

Подходы к коррекции иммуносупрессивной терапии при хронической нефротоксичности ингибиторов кальцинейрина

Е.С. Столяревич^{1,2}, И.Г. Ким^{1,3}, Л.Ю. Артюхина³, Л.Г. Куренкова¹, Н.Д. Федорова^{1,3},
Н.А. Томилина^{1,2,3}

¹ФГУ «ФНЦ Трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» МЗ и СР РФ, Москва; ²ФПДО МГМСУ, кафедра нефрологии, Москва; ³ГКБ № 52, Москва
Контакты: Екатерина Столяревич, Stolyarevich@yandex.ru

Дан анализ эффективности и безопасности двух возможных подходов к коррекции дозы циклоспорина у пациентов с дисфункцией трансплантированной почки, обусловленной нефротоксическим действием CNI. Установлено, что основной причиной отмены эверолимуса является протеинурия нефротического уровня, развившаяся у 19 % пациентов.

Ключевые слова: трансплантация почки, иммуносупрессивная терапия, хроническая нефротоксичность, ингибиторы кальцинейрина, циклоспорин.

Approaches to correction of immunosuppressive therapy in chronic nephrotoxicity of calcineurin inhibitors

E.S. Stolyarevich^{1,2}, J.G. Kim^{1,3}, L.Yu. Artyukhina³, L.G. Kurenkova¹, N.D. Fedorova^{1,3},
N.A. Tomilin^{1,2,3}

¹FSI «Shumakov Scientific Centre of Transplantation and Artificial Organs»
²Ministry of Health of the Russian Federation, Department of Nephrology MSMSU,
³CCH № 52, Moscow

Chronic nephrotoxicity of calcineurin inhibitors (CNI-nephrotoxicity) is one of the most common causes of kidney graft dysfunction requiring correction of maintenance immunosuppressive therapy.

The aim of the study was to compare the efficacy and safety of the two possible approaches to dose adjustment of cyclosporine in patients with dysfunction of the transplanted kidney due to CNI-nephrotoxicity. It was established that the main cause of the abolition of Everolimus was proteinuria of nephrotic levels, developed in 19% of patients.

Key words: kidney transplantation, immunosuppressive therapy, chronic nephrotoxicity, calcineurin inhibitors, Cyclosporine.

Введение

Хроническая нефротоксичность ингибиторов кальцинейрина (CNI-нефротоксичность) является одной из наиболее частых причин дисфункции трансплантата, требующей коррекции поддерживающей иммуносупрессивной терапии.

Несмотря на то, что циклоспорин и такролимус являются базисными препаратами в большинстве современных режимов иммуносупрессии, хронический нефротоксический эффект, ограничивающий срок жизни пересаженной почки, не вызывает сомнения.

Принято считать, что хроническая CNI-нефротоксичность, проявляющаяся характерным изменением артериол и прогрессирующим интерстициальным фиброзом, наблюдается у пациентов, получающих ингибиторы кальцинейрина в высоких дозах. Однако не является редкостью развитие этой патологии в случаях, когда концентрация CNI стабильна и находится в пределах «терапевтического окна», тогда как вероятность развития нефропатии определяется, прежде всего, длительностью приема ингибиторов кальцинейрина. Так, по данным B. Nankivell, полученным при анализе результа-

тов протокольных биопсий трансплантированной почки, признаки хронической нефротоксичности CNI в той или иной степени имеются практически у всех пациентов, получающих эти препараты, уже через 7–10 лет после трансплантации почки [27]. Основным морфологическим признаком хронической нефротоксичности является CNI-ассоциированная артериолопатия, характеризующаяся нодулярными (на месте некротизированных миоцитов) либо трансмуральными (по мере прогрессирования процесса) гиалиновыми депозитами на периферии стенки артериол в сочетании с вторичными изменениями той или иной выраженности (интерстициальный фиброз, атрофия канальцев, глобальный или сегментарный гломерулосклероз) [1–3, 11, 40].

Особым вариантом нефротоксического эффекта CNI является тромботическая микроангиопатия (ТМА), основным отличием которой является преимущественное поражение эндотелия, ведущее к характерному поражению клубочков и артериол, сходному с таковым при гемолитикоуремическом синдроме [1, 2, 33, 34, 46]. Частота ее встречаемости у пациентов, получающих терапию циклоспорином, колеблется, по разным данным, в диапазоне 4–6 % всех случаев [10, 11, 45].

Снижение дозы циклоспорина у пациентов с хронической CNI-нефротоксичностью позволяет замедлить темпы прогрессирования нефропатии, что диктует необходимость минимизации дозировок. Последнее, в свою очередь, при отсутствии адекватного восполнения иммуносупрессии чревато повышением риска отторжения. Поэтому интенсивные поиски, направленные на разработку новых комбинаций отдельных классов иммуносупрессантов, обеспечивающих профилактику острого и хронического отторжения трансплантата при минимизации побочных эффектов и инфекционных осложнений, продолжают и в настоящее время.

Одним из подходов к ведению пациентов с признаками CNI-нефротоксичности считается незначительное снижение дозы циклоспорина или такролимуса (на уровне нижней границы терапевтического окна) у пациентов, получающих трехкомпонентную иммуносупрессию с полной дозой микофенолатов. Другим перспективным подходом к профилактике и лечению CNI-нефротоксичности считается использование ингибиторов пролиферативного сигнала в комбинации с низкими дозами ингибиторов кальцинейрина. Синергизм иммуносупрессивного действия циклоспорина А и таких ингибиторов

позволяет использовать оба препарата в минимальных дозах, предупреждая тем самым развитие побочных эффектов, сохраняя при этом высокую эффективность иммуносупрессии [17, 23, 43]. Большинство авторов признают подобную тактику наиболее перспективной в случаях выявления CNI-нефротоксичности. В других центрах применяются протоколы с полной отменой этих препаратов после назначения ИПС, однако исследования, позволяющие оценить отдаленные результаты такой конверсии, пока еще немногочисленны. Таким образом, методика ведения пациентов с риском развития CNI-нефротоксичности до настоящего времени не отработана и не определены сроки и объем оптимального терапевтического вмешательства.

Материал и методы

Исследование выполнялось у 174 пациентов с CNI-нефротоксичностью, диагностированной в поздние сроки после АТП (от 6 до 125 мес, в среднем через $32,3 \pm 26,8$ мес). Во всех случаях диагноз был верифицирован морфологически по данным биопсии трансплантата. Показанием к выполнению биопсии у всех пациентов служила дисфункция трансплантата (повышение уровня креатинина крови в среднем до $0,24 \pm 0,1$ ммоль/л). В большинстве случаев (146 чел – 84 %) нефротоксичность проявлялась CNI-ассоциированной артериолопатией (нодулярный артериологиалиноз в сочетании с интерстициальным фиброзом и атрофией канальцев), у 28 пациентов (16 %) имела место тромботическая микроангиопатия. У 26 человек CNI-ассоциированная артериолопатия сочеталась с минимальными признаками отторжения, в том числе в восьми случаях выявлялись пограничные изменения, а у 18 – отмечалась инфильтрация интерстиция в зонах склероза с явлениями тубулита в атрофичных канальцах (пациенты с явными признаками отторжения – 1a по Banff-классификации и выше – не были включены в исследование).

У 139 пациентов после верификации причины дисфункции проводилась коррекция дозы циклоспорина, в том числе в 92 случаях снижение дозы циклоспорина предпринималось в составе ИСТ, включающей препараты микофеноловой кислоты и кортикостероиды, 47 пациентов были переведены на иммуносупрессивную терапию на базе ИПС (эверолимус). Контрольную группу составили 35 пациентов, имевших характерную морфологиче-

скую картину, однако в связи с тем, что на момент биопсии (до 2001 г.) диагностические критерии CNI-нефротоксичности не были четко сформулированы, этот диагноз не выставлялся и коррекции иммуносупрессии не проводилось.

У пациентов, получавших низкую дозу циклоспорина в сочетании с микофенолатами, целевая концентрация СуА составляла 80–100 нг/мл, что потребовало снижения его дозы в среднем на 25 %. В группе конверсии на ИПС доза циклоспорина снижалась до достижения целевой концентрации 30–50 нг/мл, в среднем на 56 %. Целевая концентрация ИПС составляла 3–8 нг/мл.

Эффективность терапии оценивали по динамике креатинина крови и СКФ, а также по выживаемости почечных трансплантатов по сравнению с группой исторического контроля.

Результаты и обсуждение

При сравнении эффективности двух вышеописанных подходов к лечению CNI-нефротоксичности оказалось, что как в группе снижения дозы циклоспорина на фоне лечения МФ, так и при конверсии на ИПС с минимизацией дозы циклоспорина динамика показателей, характеризующих функцию трансплантата, практически не различалась. Так, в течение первого месяца после снижения дозы отмечалось значительное снижение уровня креатинина плазмы крови в обеих группах реципиентов. В последующем наблюдалось медленное прогрессирование дисфункции до уровней, не превышающих ее первоначальных значений. Темпы прогрессирования дисфункции трансплантата относительно минимального значения уровня креатинина, достигнувшегося за счет уменьшения вазоконстрикции и улучшения внутрипочечной гемодинамики непосредственно после снижения дозы циклоспорина, в обеих группах реципиентов значимо не различались в группе микофенолатов и ИПС соответственно (табл. 1, рис. 1).

Выживаемость трансплантатов после снижения дозы СуА на фоне продолжавшейся терапии ММФ либо конверсии на ИПС к 3 годам наблю-

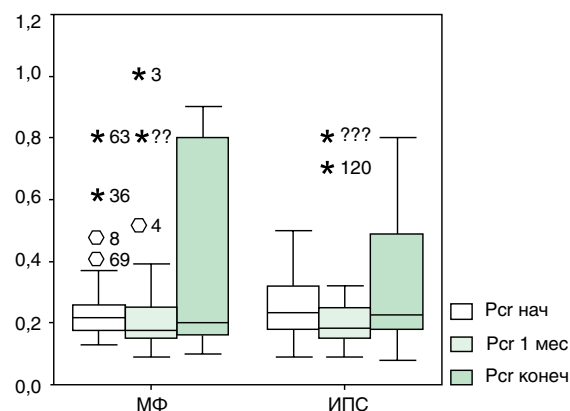


Рис. 1. Динамика креатинина крови при CNI-нефротоксичности в зависимости от режима иммуносупрессии

дения значимо не различалась, составляя 76,3 и 73,8 % на микофенолатах и ИПС соответственно, что было несколько выше, чем в контрольной группе (51,4 %, p-NS) (рис. 2).

Отдельно была проанализирована эффективность применения вышеуказанных подходов у пациентов с прогностически наиболее тяжелыми случаями CNI-токсичности, проявляющейся ТМА. Оказалось, что из 20 пациентов с ТМА, получавших МФ, 11 потеряли трансплантат в течение двух лет с момента развития дисфункции, а у девяти – отмечалась стабилизация функции трансплантата. В то же время из шести пациентов с ТМА, переведенных на ИПС, лишь в одном случае удалось сохранить функцию трансплантата. Таким образом, 3-летняя выживаемость составила 43,3 и 16,6 % у пациентов, получавших ММФ и ИПС соответственно. Несмотря на то, что эти различия статистически недостоверны ($p=0,32$), перевод пациентов с ТМА на терапию ИПС представляется нецелесообразным.

В случаях сочетания CNI-нефротоксичности с признаками отторжения также предпочтительней выглядит тактика ведения пациентов на трехкомпонентной терапии с использованием полной дозы микофенолатов и снижением дозы циклоспорина до нижней границы терапевтического окна. При использовании подобной тактики

Таблица 1. Динамика показателей функции трансплантата при хронической CNI-нефротоксичности в зависимости от режима поддерживающей ИСТ

Показатель	Микофенолаты	ИПС	P
Pcr нач. (ммоль/л)	0,21 (0,18; 0,25)	0,22 (0,18; 0,29)	NS
Pcr 1 мес (ммоль/л)	0,18 (0,15; 0,25)	0,18 (0,15; 0,21)	NS
Pcr конечн. (ммоль/л)	0,2 (0,16; 0,8)	0,2 (0,16; 0,4)	NS
Δ СКФ	– 0,1 (– 0,6; 0)	– 0,22 (– 1,9; 0)	NS

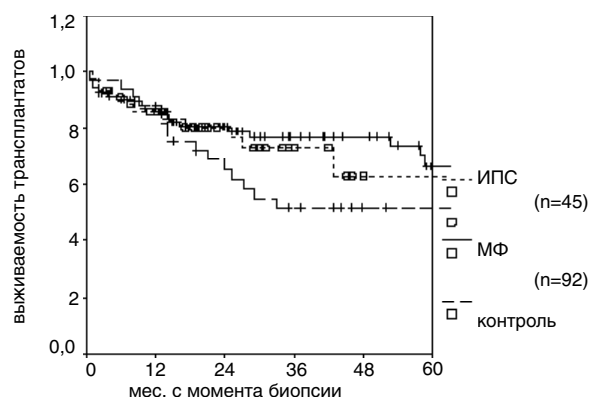


Рис. 2. Зависимость выживаемости трансплантатов после снижения дозы СуА на фоне терапии ММФ либо конверсии на ИПС от времени, прошедшего с момента биопсии

острое отторжение развилось лишь у двух пациентов из 17 (11,7 %), тогда как после конверсии на ИПС с минимизацией дозы циклоспорина острое отторжение было диагностировано у четверых пациентов из 8 (50 %, $p = 0,03$).

С другой стороны, в случаях СNI-нефротоксичности, не сопровождавшейся прогностически неблагоприятными факторами, такими как ТМА, сопутствующее острое отторжение и распространенный ТИС (более 50 % паренхимы), 4-летняя выживаемость трансплантатов после снижения дозы СNI была высокой в обеих группах, составляя 90 и 89,5 % на МФ и ИПС соответственно.

Несмотря на сходную выживаемость трансплантатов при обоих подходах к лечению СNI-нефротоксичности, следует понимать, что это утверждение относится лишь к случаям продолжающегося приема данной терапии. Однако, помимо рецидива терминальной ХПН, отмечались и другие причины прекращения ИСТ, такие как смерть пациента с функционирующим трансплантатом и отмена терапии из-за развития отторжения либо серьезных побочных эффектов. При более подробном анализе оказалось, что такой кумулятивный показатель, как отсутствие эффективности терапии, включающий все вышеуказанные причины ее прекращения, оказался значительно более высоким, а соответственно процент больных, продолжающих прием препарата, – более низким при лечении ИПС по сравнению с терапией МФ (рис. 3). Это отмечалось, прежде всего, за счет высокой частоты побочных эффектов терапии, требующих отмены эверолимуса.

Наиболее частой причиной отмены ИПС была протеинурия, развившаяся у девяти из 47 пациентов (19,1 %) после назначения этих препаратов,

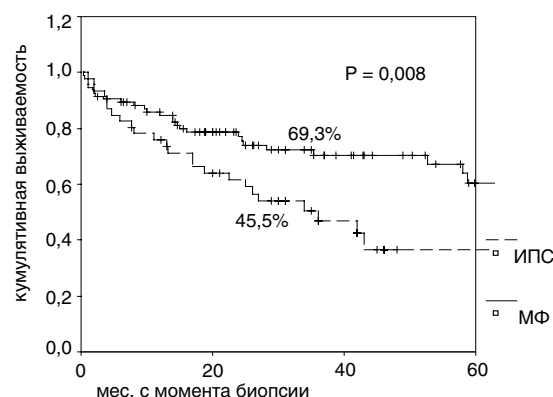


Рис. 3. Доля больных, продолжающих лечение ИПС либо МФ в зависимости от сроков наблюдения («выживаемость метода»)

причем в большинстве случаев (у шести пациентов из девяти) протеинурия достигала нефротического уровня, несмотря на раннее назначение иАПФ и БРА. У семи пациентов с выраженной протеинурией была выполнена биопсия трансплантата, показавшая, что в большинстве случаев причиной нефротического синдрома был фокальный и сегментарный гломерулосклероз (причем у двоих пациентов верифицирован коллабирующий его вариант), еще в двух случаях – отторжение (у одного пациента – острое гуморальное, у другого – активное хроническое).

В целом морфологически верифицированное отторжение стало причиной прекращения терапии ИПС у шести пациентов из 47 (острое – у четырех и активное хроническое – у двоих), частота которого оказалась несколько выше, чем в группе пациентов, получавших препараты микофеноловой кислоты, и составила 12,7 % против 5,4 % (p -NS).

В группе микофенолатов основной причиной отмены терапии были побочные явления со стороны системы кроветворения – анемия и лейкопения (4,3 %) и ЖКТ – диарея (2,2 %).

Ингибиторы кальцинейрина (циклоsporин или такролимус) являются базисными препаратами в большинстве современных режимов иммуносупрессии. В то же время нефротоксичность, индуцированная этими препаратами, будучи одной из наиболее частых причин дисфункции трансплантата, остается серьезным фактором, ограничивающим дальнейшее улучшение отдаленных результатов трансплантации почки. В связи с этим выявление СNI-нефротоксичности является наиболее частой причиной изменения ИСТ, направленного на снижение дозы этих

препаратов, что позволяет снизить темпы прогрессирования нефропатии.

Одним из возможных путей лечения патологии почечного трансплантата, как связанной с активацией иммунного ответа, так и вызванной нефротоксическим действием ингибиторов кальцинейрина, является использование препаратов микофеноловой кислоты. Так, по данным McKane, после снижения дозы/концентрации CNi на 50 % и добавления микофенолатов значительное улучшение функции трансплантата у реципиентов с CNi-индуцированной нефропатией наблюдалось в 52 % случаев [20]. Положительные результаты при подобной тактике отмечались и у реципиентов с хронической трансплантационной нефропатией независимо от присутствия признаков CNi-нефротоксичности [5, 12, 14, 29, 32, 42]. При этом наблюдалось не только замедление темпов прогрессирования нефропатии, но и тенденция к улучшению функции трансплантата, отражением которого может служить изменение угла наклона функции $1/P_{scr}$ во времени. По данным Weir и соавторов, у пациентов с ХТН эта величина после 50 % снижения дозы циклоспорина и добавления микофенолатов изменилась с $0,006 \pm 0,002$ (мг/дл) – 1/мес до $0,007 \pm 0,003$ (мг/дл) – 1/мес ($p=0,003$) [44]. В целом, по данным метаанализа, включавшего 19 исследований (суммарно 3312 реципиента), СКФ в среднем повышалась на 4,4 мл/мин (95 % CI – 2,9–5,9; $p < 0,001$) [22].

Другим перспективным подходом к профилактике и лечению CNi-нефротоксичности считается использование ингибиторов пролиферативного сигнала в комбинации с низкими дозами ингибиторов кальцинейрина. Синергизм иммуносупрессивного действия циклоспорина А и ингибиторов пролиферативного сигнала, выявленный в экспериментальных исследованиях, а затем подтвердившийся и в клинике [6, 17], позволяет использовать оба препарата в минимальных дозах, предупреждая тем самым развитие побочных эффектов, сохраняя высокую эффективность иммуносупрессии. Действительно, клинические исследования продемонстрировали значительное улучшение функции трансплантата при использовании ИПС в сочетании с ингибиторами кальцинейрина в низкой дозе (50–100 нг/мл) по сравнению с полными дозами циклоспорина при сопоставимой частоте острого отторжения. При этом такой показатель, как отсутствие эффективности ИСТ в целом, был значительно ниже на протяжении всего срока наблюдения у пациентов, полу-

чавших низкие дозы циклоспорина (35,8 % vs. 17,2 %; $p = 0,032$) [28]. Сходные результаты, подтверждающие возможность использования ИПС в комбинации с низкими дозами циклоспорина, были продемонстрированы и в других исследованиях [9, 30, 43].

Снижение дозы циклоспорина позволяет замедлить темпы прогрессирования нефропатии, [25, 32] что, в ряде случаев, сопровождается уменьшением выраженности CNi-ассоциированной артериолопатии или даже нормализацией морфологической структуры приносящих артериол. При этом распространенность интерстициального склероза, образовавшегося в результате нефротоксического действия CNi, остается неизменной [24, 26, 41]. Таким образом, эффективность подобной тактики для функции трансплантата и профилактики развития нефросклероза непосредственно определяется состоянием трансплантированной почки на момент конверсии. Так, в исследовании ASCERTAIN было показано, что статистически значимое повышение СКФ после перехода на сертикан как с элиминацией, так и с минимизацией ингибиторов кальцинейрина было отмечено лишь у пациентов, имевших на момент конверсии СКФ > 50 мл/мин [16]. Эти данные полностью подтверждают результаты, полученные ранее в исследовании CONVERT, в котором пациенты переводились на другой ИПС – рапамицин с полной отменой ингибиторов кальцинейрина [39]. В связи с этим особенно перспективными представляются подходы, направленные не столько на лечение клинически и морфологически манифестной CNi-нефротоксичности, сколько на предупреждение ее развития и соответственно замедление прогрессирования нефросклероза [8, 13, 15, 18, 30, 31, 36, 38].

Наши данные полностью согласуются с данными других исследований. Снижение дозы циклоспорина привело к улучшению функции трансплантата в большинстве случаев при обоих вариантах коррекции ИСТ. При этом одной из причин быстрого прогрессирования дисфункции оказалось выявление нефропатии на поздней стадии, характеризующейся распространенным фиброзом интерстиция.

Другим фактором, лимитирующим возможности коррекции ИСТ, оказались побочные эффекты, не позволяющие поддерживать целевую концентрацию иммуносупрессантов.

Для препаратов микофеноловой кислоты такими факторами оказались осложнения со стороны системы кровотока и ЖКТ, в 5 % случаев потребовавшие прекращения терапии.

Основным побочным эффектом при использовании ИПС было нарастание протеинурии вплоть до развития нефротического синдрома, наблюдаемое у 17 % пациентов, что подтверждается и другими исследованиями, свидетельствующими о возрастании протеинурии после конверсии на ИПС [4, 7, 16, 23, 35, 37].

Выводы

Таким образом, наше исследование не выявило преимуществ поздней конверсии на ингибиторы пролиферативного сигнала перед использованием препаратов микофеноловой кислоты, несмотря

на значительно более низкие дозы и концентрации циклоспорина в случае подобной конверсии. Оба подхода к терапии достаточно эффективны и могут применяться с учетом индивидуальной переносимости препаратов. В случаях, когда CNI-нефротоксичность проявляется ТМА либо сочетается с признаками острого отторжения, более оправданным представляется снижение дозы CNI на фоне поддерживающей терапии препаратами микофеноловой кислоты. У пациентов с непереносимостью микофенолатов и высоким риском развития онкологических осложнений (в отсутствие даже минимальных признаков отторжения) предпочтительнее конверсия на ИПС.

Литература

1. Клиническая трансплантация почки: нефрологические аспекты, роль в заместительной терапии терминальной ХПН // Очерки клинической трансплантологии / под ред. С.В. Готье. – М.: Триада, 2009. – С. 107–175.
2. Столяревич, Е. С. Поздняя дисфункция трансплантированной почки: причины, морфологическая характеристика, подходы к профилактике и лечению / Е.С. Столяревич, Н.А. Томилина // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2009. – Т. 11, №3. – С. 114–122.
3. Хроническая нефротоксичность циклоспорина А: функционально-морфологическая характеристика и клинические проявления в поздние сроки после трансплантации почки / А.В. Суханов [и др.] // Нефрология и диализ. – 2004. – №2. – С. 170–177.
4. Conversion to sirolimus for chronic renal allograft dysfunction: risk factor for graft loss and severe side effects / D. Abramowicz [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2008. – №23. – P. 3727–3729.
5. Low-dose mycophenolate mofetil is an effective and safe treatment to permit phased reduction in calcineurin inhibitors in chronic allograft nephropathy / B. Afzali [et al.] // Transplant. – 2005. – №3. – P. 304–309.
6. Synergistic effects of cyclosporine and rapamycin in a chronic nephrotoxicity model / T.F. Andoh [et al.] // Transplant. – 1996. – №3. – P. 311–316.
7. Conversion to sirolimus from cyclosporine may induce nephrotic proteinuria and progressive deterioration of renal function in chronic allograft nephropathy patients / M. Boratyńska [et al.] // Transplant. Proc. – 2006. – №38. – P. 101–104.
8. Everolimus and long-term outcomes in renal transplantation / J.M. Campistol [et al.] // Transplant. – 2011. – №3. – S. 3 – 25.
9. Excellent long-term results in de novo renal transplant recipients treated with proliferation signal inhibitors and reduced calcineurin inhibitors exposure / M. Carmellini [et al.] // Transplant. Proc. – 2008. – №40 (6). – P. 1858–1861.
10. Chiurciu, C. Thrombotic microangiopathy in renal transplantation / C. Chiurciu, P. Ruggerenti G. Remuzzi // Ann. Transplant. – 2002. – №7 (1). – P. 28–33.
11. Colvin, R. B. Renal transplant pathology // Heptinstall's Pathology of the Kidney / R. B. Colvin; ed. by J. C. Jennette [et al.]. – 5th Ed. – Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1998. – P. 1409–1540.
12. Impact of cyclosporine reduction with MMF: a randomized trial in chronic allograft dysfunction. The 'reference' study / L. Frimat [et al.] // Am. J. Transplant. – 2006. – №11. – P. 2725–2734.
13. Conversion therapy to everolimus in renal transplant recipients: results after one year / F. Giron [et al.] // Transplant. Proc. – 2008. – №40 (3). – P. 711–713.
14. Randomized controlled study comparing reduced calcineurin inhibitors exposure versus standard cyclosporine-based immunosuppression / D. Hernández // Transplant. – 2007. – №6. – P. 706–714.
15. Early, abrupt conversion of de novo renal transplant patients from cyclosporine to everolimus: results of a pilot study / H. Holdaas [et al.] // Clin. Transplant. – 2008. – №3. – P. 366–371.
16. On behalf of the ASCERTAIN Investigators. Conversion of Long-Term Kidney Transplant Recipients from Calcineurin Inhibitor Therapy to Everolimus: A Randomized, Multicenter, 24-Month Study / H. Holdaas [et al.] // Transplant. – 2011. – Vol. 27; 92 (4). – P. 410–418.
17. Synergistic interactions of cyclosporine and rapamycin to inhibit immune performances of normal human peripheral blood lymphocytes in vitro / B. D. Kahan [et al.] // Transplant. – №1. – P. 232–239.
18. Efficacy on renal function of early conversion from Cyclosporine to Sirolimus 3 months after renal transplantation: Concept study / Y. Lebranchu
19. Proteinuria following a switch from calcineurin inhibitors to sirolimus / E. Letavernier [et al.] // Transplant. – 2005. – №9. – P. 1198–1203.
20. Treatment of calcineurin inhibitor toxicity by dose reduction plus introduction of mycophenolate mofetil / W. McKane [et al.] // Transplant. Proc. – 2001. – №33. – P. 1224–1225.
21. Cyclosporin A nephropathy: Standardization of the evaluation of kidney biopsies / M. J. Mihatsch [et al.] // Clin. Nephrol. – 1994. – №41. – P. 23–32.
22. Calcineurin inhibitor sparing with mycophenolate in kidney transplantation: a systematic review

- and meta-analysis / J. Moore [et al.] // Transplant. – 2009. – №4. – P. 591–605.
- 23.** Conversion from a calcineurin inhibitor-based immunosuppressive regimen to everolimus in renal transplant recipients: effect on renal function and proteinuria / J. Morales [et al.] // Transplant. Proc. – 2007. – №39 (3). – P. 591–593.
- 24.** Studies on morphological outcome of cyclosporine-associated arteriolopathy after discontinuation of cyclosporine in renal allografts / K. Morozumi [et al.] // Clin. Nephrol. – 1992. – №1. – P. 1–8.
- 25.** Long-term improvement in renal function after cyclosporine reduction in renal transplant recipients with histologically proven chronic cyclosporine nephropathy / G. Mourad [et al.] // Transplant. – 1998. – №5. – P. 661–667.
- 26.** Calcineurin inhibitor nephrotoxicity: longitudinal assessment by protocol histology / B.J. Nankivell [et al.] // Transplant. – 2004. – №4. – P. 557–565.
- 27.** The natural history of chronic allograft nephropathy / B.J. Nankivell [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2003. – №349. – P. 2326–2334.
- 28.** Everolimus and reduced exposure cyclosporine in de novo renal-transplant recipients: a threeyear phase II, randomized, multicenter, open-label study / B. Nashan [et al.] // Transplant. – 2004. – №9. – P. 1332–1340.
- 29.** Calcineurin inhibitor reduction based on maintenance immunosuppression with mycophenolate mofetil in renal transplant patients: POP study / L.M. Pallardó [et al.] // Transplant. Proc. – 2007. – №39 (7). – P. 2187–2189.
- 30.** Efficacy and safety of 2 doses of everolimus combined with reduced dose Neoral in de novo kidney transplant recipients: 24 months analysis / J. Pascual [et al.] // Am.J. Transplant. – 2005. – №. 5 (Suppl 11). – P. 1010.
- 31.** Pascual, J. Concentration-controlled everolimus (Certican): combination with reduced dose calcineurin inhibitors / J. Pascual // Transplant. – 2005. – №9 (Suppl.). – P. 76–79.
- 32.** Pilmore, H.L. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity: reduction in dose results in marked improvement in renal function in patients with coexisting chronic allograft nephropathy / H.L. Pilmore, I. D Dittmer // Clin. Transplant. – 2002. – №3. – P. 191–195.
- 33.** Ponticelli, C. De novo thrombotic microangiopathy. An underrated complication of renal transplantation / C. Ponticelli // Clinical Nephrology. – 2007. – №6. – P. 335–340.
- 34.** Ruggenti, P. Post-transplant hemolytic-uremic syndrome / P. Ruggenti // Kidney international. – 2002. – N 62. – P. 1093–1104.
- 35.** Evolution of proteinuria after conversion from calcineurin inhibitors (CNI) to sirolimus (SRL) in renal transplant patients: a multicenter study / J.C. Ruiz [et al.] // Transplant. Proc. – 2005. – №9. – P. 3833–3835.
- 36.** Use of the new proliferation signal inhibitor everolimus in renal transplant patients in Spain: preliminary results of the EVERODATA registry / J.C. Ruiz [et al.] // Transplant. Proc. – 2007. – №7. – P. 2157–2159.
- 37.** Increase of proteinuria after conversion from calcineurin inhibitor to sirolimus-based treatment in kidney transplant patients with chronic allograft dysfunction / J.C. Ruiz // Nephrol. Dial. Transplant. – 2006. – №11. – P. 3252–3257 (46).
- 38.** Evaluation of the efficacy and safety of the conversion from a calcineurin inhibitor to an everolimus-based therapy in maintenance renal transplant patients / A. Sánchez Fructuoso [et al.] // Transplant. Proc. – 2007. – №39 (7). – P. 2148–2150.
- 39.** Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus maintenance therapy in renal allograft recipients: 24-month efficacy and safety results from the CONVERT trial / F.P. Schena [et al.] // Transplantation. – 2009. – №2. – P. 233–242.
- 40.** Reproducibility studies on arteriolar hyaline thickening scoring in calcineurin inhibitor-treated renal allograft recipients / B. Sis [et al.] // Am.J. Transplant. – 2006. – №6. – P. 1444–1450.
- 41.** Cyclosporin A toxicity of the renal allograft—a late complication and potentially reversible / C. Sommerer [et al.] // Nephron. – 2002. – №2. – P. 339–345.
- 42.** A randomized controlled trial of immunosuppression conversion for the treatment of chronic allograft nephropathy / J. Stoves [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2004. – №19. – P. 2113–2120.
- 43.** 12-month safety and efficacy of everolimus with reduced exposure cyclosporine in de novo renal transplant recipients / H. Tedesco-Silva [et al.] // Transplant. Int. – 2007. – №1. – P. 27–36.
- 44.** A novel approach to the treatment of chronic allograft nephropathy / M.R. Weir [et al.] // Transplant. – 1997. – №12. – P. 1706–1710.
- 45.** Cyclosporine-associated thrombotic microangiopathy in renal allografts / A. Zarifian [et al.] // Kidney Int. – 1999. – №6. – P. 2457–2466.
- 46.** Cyclosporin-induced endothelial cell injury / C. Zoja [et al.] // Lab. Invest. – 1986. – №55. – P. 455–462.