.
4. Jeng LB et al. Efficacy and safety of everolimus with reduced tacrolimus in living-donor liver transplant recipients: 12-month results of a randomized multicenter study. *Am J Transplant*. 2018; 18 (6): 1435–1446.
5. Saliba F et al. Renal function at two years in liver transplant patients receiving everolimus: results of a randomized, multicenter study. *Am J Transplant*. 2013; 13 (7): 1734–1745.
6. Levey AS et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2006; 145 (4): 247–254.
7. Хубуття МШ и др. Длительное применение эверолимуса в качестве одного из компонентов иммуносупрессивной терапии у реципиентов печени. *Трансплантология*. 2013 (2): 23–27. *Khubutiya MSh i dr. Dlitel'noe primeneniye everolimusa v kachestve odnogo*

iz komponentov immunosuppressivnoy terapii u retsi-pientov pecheni. *Transplantologiya*. 2013 (2): 23–27.

8. Сюткин ВЕ и др. Опыт применения Эверолиму-са у больных, перенесших ортотопическую трансплантацию печени. *Трансплантология*. 2012 (1–2): 10–14. Syutkin VE i dr. Opyt primeneniya Everolimusа u bol'nykh, perenesshikh ortotopicheskuyu transplantatsiyu pecheni. *Transplantologiya*. 2012 (1–2): 10–14.
9. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976; 16 (1): 31–41.
10. Levey AS et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*. 1999; 130 (6): 461–470.
11. Gonwa TA et al. Estimation of glomerular filtration rates before and after orthotopic liver transplantation: evaluation of current equations. *Liver Transpl*. 2004; 10 (2): 301–309.
12. Lee SG et al. Efficacy and Safety of Everolimus With Reduced Tacrolimus in Liver Transplant Recipients:

- 24-month Results From the Pooled Analysis of Two Randomized Controlled Trials. *Transplantation*. 2020.
13. Karie-Guigues S et al. Long-term renal function in liver transplant recipients and impact of immunosuppressive regimens (calcineurin inhibitors alone or in combination with mycophenolate mofetil): the TRY study. *Liver transplantation: official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2009; 15 (9): 1083–1091.
14. Bilbao I et al. Renal function improvement in liver transplant recipients after early everolimus conversion: A clinical practice cohort study in Spain. *Liver Transpl*. 2015; 21 (8): 1056–1065.
15. Nogueras Lopez F et al. Impact of Everolimus-based Immunosuppression on Renal Function in Liver Transplant Recipients. *Transplant Proc*. 2020; 52 (2): 556–558.

Статья поступила в редакцию 25.08.2021 г.
The article was submitted to the journal on 25.08.2021

УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

Подписку на журнал «Вестник трансплантологии и искусственных органов» можно оформить в ближайшем к вам почтовом отделении.

Подписной индекс нашего издания в каталоге **ОАО «АРЗИ» – 80248**



Ф. СП-1	ВЕСТНИК ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ	<table border="1" style="border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="padding: 2px;">80248</td> <td style="font-size: 8px;">(индекс издания)</td> </tr> <tr> <td style="font-size: 8px;">КОЛИЧЕСТВО КОМПЛЕКТОВ</td> <td style="width: 30px;"></td> </tr> </table>	80248	(индекс издания)	КОЛИЧЕСТВО КОМПЛЕКТОВ																					
80248	(индекс издания)																									
КОЛИЧЕСТВО КОМПЛЕКТОВ																										
на 2022 год по месяцам																										
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 12.5%; text-align: center;">1</td> <td style="width: 12.5%; text-align: center;">2</td> <td style="width: 12.5%; text-align: center;">3</td> <td style="width: 12.5%; text-align: center;">4</td> <td style="width: 12.5%; text-align: center;">5</td> <td style="width: 12.5%; text-align: center;">6</td> <td style="width: 12.5%; text-align: center;">7</td> <td style="width: 12.5%; text-align: center;">8</td> <td style="width: 12.5%; text-align: center;">9</td> <td style="width: 12.5%; text-align: center;">10</td> <td style="width: 12.5%; text-align: center;">11</td> <td style="width: 12.5%; text-align: center;">12</td> </tr> <tr> <td style="height: 20px;"></td> <td></td> </tr> </table>			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12												
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12															
Куда _____ <small>(почтовый индекс) (адрес)</small>																										
Кому _____ <small>(фамилия, инициалы)</small>																										
Ф. СП-1	ВЕСТНИК ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ	<table border="1" style="border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="padding: 2px;">80248</td> <td style="font-size: 8px;">(индекс издания)</td> </tr> </table>	80248	(индекс издания)																						
80248	(индекс издания)																									
на 2022 год по месяцам																										
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 12.5%; text-align: center;">1</td> <td style="width: 12.5%; text-align: center;">2</td> <td style="width: 12.5%; text-align: center;">3</td> <td style="width: 12.5%; text-align: center;">4</td> <td style="width: 12.5%; text-align: center;">5</td> <td style="width: 12.5%; text-align: center;">6</td> <td style="width: 12.5%; text-align: center;">7</td> <td style="width: 12.5%; text-align: center;">8</td> <td style="width: 12.5%; text-align: center;">9</td> <td style="width: 12.5%; text-align: center;">10</td> <td style="width: 12.5%; text-align: center;">11</td> <td style="width: 12.5%; text-align: center;">12</td> </tr> <tr> <td style="height: 20px;"></td> <td></td> </tr> </table>			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12												
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12															
Куда _____ <small>(почтовый индекс) (адрес)</small>																										
Кому _____ <small>(фамилия, инициалы)</small>																										