

© И.В.Ульянкина, А.Е.Скворцов, А.Н.Ананьев, Д.Н.Суслов, А.А.Кутенков, А.П.Тутин, Д.О.Кузьмин, В.С.Дайнеко, Д.В.Гоголев, О.Н.Резник, 2017
УДК 616.61 – 089.843 : 615.38
doi: 10.24884/1561-6274-2017-21-6-39-47

*И.В. Ульянкина², А.Е. Скворцов¹, А.Н. Ананьев¹, Д.Н. Суслов¹,
А.А. Кутенков², А.П. Тутин², Д.О. Кузьмин², В.С. Дайнеко², Д.В. Гоголев¹,
О.Н. Резник¹*

ПЕРВЫЙ РОССИЙСКИЙ ОПЫТ РАННЕЙ КОНВЕРСИИ НА ЭВЕРОЛИМУС ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧЕК ОТ ДОНОРОВ С РАСШИРЕННЫМИ КРИТЕРИЯМИ. ОБОБЩЕНИЕ 5-ЛЕТНИХ РЕЗУЛЬТАТОВ

¹ Первый Санкт-Петербургский медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, ²Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург, Российская Федерация

*I.V. Uliyankina¹, A.E. Skvortsov¹, A.N. Ananiev¹, D.N. Suslov¹, A.A. Kutenkov²,
A.P. Tutin², D.O. Kuzmin², V.S. Daineko², D.V. Gogolev¹, O.N. Reznik¹*

FIRST RUSSIAN EXPERIENCE OF EARLY CONVERSION TO EVEROLIMUS IN THE KIDNEY TRANSPLANTATION FROM EXPANDED CRITERIA DONORS: A SUMMARY OF 5-YEAR OBSERVATION

¹Organ Transplant Department, First Pavlov State Medical University, St Petersburg, Russia, ²Organ Transplant Center, St. Petersburg State Research Institute for Emergency named after I.I. Djanelidze, Russia

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ. Увеличение доли трансплантатов, полученных от доноров с расширенными критериями (ДРК), ставит вопрос об оптимизации схем иммуносупрессивной терапии (ИСТ). Применение схем с включением m-TOR-ингибиторов при трансплантации почек (Тх почек) от ДРК позволяет снизить уровень циклоспорина (ЦсА), минимизируя его нефротоксичность. В настоящее время отсутствует четкий алгоритм использования комбинации ЦсА и эверолимуса в различных клинических ситуациях. Нами предпринята попытка обобщить собственный, первый в России, 5-летний опыт применения эверолимуса. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Были исследованы результаты пересадок контралатеральных почек (n=41), полученных от ДРК, из числа этих реципиентов были сформированы группа сравнения (n=19), пациенты которой получали стандартную ИСТ (ЦсА, микофенолаты, стероиды), и исследуемая группа (n=22), пациенты которой получили контралатеральную почку и иммуносупрессию, с ранней (начиная с 90-го дня после ТП) конверсией от ММФ на эверолимус в дозе 1,5 мг/сут (целевая концентрация 3–6 нг/мл). Одновременно с назначением эверолимуса снижалась дозировка неорала сразу на 50%, а затем, в соответствии с целевой концентрацией (C0–30–50–нг/мл). Постепенно минимизировалась доза стероидов у пациентов исследуемой группы. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Обе группы были сопоставимы по уровню креатинина и СКФ до 3 мес после ТП. В результате введения новой схемы ИСТ в исследуемой группе к 60 мес после ТП креатинин составил 149±43 мкмоль/л, в группе сравнения – 210±40 мкмоль/л; p<0,05. В контрольной группе отмечалось снижение СКФ до 28±7 мл/мин/1,73 м², в исследуемой – 46±15 мл/мин/1,73м²; p<0,05. **ВЫВОДЫ.** Ранняя конверсия на эверолимус показана в случаях Тх почек, полученных от ДРК. Разработанная схема позволяет минимизировать дозу ИКН, что снижает проявления нефротоксичности без ущерба для общей эффективности терапии, обеспечивает профилактику ХТН, стабильную функцию почек в долгосрочном периоде, способствует выживаемости реципиентов и почечных трансплантатов.

Ключевые слова: доноры с расширенными критериями, иммуносупрессивная терапия, ингибиторы кальциневрина, циклоспорин, такролимус, эверолимус.

ABSTRACT

INTRODUCTION. Kidney transplant (KTx) with reduced functional reserve is more sensitive to the toxic effects of calcineurin inhibitors (CNI). Immunosuppressive (IST) approach included m-TOR inhibitors in case of KTx from the ECD lead to decreasing levels of cyclosporine (CsA) in the blood. Despite of presence international pilot studies we having not yet strong recommendation for real combination of CsA and Everolimus. In this article we presented 5-years results of the first Russian experience of systematic use Everolimus as basic IST in KTx from ECDs. **PATIENTS AND METHODS.** The group of recipients (n=41) was formed during the operation, received a bilateral kidney transplants from the same ECDs. Comparison group (n=19) received standard IST consisting of CsA, MMF and steroids. Study group included 22 recipients who received an another kidney from

Резник О.Н. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, клиника научно-исследовательского института хирургии и неотложной медицины. Тел.: (812) 346-39-26, E-mail: onreznik@gmail.com

the same ECD and IST, based on early (starting from the 90th day after transplantation) conversion from MMF to Everolimus-1.5mg/day (target concentration-3-6ng/mL). Simultaneously with the appointment Everolimus, dosing occurred immediately Neoral decrease by 50% and then, in accordance with the target concentration (C0-30-50ng/ml). Implementing a program of gradual minimization of the dose steroids in patients of the study group. **RESULTS.** Both groups were comparable in terms of level of serum creatinine and glomerular filtration rate of up to 3 months after transplantation. As a result of the introduction of a new scheme of ICN in the study group, for the 60-month observation GFR study group was 46 ± 15 ml/min/1.73m², the control is reduced to 28 ± 7 ml/min/1.73m²; $P < 0.05$. **CONCLUSION.** Early administration of Everolimus is strongly recommended in all cases of the use of grafts for KTx obtained from the ECDs. This approach helps to minimize of nephrotoxicity of CNT, provides the prevention of chronic transplant nephropathy, the stable renal function, and contributes to the survival and renal transplant recipients.

Keywords: Donors with expanded criteria, immunosuppressive therapy, inhibitors calcineurina, Cyclosporine, Tacrolimus, Everolimus.

ВВЕДЕНИЕ

Наиболее значимые успехи в трансплантации почки связаны с внедрением в клиническую практику иммуносупрессивных препаратов группы ингибиторов кальциневрина (циклоsporин (CyA), такролимус (Tac)) и группы микофенолатов (ММФ, микофеноловая кислота), что привело к существенному снижению частоты острого отторжения и улучшению краткосрочной выживаемости трансплантата. Однако к 10–15 годам после пересадки выживаемость трансплантатов составляет около 50%, в основном за счет развития и прогрессирования хронической трансплантационной нефропатии (ХТН) [1,2]. Известно, что одним из побочных эффектов применения ингибиторов кальциневрина (ИК) является хронический спазм приносящей артериолы почечного клубочка, приводящей к последующей ишемии почки, каскаду патологических эффектов, которые заканчиваются формированием интерстициального фиброза и атрофии почечных канальцев [3, 4]. Поэтому проблема предупреждения и лекарственной коррекции ИКН-нефротоксичности находится в настоящее время в центре внимания врачей-трансплантологов [5–9]. В современной клинической практике трансплантации почки режим применения комбинации эверолимуса *de novo* под контролем концентрации в сочетании со сниженной дозировкой циклоsporина (RD-CsA), кортикостероидами и индукцией базиликсимабом представляет собой альтернативу стандартной терапии на основе высоких доз ИКН с точки зрения эффективности, безопасности и переносимости [10–14]. Проблема предупреждения и лекарственной коррекции нефротоксичности ИКН становится особенно актуальной в связи с постоянно возрастающим дефицитом донорских органов и всё более частым использованием в клинической практике почек, полученных от доноров с расширенными критериями (ДРК) [14–17]. Так, в Санкт-Петербурге в период с 2013 по 2015 г. доля доно-

ров, причиной смерти которых стали сосудистые заболевания, увеличилась до 82%. Пересадка от «субоптимальных» доноров показана в первую очередь пациентам старшей возрастной группы [18, 19]. Результатом многих репрезентативных ретроспективных исследований стало формирование в США специального национального листа ожидания реципиентов почек от доноров с расширенными критериями, куда входят до 47% всех реципиентов [20–24]. Во всех странах мира, в том числе и в России, отмечается неуклонный рост числа больных, получающих диализ. Среди диализных пациентов значительно возросла доля пожилых (старше 60–65 лет), что получило название «геронтологизации диализной популяции». По данным регистра Российского диализного общества, в нашей стране доля диализных пациентов в возрасте от 65 лет и более составила 10%, а доля больных, чей возраст находится в пределах от 55 до 64 лет, – 19,1%. В муниципальных диализных центрах Санкт-Петербурга среди 1009 человек треть пациентов оказались в возрасте от 60 до 80 лет [14, 25]. Как считают большинство нефрологов, почки, полученные от пожилых пациентов, не являются идеальными: происходит снижение кортикальной почечной массы, сопутствующее гипертензивное повреждение, что, в конечном итоге, приводит к снижению функции трансплантата [26, 27]. Возраст донора старше 60 лет увеличивает риск дисфункции почки на 70% [28]. Исходно функциональное состояние таких трансплантатов оказывается дискредитированным: происходит снижение кортикальной почечной массы, сопутствующее повреждение из-за сопутствующей гипертензии и распространённого атеросклероза, что, в конечном итоге, приводит к снижению и последующей утрате почечной функции трансплантата [29, 30]. Основной проблемой современной трансплантации почек являются изменения нозологического профиля посмертных доноров почек, основными из которых стали пациенты, умершие

в результате сосудистых катастроф. Существенное увеличение доли трансплантатов, полученных от доноров с расширенными критериями (ДРК), делает актуальным вопрос об оптимизации схем иммуносупрессивной терапии. Почечный трансплантат, чей функциональный ресурс дискредитирован общим атеросклеротическим процессом, более чувствителен к токсическому (сосудосуживающему) воздействию ингибиторов кальциневрина (ИКН), что требует индивидуального подхода к супрессии. В то же время, использование органов от ДРК может сделать доступнее оказание трансплантационной помощи пациентам старшей возрастной группы [14, 31]. В контексте иммуносупрессии при трансплантации от ДРК рассматриваются ингибиторы мишени рапамицина у млекопитающих (mTOR) [32]. Их применение в комбинации с циклоспорином (ЦсА) позволяет снизить уровень последнего в крови, снижая нефротоксичность без ущерба для общей эффективности иммуносупрессии [17, 33–38].

В настоящее время отсутствует четкий алгоритм использования комбинации ЦсА и эверолимуса в различных клинических ситуациях. Нами предпринята попытка обобщить собственный, первый в России систематический опыт применения эверолимуса.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В ходе работы были исследованы результаты пересадок контралатеральных почек (n=41), полученных от одних и тех же ДРК (табл. 1).

Из числа реципиентов, получивших трансплантат от ДРК, были сформированы группа сравнения (n=19), пациенты которой получали стандартную иммуносупрессивную терапию (ЦсА, микофенолаты, стероиды), и исследуемая группа (n=22), пациенты которой получивших контралатеральную почку от того же донора и иммуносупрессивную терапию, основанную на ранней (начиная с 90-го дня после ТП) конверсии от ММФ на эверолимус в дозе 1,5 мг/сут (целевая концентрация 3–6 нг/мл). Одновременно с назначением эверолимуса, происходило снижение дозировки неорала сразу на 50%, а затем в соответствии с целевой концентрацией (C0 – 30–50 нг/мл). Период наблюдения за реципиентами почечных трансплантатов составил не менее 60 мес.

С третьего месяца после трансплантации почки (ТП) реципиенты получали разные схемы иммуносупрессии, соответственно этому были сформированы группа сравнения (1) – 19 реципиентов, получавших стандартную иммуносупрес-

Таблица 1

Характеристики доноров для реципиентов почки в данном исследовании (n=24)

Показатель	Значение, n (%) или среднее±SD
Пол (М/Ж)	15/9 (63/37)
Возраст, годы	56,45±8,39
Причина смерти:	
черепно-мозговая травма	8 (33)
ОНМК	16 (67)
Смерть мозга	9 (37)
Асистолические доноры	15 (63)
Диурез за последний час, мл	336,3±123,2
Креатинин, мкмоль/л	106,6±44,9
Дофамин, мкг/кг/мин	8,8±3,3

Примечание. ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.

сивную терапию, и исследуемая группа (2) – 22 реципиента с ранней конверсией на ингибиторы пролиферативного сигнала (в исследовании – эверолимус) в дозе 1,5 мг/сут.

В группе 1 (n=19) пациенты получали стандартную дозу циклоспорина (начиная с дозы 6–8 мг/кг/сут), и далее доза постепенно снижалась под контролем целевых концентраций препарата в крови (табл. 2), метилпреднизолон (0,6–0,8 мг/кг/сут) и препарат группы микофенолатов (селлсепт – 2000 мг/день или майфортинк – 1440 мг/день).

В группе 2 (n=22) пациенты получали изначально сниженную дозу циклоспорина (начиная с дозы 5–6 мг/кг/день), и далее дозу постепенно снижали под контролем целевых концентраций препарата в крови, метилпреднизолон (0,4 мг/кг/сут) и препарат группы микофенолатов (селлсепт – 2000 мг/день или майфортинк – 1440 мг/сут). На 90-й день пациентам этой группы был назначен эверолимус в дозе 1,5 мг/сут; при этом микофенолаты были отменены, а доза циклоспорина была снижена в два раза (в рамках соответствия целевым концентрациям) (см. табл. 2). Начальная доза эверолимуса составляла 0,75 мг дважды в день. Последующий режим дозирования определялся

Таблица 2

Целевые концентрации циклоспорина

Время после трансплантации, мес	Целевые концентрации СуА, нг/мл	
	Группа 1	Группа 2
1	200–230	180–160
4 (1 мес после конверсии)	150–200	50–60
24	150–100	30–40
36	120–100	30–40
60	110–100	30–40

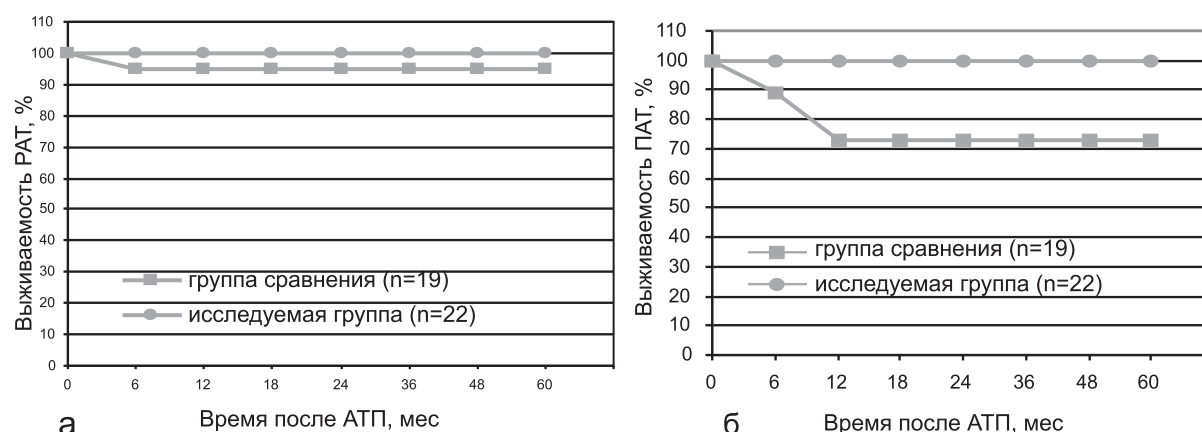


Рис. 1. Выживаемость реципиентов (а) и трансплантатов (б) (по Kaplan–Maier).

достижением целевого уровня C_0 концентрации эверолимуса в крови 3–8 нг/мл.

На протяжении 60 мес оценивали уровень креатинина крови, расчетную скорость клубочковой фильтрации (уравнение MDRD), развитие отторжения, смерть реципиентов.

Статистический анализ

Данные представлены как средние и стандартное отклонение. Для оценки межгрупповых различий применяли стандартные параметрические и непараметрические статистики сравнения. Выживаемость рассчитывали по методу Каплана–Мейера. Различия считали достоверными при значении $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Обе группы были сопоставимы по количеству сеансов диализа, полученных в послеоперацион-

ном периоде. Хирургические осложнения наблюдались у четырех (21%) реципиентов в подгруппе сравнения и у трех (13%) реципиентов в исследуемой группе ($p > 0,05$). Немедленная функция почечного трансплантата отмечалась у 6 (32%) реципиентов в группе сравнения и у пяти (23%) реципиентов в исследуемой группе. Отсроченная функция наблюдалась у 13 (68%) и 17 (77%) реципиентов соответственно (табл. 3).

Количество кризов отторжения за 60 мес наблюдения в группе сравнения составило пять (26%), в исследуемой группе – три (14%) ($p > 0,05$).

Следует особо отметить, что в группе сравнения, на фоне применения обычной иммуносупрессии, произошла стойкая утрата функции четырех трансплантатов в силу развития ХТН, подтвержденной данными контрольных биопсий,

Таблица 3

Характеристика результатов, полученных в группе реципиентов, получивших трансплантат от ДРК, при назначении разных схем иммуносупрессивной терапии

Характеристики	Группа сравнения, n=19	Исследуемая группа, n=22	p
Возраст (средний), лет	44,73±6,35	56,45±7,91	<0,05
Срок нахождения на диализной терапии, лет	3,94±1,94	6,36±2,57	<0,05
П/операционное количество диализов	5,78±5,10	5,63±3,93	>0,05
Функция: немедленная/ отсроченная	6/(32%)/13/(68%)	5/(23%)/17/(77%)	>0,05
Кол-во кризов отторжения	5 (26%)	3 (14%)	>0,05
Креатинин, мкмоль/л:			
1 мес	263,01±48,52	258,04±20,61	>0,05
3 мес	202,47±86,64	176,90±37,27	>0,05
12 мес	185,70±45,80	141,81±43,80	<0,05
24 мес	197,94±57,33	142,72±46,62	<0,05
36 мес	184,5±42,81	142,5±41,95	<0,05
60 мес	209,87±39,59	149,27±42,68	<0,05
СКФ, мл/мин:			
12 мес	34,25±10,68	48,24±13,6	<0,05
24 мес	31,14±11,04	48,05±13,7	<0,05
36 мес	33,09±10,46	48,96±14,50	<0,05
60 мес	27,50±7,39	46,21±15,17	<0,05

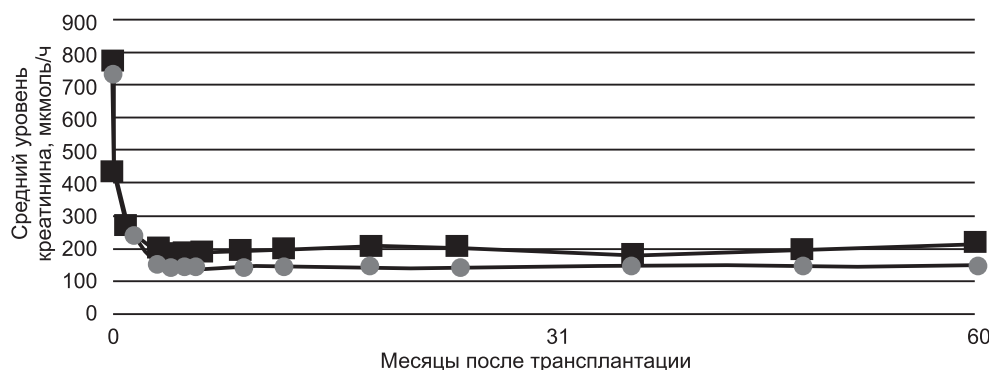


Рис. 2. Уровни креатинина в группе 1 (квадраты) и группе 2 с эверолимусом (кружки) (60 мес наблюдения).

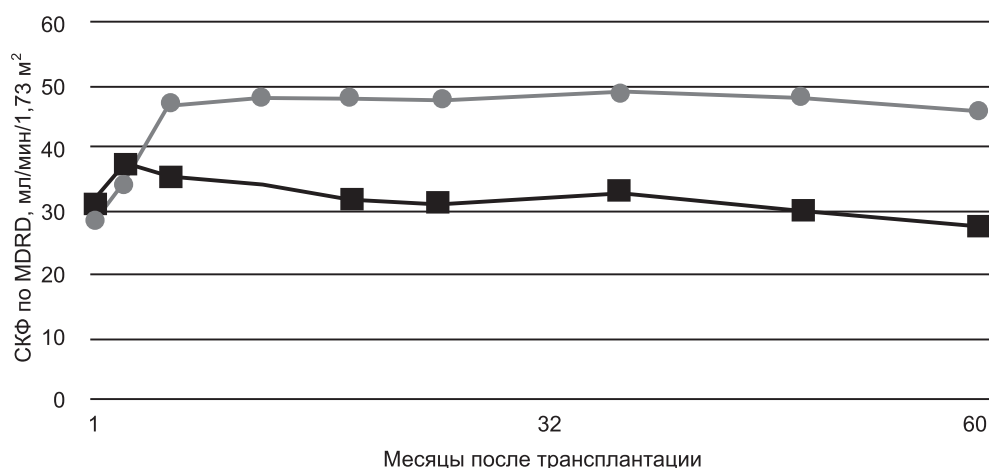


Рис. 3. Уровни СКФ в группе 1 (квадраты) и группе 2 с эверолимусом (кружки) (60 мес наблюдения).

повлекшая возврат пациентов на диализ. Был зафиксирован один летальный исход. В то же время, у реципиентов исследуемой группы функция контралатеральных трансплантатов была сохранена (рис. 1, а, б).

Через 60 мес после трансплантации уровень креатинина в плазме крови составлял 149 ± 43 мкмоль у пациентов, получающих эверолимус, и 210 ± 40 мкмоль в группе стандартной терапии (1) ($p < 0,05$). Более низкие средние концентрации креатинина наблюдали, начиная с 9-го месяца после ТП (рис. 2).

В течение первых трех месяцев после ТП результаты обследования пациентов обеих групп были сопоставимы по показателю СКФ ($34,36 \pm 7,97$ мл/мин/1,73 м² в группе сравнения и $37,73 \pm 13,23$ мл/мин/1,73 м² в исследуемой, $p > 0,05$). На фоне применения новой схемы иммуносупрессии отмечено значимое различие в показателях СКФ через 12 мес после ТП ($34,25 \pm 10,68$ мл/мин/1,73 м² в группе сравнения и $48,24 \pm 13,6$ мл/мин/1,73 м² в исследуемой; $p < 0,05$). К 60 мес наблюдения в группе сравнения отмечалось снижение СКФ до $27,50 \pm 7,39$ мл/мин/1,73 м², в исследуемой группе – $46,21 \pm 15,17$ мл/мин/1,73 м²; $p < 0,05$ (рис. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Пересадка органов от ДРК становится новой реальностью трансплантации, что требует изменения режимов иммуносупрессии, в настоящее время считающихся «золотыми». В данной статье мы привели данные о применении эверолимуса в повседневной клинической практике у пациентов, получивших почечный трансплантат от ДРК. Полученные данные показали, что в отличие от стандартной иммуносупрессивной терапии на основе полной дозы ИКН ранняя конверсия на эверолимус (через три месяца после трансплантации почки) обеспечивает возможность безопасного снижения дозировок циклоспорина, сохраняет удовлетворительную функцию трансплантата и приемлемый профиль безопасности. Существенное снижение дозы циклоспорина на фоне применения эверолимуса не сопровождалось увеличением частоты острого отторжения, а снижение риска нефротоксичности ИКН, вероятно, позволило обеспечить увеличение выживаемости трансплантатов как в ближайшем, так и в отдаленном периоде наблюдения.

В современной клинической практике трансплантации почки режим применения *de novo* комбинации эверолимуса в сочетании со сниженной

дозировкой циклоспорина, кортикостероидами и индукцией базиликсимабом представляет собой альтернативу стандартной терапии на основе высоких доз ИКН с точки зрения эффективности, безопасности и переносимости [10–12, 39, 40]. Доклинические исследования эверолимуса показывают, что в то время как циклоспорин действует вскоре после активации Т-клеток, блокируя ранние этапы транскрипции Т-лимфоцит-специфичных генов, эверолимус действует на более поздних фазах клеточного цикла, блокируя пролиферацию клеток под действием факторов роста. Именно это различие обеспечивает синергизм действия эверолимуса и циклоспорина, подтвержденный в исследованиях по пролиферации лимфоцитов *in vitro* [13], а также *in vivo* на моделях трансплантации и аутоиммунных заболеваний у грызунов [41]. С учетом того, что циклоспорин и ингибиторы mTOR характеризуются различным спектром побочных эффектов [42], их комбинирование позволяет расширить терапевтическое окно для каждого из препаратов. В пилотных клинических исследованиях эверолимус применяли в сочетании со стандартными дозами циклоспорина [43]. Был показан неблагоприятный эффект этой схемы в отношении функции трансплантата из-за нефротоксического действия циклоспорина в стандартных дозах в присутствии фиксированных доз эверолимуса (1,5 или 3,0 мг/день) [44]. В дальнейшем исследовалось применение эверолимуса в сочетании со сниженной дозировкой ИКН (CsA), что позволило сохранить и высокую иммуносупрессивную эффективность, и удовлетворительную функцию трансплантатов [10, 45, 46]. В исследовании CRAD001A2309 [11, 12] была показана эффективность и безопасность применения сниженной дозировки циклоспорина в сочетании с эверолимусом по сравнению со стандартной терапией на основе MMФ и полной дозировки циклоспорина у *de novo* реципиентов почки на протяжении 24 мес наблюдения. Пациенты (833 реципиента почки в 79 центрах) были рандомизированы на три группы: эверолимус 1,5 мг/сут + сниженная дозировка циклоспорина; эверолимус 3 мг/сут + сниженная дозировка циклоспорина, микофеноловая кислота в дозе 1,44 г/сут + стандартная дозировка циклоспорина. Все пациенты получали индукцию базиликсимабом (по 20 мг в день 0 и день 4) и кортикостероиды в соответствии с практикой центра.

Через 12 мес в группе эверолимуса средняя дозировка циклоспорина А была на 60% ниже, чем в группе контроля [12]. При анализе СКФ (MDRD)

к 24-му месяцу в группе эверолимуса число пациентов с уровнем СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² было выше, чем в группе со стандартной терапией. Усредненные уровни СКФ, полученные во всех группах проведенного исследования, были сопоставимы. При целевой концентрации эверолимуса 3–8 нг/мл эффективность терапии была сопоставима с таковой при показателе 6–12 нг/мл.

Эверолимус с целевой концентрацией 3–8 нг/мл в сочетании с более чем на 60% сниженной дозировкой циклоспорина обеспечивал достаточную эффективность иммуносупрессии, как и стандартная терапия (микофеноловая кислота + циклоспорин) на протяжении двух лет наблюдения. В отличие от группы сравнения в группе применения эверолимуса отмечена низкая частота острого отторжения, требующего терапии цитомегаловирусной и ВК-вирусной инфекций [47, 48].

Применение комбинации эверолимуса в сочетании с такролимусом было изучено в рандомизированном, открытом клиническом испытании фазы III [49] у *de novo* реципиентов почки (CRAD001A2426). В случае применения эверолимуса в сочетании с такролимусом необходимо иметь в виду наличие особенностей фармакокинетического действия этих препаратов, приводящих к снижению их взаимодействия [50].

Рациональный подход к применению ингибиторов mTOR может способствовать нивелированию нежелательных явлений стандартной иммуносупрессии и позволит снизить частоту осложнений, представляющих угрозу для жизни в отдаленные сроки после трансплантации. Современные данные клинической практики применения эверолимуса после трансплантации почки убедительно показывают преимущество этих схем в сочетании со сниженной дозировкой ингибиторов кальциневрина как с точки зрения эффективности, так и с точки зрения безопасности. Современные статистические и аналитические подходы на основе имеющихся данных по трансплантации почки, наряду с долговременным наблюдением состояния пациентов, являются перспективным направлением в оптимизации схем иммуносупрессии при применении высокоэффективных и безопасных препаратов.

ВЫВОДЫ

Раннее назначение эверолимуса показано во всех случаях использования для пересадки почечных трансплантатов, полученных от ДРК. Примененная схема лечения позволяет минимизировать

дозу ИКН, что снижает проявления нефротоксичности без ущерба для общей эффективности терапии, обеспечивает профилактику ХТН, стабильную функцию почек, выживаемость реципиентов и почечных трансплантатов в долгосрочном периоде.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL et al. The Natural History of Chronic Allograft Nephropathy. *N Engl J Med* 2003; 349(24):2326-2333
2. Naesens M, Kuypers DRJ, Sarwal M et al. Calcineurin Inhibitor Nephrotoxicity. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 Feb;4(2):481-508
3. Chapman JR. Chronic Calcineurin Inhibitor Nephrotoxicity—Lest We Forget. *Am J Transplant* 2011;11(4):693-697
4. Nankivell BJ, Wavamunno MD, Borrows RJ et al. Mycophenolate Mofetil Is Associated with Altered Expression of Chronic Renal Transplant Histology. *Am J Transplant* 2007; 7(2):366-376
5. Holdaas H, Midtvedt K, Asberget A. A drug safety evaluation of everolimus in kidney transplantation. *Expert Opin Drug Saf* 2012;11(6):1013-1022
6. Brazelton TR, Morris R. Molecular mechanisms of action of new xenobiotic immunosuppressive drugs: tacrolimus (FK506), sirolimus (rapamycin), mycophenolate mofetil and leflunomide. *Curr Opin Immunol* 1996;8(5):710-720
7. Grinyo JM, Bestard O, Torras J, Cruzado JM. Optimal immunosuppression to prevent chronic allograft dysfunction. *Kidney Int* 2010; 78, suppl.119: S66-70
8. Brouard S, Renaudin K, Souillou JP. Revisiting the natural history of IF/TA in renal transplantation. *Am J Transpl* 2011; 11: 647-649
9. Matas AJ. Chronic progressive calcineurin nephrotoxicity: an overstated concept. *Am J Transpl* 2011; 11:687-692
10. Tedesco-Silva H Jr, Vitko S, Pascual 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
11. Tedesco-Silva H Jr, Cibrik D, Johnston T et al. Everolimus Plus Reduced-Exposure CsA versus Mycophenolic Acid Plus Standard-Exposure CsA in Renal Transplant Recipients. *Am J Transplant* 2010; 10: 1401–1413
12. Cibrik D, Tedesco-Silva H Jr, Vathsala A et al. Randomized Trial of Everolimus-Facilitated Calcineurin Inhibitor Minimization Over 24 Months in Renal Transplantation. *Transplantation* 2013; 95(7): 933-942
13. Kahan BD, Sheena G, Tejpal N et al. Synergistic interactions of cyclosporine and rapamycin to inhibit immune performances of normal human peripheral blood lymphocytes in vitro. *Transplantation* 1991; 51(1):232-239
14. Резник ОН, Багненко СФ, Мойсюк ЯГ и др. Трансплантация почек от возрастных доноров. Актуальность, первый опыт и перспективы. *Вестн трансплантолог и искусственных органов* 2009;1:11-22. [Reznik ON, Bagненко SF, Moysyuk YaG i dr. Transplantatsiya pochek ot vozrastnykh donorov. Aktual'nost', pervyy opyt i perspektivy. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov* 2009;1:11-22]
15. Cohen B, Smits JM, Haase B et al. Expanding the donor pool to increase renal transplantation. *Nephrol Dial Transpl* 2005; 20:34-38
16. Meier-Kriesche H, Schold JD, Gaston RS et al. Kidneys from deceased donors: maximizing the value of a scarce resource. *American J Of Transplantation* 2005;5:1725-1730
17. Nicholson MJ. Renal transplantation from non-heart-beating donors: Opportunities and Challenges. *Transplantation Reviews* 2000;14(1):1-17
18. Arns W, Citterio F, Campistol JM. "Old-for-old" – new strategies for renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22: 336-341
19. Carter JT, Chan S, Roberts JP. Expanded criteria donor kidney allocation: marked decrease in cold ischemia and delayed graft function at a single center. *American J. of Transplantation* 2005;5:2745-2753
20. Danovitch GM, Gaston RS et al. The report of a national conference on the wait list for kidney transplantation. *Am J Transplant* 2003;3(7): 775-785
21. Delmonico FL, Wynn JJ. Managing the enlarging waiting list. *Am J Transplant* 2002;2:889-890
22. Port F. Expanded criteria donors for kidney transplantation. *Am J Transpl* 2003;3(14): 114-125
23. Sung RS, Guidinger MK, Lake CD. Impact of the expanded criteria donor allocation system on the use of expanded criteria donor kidneys. *Transplantation* 2005;79(9):1257-1261
24. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis waiting transplantation and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999; 341:1725-1729
25. Резник ОН, Тутин АП, Ульянкина ИВ. Минимизация иммуносупрессии при трансплантации почки. *Вестн трансплантолог и искусственных органов* 2011; XIII(4): 66–75. [Reznik ON, Tutin AP, Ul'yankina IV. Minimizatsiya immunosupressii pri transplantatsii pochki. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov* 2011; XIII(4): 66–75]
26. Martins PNA, Pratschke J, Pascher A et al. Age and immune response in organ transplantation. *Transplantation* 2005; 79:127-132
27. Matas AJ, Lawson W, McHugh L et al. Employment patterns after successful kidney transplantation. *Transplantation* 1996;61:729-733
28. Meier-Kriesche HU, Ojo A, Hanson J et al. Exponentially increased risk of infectious death in older transplant recipients. *Kidney Int* 2001;59:1539
29. Li YT, Danguilan RA, Cabanayan-Casasola CB et al. Everolimus with reduced-dose cyclosporine in de novo renal transplant recipients: philippine experience. *Transplantation Proceedings* 2008;40:2211-2213
30. Luke PPW, Ngan CY, Horovitz D. Immunosuppression without calcineurin inhibition: optimization of renal function in expanded criteria donor renal transplantation. *Clin Transplant* 2008;10:1-7
31. Arns W, Citterio F, Campistol JM. «Old-for-old» – new strategies for renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 336-341
32. Grinyo JM, Bestard O, Torras J, Cruzado JM. Optimal immunosuppression to prevent chronic allograft dysfunction. *Kidney Int* 2010; 78, suppl.119: S66-70
33. Прокопенко ЕИ. Применение эверолимуса у de novo реципиентов почечного трансплантата. *Вестн трансплантолог и искусственных органов* 2010;2: 74-82. [Prokopenko EI. Primenenie everolimusa u de novo retsipientov pochechnogo transplantata / *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov*. 2010;2: 74-82]
34. Fellstrom B. Cyclosporine nephrotoxicity. *Transplantation Proceedings* 2004; 36: 220S-223S
35. Giron F, Baez Y, Niño-Murcia A et al. Conversion Therapy to Everolimus in Renal Transplant Recipients: Results After One Year. *Transplant Proc* 2008; 40: 711-713
36. Inza A, Balda S, Álvarez E et al. Conversion to Everolimus in Kidney Transplant Recipients with Decreased Renal Function. *Transplant Proc* 2009;41: 2134–2136
37. Pascual J. The use of everolimus in renal-transplant patients. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease* 2009; 2: 9–21
38. Mjornstedt L, Sørensen SS, von zur Mühlen B et al. Improved Renal Function after Early Conversion From a Calcineurin Inhibitor to Everolimus: a Randomized Trial in Kidney Transplantation. *Am J Transplant* 2012; 12(10): 2744-2753
39. Pascual J et al. Everolimus (Certican) in renal transplantation: a review of clinical trial data, current usage, and future directions. *Transplantation Reviews* 2006; 20: 1–18
40. Pascual J, Srinivas TR, Chadban S et al. TRANSFORM: a novel study design to evaluate the effect of everolimus on long-term outcomes after kidney transplantation. *Open Access J of*

Clinical Trials 2014; 6: 45-54

41. Tu Y, Stepkowski SM, Chou TC, Kahan BD. The synergistic effects of cyclosporine, sirolimus, and brequinar on heart allograft survival in mice. *Transplantation* 1995; 59: 177-183

42. Morris RE. Rapamycins: antifungal, antitumor, antiproliferative, and immunosuppressive macrolides. *Transplant Rev* 1992; 6: 39-87

43. Holdaas H, Midtvedt K, Asberget A. A drug safety evaluation of everolimus in kidney transplantation. *Expert Opin Drug Saf* 2012; 11(6):1013-1022

44. Vitko S, Margreiter R, Weimar W 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; 5:2521-2530

45. Nashan B, Curtis J, Ponticelli C et al. Everolimus and reduced-exposure cyclosporine in de novo renal-transplant recipients: a three-year phase II, randomized, multicenter, open-label study. *Transplantation* 2004; 78:1332-1340

46. Lorber MI, Mulgaonkar S, Butt KMH et al. Everolimus versus Mycophenolate Mofetil in the Prevention of Rejection in De Novo Renal Transplant Recipients: A 3-Year Randomized, Multicenter, Phase III Study. *Transplantation* 2005; 80: 244-252

47. Sagedal S, Nordal KP, Hartmann A et al. The impact of cytomegalovirus infection and disease on rejection episodes in renal allograft recipients. *Am J Transplant* 2002; 2:850-856

48. Brennan DC, Legendre C, Patel D 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

49. Langer RM, Hene R, Vitko S et al. Everolimus plus early tacrolimus minimization: a phase III, randomized, open-label, multicenter trial in renal transplantation. *Transpl Int* 2012; 25: 592-602

50. Kovarik JM et al. Differential Pharmacokinetic Interaction of Tacrolimus and Cyclosporine on Everolimus. *Transplant Proc* 2006; 38: 3456-3458

Сведения об авторах:

Ульянкина Ирина Владимировна

192242, Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д. 3, лит. А. Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт им. И.И. Джанелидзе, Городской центр органного и тканевого донорства. Тел.: (812) 774-86-75, E-mail: irina-yl@mail.ru

Ulyankina V. Irina,
Affiliations: 192242, St. Petersburg, Budapest Str., Building 3, Lit. A St. Petersburg Research Institute. II Janelidze, town center of organ and tissue donation, Tel.: (812) 774-86-75, E-mail: irina-yl@mail.ru

Скворцов Андрей Евгениевич, канд. мед. наук

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, клиника научно-исследовательского института хирургии и неотложной медицины. Тел.: (812) 346-39-26, E-mail: skvortsov.spb@gmail.com

Andrey E. Skvortsov, MD, PhD

Affiliations: 197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st. 17, build. 54. The First Pavlov St. Petersburg State Medical University. Hospital Research Institute of Surgery and Emergency Medicine; Tel.: (812) 346-39-26, E-mail: skvortsov.spb@gmail.com

Ананьев Алексей Николаевич, канд. мед. наук

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, клиника научно-исследовательского института хирургии и неотложной медицины. Тел.: (812) 346-39-26, E-mail: alananiev@yandex.ru

Alexey N. Ananiev, MD, PhD

Affiliations: 197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st. 17, build. 54. The First Pavlov St. Petersburg State Medical University. Hospital Research Institute of Surgery and Emergency Medicine; Tel.: (812) 346-39-26, E-mail: alananiev@yandex.ru

Суслов Дмитрий Николаевич, канд. мед. наук

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, клиника научно-исследовательского института хирургии и неотложной медицины. Тел.: (812) 346-39-26, E-mail: susloff.dmit@yandex.ru

Dmitriy N. Suslov, MD, PhD

Affiliations: 197022, Rossiya, Sankt-Peterburg, ul. L. Tolstogo 17, korp. 54. Pervyy Sankt-Peterburgskiy gosudarstvennyy meditsinskiy universitet im. akad. I.P. Pavlova, klinika nauchno-issledovatel'skogo instituta khirurgii i neotlozhnoy meditsiny, Tel.: (812) 346-39-26, E-mail: susloff.dmit@yandex.ru

Кутенков Алексей Анатольевич,

192242, Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д. 3, лит. А. Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт им. И.И. Джанелидзе, Городской центр органного и тканевого донорства. Тел.: (812) 774-86-75, E-mail: alexqut@gmail.com

Alexey A. Kutenkov,

Affiliations: 192242, St. Petersburg, Budapeshtskaya st., build 3, Lit. A Janelidze St. Petersburg Research Institute. St. Petersburg Organ procurement center; Tel.: (812) 774-86-75, E-mail: alexqut@gmail.com

Тутин Алексей Павлович

192242, Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д. 3, лит. А. Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт им. И.И. Джанелидзе, Городской центр органного и тканевого донорства. Тел.: (812) 774-86-75, E-mail: lexa20@mail.ru

Tutin Aleksey Pavlovich
Affiliations: 192242, Sankt-Peterburg, Budapeshtskaya ul., dom 3, lit. A Sankt-Peterburgskiy nauchno-issledovatel'skiy institut im. I.I. Dzhanelidze, Gorodskoy tsentr organnogo i tkanevogo donorstva, Tel.: (812) 774-86-75, E-mail: lexa20@mail.ru

Кузьмин Денис Олегович

192242, Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д. 3, лит. А. Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт им. И.И. Джанелидзе, Городской центр органного и тканевого донорства. Тел.: (812) 774-86-75, E-mail: saintdeni@gmail.com

Denis O. Kuzmin

Affiliations: 192242, St. Petersburg, Budapeshtskaya st., Lit. A Janelidze St. Petersburg Research Institute. St. Petersburg Organ procurement center, Tel.: (812) 774-86-75, E-mail: saintdeni@gmail.com

Дайнеко Василий Сергеевич

192242, Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д. 3, лит. А. Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт им. И.И. Джанелидзе, Городской центр органного и тканевого донорства. Тел.: (812) 774-86-75, E-mail: dvsvs@rambler.ru

Vasily S. Dayneko

192242, St. Petersburg, Budapeshtskaya st., build 3, Lit. A Janelidze St. Petersburg Research Institute. St. Petersburg Organ procurement center, Tel.: (812) 774-86-75, Email: dvsvs@rambler.ru

Доц. Гоголев Денис Вадимович, д-р мед. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17,
корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, клиника
научно-исследовательского института хирургии и неотложной
медицины. Тел.: (812) 346-39-26, E-mail: simplex5@mail.ru
Associate professor Denis V. Gogolev, MD, DMedSci
Affiliations: 197022, Rossiya, Sankt-Peterburg, ul. L. Tolstogo
17, korp. 54. Pervyy Sankt-Peterburgskiy gosudarstvenny med-
itsinskiy universitet im. akad. I.P. Pavlova, klinika nauchno-
issledovatel'skogo instituta khirurgii i neotlozhnoy meditsiny; Tel.:
(812) 346-39-26, E-mail: simplex5@mail.ru

Доц. Резник Олег Николаевич, д-р мед. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17,

корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, клиника
научно-исследовательского института хирургии и неотлож-
ной медицины. Тел.: (812) 346-39-26, E-mail: onreznik@gmail.
com

Associate professor Oleg N. Reznik, MD, PhD; DMedSci
Affiliations: 197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st. 17,
build. 54. The First Pavlov St. Petersburg State Medical Univer-
sity. Hospital Research Institute of Surgery and Emergency Medi-
cine; Tel.: (812) 3463926, E-mail: onreznik@gmail.com

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта
интересов.*

Поступила в редакцию: 17.05.2017 г.

Принята в печать: 09.10.2017 г.