

На правах рукописи

ПАРАБИНА ЕЛЕНА ВАЛЕРЬЕВНА

**КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ
ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ НА
АМБУЛАТОРНОМ ЭТАПЕ**

3.1.18. - Внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Самара, 2024

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Фатенков Олег Вениаминович

Официальные оппоненты:

Сигитова Ольга Николаевна - доктор медицинских наук, профессор кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Казанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Боровкова Наталья Юрьевна - доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В.Г. Вогралика федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Приволжский исследовательский медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Защита диссертации состоится «___»_____2024 г. в___ часов на заседании диссертационного совета по защите кандидатских и докторских диссертаций 21.2.061.05 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (443079, г. Самара, пр. Карла Маркса, д. 165-Б).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке (443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, 171) и на сайте (<http://www.samsmu.ru/scientists/science/referats/>) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Автореферат разослан «___»_____2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, доцент

Губарева Ирина Валерьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Трансплантация почки (ТП) на сегодняшний день признана лучшим методом заместительной почечной терапии для пациентов без абсолютных противопоказаний, поскольку обеспечивает преимущество в выживаемости, улучшении качества жизни, снижение заболеваемости и затрат на лечение по сравнению с диализной терапией [Васильева И.А., 2018; Iqbal M.M. et al., 2020; Hwang Y.H. et al., 2021; Шабунин А.В. и др., 2023].

Открытие и введение в схемы иммуносупрессии ингибиторов кальциневрина (calcineurin inhibitors – CNI) стало определенным прорывом в клинической трансплантологии. Внедрение циклоспорина А (CsA) в начале 1980-х увеличило однолетнюю выживаемость почечных трансплантатов с 60% до более чем 80%, а такролимус (Tac), вошедший в клиническую практику в начале 1990-х годов, в рекомендациях KDIGO предлагается в качестве основы для большинства схем поддерживающей иммуносупрессивной терапии [Azarfar A. et al., 2018; Ong P.W. et al., 2020; Hwang Y.H. et al., 2021].

Однако использование такролимуса в качестве базового препарата для иммуносупрессивной терапии (ИСТ) – это зачастую «компромисс» между эффективностью и нежелательными побочными эффектами. С одной стороны, такролимус, в высоких дозах, обеспечивает надежность иммуносупрессии и снижает риск острого отторжения, однако может обладать высокой нефротоксичностью, что может привести к неблагоприятным исходам для трансплантата почки [Jung H.Y. et al., 2019; Thölking G. et al., 2019]. В тоже время низкая доза такролимуса обеспечивает минимизацию неблагоприятных эффектов, однако увеличивает риск острого отторжения и иммунологической сенсibilизации [Banas B. et al., 2020]. Современные тенденции в поддерживающей иммуносупрессии нацелены на ее минимизацию, однако оптимальный минимальный уровень такролимуса для разных временных точек, у пациентов, находящихся под диспансерным наблюдением после трансплантации почки, для предотвращения как рисков острого отторжения, так и токсичности препарата, еще не установлен.

Проблемой первичного звена здравоохранения является то, что пациенты с хронической болезнью почек (ХБП), в том числе диализные пациенты, испытывают значительные физические и психические нагрузки, что в конечном итоге приводит к нарушению физического и психосоциального состояния здоровья. Все это существенно влияет на качество жизни [Васильева И.А., 2018; K. Dweib et al., 2020]. Как говорилось выше, трансплантация почки обеспечивает лучшую продолжительность жизни и качество жизни, чем другие варианты лечения. Не вызывает сомнения, что понимание специфики качества жизни пациентов, перенесших успешную трансплантацию почки, может дать ценную информацию для принятия терапевтических решений на амбулаторном этапе, помочь в консультировании больных перед трансплантацией. Увеличение числа реципиентов почки, времени наблюдения за ними после трансплантации, делает проблему изучения качества жизни актуальной, однако количество научных работ, касающихся этой проблемы невелико, как нет и единой методики оценки качества жизни реципиентов органов, утвержденной на международном уровне [Абаева О.П., 2020; Wang Y., 2021].

Большое внимание уделяется оценке экономического бремени ХБП. Неоспоримо, что наличие у человека ХБП показывает огромное влияние как на его собственную жизнь, так и косвенно на общество в целом. Становится очевидным наличие значительного экономического бремени от данной болезни, которое «ложится на плечи» экономики. В связи с этим возникает необходимость оценки уровня экономических затрат как в целом, так и при применении различных подходов к иммуносупрессивной терапии [Лакман И.А. и др., 2018].

В специальной литературе, как в иностранной, так и русскоязычной, представлено достаточно работ, посвященных изучению результатов лечения пациентов после трансплантации почки. Однако, в доступных работах, представленные результаты зачастую неоднозначны и иногда противоречат друг другу.

Резюмируя все вышеизложенное, неоспорима актуальность необходимости комплексного изучения результатов амбулаторного лечения реципиентов почки на разных временных этапах. Полученные результаты послужат важным вкладом в решении актуальной научной проблемы – улучшение результатов лечения реципиентов почки в отдаленном периоде после трансплантации.

Степень разработанности темы. Количество научных работ, касающихся проблемы качества жизни реципиентов почечного трансплантата в целом и при различных схемах ИСТ, в частности, невелико. В представленных работах анализ проводится по нескольким десяткам наблюдений, и, как правило, на базе крупных столичных клиник. В доступной литературе представлено крайне мало работ, посвященных фармакоэкономическим аспектам применения иммуносупрессивной фармакотерапии после трансплантации почки, а работ по актуальным проблемам применения иммуносупрессивной терапии в современных экономических реалиях нет вовсе. Таким образом, противоречия результатов исследований, разноплановость подходов к изучению исходов трансплантации почки определяют актуальность данного исследования.

Цель исследования. Улучшить результаты лечения пациентов после трансплантации почки в отдаленном периоде путем оптимизации протоколов иммуносупрессивной терапии на амбулаторном этапе.

Задачи исследования:

1. Разработать и применить персонифицированный подход к назначению иммуносупрессивной терапии у реципиентов после аллотрансплантации почки, а также алгоритм принятия клинического решения врача первичного звена здравоохранения на его основе.

2. Оценить у реципиентов почечного трансплантата с низкими и средними иммунологическими рисками результаты применения на амбулаторном этапе схемы иммуносупрессивной терапии, основанной на минимизации целевых концентраций такролимуса по сравнению со стандартной схемой.

3. Провести оценку качества жизни реципиентов почечного трансплантата при использовании различных протоколов иммуносупрессивной терапии.

4. Установить фармакоэкономический эффект от применения оптимизированного протокола иммуносупрессивной терапии у лиц, перенесших трансплантацию почки.

Научная новизна исследования:

- Предложен новый протокол иммуносупрессивной терапии у реципиентов почечного трансплантата на основе стратификации иммунологических рисков, что позволило снизить частоту развития на амбулаторном этапе лечения такролимус - ассоциированной нефротоксичности.
- Впервые проведено сравнение уровня качества жизни у реципиентов почечного трансплантата при применении различных протоколов иммуносупрессивной терапии и показан более высокий уровень качества жизни реципиентов почечного трансплантата, получающих минимизированные дозы иммуносупрессивных препаратов.
- Проведен фармакоэкономический анализ применения оптимизированного протокола иммуносупрессивной терапии и показано снижение экономических затрат в первичном звене здравоохранения на применение указанного протокола.
- Разработана программа принятия клинического решения на основе оптимизированного протокола иммуносупрессивной терапии (свидетельство о регистрации программы для ЭВМ №2020616105, 09.06.2020)

Теоретическая и практическая значимость работы. Использование предложенного нами протокола иммуносупрессивной терапии позволило снизить частоту нефротоксичности с 42% до 18% случаев. Применение схемы ИСТ с минимизацией дозировок такролимуса привело к улучшению уровня качества жизни за счет значительного снижения дозозависимых побочных эффектов. Также отмечено снижение экономических затрат на лечение реципиентов, принимающих ИСТ по предложенной нами схеме. Новая схема ИСТ может применяться в трансплантационных центрах и отделениях нефрологии при ведении реципиентов после АТПП.

Методология и методы диссертационного исследования. Методология диссертационного исследования основана на поиске, анализе и обобщении данных, представленных в медицинских литературных источниках в отношении хронической болезни почек; трансплантации почки и протоколов иммуносупрессивной терапии, применяемых в лечении реципиентов; нефротоксичности иммуносупрессивных препаратов; качества жизни реципиентов почечного трансплантата; оценке степени разработанности и актуальности темы. Согласно поставленной цели

и задачам был разработан план этапов диссертационного исследования; определены объекты и предметы исследования; обозначен лабораторно-инструментальный комплекс методов исследования; подготовлены статистические программы для последующего анализа и интерпретации полученных результатов.

Для достижения поставленной в работе цели было обследовано 175 реципиентов почечного трансплантата. Из всех больных, после стратификации иммунологических рисков, сформировано три группы: 1 группа 86 реципиентов с высокими иммунологическими рисками, получающих ИСТ по стандартной схеме, 2 группа (контрольная) - 34 реципиента с низкими/средними иммунологическими рисками, получающих ИСТ по стандартной схеме с последующим переводом на схему со сниженными концентрациями такролимуса и 3 группа (основная) - 55 реципиентов с низкими/средними иммунологическими рисками, получающих ИСТ по модифицированной схеме de novo. Проводили оценку результатов лечения в группах сравнения. Оценивалась динамика биохимических показателей, частота дозозависимых побочных эффектов, уровень качества жизни. По окончании исследования сформулированы практические рекомендации по применению схемы иммуносупрессивной терапии со сниженными дозировками препаратов. Вариационно-статистическая обработка количественных данных проводилась в статистической среде R (v.3.6, лицензия GNU GPL2). Диссертационное исследование было одобрено Комитетом по биоэтике ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России протокол № 259 от 18.01.2023г.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Минимизация дозы такролимуса, как базового препарата для ИСТ у пациентов после трансплантации почки, сопровождается уменьшением частоты развития нефротоксичности на 25%, что позволило добиться увеличения срока функционирования трансплантата без снижения его функции и значимого увеличения эпизодов отторжения трансплантата.
2. Схема ИСТ с уменьшенными дозировками такролимуса способствует улучшению как физического, так и психологического компонента здоровья за счет снижения частоты и тяжести дозозависимых побочных эффектов.
3. Схема ИСТ с минимизацией дозы такролимуса снижает экономические затраты на лекарственное обеспечение и госпитализацию.
4. Разработан и внедрен алгоритм принятия клинического решения на основе оптимизации протокола иммуносупрессивной терапии у пациентов после трансплантации почки.

Степень достоверности результатов. Степень достоверности результатов проведенного исследования определяется значительным и репрезентативным объемом проанализированных архивных данных (n=175), современными методами исследования, которые соответствуют поставленным в работе цели и задачам. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, подкреплены убедительными фактическими данными, наглядно представленными в приведенных таблицах и рисунках. Сформулированные в диссертации положения, выводы и практические рекомендации аргументированы и вытекают из анализа полученных данных.

Апробация результатов исследования. Основные положения работы доложены и обсуждены на IV Российском национальном конгрессе «Трансплантация и донорство» (2019), XI Всероссийском съезде трансплантологов с международным участием (2022), XVIII Национальном конгрессе терапевтов с международным участием (2023).

Апробация диссертации проведена на совместном заседании кафедры факультетской терапии, госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, кафедры пропедевтической терапии с курсом кардиологии, кафедры внутренних болезней, кафедры терапии ИПО с курсом функциональной диагностики, кафедры урологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол №1 от 27.05.2024г.).

Личный вклад автора в проведенное исследование. Диссертантом определены основные идеи и дизайн исследования, проведен отбор и анализ отечественной и мировой литературы о результатах лечения реципиентов почечных трансплантатов. Автором лично выполнены анализ и

интерпретация клинических, а также статистическая обработка; сформулированы выводы и практические рекомендации. состоит в организации и проведении научного исследования: отборе пациентов после пересадки почки; проведении клинико-лабораторных и инструментальных исследований; осуществлении динамического наблюдения за больными. Автором оформлялась заявка на регистрацию программы для электронно-вычислительных машин, подготовка и публикация научных рукописей, внедрение результатов работы в реальную клиническую практику.

Связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ университета. Работа выполнена в соответствии с инициативным планом НИР ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, комплексной темой кафедры факультетской терапии «Комплексный подход к диагностике, прогнозированию, профилактике и лечению сердечно-сосудистой патологии и коморбидных терапевтических заболеваний на различных этапах оказания медицинской помощи» (номер государственной регистрации АААА-А17- 117062110022-5 от 21.06.2017).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 3.1.18. Внутренние болезни: изучение механизмов действия, эффективности и безопасности лекарственных препаратов и немедикаментозных способов воздействия; совершенствование и оптимизация лечебных мероприятий и профилактики возникновения или обострения заболеваний внутренних органов; совершенствование методов персонализации лечения на основе внедрения пациент-ориентированного подхода в клиническую практику.

Публикации по теме работы. По результатам диссертационного исследования опубликовано 9 печатных работ, в том числе 2 статьи по шифру специальности в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации результатов кандидатских и докторских диссертаций и 5 публикаций в журналах, входящих в международную базу цитирования Scopus.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 156 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3 глав, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, перечня сокращений, списка литературы, включающего 195 источников (из них 48 отечественных и 147 иностранных), 2 приложений. Работа содержит 29 таблиц и иллюстрирована 46 рисунками.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Дизайн исследования – интервенционное нерандомизированное исследование.

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Пациенты с ХБП С5 (по классификации KDIGO 2021 г.)
2. Применяемая у реципиентов иммуносупрессивная терапия по схеме такролимус + микофеноловая кислота + стероиды.
3. Наличие у реципиента трансплантата от посмертного донора.
4. Наличие информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии не включения пациентов в исследование:

1. Реципиенты после родственной трансплантации.
2. Применение другой схемы иммуносупрессивной терапии.
3. Наличие ВИЧ-инфекции.
4. Наличие гепатита В или С.
5. Наличие сахарного диабета 1 типа.
6. Наличие злокачественных новообразований.

Нами были определены конечные точки исследования – 1) рецидив ХБП в трансплантате и возврат на заместительную почечную терапию (потеря трансплантата) и 2) смерть реципиента.

Обследование пациентов проводилось в соответствии со стандартом первичной медико-санитарной помощи при наличии трансплантированной почки (2012 г.).

Для достижения поставленной цели, исследование включало в себя два этапа, последовательно решающие поставленные задачи (рисунок 1).

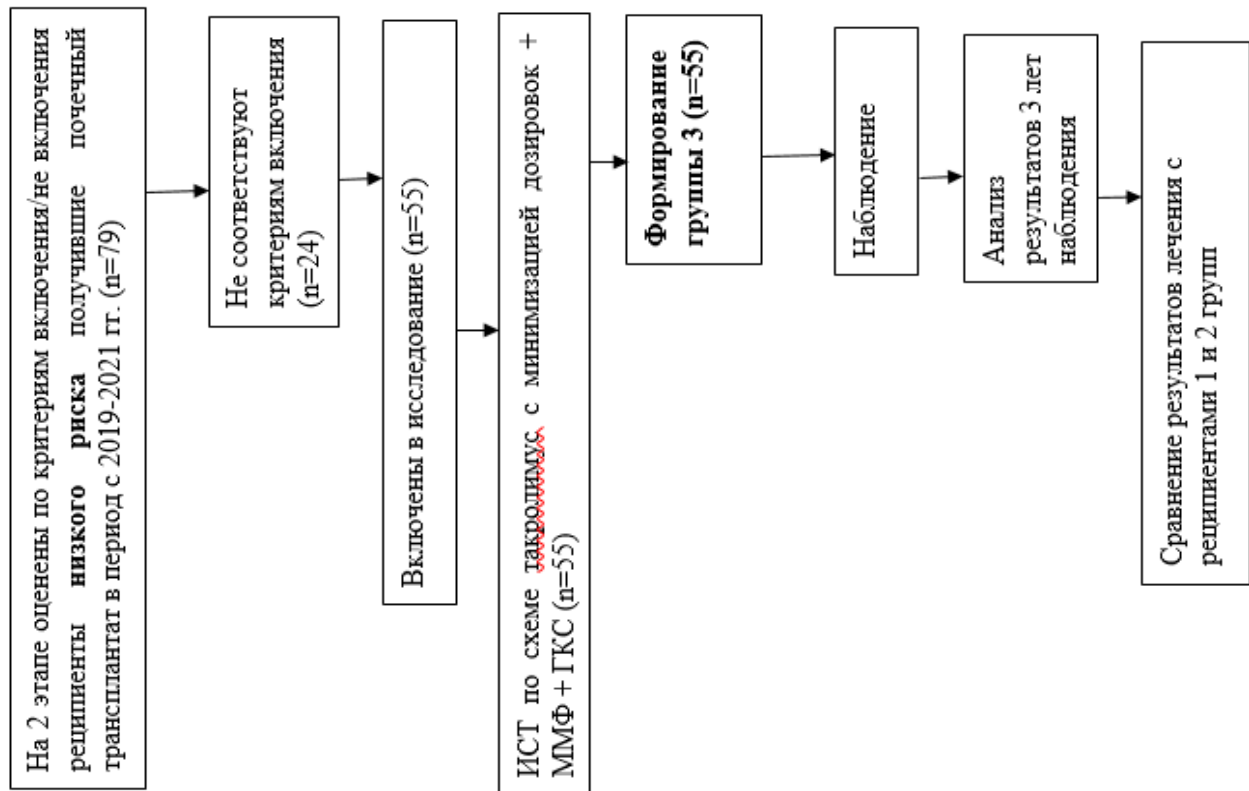
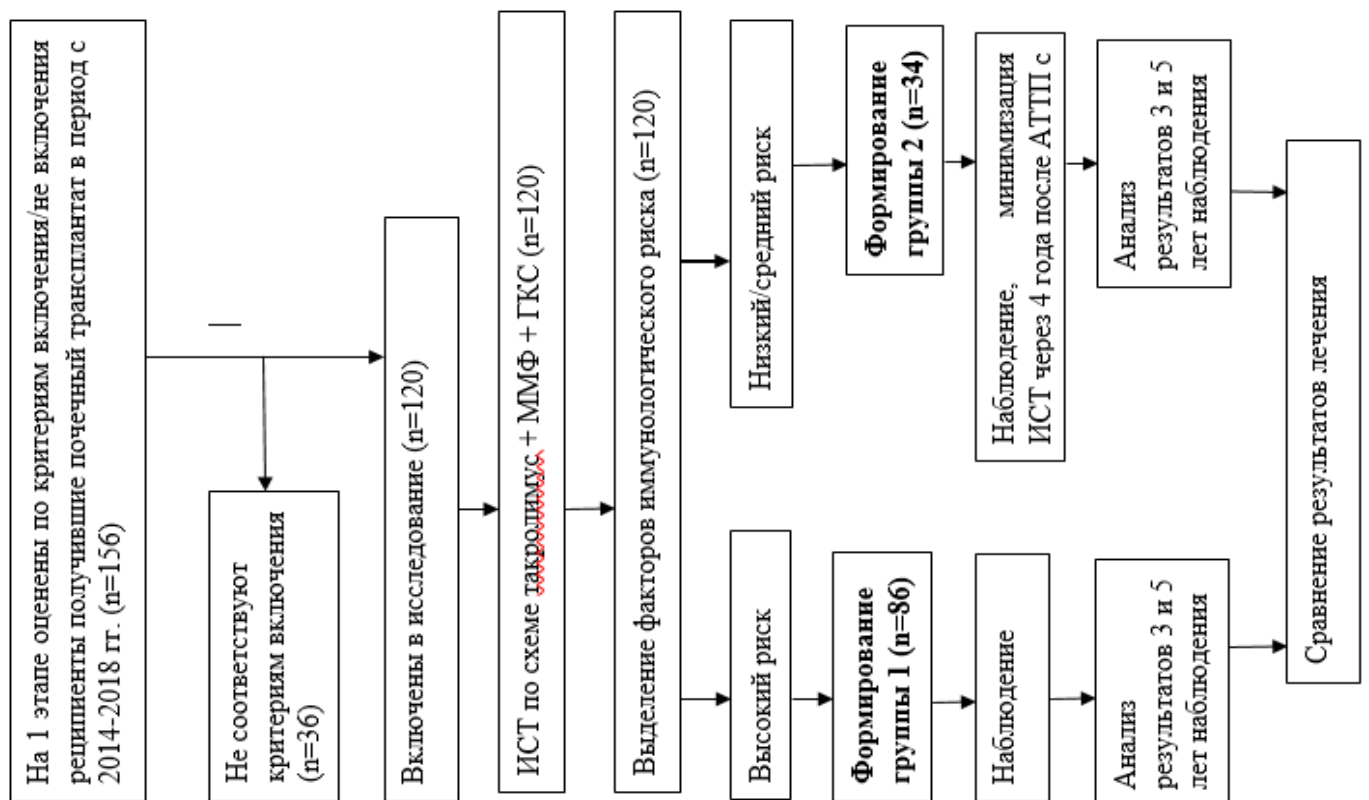


Рисунок 1 – дизайн исследования

На **первом этапе** проводился анализ амбулаторных карт реципиентов, получивших трансплантацию почки в 2014-2018 гг.

Для участия в первом этапе исследования было отобрано 156 реципиентов. После оценки на критерии включения/не включения в исследование было включено 120 реципиентов. Все эти реципиенты, на момент включения в исследование, получали иммуносупрессивную терапию по схеме такролимус пролонгированного действия с целевой концентрацией 7-8 нг/мл + микофеноловая кислота + стероиды. В дальнейшем проводилось выделение иммунологических рисков у реципиентов.

В соответствии с национальными клиническими рекомендациями «Трансплантация почки, наличие трансплантированной почки, отмирание и отторжение трансплантата почки» (2020 г.) выделяют три уровня иммунологических рисков:

К факторам **высокого иммунологического риска** относятся:

1. Молодой возраст реципиента (до 35 лет).
2. Трансплантация почки в анамнезе.
3. Уровень PRA >20%.
4. Положительный DSA.
5. АВ0 несовместимая трансплантация.
6. Время холодовой ишемии трансплантата более 24 часов.

К факторам **среднего иммунологического риска** относятся:

1. Возраст реципиента более 35 лет.
2. Уровень PRA <20%.
3. Первичная трансплантация.

К факторам **низкого иммунологического риска** относятся:

1. Возраст реципиента более 35 лет.
2. Отсутствие PRA.
3. Первичная трансплантация.

После выделения факторов иммунологического риска реципиенты, включенные в исследование, были разделены на две группы. В группу 1 вошло 86 реципиентов с высоким иммунологическим риском, в группу 2 – 34 реципиента с низкими и средними иммунологическими рисками. Реципиенты группы 1 в дальнейшем продолжили получать ИСТ по стандартной схеме (такролимус пролонгированного действия с целевой концентрацией 7-8 нг/мл + микофеноловая кислота + стероиды), в то время как реципиенты 2 группы были переведены на предложенную нами схему ИСТ со снижением до 5-6 нг/мл целевых концентраций такролимуса.

На **втором этапе** проводилось исследование реципиентов низкого риска, которым была выполнена трансплантация почки в период с 2018 по 2022 гг. После оценки критериев включения/не включения в исследование было отобрано 55 реципиентов с низкими и средними иммунологическими рисками сформировали группу 3. Указанные реципиенты получали ИСТ предложенную нами схему ИСТ со сниженными до 5-6 нг/мл концентрациями такролимуса de novo.

Таким образом, в исследование включено 175 реципиентов, которые были разделены на три группы. 1 группа 86 реципиентов с высокими иммунологическими рисками, получающих ИСТ по стандартной схеме, 2 группа - 34 реципиента с низкими иммунологическими рисками, получающих ИСТ по стандартной схеме с последующим переводом на схему со сниженными концентрациями такролимуса и 3 группа - 55 реципиентов с низкими рисками, получающих ИСТ по модифицированной схеме de novo.

У пациентов, включенных в исследования, изучалась динамика клинико-лабораторных показателей (дозировки и концентрация такролимуса, уровень креатинина и СКФ, отношение концентрация/доза такролимуса), морфология трансплантата, выживаемость реципиентов и трансплантатов, проводилась оценка качества жизни и фармакоэкономического эффекта от проводимого лечения.

Нами выдвинута гипотеза о том, что схема иммуносупрессивной терапии с уменьшением целевых концентраций такролимуса у пациентов после трансплантации почки существенно не

влияет на частоту развития отторжения, но в значительной степени снижает нефротоксичность, что увеличивает выживаемость трансплантата. Также улучшаются показатели качества жизни за счет снижения частоты дозозависимых побочных эффектов.

В последнее время появляется все больше научных публикаций о безопасности применения у реципиентов почки ИСТ со значительным снижением целевых концентраций такролимуса [Шабунин, А.В., 2023; Pilch N.A., 2021]. Поэтому, базируясь на данных литературы и собственном опыте нами была предложена следующая схема иммуносупрессивной терапии:

- стартовая дозировка такролимуса через сутки после операции составляла 0,2 мг/кг, целевая концентрация находилась в пределах 9-11 нг/мл
- начиная с 3-го месяца после АТПП, проводилось выделение факторов иммунологических рисков
- после выделения факторов риска пациентам высокого риска назначалась поддерживающая ИСТ по схеме такролимус + микофеноловая кислота + глюкокортикоиды с целевой концентрацией такролимуса 7-8 нг/мл, а пациентам среднего и низкого риска – с целевой концентрацией 5-6 нг/мл
- проводилось постепенное снижение дозировок такролимуса с достижением целевых концентраций к 6-му месяцу после АТПП
- определение концентрации такролимуса проводилось по следующему алгоритму: 3-й – 4-й месяц после АТПП 1 раз в неделю, в 4-й - 6-й месяц - 1 раз в 2 недели, далее - 1 раз в месяц. При отсутствии жалоб и стабильности концентрации, возможно было определение концентрации такролимуса 1 раз в 2-3 месяца.

В соответствии с дизайном исследования пациенты были разделены на три группы. В первую группу было включено 86 реципиентов с высоким иммунологическим риском. Особенностью этой группы являлось то, что все реципиенты получали иммуносупрессивную терапию по схеме такролимус пролонгированного действия + микофеноловая кислота + стероиды с целевой концентрацией такролимуса 7-8 нг/мл.

Во вторую группу включено 34 реципиента с низкими/средними иммунологическими рисками, которые получали иммуносупрессивную терапию по стандартной схеме (такролимус пролонгированного действия + микофеноловая кислота + стероиды с целевой концентрацией такролимуса 7-8 нг/мл.) с последующим переводом на схему с минимизированными до 5-6 нг/мл концентрациями такролимуса.

В третью группу включено 55 реципиентов с низким/средним иммунологическим риском. Эти реципиенты получали ИСТ по предложенной нами схеме со сниженными до 5-6 нг/мл целевыми концентрациями такролимуса de novo.

Все группы были сопоставимы по полу, сроку и виду ЗПТ. Однако по возрасту реципиенты групп сравнения достоверно различались. Это связано с тем, что молодой возраст является одним из факторов высокого иммунологического риска (Таблица 1).

Таблица 1 - Характеристика реципиентов групп сравнения.

Показатель	Группа 1 (n=86)	Группа 2 (n=34)	Группа 3 (n=55)	p-value
Пол				
Женщины	44 (51%)	14 (41%)	18 (33%)	p=0,09
Мужчины	42 (49%)	20 (59%)	37 (67%)	
Возраст				
Возраст	37,5 (10,1)	50,2 (12,4)	43,7 (9,5)	p<0,001

Продолжение таблицы 1

Показатель	Группа 1 (n=86)	Группа 2 (n=34)	Группа 3 (n=55)	p-value
Возраст на момент АТП	32,3 (10,0)	42,4 (12,3)	41,6 (9,3)	p<0,001
Вид ЗПТ				
без ЗПТ	8 (9%)	4 (12%)	3 (5%)	p=0,62
ГД	49 (57%)	18 (53%)	39 (71%)	
ПАПД	29 (34%)	12 (35%)	13 (24%)	
Срок ЗПТ	21,5 (11,0;51,8)	38,0 (9,2;58,5)	24,5 (14,0;48,0)	p=0,49

Все группы реципиентов были сопоставимы по основному диагнозу, приведшему к ТХБП (таблица 2, рисунки 3,4,5). Во всех группах преобладающим диагнозом был морфологически верифицированный гломерулонефрит, который встречался у 61 (71%) реципиента первой группы, у 27 (79%) реципиентов второй группы и у 41 (75%) пациента третьей группы.

Всем пациентам проводилось стандартное клиническое обследование, включавшее клинический осмотр, лабораторные данные с оценкой изменений общих и биохимических показателей крови, коагулограмму, общий анализ мочи, а также ультразвуковое исследование трансплантированной почки. Обязательным также являлось измерение концентрации базисного иммуносупрессивного препарата (такролимуса).

Функция трансплантата почки оценивалась по уровню креатинина сыворотки крови и СКФ (по формуле CKD-EPI). Формула CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formula) – это современный метод оценки функции почек их фильтрационной способности. Диагностическая точность данной формулы высокая. Исследования показывают, что формула CKD-EPI дает более точную оценку скорости клубочковой фильтрации и является более чувствительной даже к незначительному снижению почечной функции. Формула CKD-EPI рекомендуется в настоящее время к применению как наиболее пригодный в амбулаторной и клинической практике скрининговый метод оценки скорости клубочковой фильтрации.

Морфологические методы исследования

Показанием к биопсии трансплантата являлась дисфункция трансплантата или ее прогрессия, под которой подразумевалось повышение креатинина сыворотки крови (указать, на сколько по сравнению с исходным уровнем) изолированно, либо в сочетании с протеинурией. Также выполнялись протокольные биопсии на сроках год и три года после АТП.

Морфологическое исследование биоптата выполнялось в патологоанатомическом отделении Клиник ФГБОУ ВО СамГМУ (г. Самара), Научно-практическом центре нефрологии и патологии трансплантированной почки (ГКБ №52 г. Москва) и Национальном центре клинической морфологической диагностики (г. Санкт-Петербург)

Качество жизни пациентов оценивали согласно опроснику SF-36. Сравнивали качество жизни до и после АТП, а у реципиентов второй группы также изучали изменение качества жизни после минимизации ИСТ.

SF-36 «Health Status Survey» относится к не специфическим опросникам для оценки качества жизни (КЖ). Он широко распространен в США и странах Европы при проведении исследований качества жизни. Перевод на русский язык и апробация методики была проведена «Институтом клинико-фармакологических исследований» (Санкт-Петербург). Опросник SF-36 был нормирован для общей популяции США и репрезентативных выборок в Австралии, Франции, Италии. В США и странах Европы были проведены исследования отдельных популяций и получены результаты по

нормам для здорового населения и для групп больных с различными хроническими заболеваниями (с выделением групп по полу и возрасту).

36 пунктов опросника сгруппированы в восемь шкал: физическое функционирование, ролевая деятельность, телесная боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье. Показатели каждой шкалы варьируют между 0 и 100, где 100 представляет полное здоровье. Все шкалы формируют два показателя: душевное и физическое благополучие. Результаты представляются в виде оценок в баллах по 8 шкалам, составленных таким образом, что более высокая оценка указывает на более высокий уровень КЖ.

Для оценки фармакоэкономической эффективности был произведен анализ финансовых затрат на амбулаторное ведение реципиентов после АТПП. Оценивались затраты на лекарственное обеспечение, клиничко-лабораторные и инструментальные исследования, госпитализации.

В работе были применены следующие методы фармакоэкономического анализа: **анализ «стоимости болезни»**, **анализ "минимизации затрат"**, **анализ "затраты-эффективность"**.

Анализ «стоимости болезни» - расчет затрат, связанных с тем или иным заболеванием без соотнесения с результатами лечения. Хотя анализ стоимости болезни и не относится в чистом виде к фармакоэкономическим методам, этот метод позволяет более эффективно планировать расходные мероприятия на ту или иную нозологию.

Анализ «минимизации затрат» - определение предпочтения по стоимости различных схем лечения. Рекомендуются применять анализ минимизации затрат для сравнительного исследования разных условий применения одного лекарственного средства или одной медицинской технологии. При проведении таких исследований учитывают все виды медицинского обслуживания, которые относят к каждому методу лечения, и определяют затраты на них. Результаты выражаются в денежном эквиваленте, рассчитанному на 1 пациента при разной их численности в группах, и предпочтение отдается лечению с наименьшей стоимостью.

Анализ «затраты-эффективность». Этот метод является одним из самых популярных и наиболее часто используемым. Суть его состоит в определении соотношения расходов и полученной эффективности в сравниваемых методах терапии. Используемый для этого коэффициент затраты/эффективность представляет собой отношение стоимости лечения к достижению показателя эффективности, за который может быть принят, например, процент вылеченных пациентов, годы сохраненной жизни или предотвращенные случаи смерти. И чем меньше оказывается это соотношение, тем менее значимые затраты производятся на единицу эффективности, а значит применение рассматриваемого метода лечения более экономично.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В раннем послеоперационном периоде схема ИСТ в группах сравнения значительно не отличалась. Согласно клиническим рекомендациям первый прием такролимуса у всех пациентов был через сутки после операции. Стартовая доза такролимуса составляла 0,2 мг/кг/сут. Целевая концентрация такролимуса в раннем послеоперационном периоде была 9-11 нг/мл. Однако у реципиентов со стандартной схемой ИСТ мы старались поддерживать более высокую концентрацию такролимуса (не менее 10 нг/мл), в то время как у реципиентов, получавших модифицированную ИСТ изначально поддерживалась более низкая концентрация. Снижение концентрации до целевых значений начиналось через 3 месяца после АТПП.

На начало исследования концентрация Тас была достоверно ниже ($p < 0,001$) у пациентов 3 группы и составила 9,10 (8,60; 10,10) нг/мл против 10,30 (10,10; 10,60) нг/мл у пациентов 2 группы. В конце наблюдения показатель снижается относительно исходных значений в обеих группах, но интенсивность снижения была достоверно выше в группе 3. К концу исследования концентрация Тас у реципиентов группы 2 составила 7,85 (7,32; 8,60) нг/мл и была достоверно выше ($p < 0,001$), чем в группе реципиентов третьей группы - 5,70 (5,40; 6,00) нг/мл, что соответствует целевым значениям.

Средняя доза Тас в начале исследования достоверно не различалась. Так, у реципиентов второй группы она составила 13,50 (12,50; 14,50) мг/сут, в группе 3 - 13,00 (11,50; 14,00) мг/сут. К

к концу периода наблюдения во второй группе доза Тас статистически значимо не изменилась ($p=0,13$) и составила 13,00 (12,00; 14,38) мг/сут, а в третьей группе снижение дозы Тас было статистически значимым ($p < 0,001$) и к концу наблюдения составила 6,00 (5,50; 7,00) мг/сут. В итоге, в конце наблюдения доза Тас была статистически значимо ниже в группе 3 ($p < 0,001$).

Соотношение концентрация/доза (C/D) прогностический признак развития нефротоксичности такролимуса. С помощью этого отношения рассчитывают риск развития нефротоксичности и чем выше этот показатель, тем ниже риск. Исходно между группами отношение C/D не различалась ($p=0,94$) и составило 0,76 (0,70; 0,81) в группе 2 и 0,73 (0,62; 0,87) – в группе 3 (рисунок 2). В конце наблюдения относительно исходных значений отмечалась статистически значимая разнонаправленная динамика данного показателя ($p < 0,001$). Если в группе 2 наблюдалось снижение соотношения C/D до 0,60 (0,56; 0,66), то в группе 3, напротив, данный показатель вырос до 0,89 (0,76; 1,02). В итоге, в конце наблюдения соотношение концентрация/доза стало статистически значимо выше в группе 3 ($p < 0,001$).

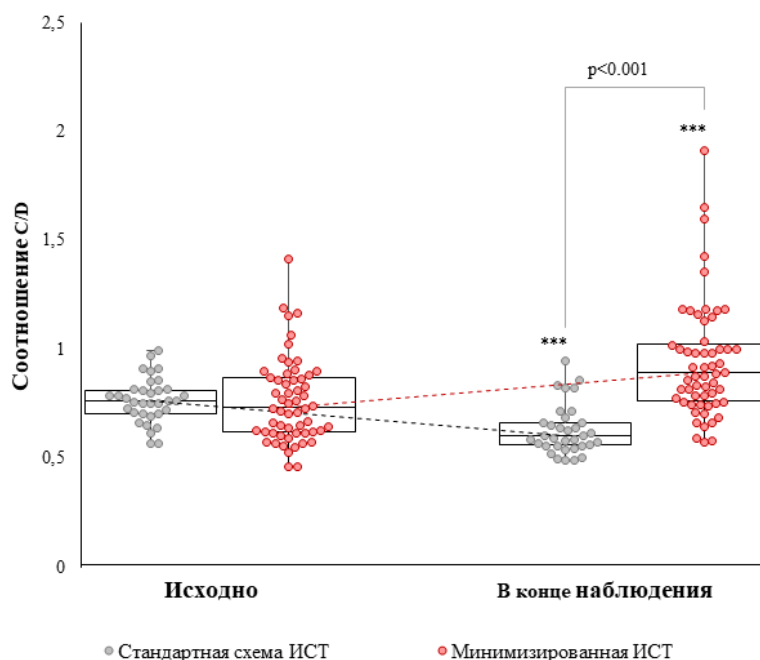


Рисунок 2 – Динамика соотношения концентрация/доза Тас в группах исследования пациентов с низким риском

Исходно концентрация креатинина между группами исследования статистически значимо не различалась ($p=0,12$) и составила 103,00 (96,25; 106,75) мкмоль/л у реципиентов второй группы и 105,00 (98,00; 117,00) мкмоль/л – в группе 3. В конце наблюдения относительно исходных значений отмечалась статистически значимая разнонаправленная динамика данного показателя ($p < 0,001$). Если в группе 2 наблюдался рост данного показателя до 119,00 (110,00; 132,00) мкмоль/л, то в группе 3 данный показатель остался сопоставимым с исходным уровнем 101,00 (96,00; 105,00) мкмоль/л ($p=0,07$) – рисунок 12, 13. В итоге, в конце наблюдения концентрация креатинина стала статистически значимо ниже в группе 3.

Показатель СКФ исходно был выше в группе 2 ИСТ ($p=0,003$) и составил 58,50 (51,00; 64,00) мл/мин/1,73 кв.м. В группе 3 СКФ на начало периода наблюдения был ниже и составил 47,00 (42,20; 55,70) мл/мин/1,73 кв.м. К концу наблюдения СКФ у реципиентов группы 2 стал достоверно ниже и составил 46,00 (41,67; 50,53) мл/мин/1,73 кв.м, а в группе 3 - достоверно увеличился ($p < 0,001$) - 55,00 (51,20; 60,00) мл/мин/1,73 кв.м. и был достоверно выше чем у реципиентов второй группы ($p < 0,001$) (рисунок 3).

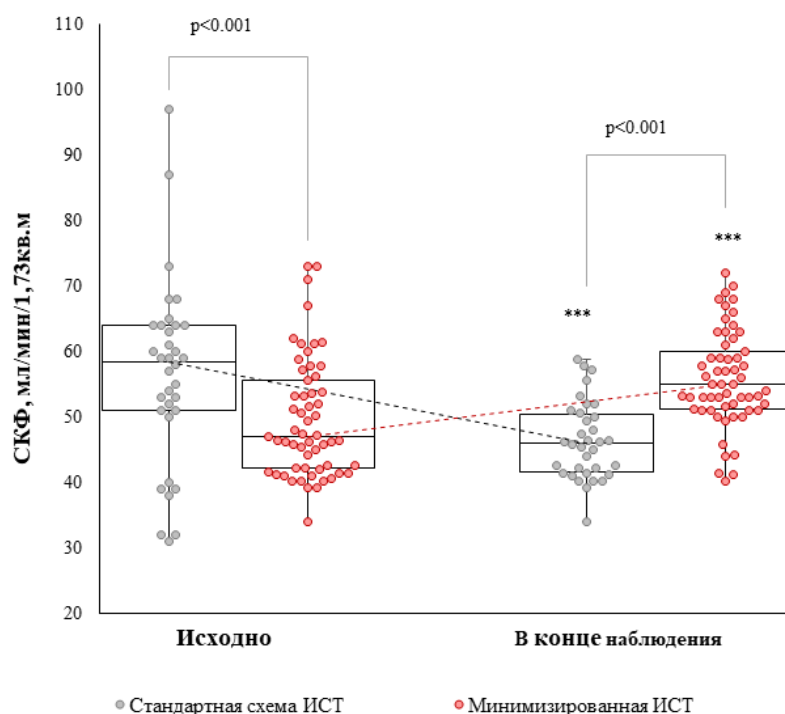


Рисунок 3 – Динамика уровня СКФ в группах исследования пациентов с низким риском.

Нами установлено, что у реципиентов, получавших минимизированную ИСТ, отмечалось снижение частоты наиболее часто возникающих дозозависимых побочных эффектов такролимуса – таблица 2.

Как видно из таблицы у пациентов, принимавших такролимус в уменьшенных дозах, не отмечалось таких побочных эффектов как астения, кожный зуд и одышка, хотя у реципиентов второй группы указанные побочные эффекты такролимуса встречались в 8%, 18% и 24% соответственно. У реципиентов, принимающих минимизированную ИСТ отмечалось достоверное снижение частоты развития диареи более чем в три раза по сравнению с группой реципиентов, принимавших стандартную дозу ИСТ. Достоверно снизилась частота миалгии (с 18% до 2%) и шума в ушах (с 9% до 2%). Однако, несмотря на общее снижение частоты побочных эффектов, частота возникновения тошноты и развития такролимус-ассоциированного сахарного диабета в группах сравнения достоверно не различалось.

Таблица 2 – Частота побочных эффектов такролимуса у реципиентов исследуемых групп

Побочный эффект	Группа 2 (n=34)	Группа 3 (n=55)	p-value
Диарея	21% (7/34)	4% (2/55)	p=0,01
Тошнота	18% (6/34)	9% (5/55)	p=0,234
Миалгии и артралгии	15% (5/34)	2% (1/55)	p=0,019
Шум (звон) в ушах	24% (8/34)	2% (1/55)	p<0,001
Астения	9% (3/34)	0 (0/55)	p=0,026
Кожный зуд	12% (4/34)	0 (0/55)	p=0,01
Сахарный диабет	12% (4/34)	11% (6/55)	p=0,801
Одышка/кашель	24% (8/34)	0 (0/55)	p<0,001

Еще одним из маркеров развития патологии трансплантата в целом и нефротоксичности в частности, наравне с повышением уровня креатинина и снижением СКФ, можно рассматривать протеинурию.

На начало исследования, т.е. на момент первого обращения реципиентов, во второй группе выявлена у двух пациентов (6% наблюдений), в третьей группе частота протеинурии достоверно не отличалась ($p=0,8$) и выявлена у четырех пациентов (7% наблюдений). По нашему мнению, протеинурия на этих сроках связана с патологией нативных почек и не указывает на патологию трансплантата. Через год после АТПП частота протеинурии в группах сравнения также достоверно не различалась ($p=0,791$). Так во второй группе протеинурия выявлена у 5 реципиентов (15% наблюдений), в третьей – у 7 реципиентов (13% наблюдений). Прирост частоты протеинурии и во второй, и в третьей группах был не значимым (таблица 3). Стоит отметить, что во всех наблюдениях на начало исследования и через год после АТПП протеинурия не превышала 0,5 г/л.

Таблица 3 – Частота протеинурии в разные сроки наблюдения во второй и третьей группах

Параметр	Срок	Группа 2 (n=34)	Группа 3 (n=55)	p-value
Протеинурия	Начало исследования	6% (2/34)	7% (4/55)	$p=0,8$
	1 год	15% (5/34)	13% (7/55)	$p=0,791$
	3 года	53% (18/34)	20% (11/55)	$p=0,002$
	p-value	$p<0,001$ $p_{0-1}=0,232$ $p_{1-2}<0,001$ $p_{0-2}<0,001$	$p=0,421$ $p_{0-1}=0,341$ $p_{1-2}=0,303$ $p_{0-2}=0,052$	

p_{0-1} – на начало исследования относительно 1 года после АТПП

p_{0-2} – на начало исследования относительно 3 года после АТПП

p_{1-2} – 1 год после АТПП относительно 3 года после АТПП

Через три года после АТПП протеинурия в третьей группе выявлена у 11 реципиентов (20% наблюдений) и достоверно не отличалась от показателей на начало периода наблюдения и первого года после АТПП ($p=0,052$ и $p=0,303$ соответственно). Во второй группе отмечалось достоверное увеличение частоты протеинурии до 53% (18 наблюдений) ($p<0,001$). И если у реципиентов третьей группы за все время наблюдения уровень протеинурии не превышал 0,5 г/л, то у реципиентов второй группы через 3 года после АТПП в половине случаев (10 наблюдений) уровень протеинурии превышал 1 г/л.

По результатам нефробиопсий нами изучена частота развития нефротоксичности и отторжения в группах сравнения - таблица 4.

Таблица 4 – Частота нефротоксичности и отторжения по данным нефробиопсий в разные сроки наблюдения во второй и третьей группах

Параметр	Срок	Группа 2 (n=34)	Группа 3 (n=55)	p-value
Нефротоксичность	1 год	9% (2/34)	7% (4/55)	$p=0,585$
	3 года	42% (14/34)	18% (10/55)	$p=0,018$
	p-value	$p<0,001$	$p=0,87$	
Отторжение	1 год	3% (1/34)	6% (3/55)	$p=0,579$
	3 года	11% (4/34)	13% (7/55)	$p=0,894$
	p-value	$p=0,164$	$p=0,185$	

При анализе гистологических исследований почечных трансплантатов через год после АТПП не выявлено достоверных различий в частоте развития нефротоксичности ($p=0,585$). Так во второй группе нефротоксичность по данным нефробиопсии выявлена в 9% биоптатов, в третьей – в 7%. Однако через три года после АТПП во второй группе частота нефротоксичности была достоверно выше и диагностирована в 42% наблюдений ($p<0,001$). В третьей группе через три года после АТПП частота нефротоксичности достоверно не отличалась от ранних результатов и составила 18% ($p=0,87$). В тоже время через три года после АТПП нефротоксичность в третьей группе встречалась достоверно реже чем во второй группе на тех же сроках наблюдения.

Особенно стоит отметить связь протеинурии с результатами нефробиопсий. Через год после АТПП лишь в одном наблюдении в третьей группе выявлены морфологические признаки нефротоксичности у пациента с протеинурией. Во второй группе не отмечалось морфологических признаков нефротоксичности у реципиентов с протеинурией. Через три года после АТПП во второй группе из 14 подтвержденных морфологически случаев нефротоксичности в десяти наблюдениях (72% наблюдений) у реципиентов выявлялась протеинурия, при этом в 8 случаях (57% наблюдений) протеинурия составила более 1 г/л. Таким образом протеинурию можно рассматривать как маркер нефротоксичности и при ее наличии планировать выполнение нефробиопсии у реципиентов.

По данным анализа нефробиопсий нами не выявлено достоверного повышения частоты отторжения при различных схемах ИСТ. Через год после АТПП признаки отторжения при нефробиопсиях у реципиентов второй группы выявлены в 9% биоптатов. В третьей группе частота отторжения достоверно не отличалась ($p=0,579$) и не превышала 7%. Через три года после АТПП не выявлено достоверного повышения частоты отторжения ни во второй ни в третьей группах по сравнению с первым годом. Также не выявлено достоверного изменения частоты отторжения в третьей группе по сравнению со второй.

Таким образом, проанализировав основные показатели, характеризующие функцию трансплантатов у реципиентов, было установлено, что в группе 3 снижение целевых концентраций такролимуса (на 25% по сравнению с группой 2) не привело к увеличению частоты развития отторжения. Так, в третьей группе, эта величина через три года после АТПП составила 13%, а во второй - 11% ($p=0,894$). Также при изучении результатов пункционных биопсий, выполненных через три года после трансплантации почки, было выявлено что у реципиентов, принимающих такролимус со сниженной целевой концентрацией в 2 раза реже выявлялись морфологические признаки нефротоксичности такролимуса. Так, в третьей группе эта величина составила 18%, а во второй - 42% ($p=0,018$). Также снижение целевых концентраций и, соответственно, режимов дозирования такролимуса, привело к снижению частоты развития дозозависимых побочных эффектов. Так у пациентов третьей группы не выявлено таких побочных эффектов как астения и кожный зуд, достоверно реже были жалобы на диарею, миалгии, шум в ушах. Однако тошнота и такролимус-ассоциированный сахарный диабет в третьей и второй группах встречались одинаково часто.

Кроме того, в третьей группе уровень креатинина через 3 года после АТПП был на 15% ниже, чем в группе: (101,0 (96,0; 105,0) мкмоль/л и 119,0 (110,0; 132,0) мкмоль/л, соответственно ($p<0,001$), что по нашему мнению обусловлено более выраженным нефротоксическим действием высоких доз такролимуса у реципиентов группы 2, что подтверждается результатами нефробиопсий и значительной разницей отношения концентрация/доза в группах сравнения: (0,60 (0,56; 0,66) и 0,89 (0,76; 1,02) соответственно).

Также было отмечено достоверное различие и в скорости клубочковой фильтрации - в третьей группе она была выше на 16% (55,0 (51,2; 60,0) мл/мин/1,73 м² против 46,0 (41,67; 50,53) мл/мин/1,73 м²; $p<0,001$). В ходе исследования было выявлено, что минимизация дозировок такролимуса в группе реципиентов низкого/среднего риска, приводит к улучшению отдаленных результатов трансплантации.

Нами проведено изучение результатов лечения реципиентов после минимизации ИСТ. Средний срок конверсии ИСТ составил три года после АТПП, период наблюдения составил пять лет. Уровень креатинина повышался на протяжении всего периода в каждой группе ($p<0,001$), его

динамика статистически значимо не зависит от группы исследования ($p=0,08$), между группами статистически значимых различий не было выявлено ($p=0,83$) (рисунок 4).

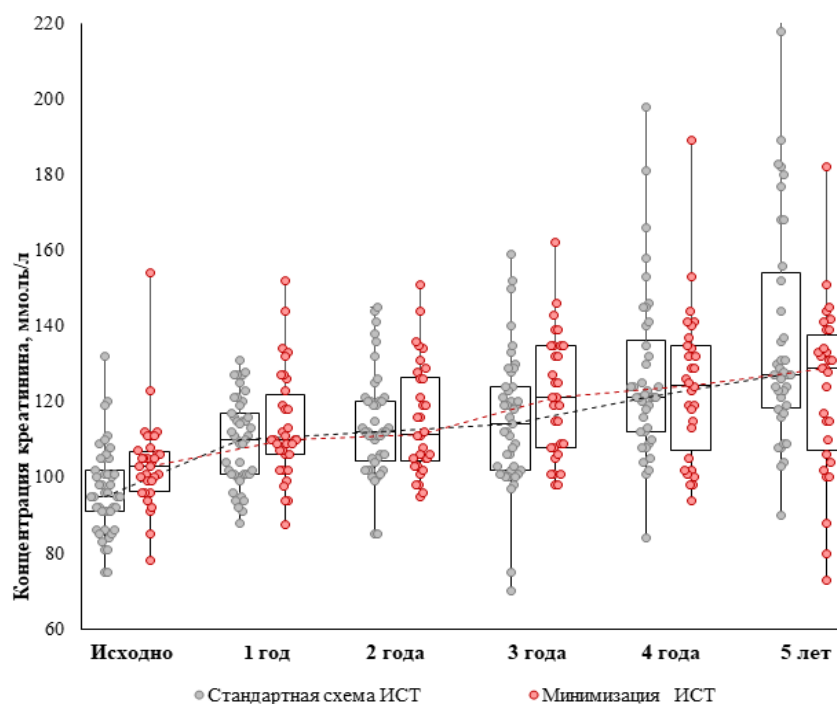


Рисунок 4 – Концентрация креатинина в динамике в группах 1 и 2

Стоит отметить, что у реципиентов второй группы после изменения схемы ИСТ отмечалось продолжение роста креатинина, уровень которого к пятому году достиг 129,0 (107,0; 137,8) мкмоль/л.

Нами установлено, что у реципиентов, после минимизации ИСТ отмечалось снижение частоты наиболее часто возникающих дозозависимых побочных эффектов такролимуса – таблица 5.

Таблица 5 – Частота побочных эффектов такролимуса в группах исследования пациентов низкого/среднего риска

Побочный эффект	Группа 1 (n=86)	Группа 2 до минимизации ИСТ (n=34)	Группа 2 после минимизации ИСТ (n=34)	p-value
Диарея	19 (22%)	7 (21%)	1 (3%)	$p_{0-1}=0,856$ $p_{1-2}=0,023$
Тошнота	13 (15%)	6 (18%)	5 (16%)	$p_{0-1}=0,732$ $p_{1-2}=0,741$
Миалгии и артралгии	15 (17%)	5 (15%)	1 (3%)	$p_{0-1}=0,717$ $p_{1-2}=0,872$
Шум (звон) в ушах	19 (22%)	8 (24%)	0 (0%)	$p_{0-1}=0,865$ $p_{1-2}<0,001$
Астения	10 (11%)	3 (9%)	1 (3%)	$p_{0-1}=0,656$ $p_{1-2}=0,302$

Продолжение таблицы 5

Побочный эффект	Группа 1 (n=86)	Группа 2 до минимизации ИСТ (n=34)	Группа 2 после минимизации ИСТ (n=34)	p-value
Кожный зуд	9 (10%)	4 (12%)	0 (0%)	$p_{0-1}=0,836$ $p_{1-2}<0,001$
Сахарный диабет	13 (15%)	4 (12%)	3 (10%)	$p_{0-1}=0,635$ $p_{1-2}=0,689$
Одышка/кашель	16 (18%)	8 (24%)	0 (0%)	$p_{0-1}=0,543$ $p_{1-2}<0,001$

p_{0-1} – группа 1 относительно группа 2 до минимизации ИСТ

p_{1-2} – группа 2 до минимизации ИСТ относительно группа 2 после минимизации ИСТ

Как видно из таблицы у реципиентов первой группы и у реципиентов второй группы, до минимизации ИСТ, частота дозозависимых побочных эффектов не отличалась. Самыми частыми побочными эффектами в первой группе были диарея и миалгии которые выявлены у 19 (22%) реципиентов. Во второй группе самыми частыми побочными эффектами были шум в ушах и одышка – 8 (24%) наблюдений.

После минимизации ИСТ во второй группе реципиентов достоверно уменьшилась частота таких побочных эффектов как диарея, шум в ушах, кожный зуд и одышка. Однако, несмотря на общее снижение частоты побочных эффектов, частота возникновения тошноты, миалгий, астении и развития такролимус ассоциированного сахарного диабета достоверно не снизилась.

Таким образом наше исследование показало, что уровень иммунологического риска не влияет на результаты лечения реципиентов почечного трансплантата при применении стандартной схемы ИСТ. Так у реципиентов и первой и второй групп уровень креатинина достоверно не отличался в разные периоды наблюдения. В первой группе реципиентов за пять лет наблюдения средний уровень креатинина увеличился на 25%, во второй группе на 10%. Стоит отметить, что после минимизации ИСТ уровень креатинина у реципиентов не только не снизился, но и продолжал расти, однако прирост был не таким стремительным как при применении стандартных дозировок. По нашему мнению, это связано с эффектом нефротоксичности. За время приема стандартной ИСТ трансплантат получил нефротоксическое повреждение, а повреждения эти необратимы. Таким образом минимизация дозировок такролимуса в отдаленные сроки после приема стандартных доз не может привести к значительному улучшению функции трансплантата. Однако снижение дозировок такролимуса приводит к достоверному уменьшению числа и частоты дозозависимых побочных эффектов, что в свою очередь положительно сказывается на уровне качества жизни пациентов.

Нами проведено изучение выживаемости трансплантатов в группах сравнения. Так трёхлетняя выживаемость трансплантата у реципиентов первой группы составила 88[95% ДИ: 82-95] %, во второй группе - 91[95% ДИ: 82-100] % и 93[95% ДИ: 86-99] % - в третьей группе. Различия между группами были статистически не значимыми ($p=0,70$ – общий тест, $p=0,65$ – между группой 1 и группой 2, $p=0,43$ – между группой 1 и группой 3, $p=0,83$ – между группой 2 и группой 3). Кривые выживаемости трансплантата (конечная точка: потеря трансплантата или смерть пациента) приведены на рисунке 5.

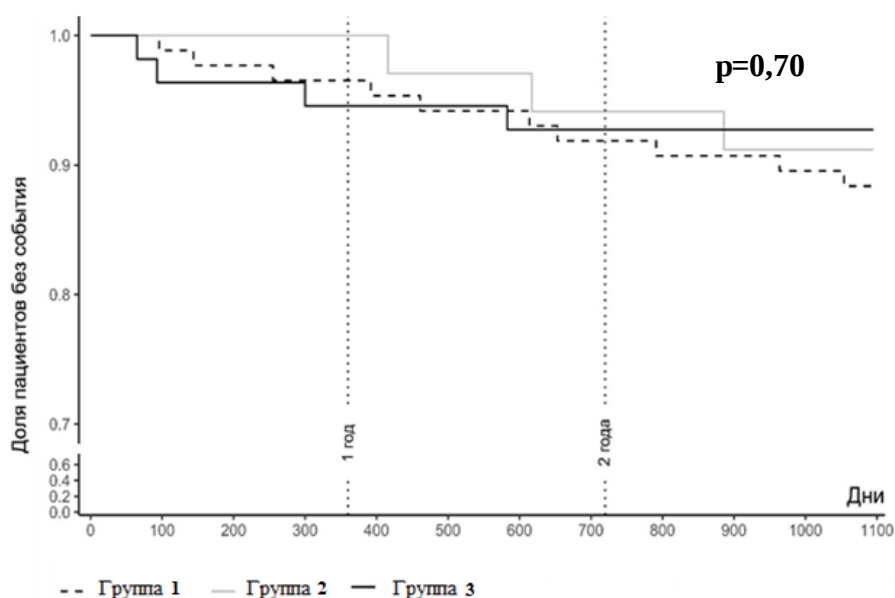


Рисунок 5 – Кривые выживаемости трансплантата в группах исследования

Наше исследование не показало увеличение смертности реципиентов после применения схемы ИСТ с минимизацией целевых концентраций такролимуса (рисунок 6).

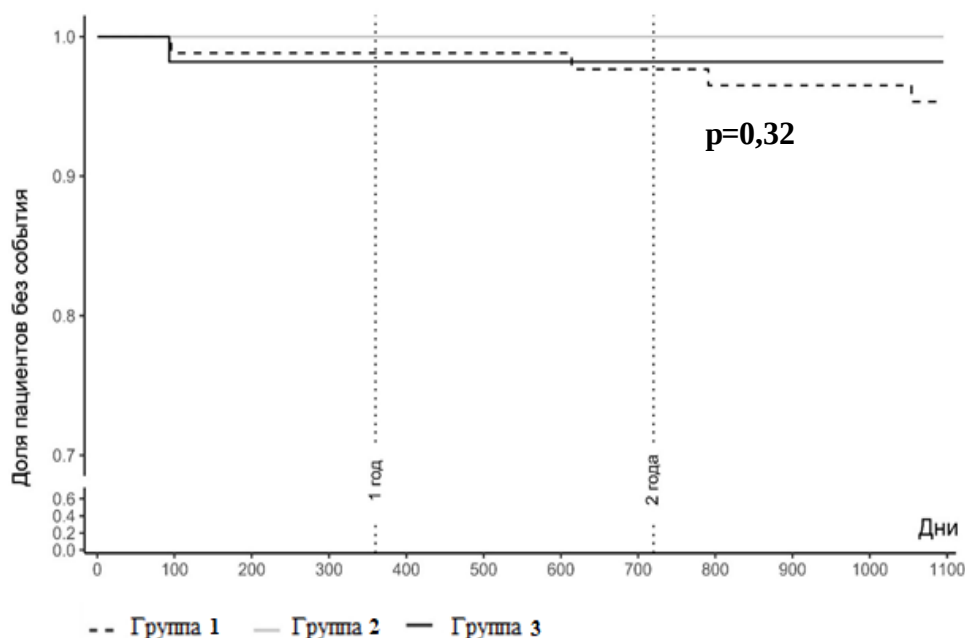


Рисунок 6 – Кривые выживаемости пациента в группах исследования (срок наблюдения 3 года)

Как видно из представленного рисунка трёхлетняя выживаемость пациентов составила 95[95%ДИ: 91-99] % в группе 1, 100% - в группе 2 и 98[95%ДИ: 94-100] % - в группе 3. Между группами исследования не было выявлено статистически значимых различий ($p=0,32$ – общий критерий, $p=0,20$ – сравнение группы 1 и группы 2, $p=0,38$ – сравнение реципиентов группы 1 и пациентов группы 3, $p=0,48$ – сравнение группы 2 и группы 3).

Показатели РН total (Физический компонент здоровья), МН total (психологический компонент здоровья) имели схожую динамику: до АТПП были сопоставимы в группах исследования (рисунок 7,8).

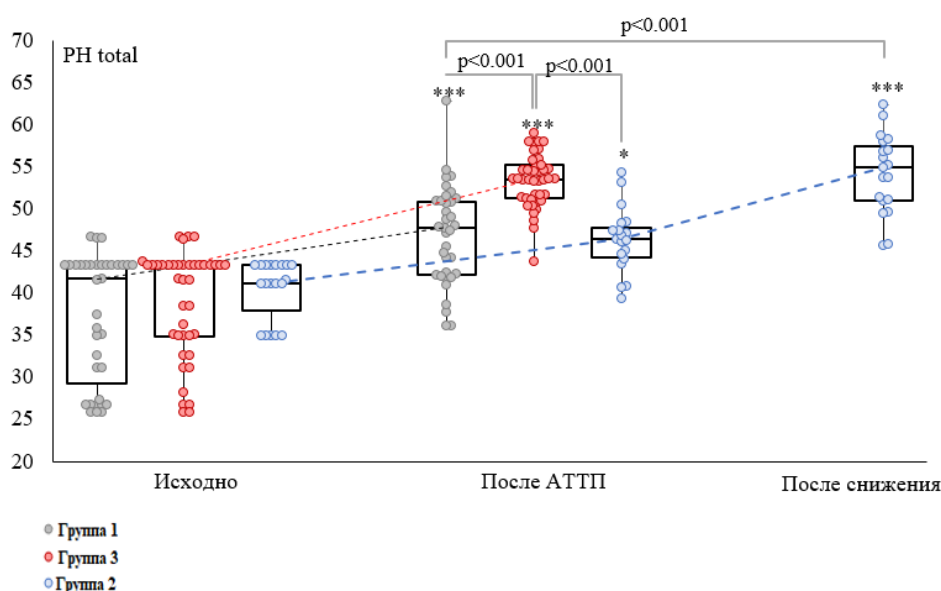


Рисунок 7 – Динамика показателя PH total (Физический компонент здоровья) в группах исследования

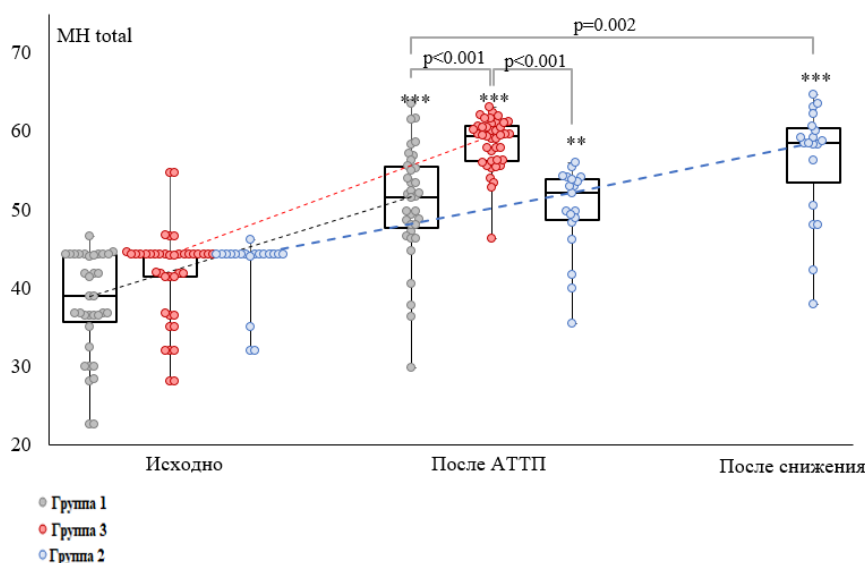


Рисунок 8 – Динамика показателя MH total (психологический компонент здоровья) в группах исследования

Так показатель PH total составил 41,7 (29,2; 43,3) в первой группе, 41,1 (38,0; 43,3) – во второй и 43,3 (34,9; 43,3) – в третьей. Показатель MH total составил 39,0 (35,8; 44,3), 44,3 (44,3; 44,3) и 44,3 (41,5; 44,3) соответственно – рисунок 6, 7. После АТПП относительно исходных значений наблюдался статистически значимый прирост во всех группах, но в группе 3 данные показатели были выше, чем в группе 1 ИСТ и в группе 2. Так в первой группе после АТПП показатель PH total составил 47,8 (42,2; 50,9), MH total – 51,7 (47,7; 55,5). Во второй группе 46,4 (44,3; 47,8) и 44,3 (44,3; 44,3) и в третьей группе 53,5 (51,3; 55,2) и 59,5 (56,3; 60,7) соответственно. В группе 2, данные показатели после минимизации ИСТ стали выше, чем значения после АТПП в этой же группе и выше, чем в группе 1 после АТПП, по сравнению с группой 3 значения были сопоставимы, статистически значимых различий выявлено не было.

Нами было проведено сравнение экономических затрат на лечение пациентов после трансплантации почек. При расчете финансовых затрат на лечение пациентов в группах сравнения учитывали среднюю стоимость лекарственных препаратов, стоимость клиничко-лабораторных и инструментальных исследований, стоимость стационарного лечения в отделении нефрологии

В группе пациентов, принимающих ИСТ по стандартной схеме средние затраты на адваграф составили 301858,5 рублей на одного пациента в год. В основной группе по причине минимизации дозировок средние затраты на адваграф были достоверно ниже и составили 207442,3 рубля на одного пациента в год. Также в этой группе были достоверно ниже затраты на майфортик и валганцикловир (51130,9 и 10318,2 руб./год) по сравнению с контрольной группой, где затраты на майфортик и валганцикловир составили 71704,8 и 14580 руб./год соответственно. Суммарные затраты на лекарственное обеспечение в контрольной группе составили 378 266,6 рублей на одного пациента в год в группе сравнения они были достоверно ниже и составили 260 846,7 рублей на одного пациента в год. Лекарственное обеспечение пациентов на ГД составляет 122 927,2 рублей на одного пациента в год.

Поскольку стоимость лечения пациента определяется не только назначаемыми лекарственными средствами, нами был проведен анализ финансовых затрат на амбулаторно-поликлиническое обслуживание пациентов после АТПП при различных схемах ИСТ в сравнении с нахождением пациента на диализной терапии (таблица 6).

Таблица 6 – Затраты на лечение реципиентов почечного трансплантата по сравнению с ГД при различных схемах ИСТ (в расчёте на 1 больного, руб. в год)

Статья расходов	Пациенты на ГД	Реципиенты на стандартной схеме ИСТ	Реципиенты на минимизированной ИСТ	p-value
Стоимость квоты на трансплантацию почки	-	1170000,4 руб.	1170000,4 руб.	
Затраты на программный гемодиализ	926 448,5 руб.	-	-	
Стоимость медикаментозной терапии	руб.	руб.	руб.	
Клинико-лабораторные Исследования	44304,1 руб.	36 744,8 руб.	32 052,4 руб.	
Инструментальные исследования	-	1800 руб.	2100 руб.	
Госпитализации	-	59171,52 руб.	40680,42 руб.	
ИТОГО	1 093 679,8 руб.	1645983,32 руб. (без учета стоимости квоты на АТПП 475982,92 руб.)	1505679,92 руб. (без учета стоимости квоты на АТПП 335679,52 руб.)	

Согласно протоколу, пациент должен посещать нефролога 1 раз в три месяца. При этом к каждому посещению пациент должен предоставить результаты клинико-лабораторных исследований. Посещение нефролога и клинико-лабораторные исследования пациенты получают по системе ОМС. В перечень лабораторных исследований пациентов, после АТПП входят: общий анализ крови (ОАК), общий анализ мочи (ОАМ) с микроскопией осадка, биохимический анализ крови (БХ), исследование гемостаза, определение концентрации такролимуса или циклоспорина, ПЦР-диагностика на ЦМВ, ВПГ, ЭБВ. Стоимость указанного перечня лабораторных исследований составляет 6240 рублей (здесь и далее стоимость указана согласно расценок Клиник СамГМУ на 01.12.2023г.).

При анализе истории амбулаторных посещений за период наблюдения установлено, что среднее количество посещений нефролога в первой группе составило 5,6 посещения в год, во второй группе — 4,8 посещения в год. Увеличение кратности посещений нефролога у пациентов второй группы связано с более частым развитием дозозависимых побочных эффектов приема такролимуса, что приводило к необходимости внеочередного приема у нефролога. Исходя из вышесказанного средние затраты на клинико-лабораторную диагностику в группах исследования составили: в группе 2 - 36 744,8 рублей на одного пациента в год; в группе 3 – 29952,4 рубля на одного пациента в год. Клинико-лабораторная диагностика пациентов на ГД обходится достоверно дороже и составляет 44304,1 руб. на одного пациента на диализной терапии в год.

Количество ультразвуковых исследований трансплантата в год в группах сравнения значительно не отличалось и составило 1,2 исследования во второй группе, 1,4 исследований — во третьей. Исходя из стоимости одного ультразвукового исследования (1500 рублей) установлено, что затраты на это исследование составили 1800 рублей на одного пациента в год в группе 2; 2100 рублей — в группе 3.

Количество госпитализаций во второй и третьей группах достоверно различалось. Так у пациентов второй группы среднее количество госпитализаций в год составило 1,6 в третьей — 1,1. Исходя из стоимости КСГ (36982,2 рублей) средние затраты на госпитализацию во второй группе составили 59171,52 рублей, в третьей группе — 40680,42 рублей.

Из приведенных расчетов видно, что затраты на амбулаторное ведение у пациентов, получающих минимизированные дозировки ИСТ ниже чем у пациентов, получающих стандартную ИСТ.

Экономическая выгода от использования схемы ИСТ с использованием минимальных доз такролимуса подтверждается проведенным анализом «минимизации затрат» (СМА). Коэффициент СМА, т.е. разница затрат сравниваемых вмешательств рассчитывается по формуле $СМА = DC1 - DC2$, где DC1 и DC2 затраты на лечение в первой и второй группах соответственно. **$СМА = 475982,92 - 335679,52 = 140303,4$ руб.** Таким образом ожидаемая выгода от применения схемы ИСТ с минимизацией дозы такролимуса пролонгированного действия составит 140303,4 рубля на одного реципиента в год.

Также для сравниваемых групп были рассчитаны коэффициент «затраты-эффективность» (CER). Коэффициент «затраты-эффективность» (CER) был рассчитан по формуле $CER = Cost / Ef$, где Cost – затраты на медицинскую технологию, руб.; Ef – показатель эффективности медицинской технологии. В нашем исследовании за показатель эффективности принят показатель трехлетней выживаемости трансплантатов.

Во второй группе коэффициент **CER составил $475982,92 / 91 = 4760$** . В третьей группе коэффициент **$CER = 335679,52 / 93 = 3609$** . Более низкий коэффициент CER третьей группе указывает на экономическую выгоду при использовании ИСТ с минимизацией дозы такролимуса.

ВЫВОДЫ

1. Снижение целевых концентраций такролимуса привело к достоверному ($p=0,018$) снижению нефротоксического поражения почечного трансплантата более чем в два раза с 42% у пациентов на стандартной схеме ИСТ до 18% у пациентов на ИСТ с минимизированными концентрациями такролимуса. Предложенная схема не привела к увеличению частоты отторжения почечного трансплантата ($p=0,894$). Так, в исследуемой группе, эта величина составила 13%, а в контрольной — 11%. Кроме того, в исследуемой группе уровень креатинина через 3 года после пересадки был на 15% ниже, чем в контрольной ((101,0 (96,0; 105,0) мкмоль/л и 119,0 (110,0; 132,0) мкмоль/л, соответственно; $p<0,001$). Отмечалось значимое снижение частоты дозозависимых побочных эффектов в исследуемой группе. Трехлетняя выживаемость трансплантатов и реципиентов при применении схемы ИСТ со снижением концентрации такролимуса составила 93% и 98%, соответственно, и достоверно не отличалась от выживаемости у реципиентов высокого и низкого рисов со стандартной схемой ИСТ (88%, 91%; $p=0,70$ и 95%, 100% соответственно; $p=0,32$).

2. Предлагаемая схема ИСТ привела к повышению уровня качества жизни реципиентов после АТП. Так показатель физического компонента здоровья составил 53,5 (51,3; 55,2) против 47,8 (42,2; 50,9) и 46,4 (44,3; 47,8) в группах стандартной ИСТ ($p < 0,001$). Показатель психического компонента здоровья составил 59,5 (56,3; 60,7), 51,7 (47,7; 55,5) и 44,3 (44,3; 44,3) в группах реципиентов, принимающих стандартную ИСТ соответственно ($p < 0,001$)
3. Трансплантация почки значительно уменьшает затраты на лечение пациентов по сравнению с диализом. Затраты на лечение гемодиализом составляют 1 093 679,8 руб./год на одного пациента. Затраты на пациентов при стандартной схеме ИСТ составляют 475982,92 руб./год на одного пациента и при применении схемы ИСТ со сниженными дозировками такролимуса - 335679,52 руб./год на одного пациента. Ожидаемая выгода от применения схемы ИСТ с минимизацией дозы такролимуса пролонгированного действия составит 140303,4 рубля на одного реципиента в год.
4. Разработанная программа комплексной оценки состояния здоровья пациента после трансплантации и содействия принятию решения на ее основе внедрена в работу Самарского центра трансплантации органов и тканей.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов низкого и среднего иммунологического риска с целью снижения нефротоксического поражения трансплантата целесообразно применять схему иммуносупрессивной терапии со сниженными до 5-6 нг/мл целевыми концентрациями такролимуса *de novo*.
2. Пациентам низкого риска, которые принимают ИСТ со стандартными целевыми концентрациями выполнить уменьшение дозировок такролимуса с целью снижения количества и частоты дозозависимых побочных эффектов.
3. Для стратификации факторов риска у реципиентов и помощь в принятии решения о выборе схемы ИСТ рекомендуется применять предложенную программу (свидетельство о регистрации программы для ЭВМ №2020616105, 09.06.2020)

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Совершенствование иммуносупрессивной терапии после трансплантации почки может проходить по пути разработки персонифицированных протоколов, направленных на создание наиболее оптимальных условий лечения реципиентов с учетом индивидуальных особенностей как реципиента, так и донорского органа. Немаловажным является изучение результатов лечения в отдаленном периоде (10 и более лет). Необходимо создание специализированной методики оценки качества жизни реципиентов почечного трансплантата.

СПИСОК НАУЧНЫХ ТРУДОВ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Качество жизни у реципиентов почечного трансплантата при различных схемах иммуносупрессивной терапии / **Парабина Е.В.**, Миронов А.А., Мякотных М.Н., Колсанов А.В. // Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования. - 2024. - №4. - С. 98-105.
2. Оценка результатов лечения реципиентов почки на амбулаторном этапе на фоне минимизации иммуносупрессивной терапии / **Е.В. Парабина**, О.В., Фатенков, М.Н. Мякотных, А.А. Миронов, А.Г. Додонов // Лечащий Врач. - 2023. - Т. 9, №26. - С. 15-21. - DOI 10.51793/OS.2023.26.9.002. (ВАК)
3. Оценка результатов лечения реципиентов на фоне минимизации иммуносупрессивной терапии / **Парабина Е.В.**, Миронов А.А., Мякотных М.Н., Харитонов Б.И. // Вестник трансплантологии и искусственных органов.- 2022.- Т. 24, № S. С. 114
4. Результаты лечения реципиентов почки после конверсии иммуносупрессивной терапии с циклоспорина на такролимус / **Парабина Е.В.**, Миронов А.А., Мякотных М.Н., Харитонов Б.И. // Вестник трансплантологии и искусственных органов.- 2022.- Т. 24, № S.- С. 116.

5. Пациент с иммуносупрессивной терапией в условиях пандемии нового коронавируса (SARS-CoV-2) / Б.И. Яремин, П.Х. Назаров, **Е.В. Парабина** [и др.] // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: реабилитация, врач и здоровье. - 2020. - №4 (22). - С. 76-84. (ВАК)
6. Длительная терапия саркомы Капоши с применением проспидия хлорида и ингибиторов mTOR-рецепторов у пациента в отдаленном периоде после трансплантации почки / **Е. В. Парабина**, Б. И. Яремин, М. М. Каабак // Трансплантология. – 2020. – Т. 12, № 3. – С. 213-219. – DOI 10.23873/2074-0506-2020-12-3-213-219. (ВАК)

СВИДЕТЕЛЬСТВО О РЕГИСТРАЦИИ ПРОГРАММЫ ДЛЯ ЭВМ

«ПРОГРАММА КОМПЛЕКСНОЙ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ПАЦИЕНТА ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ И СОДЕЙСТВИЯ ПРИНЯТИЮ РЕШЕНИЯ НА ЕЁ ОСНОВЕ»
Парабина Е.В., Новрузбеков М.С., Гусев В.Н., Масликова У.В., Яремин Б.И.
Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RU 2020616105, 09.06.2020. Заявка № 2020615032 от 20.05.2020.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АТРП – аллотрансплантация родственной почки
АТПП – аллотрансплантация трупной почки
БХ- биохимия крови
ВЗН – высокочастотные нозологии
ГКС – глюкокортикостероиды
ЗПТ – заместительная почечная терапия
ИСТ – иммуносупрессивная терапия
КЖ – качество жизни
МНН – международное непатентованное название
ММФ - микофенолат мофетил
МПС – мочеполовая система
ОАК – общий анализ крови
ОАМ – общий анализ мочи
НПР – нежелательные побочные реакции
ПАПД – программный амбулаторный перитонеальный диализ
ПГД – программный гемодиализ
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
ТП – трансплантация почки
ХБП – хроническая болезнь почек
ХГН – хронический гломерулонефрит
ХТИН – хронический тубулоинтерстициальный нефрит
ХТН – хроническая трансплантационная нефропатия
ТХПН – терминальная хроническая почечная недостаточность
CsA – (cyclosporine A) циклоспорина А
CNI – (calcineurin inhibitors) ингибиторы кальциневрина
DSA – (donor-specific antibody) донор специфические антитела
Так – (tacrolimus) такролимус
PRA – (panel-reactive antibody) панель реактивных антител (предсуществующие антитела)