© Коллектив авторов, 1998
УДК 616.61-089.844-036.87-08:616-097

С.В.Сучков, А.В.Ватазин, Е.О.Щербакова, Д.В.Перлин, И.П.Иванова, Е.И.Прокопенко, А.Ю.Барышников, П.К.Иванов, Е.В.Полосухина

ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО ОТТОРЖЕНИЯ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА ПОЛИ- И МОНОКЛОНАЛЬНЫМИ АНТИЛИМФОЦИТАРНЫМИ АНТИТЕЛАМИ

S.V.Suchkov, A.V.Vatazin, E.O.Shcherbakova, D.V.Perlin, I.P.Ivanova, E.I.Prokopenko, A.Yu.Baryshnikov, P.K.Ivanov, E.V.Polosukhina

TREATMENT OF ACUTE REJECTION OF RENAL TRANSPLANT WITH POLY- AND MONOCLONAL ANTILYMPHOCYTE ANTIBODIES

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского МЗ РФ, Онкологический научный центр РАМН, Россия

РЕФЕРАТ

В статье сравниваются результаты лечения острого отторжения почечных трансплантатов препаратами поликлональных (ATG и антилимфолин — АЛН) и моноклональных (ior t3) антилимфоцитарных антител у 112 больных с трансплантированной почкой. Показано, что доля больных, имевших повторные кризы отторжения в течение 6 мес после терапии, была ниже при лечении ior t3 по сравнению с ATG и АЛН (31,3 % против 38,2 и 43,5%, соответственно). Выживаемость трансплантатов через 1 и 6 мес и выживаемость реципиентов через 6 мес были наибольшими при лечении кризов ior t3 (81,3; 75,0 и 100%, соответственно). Частота образования антител к ior t3 через 1 мес после лечения составила 8,3%. В то же время, при лечении ATG и АЛН антитела к препаратам образовались у 12,5% больных.

Не обнаружено существенных различий между препаратами по частоте возникновения большинства инфекционных осложнений, за исключением герпетической инфекции (Herpes simplex и H. zoster), встречаемость которой была несколько выше при лечении кризов ior t3 в сравнении с ATG и АЛН (37,5% против 20,6 и 25,8%, соответственно). Однако тяжёлых клинических форм герпеса не наблюдалось, и заболевание хорошо поддавалось терапии ацикловиром. Приведен клинический пример успешного использования моноклональных анти-CD3-антител отечественного производства ICO-90 (НПО «Медбиоспектр», Россия) с описанием динамики основных субпопуляций лимфоцитов периферической крови на фоне лечения.

Ключевые слова: трансплантация почки, острое отторжение, лечение, моноклональные антитела.

ABSTRACT

The aim of the study was to compare results of treatment of acute rejection with polyclonal (ATG and antilympholin — ALN) and monoclonal (ior t3) antilymphocyte antibodies in 112 renal transplant recipients. It was shown that the number of patients who had recurrent rejection episodes during 6 months after therapy was lower in the ior t3 group as compared with ATG and ALN groups (31,3% vs 38,2% and 43,5% respectively). The one and six months graft survival and six months survival of the patient were maximum after rejection therapy with ior t3 (81,3%, 75,0% and 100,0% respectively). The rate of anti-ior t3 antibodies formation was 8,3% after one month. The antibodies against ATG and ALN were detected in 12,5% of the recipients. There were no substantial differences in the appearance of most infectious complications except Herpes simplex and Herpes zoster which appeared more frequently in patients treated with ior t3 compared with ATG and ALN groups (37,5% vs 20,6% and 25,8% respectively). However, no severe clinical forms of herpes infection were observed and treatment with acyclovir was effective in all the recipients. A case of successful using monoclonal anti-CD3 antibodies of domestic ICO-90 («Medbiospectr», Russia) is described. During ICO-90 treatment the dynamics of peripheral blood lymphocyte subpopulations was studied.

Key words: kidney transplantation, acute rejection, treatment, monoclonal antibodies.

ВВЕДЕНИЕ

Общепризнанным высокоэффективным методом замещения утраченной функции почек у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности (ХПН) является трансплантация почки. В 1996 г. только в Московских городских и областных центрах трансплантации выполнены свыше 350 операций, кроме того, в «листе ожидания» постоянно находятся около 500 больных с ХПН. Всего же по России под наблюдением находятся свыше 1200 реципиентов почечных трансплантатов. Вместе с тем в клинической трансплантологии существует ряд серьезных проблем. Одной из важнейших причин неудачных операций является развивающееся чаще всего в раннем послеоперационном периоде острое отторжение трансплантата, которое даже на фоне иммуносупрессивной терапии часто приводит к необратимым повреждениям почечной ткани и к потере трансплантированной почки. В настоящее время для лечения острого отторжения почечного трансплантата в большинстве центров трансплантации, помимо стероидных гормонов, применяются препараты поликлональных (ATG, АЛГ) и моноклональных (OKT3) антител к Т-лимфоцитам [1, 4, 13, 15]. Однако данные сравнительной оценки эффективности этих препаратов достаточно противоречивы [5, 7, 10, 11]. В рамках настоящего исследования был проведен сравнительный анализ результатов применения препаратов поли- и моноклональных антилимфоцитарных антител (ATG, антилимфолина — АЛН и антител анти-CD3) в лечении кризов отторжения ренальных трансплантатов.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Результаты лечения антилимфоцитарными антителами были изучены у 112 пациентов со стероидрезистентными кризами отторжения почечных трансплантатов, из которых 34 больных получали ATG («Фрезениус», Германия), 62 — АЛН (НИИ КЭИ, Россия) и 16 — антитела анти-CD3 (ior t3 — Центр молекулярной иммунологии, Куба). Среди реципиентов было 77 (68,7%) мужчин и 35 (31,3%) женщин. Возраст пациентов колебался от 16 до 68 лет. Основной причиной развития ХПН был хронический гломерулонефрит. ATG и АЛН применяли в/в капельно в суточной дозе 4—5 мг/кг · сут в течение 12—14 дней; моноклональные анти-CD3-лимфоцитарные антитела вводили внутривенно 1 раз в сутки в дозе 5 мг на протяжении 10—12 дней. В диагностике вирусных осложнений использовали определение ДНК вирусов, антител к ним.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Доля больных, имевших кризы отторжения трансплантата в течение 6 мес после терапии, была минимальной при использовании ior t3 (31,3%); несколько выше она была при применении ATG (38,2%) и еще выше — при использовании АЛН (43,5%) (табл. 1). Соответственно, доля больных с некупируемыми кризами отторжения также была наименьшей при терапии ior t3 (25,0%), а наибольшей (38,7%) — при лечении АЛН.

Таблица 1

Результаты применения ATG, АЛН и ior t3 в ближайшем периоде после трансплантации почки

Параметры	Терапия		
	ATG (n=34)	АЛН (n=62)	ior t3 (n=16)
Количество больных, имевших кризы отторжения в течение 6 мес после терапии	13	27	5
%	38,2	43,5	31,3
Уровень креатинина плазмы через 1 мес после терапии	0,16 ± 0,07	0,15 ± 0,06	0,15 ± 0,08
Клубочковая фильтрация через 1 мес после терапии	37,1 ± 4,8	36,8 ± 4,2	39,3 ± 5,1
Количество больных, имевших некупированные кризы	11	24	4
%	32,4	38,7	25,0
Выживаемость трансплантатов через 1 мес	26	41	13
%	76,5	66,1	81,3
Выживаемость трансплантатов через 6 мес	21	33	12
%	61,8	53,2	75,0
Выживаемость реципиентов через 6 мес	32	59	16
%	94,1	95,2	100,0
Количество больных с протеинурией больше 0,5 г/сут через 6 мес	4	9	1
%	11,8	14,5	6,3
Количество обследованных на наличие антител	8	16	12
%	22,2	44,4	33,3
Наличие антител к препарату через 1 мес	1	2	1
%	12,5	12,5	8,3
Наличие антител к препарату через 6 мес	0	1	0
%	0	6,3	0

Значимых различий между группами пациентов по среднему уровню креатинина плазмы и средней величине клубочковой фильтрации через 1 мес после терапии не выявлено.

Выживаемость трансплантатов через 1 и 6 мес и выживаемость реципиентов через 6 мес были максимальными на фоне лечения ior t3 (81,3, 75,0 и 100%, соответственно). Более низкие показатели отмечены для групп реципиентов, получавших поликлональные антитела. При этом результаты трансплантаций, в целом, были несколько лучше при использовании ATG в сравнении с АЛН: выживаемость трансплантатов через 1 и 6 мес, выживаемость реципиентов через 6 мес составили соответственно 76,5, 61,6, 94,1% при терапии ATG и 66,1, 53,2 и 95,2% — при лечении АЛН.

Доля больных с протеинурией более 0,5 г/сут через 6 мес была достоверно ниже в группе больных, получивших курс ior t3, в сравнении с другими группами больных и составила 6,3% (при терапии ATG — 11,8%, АЛН — 14,5%).

Повторное использование антилимфоцитарных препаратов может быть ограничено образованием антител к ним в организме реципиента после первого курса терапии [14].

С этой точки зрения важно было оценить частоту образования антител к ior t3, ATG, АЛН. Полученные данные свидетельствуют о том, что через 1 мес частота образования антител к ior t3 была на треть меньше, чем к ATG или АЛН. К последним двум препаратам частота встречаемости антител через 1 мес была одинаковой (12,5%), но через 6 мес антитела к ATG исчезали у всех больных, а антитела к АЛН продолжали сохраняться у 6,3% реципиентов почечных трансплантатов.

Главная опасность применения антитимоцитарных препаратов заключается в увеличении риска развития инфекционных осложнений. Для оценки безопасности лечения отторжения мы исследовали частоту возникновения наиболее распространенных инфекционных осложнений после использования ATG, АЛН и ior t3 (табл. 2).

Анализ полученных результатов показал, что частота тяжелой цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции при лечении антилимфоцитарными препаратами была невысокой — 5,9% при использовании ATG и 4,8% — АЛН, статистически достоверных различий между этими группами не выявлено ($p>0,05$). Интересным представляется отсутствие случаев тяжелой ЦМВ-инфекции при лечении острого отторжения трансплантата моноклональными антителами к Т-лимфоцитам, хотя этот факт может объясняться небольшим количеством наблюдений. Частота легкой формы ЦМВ-инфекции была во всех группах практически одинаковой и не превышала 20%.

Таблица 2

Частота возникновения наиболее распространенных инфекционных осложнений при применении ATG, АЛН и ior t3

Вид инфекции	Степень тяжести	Терапия		
		ATG (n=34)	АЛН (n=62)	ior t3 (n=16)
Цитомегаловирусная	Тяжелая	2	3	0
	%	5,9	4,8	0
	Легкая	6	12	3
	%	17,6	19,4	18,8
Герпетическая	Тяжелая	0	0	0
	%	0	0	0
	Легкая	7	16	6
	%	20,6	25,8	37,5
Неспецифическая легочная	Бронхопневмония, сегментарная пневмония	4	8	2
	%	11,8	12,9	12,5
	Долевая, тотальная двусторонняя	2	3	1
	%	5,9	4,8	6,3
Раневая	–	2	4	1
%	–	5,9	6,5	6,3
Мочевая	Транзиторная	5	10	3
	%	14,7	16,1	18,8
	Стойкая	2	2	1
	%	5,9	3,2	6,3
Итого	–	30	58	17
%	–	28,6	55,2	16,2

Тяжелой герпетической инфекции с системными поражениями не зарегистрировано ни в одной из групп реципиентов. Легкие формы простого и опоясывающего герпеса достоверно чаще возникали на фоне применения ior t3, чем при использовании ATG или АЛН (у 37,5% пациентов по сравнению с 20,6 и 25,8%, соответственно).

Неспецифические бактериальные пневмонии наблюдались у реципиентов, получавших ATG, АЛН или ior t3 примерно с одинаковой частотой.

Частота раневой инфекции составила 5,9% в группе больных, получавших ATG, 6,5% — получавших АЛН и 6,3% — леченных ior t3. Статистически достоверных различий между группами по этому показателю не найдено.

Транзиторная мочевая инфекция несколько чаще возникала при применении ior t3,

чем при использовании ATG (18,8% в сравнении с 14,7%, $p<0,05$). В группах больных, получавших ATG или АЛН, по частоте транзиторной мочевой инфекции достоверных различий не обнаружено. На развитие стойкой мочевой инфекции вид терапии существенного влияния также не оказывал.

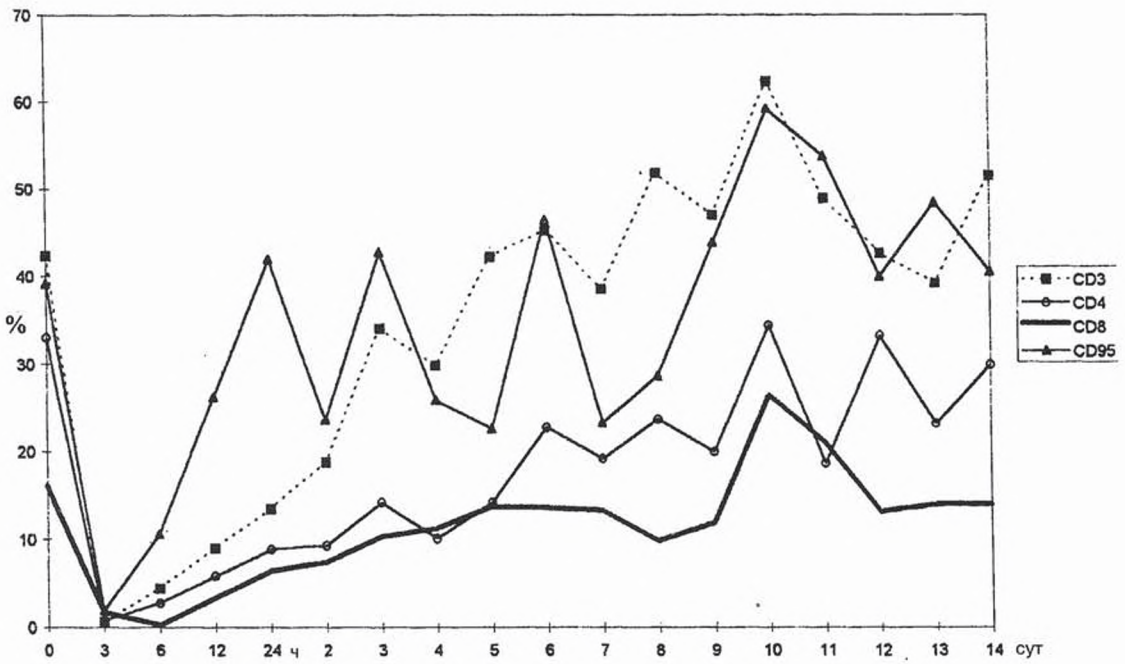
Приводим клинический пример успешного лечения острого отторжения ренального трансплантата моноклональными анти-CD3-антителами отечественного производства ICO-90 (НПО «Медбиоспектр», Россия).

Больная К., 21 года, поступила в отделение хронического гемодиализа и трансплантации почки в марте 1997 г. с клиническим диагнозом: врожденная аномалия мочевой системы. Хронический пиелонефрит. Хроническая почечная недостаточность. Последние два года находилась на постоянном гемодиализе, была внесена в «лист ожидания» трансплантации почки. Поводом для госпитализации послужило наличие совместимого донорского органа. Больной была выполнена аллотрансплантация трупной почки, имелась первичная функция пересаженной почки. На 3-и сутки после операции появились признаки острого отторжения трансплантата: снижение диуреза, быстрый рост креатинина плазмы, увеличение размеров и болезненность трансплантата. Другие причины указанных симптомов были исключены. В связи с неэффективностью «пульс-терапии» метилпреднизолоном пациентке был проведен курс лечения препаратом ICO-90. Использовали обычный для препаратов анти-CD3-антител режим введения: ежедневно по 5 мг препарата внутривенно, на протяжении 10 дней. В результате проведенного лечения через 3 дня после начала терапии у К. началось нарастание диуреза, креатинин плазмы снизился до нормы и стабилизировался. Через 4 нед больная была выписана из стационара в удовлетворительном состоянии с нормальной функцией трансплантата. При динамическом наблюдении в течение 9 мес повторных кризов отторжения не отмечено.

На фоне лечения у больной выполнялось фенотипирование лимфоцитов цитофлоуметрическим методом с использованием моноклональных антител производства фирмы Ortho Pharmaceutical Corporation (США) и серии ICO (НПО «Медбиоспектр», Россия). Интенсивность апоптоза клеток определяли цитофлоуметрически по количеству гиподиплоидной ДНК с помощью окрашивания пропидиум-иодидом. На рисунке видно, что уже к 3-му часу от начала введения антител уровень CD3-положительных клеток снижается практически до нуля. В дальнейшем происходит постепенное их нарастание. Характерно, что снижение, а затем повышение уровня Т-лимфоцитов идет параллельно за счет и Т-хелперов (CD4+) и Т-супрессоров (CD8+).

Доказательством того, что при введении ICO-90 в первые часы происходит именно гибель CD3-положительных клеток, а не просто исчезновение антигена, является массовое появление в периферической крови кариоцитов с гиподиплоидным содержанием ДНК, характерного для активации апоптоза.

Значительный интерес представляет исследование изменений экспрессии рецепторов CD95. Fas-антиген в последнее время привлекает к себе внимание исследователей способностью вызывать апоптоз в некоторых клетках. Первоначально после введения моноклональных антител происходит снижение относительного количества CD95, затем отмечается довольно значительный рост этой субпопуляции. Ближе к концу лечения процентное содержание



Динамика содержания CD3+-, CD4+-, CD8+- и CD95+-лимфоцитов периферической крови у больной К. на фоне лечения ICO-90.

изучаемых лимфоцитов оказалось выше исходного (до начала терапии) уровня.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ведение пациентов с острым отторжением является одним из наиболее трудных вопросов трансплантации почки. Более 20 лет назад для лечения острого отторжения начали применять антитела к лимфоцитам человека. С этого времени были разработаны новые поколения антител, однако все еще нет полной ясности в вопросе о механизмах действия как поли -, так и моноклональных антител [6, 9, 12]. Возможный путь воздействия моноклональных антител OKT3 (или ior t3) состоит в следующем. Антитела специфически связываются с CD3-антигеном, расположенным на поверхности Т-лимфоцитов и, таким образом, блокируют их функциональную активность. Если это взаимодействие происходит вскоре после антигенного импульса, приведшего лимфоциты в активированное состояние, то связывание моноклональных антител с CD3-антигеном приводит к гибели клеток по механизму апоптоза и быстрому удалению их ретикулоэндотелиальной системой. Второй путь действия антител состоит в том, что они модулируют CD3-комплекс, т. е. под действием антител CD3-комплекс исчезает с поверхности и интернализуется в клетку, что приводит к продукции нефункционирующих Т-клеток, которые уже не в состоянии играть роль в реакции отторжения трансплантата. В нашем клиническом примере уже через 3—6 ч после введения первой дозы моноклональных антител происходит резкое снижение содержания в периферической крови основных субпопуляций лимфоцитов, что соответствует гибели клеток. Затем содержание CD3+-, CD4+-, CD8+- и CD95+-лимфоцитов постепенно повышается, но эти клетки уже не являются функционально активными (вторая фаза действия препарата).

Достаточно противоречивы сведения и об эффективности того или иного препарата. Кроме того, использование антилимфоцитарных антител может сопровождаться развитием серьезных инфекционных (в том числе вирусных) осложнений, таких как ЦМВ-инфекция, генерализованная герпетическая инфекция, неспецифическая пневмония, раневая и мочевая инфекция [2, 3, 8, 16]. В нашем исследовании показана более высокая эффективность в лечении кризов отторжения почечного трансплантата моноклональных анти-CD3-антител по сравнению с поликлональными антилимфоцитарными препаратами без существенного увеличения доли инфекционных осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение моноклональных анти-CD3-антител в лечении острого отторжения позволяет снизить число некупируемых кризов и повысить выживаемость трансплантатов в ближайшем и отдаленном послеоперационных периодах по сравнению с использованием поликлональных анти-Т-лимфоцитарных антител.

Следует отметить, что при использовании поли- и моноклональных антител к лимфоцитам человека не обнаружено существенных различий между разными препаратами по частоте возникновения большинства распространенных инфекционных осложнений. При терапии антителами анти-CD3 отмечается некоторое увеличение заболеваемости простым герпесом. Однако инфекция относительно легко поддавалась лечению ацикловиром и клинически тяжелых форм практически не встречалось.

Кроме того, лечение острого отторжения ренального трансплантата антителами к CD3-рецепторам лимфоцитов реже сопровождалось образованием у пациентов антител к этим препаратам, чем использование поликлональных антител к лимфоцитам. Соответственно, чаще сохраняется возможность эффективного повторного применения моноклональных антител при развитии нового криза отторжения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барышников А.Ю., Тоневицкий А.Г. Моноклональные антитела в лаборатории и клинике.—М., 1997.—235 с.

2. Войлокова Р.Я., Посевая Т.А., Мойсюк Я.Г. и др. Влияние герпесвирусных инфекций на результат аллотрансплантации почки // Вопр. вирусол.—1992.—Т. 37, № 4.—С. 204—206.

3. Canioni D., MacKelvie P., Debure A., Nezelof C. Lymphadenopathy in renal transplant patients treated with immunosuppressive antibodies (OKT3 and anti-thymocyte globulin) : A report of nine cases // Amer. J. Surg. Pathol.—1989.—№ 13/2.—P. 87—96.

4. Clark K.R., Forsythe J.L.R., Stenton B.K. et al. Administration of ATG according to the absolute T lymphocyte count during therapy for steroid-resistant rejection // Transppl. Int.—1993.—Vol. 6.—P. 18—21.

5. D'Alessandro A.M., Pirsch J.D., Stratta R.J. OKT3 salvage therapy in a quadriple immunosupressive protocol in cadaveric renal transplantation // Transplantation.—1989.—Vol. 47.—P. 297—300.

6. Haberal M., Sert S., Gulay U. et al. The treatment of steroid-resistant renal allograft rejection with OKT-3 and plasmapheresis // Transpl. Proceed.—1993.—Vol. 4 (August.).—P. 1761 — 1763.

7. Light J.A., Khawand N., Aquino A. et al. Quadriple immunosuppression: Comparison of OKT3 and Minnesota antilymphocyte globulin // Amer. J. Kidney Dis.—1989.—Vol. 14.—P. 10—13.

8. Marks W.H., Perkal M., Lorber M.I. Aseptic encephalitis and blindness complicating OKT3 therapy // Clin. Transplant.—1991.—№ 5.—P. 435.

9. Midtvedt K., Tafjord A.B., Hartmann A. Half dose of OKT3 is efficient in treatment of steroid-resistant renal allograft rejection // Transplantation.—1996.—Vol. 62.—P. 38—42.

10. Opelz G. Efficacy of rejection prophylaxis with OKT3 in renal transplantation. // Transplantation.—1995.—Vol. 60.—P. 1220—1224.

11. Orto Multicenter Transplant Study Group. A randomized clinical trial of OKT3 monoclonal antibody for acute rejection of cadaveric renal transplants // New Engl. J. Med.—1988.—Vol. 313.—P. 337—42.

12. Papadogiannakis N., Nordstrom T.E., Andersson L.C., Wolff C.H. cAMP inhibits the OKT3-induced increase in cytoplasmic free calcium in the Jurkat T cell line: The degree of inhibition correlates inversely with the amount of CD3 binding ligand used // Europ. J. Immunol.—1989.—№ 19/10.—P. 1953—1956.

13. Richardson A.J., Higgins R.M., Liddington M. et al. Antithymocyte globulin for steroid resistant rejection in renal transplant recipients immunosuppressed with triple therapy // Transpl. Int.—1989.—Vol. 2.—P. 27—32.

14. Shield C.F, Hughes J.D. The reuse of OKT3 after previous rejection or induction therapy in cadaveric renal transplantation // Amer. J. Kidney Dis.—1989.—Vol. 14.—P. 35—38.

15. Stratta R.J., D'Alessandro A.M., Hoffman R.M. et al. Cadaveric renal transplantation in the cyclosporine and OKT3 eras // Surgery.—1988.—Vol. 104.—P. 606—615.

16. Suthanthiran M., Fotino M., Riggio R.R. et al. OKT3-associated adverse reactions: Mechanistic basis and therapeutic options // Amer. J. Kidney Dis.—1989.—Vol. 14/5.—P. 39—44.

Поступила в редакцию 19.05.98 г.

Вниманию нефрологов и врачей диализа!

СЕВЕРО-ЗАПАДНАЯ АССОЦИАЦИЯ НЕФРОЛОГОВ И ВРАЧЕЙ ДИАЛИЗА

СЕВЕРО-ЗАПАДНАЯ АССОЦИАЦИЯ НЕФРОЛОГОВ И ВРАЧЕЙ ДИАЛИЗА, созданная в 1996 г., является межрегиональным общественным объединением, преследующим цель всемерно содействовать развитию нефрологии как отрасли науки и практической медицины.

АССОЦИАЦИЯ объединяет специалистов в области нефрологии и диализа.

АССОЦИАЦИЯ решает задачи поддержки научных исследований в нефрологии, совершенствования организации нефрологической помощи, содействия обмену профессиональной информацией.

АССОЦИАЦИЯ обеспечивает защиту законных профессиоанльных и авторских прав ее членов.

Все члены АССОЦИАЦИИ, своевременно уплачивающие членские взносы:

- регулярно получают журнал "НЕФРОЛОГИЯ" без дополнительных расходов на подписку;
- освобождаются от расходов по публикации тезисов одного доклада или конспекта лекций в сборниках трудов конференций и других научных мероприятий, организуемых АССОЦИАЦИЕЙ;
- имеют возможность получать консультации у ведущих специалистов филиала ФЕДЕРАЛЬНОГО ЦЕНТРА НЕФРОЛОГИИ И ДИАЛИЗА (на базе НИИ нефрологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова) по интересующим их научным и практическим вопросам нефрологии и диализа.

Желающих вступить в АССОЦИАЦИЮ просим выслать заявление на имя председателя Правления, засл. деят. науки РФ, проф. С.И.Рябова.

Членский взнос за 1999 г. установлен в размере 90 тыс. руб., который необходимо выслать почтовым переводом на адрес АССОЦИАЦИИ Асановой Ирине Ивановне или перечислить на расчетный счет:
№ 407038106000200 00011, корр. счет № 30101810000000894, БИК 044033894,
ф-л Санкт-Петербургского АКБ "МДМ-банк", Санкт-Петербург, ИНН 7813094079
с формулировкой перечисления: "Членский взнос (ФИО) за 1999 год".

Адрес Ассоциации: 197022, филиал №1, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, 17