

Влияние раннего назначения эверолимуса на фоне снижения дозирования ингибиторов кальциневрина на функцию почек у реципиентов трансплантата печени при длительном наблюдении

В.Е. Сюткин, А.А. Салиенко✉, О.Д. Олисов, С.В. Журавель, М.С. Новрузбеков

ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»,

129090, Россия, Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3

✉ Автор, ответственный за переписку: Анастасия Александровна Салиенко, врач-хирург операционного блока трансплантации печени НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, salienko1@mail.ru

Аннотация

Введение. Необходимость пожизненного применения ингибиторов кальциневрина у реципиентов печени приводит к увеличению частоты развития хронической болезни почек.

Цель исследования. Сравнить изменение скорости клубочковой фильтрации на протяжении 60 мес приема эверолимуса в сочетании со сниженной экспозицией ингибиторов кальциневрина с изменениями скорости клубочковой фильтрации у реципиентов печени, получавших ингибиторы кальциневрина в стандартных дозах.

Материал и методы. В исследование «случай-контроль» были отобраны 14 реципиентов (основная группа), которым эверолимус с одновременным снижением экспозиции ингибиторов кальциневрина был назначен в первые месяцы после трансплантации печени с февраля 2009 по февраль 2015 г., и которые непрерывно получали эту терапию в течение не менее 60 мес. В группу сравнения в соотношении 1:2 отобраны (по полу, этиологии основного заболевания, применяемым ингибиторам кальциневрина) 28 реципиентов, наблюдавшихся также не менее 60 мес после трансплантации печени, не получивших ни одной дозы эверолимуса, у которых могла быть рассчитана скорость клубочковой фильтрации во всех точках анализа. Скорость клубочковой фильтрации рассчитывали непосредственно перед трансплантацией печени и через 12, 24, 36, 48 и 60 мес после трансплантации печени. У реципиентов из основной группы также рассчитывали скорость клубочковой фильтрации после трансплантации печени непосредственно перед назначением эверолимуса.

Результаты. До трансплантации печени медиана скорости клубочковой фильтрации в основной группе реципиентов была ниже (81,2 мл/мин), чем в группе сравнения (97,5 мл/мин, $p=0,01$). После трансплантации печени функция почек ухудшалась в обеих группах больных. При попарном сравнении медианы скорости клубочковой фильтрации показатели были статистически значимо ниже через 12, 24, 36 и 48 мес, чем до трансплантации печени. Медиана скорости клубочковой фильтрации на момент конверсии иммуносупрессии составляла 44,3 мл/мин. После конверсии иммуносупрессии медиана скорости клубочковой фильтрации постепенно возрастала, и через 36 мес различия в скорости клубочковой фильтрации достигли статистической значимости по сравнению с уровнем до конверсии (69,4 мл/мин; $P=0,048$). Эти различия, также статистически значимо, еще возросли через 60 мес после конверсии (72,3 мл/мин; $P=0,041$).

Закключение. Длительный прием эверолимуса с одновременной минимизацией приема ингибиторов кальциневрина при раннем назначении такого режима дозирования иммуносупрессии обеспечивает стойкое улучшение функции почек у реципиентов печени с низкой скоростью клубочковой фильтрации в дооперационном и раннем посттрансплантационном периоде.

Ключевые слова: трансплантация печени, иммуносупрессия, ингибиторы кальциневрина, ингибиторы пролиферативного сигнала, эверолимус

Конфликт интересов Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов
Финансирование Исследование проводилось без спонсорской поддержки

Для цитирования: Сюткин В.Е., Салиенко А.А., Олисов О.Д., Журавель С.В., Новрузбеков М.С. Влияние раннего назначения эверолимуса на фоне снижения дозирования ингибиторов кальциневрина на функцию почек у реципиентов трансплантата печени при длительном наблюдении. *Трансплантология*. 2021;13(2):121–129. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2021-13-2-121-129>

The effect of early everolimus administration on the renal function while reducing the dosage of calcineurin inhibitors in liver transplant recipients in a long-term follow-up

V.E. Syutkin, A.A. Salienko[✉], O.D. Olisov, S.V. Zhuravel, M.S. Novruzbekov

N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine,

3 Bolshaya Sukharevskaya Sq., Moscow 129090 Russia

[✉]Corresponding author: Anastasiya A. Salienko, Surgeon of the Operation Theatre for Liver Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, salienko1@mail.ru

Abstract

Introduction. The lifelong use of calcineurin inhibitors in liver transplant recipients leads to an increased incidence of chronic kidney disease.

Objective. To compare the changes in glomerular filtration rate over five years in liver transplant recipients between those on everolimus with a reduced exposure to calcineurin inhibitors and those on standard doses of calcineurin inhibitors.

Material and methods. Fourteen liver transplant recipient switched to everolimus with a minimization of calcineurin inhibitors exposure in the first months after liver transplantation from February 2009 to February 2015 who had received that therapy continuously for at least 60 months were included in the case-control study. Twenty eight liver transplant recipients (matched by sex, etiology of the underlying disease, calcineurin inhibitors) who were followed-up for at least 60 months after liver transplantation, who had received no dose of everolimus, in whom the glomerular filtration rate could be calculated at all points of analysis were selected as a comparison group (1:2). Glomerular filtration rate was calculated immediately before liver transplantation; 12, 24, 36, 48, and 60 months after liver transplantation. The glomerular filtration rate after liver transplantation was also calculated for liver transplant recipients from the main group immediately before the conversion to everolimus.

Results. Before liver transplantation, the median of glomerular filtration rate in the main group of liver transplant recipients was lower (81.2 ml/min) than in the comparison group (97.5 ml/min, $p=0.01$). After liver transplantation, the renal function worsened in both groups of patients. In a pairwise comparison, the medians of glomerular filtration rate were statistically significantly lower after 12 months, 24 months, 36 months, 48 months after liver transplantation, than before liver transplantation. The median of glomerular filtration rate at the time of immunosuppression conversion was 44.3 ml/min. After the conversion of immunosuppression, the median of glomerular filtration rate gradually increased, and after 36 months the differences in glomerular filtration rate reached statistical significance compared with the level before conversion (69.4 ml/min; $p=0.048$). These differences still increased after 60 months after conversion (72.3 ml/min; $p=0.041$).

Conclusion. Long-term administration of everolimus with minimization of calcineurin inhibitors exposure with the early conversion to this immunosuppression regime provides a steady improvement in renal function in liver transplant recipients with a low glomerular filtration rate in the preoperative and early post-transplant period.

Keywords: liver transplantation, immunosuppression, calcineurin inhibitors, proliferative signal inhibitors, everolimus

CONFLICT OF INTERESTS Authors declare no conflict of interest

FINANCING The study was performed without external funding

For citation: Syutkin VE, Salienko AA, Olisov OD, Zhuravel SV, Novruzbekov MS. The effect of early everolimus administration on the renal function while reducing the dosage of calcineurin inhibitors in liver transplant recipients in a long-term follow-up. *Transplantology. The Russian Journal of Transplantation*. 2021;13(2):121–129. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2021-13-2-121-129>

ГЦР – гепатоцеллюлярный рак
ДИ – доверительный интервал
ИК – ингибиторы кальциневрина
ИМТ – индекс массы тела
ИС – иммуносупрессия
М – средняя

МФК – микофеноловая кислота
ПВТ – противовирусная терапия
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
ТП – трансплантация печени
ХБП – хроническая болезнь почек
ЭВЕ – эверолимус

Введение

После трансплантации печени (ТП) реципиенты нуждаются в пожизненной поддерживающей иммуносупрессии (ИС), стандартом которой на протяжении последних десятилетий остаются ингибиторы кальциневрина (ИК): циклоспорин и такролимус. Одним из серьезных осложнений их длительного применения является развитие хронической болезни почек (ХБП). Согласно результатам исследователей из Франции, до ТП скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин наблюдалась у 11% пациентов из Листа ожидания, но уже к году после ТП снижение СКФ менее 60 мл/мин имело место у 51% реципиентов [1]. Одним из перспективных вмешательств, направленных на замедление прогрессирования ХБП и сохранение функции почек у реципиентов печени, является минимизация экспозиции (площади под кривой «концентрация-время») ИК. Очевидно, что снижение экспозиции ИК ниже определенного уровня сопровождается увеличением рисков развития отторжения. Важным способом коррекции недостаточности ИС в этом случае является применение ингибиторов пролиферативного сигнала (mTOR): сиролимуса или эверолимуса. Ренопротективные свойства эверолимуса в сочетании со сниженными дозами такролимуса были продемонстрированы в клиническом испытании CRAD2304, в котором сравнивались показатели СКФ в группах реципиентов, получавших эверолимус в сочетании со сниженной экспозицией такролимуса, и реципиентов, получавших дозы, обеспечивавшие стандартную экспозицию такролимуса. После рандомизации реципиенты обеих групп находились под наблюдением на протяжении двух лет после ТП [2]. Результаты, полученные в этом исследовании, подтвердились при дальнейшем наблюдении за когортой реципиентов, согласившихся продолжить исследование на протяжении третьего года [3].

Однако обе группы реципиентов в этом исследовании на момент рандомизации имели относительно высокую СКФ (80 мл/мин/1,73 м²). Статистически значимые различия в СКФ были выявлены через 24 мес терапии (средняя СКФ 77,6 мл/мин/1,73 м² в группе реципиентов, получавших эверолимус на фоне сниженной экспозиции такролимуса, по сравнению с 66,1 мл/мин/1,73 м² в группе сравнения). Значительная разница между средними значениями СКФ тем более впечатляет, что перекрытие уровней концентрации такролимуса между исследуемыми

группами больных оказалось больше ожидавшегося [2]. Важным результатом исследования является то, что различия в СКФ между группами выявлялись очень быстро, уже через месяц после рандомизации, при этом полное разграничение между группами было достигнуто к 4-му месяцу терапии. То есть функция почек реципиентов, включенных в это исследование, сохранялась нормальной или ухудшалась в раннем посттрансплантационном периоде. В этом контексте важным представляется изучение влияния минимизации экспозиции ИК на фоне приема эверолимуса на функцию почек у реципиентов с исходно нарушенной функцией почек, которая в настоящее время составляет значительную долю реципиентов печени.

Цель исследования. Сравнить изменение СКФ на протяжении 60 мес приема эверолимуса в сочетании со сниженной экспозицией ИК с изменениями СКФ у реципиентов печени, получавших ИК в стандартных дозах, при ранней конверсии ИС.

Материал и методы

Основная группа. С февраля 2009 по февраль 2020 г. в рамках рутинной клинической практики 215 реципиентов печени от посмертного донора получили одну или более доз эверолимуса. Двадцать из этих реципиентов получали эверолимус в качестве одного из компонентов поддерживающей ИС непрерывно более 60 мес. Из дальнейшего анализа были исключены 3 реципиента, у которых была проведена одновременная ТП и почки, 2 реципиента, которым эверолимус был назначен в отдаленном посттрансплантационном периоде (через 52 и 36 мес после ТП), а также пациентка, которая получала эверолимус после ретрансплантации печени, проведенной через 76 мес после первой ТП. Таким образом, для последующего анализа были отобраны 14 реципиентов, которым эверолимус был назначен в 1-й мес после ТП (n=8), во 2-й мес (n=3), в 3-й мес (n=2) и через 4 мес после ТП (n=1).

Принципы формирования группы сравнения

В группу сравнения отбирали реципиентов печени, находившихся под наблюдением к моменту проведения анализа не менее 60 мес после ТП и не получивших ни одной дозы эверолимуса. С сентября 2000 до февраля 2015 г. в Московском центре трансплантации печени было проведено 320 ТП. После исключения умерших, пере-

несших ретрансплантацию печени и выбывших из-под наблюдения в сроки до 60 месяцев после операции, а также реципиентов, получавших в течение какого-либо периода наблюдения эверолимус, больных с наличием трансплантированной почки, пациентов, получающих химиотерапию по поводу прогрессирования гепатоцеллюлярного рака (ГЦР), осталась группа из 135 реципиентов печени. Из рассмотрения в качестве кандидатов в группу сравнения были исключены больные, у которых отсутствовала информация о массе тела и содержании креатинина в сыворотке крови, по крайней мере, в одной из точек анализа.

Для усиления статистической мощности исследования пары подбирались в соотношении 1:2. Таким образом, в группу сравнения были отобраны 28 реципиентов, наиболее подходящих по полу, этиологии основного заболевания, получаемому ИК. При ретроспективной проверке группы реципиентов оказались сопоставимы по возрасту, индексу массы тела, наличию сахарного диабета и частоте посттрансплантационного гепатита С.

Клиническая и демографическая характеристики сравниваемых групп реципиентов представлены в табл. 1.

Реципиентам печени из основной группы эверолимус назначали в начальной дозе 2 мг/сут,

Таблица 1. Клиническая и демографическая характеристики сравниваемых групп реципиентов

Table 1. Clinical and demographic characteristics of the compared groups of recipients

Параметры		Основная группа, n=14	Группа сравнения, n=28
Пол (М/Ж), % М		11/3, 78,6%	21/7, 75%
Возраст на момент ОТП М (95%ДИ), годы		56,1 (53,0; 59,2)	51,1 (48,2; 54,0)
Ингибитор кальциневрина: Такролимус/циклоsporин, % такролимуса		10/4 (71,4%)	20/8 (71,4%)
Этиология цирроза	Вирусная, n (%)	10 (71,4%)	19 (67,9%)
	Алкогольная, n (%)	4 (28,6%)	6 (21,4%)
	Аутоиммунная, n (%)	—	3 (10,7%)
ИМТ, М (95%ДИ), кг/м ²		26,9 (24,0; 29,7)	26,8 (25,2; 28,4)
Инфекция HCV, n (%)		5 (35,7%)	14 (50%)
Сахарный диабет	до ОТП	1 (7,14%)	5 (17,9%)
	после ОТП	4 (28,6%)	10 (35,7%)

Примечания: ДИ – доверительный интервал; ИМТ – индекс массы тела; М – средняя

при необходимости дозу корректировали с целью достижения базовой концентрации 2–6 нг/мл. Параллельно снижали дозу ИК до достижения целевых базовых концентраций такролимуса 2–5 нг/мл, циклоsporина – 50–80 нг/мл.

Реципиенты из группы сравнения получали один из ИК в дозах, позволяющих обеспечить стандартные целевые базовые концентрации препаратов в зависимости от времени, прошедшего после ТП [4].

У всех реципиентов печени, включенных в анализ, рассчитывали СКФ по формуле Кокрофта–Гольта в сроки: непосредственно перед ТП, через 12, 24, 36, 48 и 60 мес после ТП [5]. Допустимым временным отклонением от соответствующей точки считался 1 мес. Реципиентам из основной группы также рассчитывали СКФ после ТП непосредственно перед назначением эверолимуса.

Статистическую обработку результатов исследования проводили при помощи программы Statistica 8.0. Для проверки нормальности распределения данных использовался критерий Колмогорова–Смирнова. Статистическая значимость различий между сравниваемыми параметрами в случае нормального распределения определялась по t-критерию Стьюдента. В случае отсутствия нормального распределения данных использовались непараметрические критерии: Уилкоксона для парных сравнений зависимых переменных, Манна–Уитни (U-критерий) для сравнения независимых переменных. Различия между сравниваемыми параметрами считали статистически значимыми при условии вероятности ошибки менее 0,05 ($p < 0,05$).

Результаты

На момент проведения анализа все реципиенты живы.

Показанием к назначению эверолимуса 5 пациентам явилось нарушение функции почек в раннем посттрансплантационном периоде. В других 5 случаях эверолимус назначали с целью профилактики рецидива ГЦР. У 4 пациентов имели место обе причины. Ни в одном случае не наблюдалось прогрессирования ГЦР за период наблюдения.

Конверсия ИС (снижение экспозиции ИК с одновременным назначением эверолимуса) происходила вскоре после ТП. Медиана наблюдения с момента ТП до конверсии ИС составила 0,52 мес (интерквартильный разброс – 0,13–

1,8 мес). Медиана наблюдения за реципиентами из основной группы составила 73,4 мес, минимально – 63,6 мес, максимально – 100,5 мес.

К 60-му мес наблюдения у 14 реципиентов из основной группы поддерживающая иммуносупрессивная терапия включала эверолимус в средней суточной дозе 2,1 мг (средняя С0 (базовая концентрация) – 5,0 нг/мл, 95%ДИ 3,9; 6,0 нг/мл) и ИК такролимус (n=9) в средней суточной дозе 2,3 мг (средняя С0 – 3,6 нг/мл, 95%ДИ 2,5; 4,6 нг/мл) или циклоспорин (n=3) в дозах 75–100 мг/сут (С0 – 40 нг/мл 95%ДИ 40,6 нг/мл, 42,7 нг/мл). У 2 реципиентов печени удалось полностью отменить ИК через 7 и 33 мес после назначения эверолимуса, и далее до окончания периода наблюдения они продолжали получать монотерапию эверолимусом в сочетании с 4 мг метилпреднизолона. Все реципиенты в первые 3 мес после ТП получали препараты микофеноловой кислоты (МФК), которые были отменены к 4-му мес согласно принятому в Центре протоколу. Два реципиента из группы сравнения возобновили прием МФК в отдаленные сроки после ТП.

В группе сравнения 20 пациентов получали такролимус в средней суточной дозе к 12 мес после ТП – 5,7 мг (95% ДИ 4,7; 6,7 мг) при средней концентрации такролимуса в крови перед приемом утренней дозы препарата 7,6 нг/мл (95%ДИ 5,8; 9,3 нг/мл). Через 60 мес после ТП средняя суточная доза такролимуса в этой группе составила 4,4 мг (95%ДИ 3,6; 5,1 мг) при средней базовой концентрации такролимуса 5,9 нг/мл (95%ДИ 5,0; 6,9 нг/мл). Восемь пациентов группы сравнения в качестве основного компонента поддерживающей ИС получали циклоспорин. К 12-му мес наблюдения средняя суточная доза циклоспорина составила 212 мг (95% ДИ 159; 266 мг) при средней базовой концентрации 159 нг/мл (95% ДИ 109; 205 нг/мл). К 60-му мес после ТП средняя суточная доза циклоспорина составила 150 мг (95% ДИ 105; 195 мг) при средней базовой концентрации 96 нг/мл (95%ДИ 59; 132 нг/мл).

За время наблюдения гистологически доказанный эпизод острого клеточного отторжения наблюдался у единственной пациентки из группы сравнения и ни в одном случае – в основной группе, включая 2 реципиентов, получавших монотерапию эверолимусом. Эпизод острого клеточного отторжения полностью купирован пульс-терапией метилпреднизолоном.

Возвратный гепатит С наблюдался после ТП у 5 реципиентов из 14 (35,7%) из основной группы и у 14 из 28 (50%) из группы сравнения (p>0,3).

Репликация HCV сохранялась более половины периода наблюдения (>30 мес) у одного пациента из основной группы и у 5 пациентов из группы сравнения. Медиана начала противовирусной терапии (ПВТ) составила в основной группе 9 мес (Q25% – 6,5 мес; Q75% – 27 мес) В группе сравнения медиана начала ПВТ составила 22,5 мес (Q25% – 7 мес; Q75% – 38,5 мес, p=0,056). После проведения ПВТ у всех больных получен стойкий вирусологический ответ.

Результаты расчета СКФ в период наблюдения в зависимости от варианта поддерживающей ИС представлены в табл. 2 и на рисунке.

Таблица 2. Скорость клубочковой фильтрации в зависимости от варианта поддерживающей иммуносупрессии
Table 2. Glomerular filtration rate depending on the type of maintenance immunosuppression

Скорость клубочковой фильтрации	Группа реципиентов печени	
	основная (n=14)	сравнения (n=28)
До ОТП (мл/мин), М (Q25%; Q75%)	81,2 (57,0; 96,9)	97,5 (86,5; 140,9)
До начала приема ЭВЕ (мл/мин), М (Q25%; Q75%)	44,3 (36,3; 74,0)	—
Через 12 мес (мл/мин), М (Q25%; Q75%)	65,4 (51,3; 78,0)*	74,9 (65,9; 84,8)†
Через 24 мес (мл/мин), М (Q25%; Q75%)	63,3 (52,0; 77,3)*	79,1 (70,0; 107,0)†
Через 36 мес (мл/мин), М (Q25%; Q75%)	69,4 (48,0; 79,5)*	84,1 (63,5; 101,9)†
Через 48 мес (мл/мин), М (Q25%; Q75%)	67,1 (46,8; 73,5)*	79,0 (57,3; 101,0)†
Через 60 мес (мл/мин), М (Q25%; Q75%)	72,3 (49,7; 80,0)	79,7 (60,0; 97,1)†

Примечания: ЭВЕ – эверолимус;

†p<0,002 по сравнению с СКФ до ОТП;

* p<0,05 по сравнению с СКФ до ОТП.

Ни у одного пациента, длительно получавшего эверолимус, в нашей группе больных не было выявлено значимой протеинурии. У 3 пациентов из группы сравнения определялась диабетическая нефропатия, в одном случае проявлявшаяся массивной протеинурией.



Рисунок. Изменения медианы скорости клубочковой фильтрации у больных из группы сравнения (красная линия) и основной группы по сравнению со скоростью клубочковой фильтрации до ортотопической трансплантации печени (синяя линия) и на момент конверсии иммуносупрессивной терапии (зеленая линия)

Figure. Changes in the median glomerular filtration rate in patients from the comparison group (red line) and the main group compared to the glomerular filtration rate before orthotopic liver transplantation (blue line) and glomerular filtration rate at the time of immunosuppressive therapy conversion (green line)

Обсуждение

Мы провели анализ рутинной клинической практики нашего Центра трансплантации печени с целью выявить влияние ранней конверсии иммуносупрессивной терапии (снижения экспозиции ИК и назначения эверолимуса) на функцию почек в отдаленном периоде после ТП. На момент проведения анализа (февраль 2020 г.) только 14 реципиентов удовлетворяли критериям включения в анализ. Конверсия ИС была проведена в раннем посттрансплантационном периоде с последующим непрерывным приемом эверолимуса на протяжении, по крайней мере, 60 мес. Группа сравнения оказалась подобрана таким образом, чтобы уравновесить основные возможные факторы риска прогрессирования ХБП у реципиентов печени (ИК, ИМТ, сахарный диабет, возвратный гепатит С). При всех недостатках, присущих ретроспективным исследованиям с относительно небольшой выборкой пациентов, статистическая мощность нашего исследования представляется достаточной для решения поставленных задач.

До ТП медиана СКФ в основной группе реципиентов была значительно ниже (81,2 мл/мин), чем в группе сравнения (97,5 мл/мин, $p=0,01$), что объяснимо дизайном исследования. После ТП функция почек ухудшалась в обеих группах больных. При попарном сравнении медианы СКФ были статистически значимо ниже через 12 мес, 24 мес, 36 мес и 48 мес, чем до ТП. Через 60 мес наблюдения статистически значимые различия в СКФ по сравнению с уровнем до ТП сохранялись у реципиентов печени из группы сравнения, получавших монотерапию ИК. Следует отметить, что в этой группе реципиентов СКФ, первоначально ухудшившись, далее сохранялась стабильной в течение всего периода наблюдения.

В группу больных, которым проведена ранняя конверсия иммуносупрессивной терапии, попали в основном реципиенты, у которых функция почек была изначально снижена. Только у 5 реципиентов из 14, оперированных по поводу ГЦР, на момент конверсии иммуносупрессивной терапии (назначения эверолимуса со снижением экспозиции ИК) СКФ была более 60 мл/мин, но ни у одного из них не превышала 90 мл/мин. Медиана СКФ на момент конверсии иммуносупрессивной терапии составляла 44,3 мл/мин. После конверсии ИС медиана СКФ постепенно возрастала, и через 36 мес различия в СКФ достигли статистической значимости по сравнению с уровнем до конверсии (69,4 мл/мин; $p=0,048$). Эти различия еще более возросли через 60 мес после конверсии (72,3 мл/мин; $p=0,041$).

I. Bilbao et al. (2015) обнаружили, что у реципиентов с нарушенной функцией почек, которые начали прием эверолимуса в отдаленные сроки (после первого года после ТП), улучшения СКФ не происходит, или, первоначально улучшившись, СКФ вновь ухудшается через 12 мес после назначения эверолимуса. Если конверсия ИС у таких реципиентов проводилась в первый год после ТП, улучшение функции почек было более значительным [6]. Однако в течение первого года более ранняя конверсия ИС (первые 3 мес после ТП) не приводила к столь выраженным различиям в изменении СКФ по сравнению с более поздним назначением эверолимуса [7].

Другая группа исследователей подчеркивает важность своевременного выявления нарушения функции почек у реципиентов печени и безотлагательной конверсии иммуносупрессивной терапии с назначением эверолимуса [8]. Так, в группе реципиентов печени, у которых СКФ после конверсии ИС продолжала снижаться,

длительность наблюдения от момента регистрации почечной недостаточности до конверсии ИС была значительно больше (26 ± 14 мес), чем в группе реципиентов, у которых СКФ улучшалась (7 ± 10 мес; $p = 0,04$, статистически значимо).

Заключение

Результаты нашего исследования подтверждают безопасную в отношении риска развития отторжения трансплантата печени и эффективную в отношении улучшения скорости клубочковой фильтрации возможность ранней (в первые 3 мес) конверсии иммуносупрессивной терапии. Такое изменение иммуносупрессивной терапии приводит к стойкому улучшению функции почек у реципиентов печени с низкой скоростью клубочковой фильтрации в дооперационном и раннем посттрансплантационном периоде, которое сохраняется в течение 5 и более лет. Полученные результаты позволяют рекомендовать как можно

более раннее назначение эверолимуса с одновременным уменьшением экспозиции ингибиторов кальциневрина у больных с выраженным снижением скорости клубочковой фильтрации (не более 60 мл/мин), особенно при наличии других факторов риска ухудшения функции почек.

Выводы

1. Длительный прием ингибиторов кальциневрина в стандартных дозах у реципиентов печени с нормальной функцией почек приводит к ее ухудшению в среднем на 18,3% через 60 мес после трансплантации почек.

2. Раннее назначение эверолимуса в сочетании с минимизацией дозы ингибиторов кальциневрина у реципиентов печени с изначально нарушенной функцией почек приводит к ее быстрому улучшению, которое длительно сохраняется у 39% пациентов.

Список литературы / References

1. Karie-Guigues S, Janus N, Saliba F, Dumortier J, Duvoux C, Calmus Y, 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 Transpl.* 2009;15(9):1083–1091. <https://doi.org/10.1002/lt.21803>
2. Saliba F, De Simone P, Nevens F, De Carlis L, Metselaar HJ, Beckebaum S, 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. <https://doi.org/10.1111/ajt.12280>
3. Fischer L, Saliba F, Kaiser GM, De Carlis L, Metselaar HJ, De Simone P, et al. Three-year outcomes in de novo liver transplant patients receiving everolimus with reduced tacrolimus: Follow-up results from a randomized, multicenter study. *Transplantation.* 2015;99(7):1455–1462. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000000555>
4. Lucey MR, Terrault N, Ojo L, Hay J, Neuberger J, Blumberg E, et al. Long-term management of the successful adult liver transplant: 2012 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Liver Transpl.* 2013;19(1):3–26. <https://doi.org/10.1002/lt.23566>
5. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16(1):31–41. <https://doi.org/10.1159/000180580>
6. Bilbao I, Salcedo M, Gómez MA, Jimenez C, Castroagudín J, Fabregat J, 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. <https://doi.org/10.1002/lt.24172>
7. Lopez FN, Alfocea PA, Ortega Suazo EJ, López Garrido MA, Massare BA, Gila Medina AM, et al. Impact of everolimus-based immunosuppression on renal function in liver transplant recipients. *Transplant Proc.* 2020;52(2):556–558. PMID: 32035673 <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2019.12.012>
8. Cholongitas E, Goulis I, Theocharidou E, Antoniadis N, Fouzas I, Giakoustidis D, et al. Everolimus-based immunosuppression in liver transplant recipients: a single-centre experience. *Hepatol Int.* 2014;8(1):137–145. PMID: 26202415 <https://doi.org/10.1007/s12072-013-9492-6>

Информация об авторах

Владимир Евгеньевич Сюткин	д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения трансплантации печени ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», https://orcid.org/0000-0001-8391-5211 45% – разработка концепции и дизайна исследования, написание текста рукописи, анализ данных, наблюдение пациентов в отдаленном периоде
Анастасия Александровна Салиенко	врач-хирург операционного блока трансплантации печени ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», https://orcid.org/0000-0002-2732-684X 20% – сбор и интерпретация данных, наблюдение пациентов в раннем послеоперационном периоде
Олег Даниелович Олисов	канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения трансплантации печени ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», https://orcid.org/0000-0002-0691-5581 15% – сбор данных, наблюдение пациентов в раннем послеоперационном периоде
Сергей Владимирович Журавель	д-р мед. наук, заведующий научным отделением анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», https://orcid.org/0000-0002-9992-9260 10% – проверка критически важного интеллектуального содержания
Мурад Сафтарович Новрузбеков	д-р мед. наук, заведующий научным отделением трансплантации печени ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», https://orcid.org/0000-0002-6362-7914 10% – обоснование рукописи, окончательное утверждение для публикации рукописи

Information about the authors

Vladimir E. Syutkin	Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, the Liver Transplantation Department, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, https://orcid.org/0000-0001-8391-5211 45%, development of the study concept and design, writing the text of the manuscript, data analysis, long-term follow-up of the patients
Anastasiya A. Salienko	Surgeon of the Operation Theatre for Liver Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, https://orcid.org/0000-0002-2732-684X 20%, data collection and interpretation, observation of patients in the early postoperative period
Oleg D. Olisov	Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, the Liver Transplantation Department, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, https://orcid.org/0000-0002-0691-5581 15%, data collection, observation of patients in the early postoperative period
Sergey V. Zhuravel	Dr. Sci. (Med.), Head of the Scientific Department for Anesthesiology, Intensive and Critical Care, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, https://orcid.org/0000-0002-9992-9260 10%, checking the key intellectual content
Murad S. Novruzbekov	Dr. Sci. (Med.), Head of the Scientific Department for Liver Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, https://orcid.org/0000-0002-6362-7914 10%, providing the rationale for the manuscript, final approval of the manuscript for publication

Статья поступила в редакцию 15.12.2020;
одобрена после рецензирования 29.12.2020;
принята к публикации 31.03.2021

The article was received on December 15, 2020;
approved after reviewing December 29, 2020;
accepted for publication March 31, 2021