

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ПАРАБИНА ЕЛЕНА ВАЛЕРЬЕВНА

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

3.1.18. Внутренние болезни

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

д.м.н., доцент

Фатенков О.В.

Самара 2024

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
1.1 Современное состояние проблемы лечения терминальной хронической почечной недостаточности способом трансплантации почки.....	12
1.2 Пути оптимизации иммуносупрессивной терапии.....	15
1.3 Качество жизни пациентов после трансплантации почки и её оценка.....	27
1.4 Экономические аспекты благополучия пациентов после трансплантации почки.....	29
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	34
2.1 Дизайн исследования.....	34
2.2 Разработка схемы ИСТ со сниженными целевыми концентрациями такролимуса.....	38
2.3 Общая характеристика реципиентов, включенных в исследование.....	39
2.4 Деление реципиентов на группы.....	40
2.5 Клинико-лабораторные и морфологические методы обследования.....	44
2.5.1 Клинико-лабораторные методы исследования.....	44
2.5.2 Морфологические методы исследования.....	45
2.6 Оценка качества жизни пациентов.....	46
2.7 Оценка фармакоэкономического эффекта лечения пациентов.....	49
2.8 Вариационно-статистический анализ.....	50
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	53
3.1 Результаты лечения реципиентов низкого/среднего риска при различных схемах ИСТ	53
3.2 Результаты лечения реципиентов высокого и низкого рисков при стандартных режимах дозирования такролимуса.....	69
3.3 Выживаемость реципиентов и трансплантатов в зависимости	

от применяемой схемы ИСТ.....	80
3.4 Сравнительная оценка качества жизни пациентов в зависимости от применяемой схемы ИСТ.....	89
3.5 Фармакоэкономические аспекты применения различных схем ИСТ.....	101
3.6 Клинические примеры лечения реципиентов групп сравнения.....	107
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	117
ВЫВОДЫ.....	127
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	129
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	129
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	130
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	131
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	153

ВВЕДЕНИЕ

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 [9, 31, 100, 154].

Открытие и введение в схемы иммуносупрессии ингибиторов кальциневрина (calcineurin inhibitors – CNI) стало определенным прорывом в клинической трансплантологии. Так внедрение циклоспорина А (CsA) в начале 1980-х увеличило однолетнюю выживаемость почечных трансплантатов с 60% до более чем 80%, а такролимус (Тас), внедренный в клиническую практику в начале 1990-х годов, в рекомендациях KDIGO предлагается в качестве основы для большинства схем поддерживающей иммуносупрессивной терапии [69, 100, 174, 177]. Однако использование такролимуса в качестве базового препарата для 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 [66, 79, 174]. В тоже время низкая доза такролимуса обеспечивает минимизацию неблагоприятных эффектов, однако увеличивает риск острого отторжения и иммунологической сенсibilизации [105, 119]. Современные тенденции в поддерживающей иммуносупрессии нацелены на ее минимизацию, однако оптимальный минимальный уровень такролимуса для разных временных точек после трансплантации почки для предотвращения как рисков острого отторжения, так и токсичности препарата, еще не установлен [31, 146].

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 [9, 152].

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 [9, 15, 92, 100]. 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 [2].

Большое внимание уделяется оценке экономического бремени ХБП во всём мире. Неоспоримо, что наличие у человека ХБП оказывает 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 [26, 39, 45]. В связи с этим возникает необходимость оценки уровня экономических затрат как в целом, так и при применении различных подходов к иммуносупрессивной терапии.

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 исследования

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.

Также не велико количество научных работ, касающихся проблемы качества жизни реципиентов почечного трансплантата в целом и при различных схемах ИСТ в частности. 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 работы, посвященные актуальным проблемам применения иммуносупрессивной терапии в современных экономических реалиях, отсутствуют вовсе.

Таким образом, противоречия результатов исследований, разноплановость подходов к изучению исходов трансплантации почки определяют актуальность данного исследования.

Цель исследования

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

Задачи исследования

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

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

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

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

Научная новизна

- Предложен новый протокол иммуносупрессивной терапии у реципиентов почечного трансплантата на основе стратификации иммунологических рисков, что позволило снизить частоту развития 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 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 исследования

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 отмечается 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 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 исследования

Степень достоверности результатов проведённого исследования определяется значительным и репрезентативным объёмом 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. По результатам исследования получено свидетельство о регистрации программ для ЭВМ.

Объем и структура 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 48 таблиц и иллюстрирована 62 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Современное состояние проблемы лечения терминальной хронической почечной недостаточности способом трансплантации почки

Хроническая почечная недостаточность (ХПН) – симптомокомплекс, развивающийся при хронических двусторонних заболеваниях почек вследствие постепенной необратимой гибели нефронов и характеризующийся нарушением гомеостатической функции почек. Терминальная хроническая почечная недостаточность (ТХПН) — исход заболеваний почек с хронически прогрессирующим течением, крайняя стадия заболевания, характеризующаяся снижением скорости клубочковой фильтрации менее 15 мл/мин. Морфологической основой ТХПН является нефросклероз, а функциональной – утрата почечных функций, приводящая к нарушению гомеостаза и смерти пациента [44, 74].

На основании имеющихся данных можно отметить возрастание количества пациентов с ХПН в мире. В США в период с 1974 г. по 1981 г. количество больных с ХПН составляло 133,1—162,4 на 1 млн населения, в 1996 г. — 268 на 1 млн населения, в последние годы — до 600—700 на 1 млн населения. Ежегодная заболеваемость — 50—100 случаев на 1 млн населения. По данным мультицентрового исследования Global Burden of Disease Study, проведенного в 2013 году, ТХПН стала причиной 956000 смертей во всем мире в 2013 году по сравнению с 409000 смертей в 1990 году, а количество больных с ТХПН в мире, получающих заместительную почечную терапию (ЗПТ), возросло более чем в 4-5 раз [135, 136, 176].

Что касается статистики по РФ, то в 70-х гг. прошлого столетия ХПН регистрировалась с частотой 19-109,2 на 1 млн населения, в последнее десятилетие — 100-600 человек. По данным регистра Российского Диализного общества на 31.12.2018 г. в России заместительную почечную терапию получали 54953 больных с ТХПН. Темп прироста больных с ХПН в 2018 г. несколько снизился в сравнении с предыдущим периодом и составил 6,4%. По данным Регистра Российского диализного общества в 2007 году различные виды ЗПТ получали более 20000

человек. Общее количество пациентов, получавших терапию диализом, на 31.12.2018 г. составило 45206 человек (82,3% от числа получавших ЗПТ). В среднем по стране обеспеченность диализом (суммарно гемодиализом (ГД) и перитонеальным диализом (ПД)) составила 308 больн. /млн. (ГД — 290,4 больн. /млн., ПД — 17,6 больн. /млн.). В Приволжском федеральном округе в 2018 году было принято 2309 больных на ЗПТ, что составило 71,2 больн. /млн. населения [5, 6, 14, 17, 18]

Трансплантация различных органов является одним из ведущих методов лечения многих хронических заболеваний. Каждый год по всему миру выполняются десятки тысяч трансплантаций различных органов. При этом максимальная продолжительность жизни после трансплантации составляет более 25 лет [30, 48]. Трансплантация почки является методом выбора для лечения терминальной стадии ХПН, поскольку дает преимущества как в выживаемости, так и по показателю качества жизни по сравнению с пациентами на гемодиализе, а также может характеризоваться меньшими экономическими затратами и лучшими результатами лечения [170]. По имеющимся данным уровень смертности пациентов на диализе составляет 10-15% в год, по сравнению с 2-4% в год людей после трансплантации почки [43, 48, 57, 60, 81,90].

Известно, что потребность в трансплантации почки составляет около 40 операций на 1 млн. населения. По имеющимся данным в 2019 году в России было проведено 5,5 трансплантаций на 1 млн. населения, что свидетельствует об ощутимой потребности в донорских органах. Общее количество реципиентов с функционирующим трансплантатом на 31.12.2020 г. достигло 9747 чел., что составило 66,4 больных/млн [17, 18].

Одним из показателей успеха трансплантации является выживаемость трансплантата. По данным International Consortium for Health Outcomes Measurement (ICHOM) CKD Working Group (2019), к 5 годам после трансплантации почки от умершего донора сохраняют достаточную функцию 70% трансплантатов, а к 10 годам их число уменьшается до 60%. По данным ряда многоцентровых исследований главной причиной потери аллотрансплантата при всех успехах

современной клинической нефротрансплантологии остается позднее отторжение. Наиболее частой причиной поздней (по истечении 3 мес и больше после трансплантации) дисфункции пересаженной почки является неадекватность ИСТ, при которой недостаточная дозировка приводила к отторжению, а передозировка – к развитию нефротоксичности [12, 78, 97].

К потере трансплантата приводит не только отторжение. Так, рядом исследователей оценилось возможное влияние диализной терапии перед трансплантацией на выживаемость пациентов после трансплантации. Было установлено, что 7% пациентов, которые никогда не подвергались диализу, 23% пациентов, подвергшихся диализу менее трех лет, и 44% пациентов, подвергшихся диализу в течение трех лет, умерли после трансплантации. Следовательно, продолжительность диализа существенным образом влияет на выживаемость трансплантата после пересадки почки. Эти данные убедительно подтверждают гипотезу о том, что пациенты, достигшие терминальной стадии почечной недостаточности, должны получить почечный трансплантат как можно раньше, чтобы повысить свои шансы на долгосрочное выживание [48, 159].

Кроме того, выделяют следующие группы доноров: стандартные доноры (смерть мозга в результате изолированной тяжелой черепно-мозговой травмы, возраст менее 50 лет, креатинин плазмы менее 130 мкмоль/л, отсутствие в анамнезе артериальной гипертензии и диабета) и доноры с расширенными критериями (возраст донора старше 60 лет при отсутствии прочих факторов риска; возраст донора от 50 до 59 лет в сочетании с двумя и более факторами: острое нарушение мозгового кровообращения, артериальная гипертензия в анамнезе, уровень креатинина плазмы более 130 мкмоль/л; асистолический донор) [44, 108, 169].

Количество трансплантаций почек от доноров с расширенными критериями составляет примерно 40% всех трансплантатов от умерших доноров. Вероятность, что трансплантат от донора с расширенными критериями прекратит функционировать в течение 2 лет после трансплантации на 70% выше, по сравнению с почками от стандартных доноров [108].

Еще одним фактором, способным оказывать влияние на в выживаемость трансплантатов и результаты трансплантации почки в целом, может являться способ консервации и продолжительность холодовой ишемии. Консервация органов осуществляется методом гипотермии, при которой уменьшается метаболическая активность тканей, сохраняются запасы аденозина трифосфата (АТФ) и предотвращается образование свободных радикалов в фазу реперфузии. Рекомендуются максимально сокращать время холодовой ишемии. Считается, что повреждению в результате длительной консервации более подвержены почки от доноров с расширенными критериями [113].

1.2 Пути оптимизации иммуносупрессивной терапии

На сегодняшний день ключевыми компонентами успешной трансплантации почки являются своевременная диагностика причин дисфункции аллотрансплантата и эффективная иммуносупрессивная терапия (ИСТ). Основной задачей современной иммуносупрессии является комбинация минимальных доз разных классов иммуносупрессоров, достаточных для подавления аллоиммунного ответа реципиента благодаря потенцированию их иммуносупрессивного эффекта, и предотвращением чрезмерного подавления иммунитета, вследствие которого могут развиваться инфекционные осложнения, сердечно-сосудистые заболевания, злокачественные новообразования и другие осложнения, распространенные у реципиентов трансплантата почки, включая гематологические и костные нарушения [20, 23, 53, 66].

На данный момент не существует универсального режима иммуносупрессивной терапии после трансплантации почки. В клиниках используется множество комбинаций уже известных и новых иммуносупрессантов. Однако соблюдение протокола, т.е. определенного единообразия в лечении пациентов после трансплантации почки имеет большое значение в повседневной клинической практике, поскольку позволяет полагаться на результаты крупных клинических исследований и существующих рекомендаций. Как правило, более интенсивная ИСТ необходима в первое время после ТП для предотвращения

острого отторжения трансплантата, а затем дозы иммуносупрессивных препаратов снижаются (поддерживающая ИСТ) для того, чтобы свести к минимуму общий риск развития инфекции и злокачественных новообразований. В настоящее время обычные иммуносупрессивные протоколы состоят из тройной терапии: ингибитор кальциневрина, вспомогательное средство, кортикостероиды. При выборе лекарственных средств следует руководствоваться комплексной оценкой иммунологического риска, сопутствующих заболеваний пациента, финансовых затрат, эффективности препарата и побочных эффектов [28, 30, 50].

Основной целью любого протокола ИСТ является профилактика острого отторжения трансплантата. На сегодняшний день частота острого отторжения в течение первого года составляет не более 10–20%, а выживаемость трансплантата — не менее 90%. Субклиническое отторжение, которое удается установить при протокольных биопсиях, достигает 9% к 6 мес. после ТП и свидетельствует о развитии хронического отторжения, поэтому достаточный уровень иммуносупрессии в течение 1 года после трансплантации является наилучшей мерой профилактики хронического отторжения, включая гуморальное [91, 95].

Как правило, в это время наиболее используемыми иммуносупрессивными препаратами являются ингибиторы кальциневрина (CNI). При этом низкая концентрация CNI может привести к увеличению частоты острого отторжения, а высокая неизбежно ведет к развитию нефротоксичности. В свою очередь, нефротоксичность способствует дисфункции почечного трансплантата в поздние сроки. Таким образом, в первый год после операции необходима достаточно высокая доза ингибиторов кальциневрина для надежной профилактики острого отторжения, тогда как в последующем требуется снижение дозы или полная отмена этих препаратов, исходя из клинической ситуации [20, 40, 119, 131].

Начальная ИСТ охватывает первые 3 месяца после трансплантации. В это время характерны неустойчивая функция трансплантата и повышенная вероятность кризов отторжения аллотрансплантата. Главной задачей иммуносупрессии в этот период является предупреждение и лечение ранней дисфункции при минимизации рисков дополнительных повреждений

трансплантата и развития инфекционных осложнений. Начальная иммуносупрессия состоит из индукционной и базисной (обязательной) терапии [34, 63].

Выбор протокола начальной иммуносупрессивной терапии основывается на оценке иммунологического статуса реципиента и особенностей почечного трансплантата. Особый подход, который включает предтрансплантационную иммуносупрессию, необходим для сенсibilизированных реципиентов с высоким иммунологическим риском и при выполнении АВ0-несовместимой трансплантации почки (протоколы предоперационной десенсибилизации). Современные начальные иммуносупрессивные протоколы состоят из глюкокортикоидов, ингибитора кальциневрина (циклоспорин, тарклимус), дополнительного препарата (микрофенолаты, ингибиторы пролиферативного сигнала, азатиоприн) и, возможно, индукции антителами (Лимфоцит-истощающие поликлональные (антитимоциарные глобулины) или лимфоцитнеистощающие моноклональные антитела (базиликсимаб)). Считается, что индукция истощающими антителами необходима пациентам с высоким иммунологическим риском или пациентам, у которых вероятно отсроченная функция трансплантата. При этом индукция лимфоциторазрушающими антителами (моноклональные агенты, такие как муромонаб-CD3, алемтузумаб и ритуксимаб; и поликлональные агенты, включая кроличий антитимоцитарный глобулин (rATG) и лошадиный антитимоцитарный глобулин (ATGAM; Pfizer)) рекомендуется пациентам с высоким иммунологическим риском, в то время как антитела IL-2R (недеплетизирующие агенты, которые включают базиликсимаб и Даклизумаб) могут быть использованы для пациентов с низким или умеренным риском. Пациентам с очень низким иммунологическим риском могут быть показаны внутривенные стероиды без использования антител. Следует отметить, что к факторам высокого иммунологического риска относят несовместимость по HLA-DR, молодой возраст реципиента, пожилой возраст донора, наличие донорспецифических антител, отсроченная функция трансплантата и др. [11, 13, 20, 23, 63]

Поддерживающая ИСТ направлена на достижение максимальной продолжительности жизни реципиента с функционирующим трансплантатом. После успешной трансплантации почки поддерживающая иммуносупрессивная терапия в большинстве случаев, опять же, включает три компонента: ингибитор кальциневрина (циклоспорин или такролимус), в сочетании с микофенолатами или азатиоприном, и глюкокортикоидами в минимальной дозе [28, 132]. В последние годы для поддерживающей иммуносупрессии применяются также ингибиторы пролиферативного сигнала (ингибиторы mTOR (Сиролимус или Эверолимус)) и блокатор костимуляции (белатацепт). В поздний период (более 6 мес) после пересадки почки концентрацию такролимуса обычно поддерживают на уровне 6–9 нг/мл. По истечении одного года после трансплантации у пациентов с низким функциональным резервом трансплантата, малой массой функционирующих нефронов или особой чувствительностью к нефротоксическому действию такролимуса концентрацию можно снизить до 3–5 нг/мл. При этом также важно помнить о риске отторжения и при необходимости увеличить дозу сопутствующих препаратов [3, 45, 75, 156].

Необходимо учитывать, что иммуносупрессивные препараты и протоколы на их основе должны характеризоваться эффективностью и безопасностью по отношению к реципиентам почечного трансплантата.

Так, при сравнительном анализе эффективности ИСТ при использовании таких ингибиторов кальциневрина как циклоспорин и такролимус после трансплантации почки выживаемость реципиентов через 3 года после ТП в группе больных, получавших циклоспорин, составила 95,3% и 89,9% в группе с тарклимусом в качестве базового компонента ИСТ ($p < 0,12$), выживаемость трансплантатов в эти же сроки составила 94,3 и 91,7% соответственно ($p < 0,6$). Ранние дисфункции трансплантатов развивались с одинаковой частотой, в то время как позднее отторжение выявлялось чаще у пациентов, получавших циклоспорин. Не было обнаружено различий в среднем уровне креатинина в плазме крови и протеинурия, а также в частоте развития тяжелых инфекционных осложнений. Однако, риск инфекционной летальности оказался выше в группе больных,

получавших такролимус. Наряду с этим у пациентов с терапией такролимусом чаще развивался посттрансплантационный диабет. Повышение артериального давления после ТП, а также доля больных, нуждавшихся в гипотензивной терапии, наблюдались чаще на фоне поддерживающей терапии циклоспорином. Кроме того, применение циклоспорина приводило к более выраженной гиперхолестеринемии. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о схожей эффективности, поддерживающей иммуносупрессивной терапии на основе циклоспорина и такролимуса. Однако, оптимальный выбор препарата может варьироваться у разных пациентов [69, 132, 173].

Современные иммуносупрессивные схемы снижают частоту острого отторжения почечного трансплантата путем комбинирования основного иммуносупрессанта, такого как такролимус или циклоспорин, с дополнительными агентами, такими как кортикостероиды, микофенолат мофетил (ММФ) или азатиоприн.

Реперфузионные повреждения (РП) являются одной из причин ранних дисфункций почечных трансплантатов и оказывают влияние на их долгосрочную выживаемость. Выраженные РП повышают уровень иммунного ответа, что требует увеличения доз ингибиторов кальциневрина (CNI), усиливающих нефротоксичность и снижающих репаративные возможности. Это заставляет искать новые схемы ИСТ, уменьшающие РП и обеспечивающие надежную иммуносупрессию при отсроченном назначении CNI [56, 58, 81, 143].

На данный момент довольно широко используемым антилимфоцитарным иммуноглобулином является тимоглобулин (кроличий антиtimoцитарный иммуноглобулин). Тимоглобулин способен вступать во взаимодействие с большим количеством поверхностных антигенов Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов и плазматических клеток. Экспериментальные и клинические исследования могут свидетельствовать о том, что применение тимоглобулина может уменьшить явления ишемически-реперфузионного повреждения (ИРП) трансплантата, что, в свою очередь, способствует уменьшению риска развития отсроченной функции трансплантата. Также применение тимоглобулина может способствовать

минимизации иммуносупрессии: отмене кортикостероидов и ингибиторов кальциневрина (CNI). Оптимальная кумулятивная доза тимоглобулина в режиме индукционной терапии составила 6–7,5 мг/кг при условии мониторинга показателей лабораторных исследований крови. Таким образом, использование тимоглобулина в качестве базисного компонента индукционной ИСТ необходимо пациентам с высоким иммунологическим риском, а также в целях сохранения эффективности иммуносупрессии у реципиентов, получающих терапию с использованием минимальных доз стероидов или ингибиторов CNI, либо же в случае их полной отмены [34].

Был предложен протокол двойной индукционной ИСТ: метилпреднизолон 500, 250, 125, 125, 125 мг – внутривенно в 0, 1, 2, 3 и 4-е сутки; базиликсимаб 20 мг – в 0 и 4-е сутки; антитимоцитарный иммуноглобулин 50 мг – 0, 1, 2-е и 3-и сутки. С четвертых суток пациенты переходили на базовую ИСТ. По результатам из 120 пациентов 1 скончался в раннем посттрансплантационном периоде, в 2 случаях был первично не функционирующий трансплантат, у 1 развилось необратимое поражение почечных канальцев ввиду рецидива, не диагностированного ранее оксалоза; 116 пациентов выписаны с удовлетворительно функционирующими трансплантатами. Применяемый протокол позволяет надеяться, что за счет истощения лейкоцитарного звена снижается степень РП почечного трансплантата и выраженность иммунологического ответа в раннем послеоперационном периоде. На фоне истощения наиболее активных лимфоцитов базиликсимаб создает надежную блокаду рецепторов к интерлейкину-2 у вновь созревающих и рекрутируемых CD4⁺-лимфоцитов. Предложенный протокол двойной индукционной ИСТ может способствовать отсрочке назначения CNI или поддерживать их более низкую концентрацию [13, 40].

В работе [28] проведен анализ эффективности и безопасности используемых протоколов индукционной терапии, основанных на применении лимфоцитоистощающих поликлональных антител (атгам, тимоглобулин). 107 несенсибилизированных пациентов, перенесших первичную аллотрансплантацию почки, были разделены на три группы в зависимости от препарата, используемого

для индукционной иммуносупрессивной терапии: 1-я группа – пациенты, получавшие атгам ($n = 67$); 2-я группа – тимоглобулин ($n = 30$); 3-я группа – получавшие комбинацию введения базиликсимаба и атгама ($n = 10$). Всем пациентам была назначена трехкомпонентная базисная иммуносупрессивная терапия: такролимус, микофеноловая кислота, метилпреднизолон. Частота реакции острого отторжения аллотрансплантата составила в 1-й группе – 7,5%, во 2-й группе – 0%, в 3-й группе – 0% ($p = 0,15$). Частота развития тяжелой тромбоцитопении в 1-й группе – 2,7%, во 2-й группе – 0%, в 3-й группе – 10% ($p < 0,05$). Частота ЦМВ-виремии составила в 1-й группе – 6,2%, во 2-й группе – 6,6%, в 3-й группе – 10% ($p > 0,05$). Таким образом, авторами было показано, что использование истощающих поликлональных антител (атгам, тимоглобулин) для индукционной иммуносупрессивной терапии при первичной трансплантации почки у несенсибилизированных пациентов является оправданным.

Выявлено, что применение атгама в качестве индукционного агента у реципиентов трансплантата почки с высоким иммунологическим риском приводит к меньшему риску ОРОТ. При этом кумулятивная доза атгама варьировалась от 7,5 до 10 мг, вводимых периоперационно и в посттрансплантационном периоде. Применение однократной дозы алемтузумаба в дозе 30 мг характеризовалось схожей эффективностью с атгамом, по крайней мере, в краткосрочной перспективе. К сожалению, оба агента не смогли обеспечить каких-либо существенных преимуществ с точки зрения выживаемости трансплантата и пациента. Авторы делают вывод о предпочтительности применения атгама в качестве индукционного агента ИСТ у реципиентов с высоким иммунологическим риском [63].

При изучении пятилетнего опыта лечения пациентов после трансплантации почки в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского. У реципиентов почечного трансплантата использовались различные протоколы иммуносупрессивной терапии. Для всех пациентов ИСТ включала ингибиторы кальциневрина (такролимус (програф, адваграф) или циклоспорин А (неорал)), производные микофеноловой кислоты и кортикостероиды, а также моноклональные антитела (симулект, зенапакс), в редких случаях – поликлональные антилимфоцитарные

антитела (АТГАМ и тимоглобулин). Пациентам с высоким иммунологическим риском назначался такролимус вследствие того, что данный препарат характеризуется большим иммуносупрессивным действием. Пациентам с невысоким иммунологическим риском (пожилые реципиенты, отсутствие предсуществующих антител, первичная трансплантация, высокий риск развития посттрансплантационного сахарного диабета) назначали циклоспорин. По результатам исследования было установлено, что предлагаемые протоколы стартовой иммуносупрессии и комплексной противокризисной терапии способствуют снижению и профилактике острого отторжения в ранние сроки после ТП. Частота утраты почечного трансплантата в раннем послеоперационном периоде в связи с отторжением не превышает 2 % [29].

Из анализа литературных источников следует, что применение ИСТ необходимо для предотвращения ОРОТ и профилактики снижения функции трансплантата, а также способствует увеличению выживаемости реципиента и трансплантата. Однако, на данный момент существует множество протоколов ИСТ и в большинстве случаев наряду с положительным эффектом наблюдается развитие дисфункции трансплантата в связи с развитием хронической нефропатии трансплантата (ХНТ), велика вероятность острого и гуморального отторжения, развитие инфекций и сопутствующих заболеваний на фоне функционирующего трансплантата. Все это может привести к возврату на терапию ГД, необходимости повторной трансплантации, а также к смерти пациента. Поэтому поиск эффективной и безопасной схемы иммуносупрессивной терапии для разных групп пациентов остается актуальным на сегодняшний день. Иммуносупрессивная терапия отвечает за выдающиеся показатели выживаемости трансплантата и реципиентов, однако остается причиной большинства заболеваний после трансплантации органов. Проблема минимизации нефротоксичности иммуносупрессивных препаратов с сохранением функции трансплантата и улучшением показателей качества жизни пациентов после трансплантации остается основной на современном этапе [82, 138].

Использование наиболее распространенных протоколов ИСТ приводит, как правило, к хорошим краткосрочным результатам выживаемости. Однако применение ИСТ, основанной на нефротокичности ингибиторов кальциневрина (CNI), не привело к значительному улучшению долгосрочной выживаемости трансплантатов. 10-летняя выживаемость трансплантатов от живого родственного донора составляет 58 %, от умершего донора со стандартными критериями – 45 % и от умершего донора с расширенными критериями – 28 %. Это объясняется тем, что избыточная иммуносупрессия может иметь преимущества в раннем периоде, однако она негативно влияет на долгосрочную выживаемость трансплантата вследствие активизации различных видов инфекций, развития онкопатологии, сердечно-сосудистых заболеваний. В перечне причин утраты почечного трансплантата позиции распределились следующим образом: 39 % – хроническая нефропатия трансплантата, интерстициальный фиброз и тубулярная атрофия, 31 % – смерть реципиентов, 7 % – острое отторжение трансплантата, 3 % – некомплаентность, 2 % – рецидив основного заболевания, 18 % – другие причины. Высокие дозы ингибиторов кальциневрина часто приводят к развитию хронической нефропатии трансплантата (до 90 % пациентов по данным биопсии к концу первого года после операции). Известно, что такролимус и микофенолаты являются факторами риска развития CMV- и BKVN-инфекций, онкологических заболеваний, сердечно-сосудистых осложнений. Следует отметить, что пациенты с ТХПН на момент трансплантации уже имеют существенно повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), усугубляющийся впоследствии диабетогенным и атерогенным эффектами иммуносупрессивных препаратов. У реципиентов почечного трансплантата в 50 раз выше риск смерти от сердечно-сосудистых осложнений, более чем в 3 раза выше риск инфаркта миокарда, в 3 раза выше риск острого нарушения мозгового кровообращения по геморрагическому типу. Таким образом, ингибиторы кальциневрина являются основой современной эффективной иммуносупрессии, но увеличение риска развития ССЗ, онкопатологии, выраженная их нефротоксичность выявили клиническую

потребность в отказе или уменьшении использования CNİ для улучшения отдаленных результатов [57, 60, 106, 109].

Предполагается, что для большинства пациентов можно уменьшить интенсивность ИСТ по сравнению с тем, какое количество иммуносупрессантов используется после трансплантации почки. Как правило, иммуносупрессивные схемы, которые применяются для профилактики отторжения в первый год, оказываются чрезмерно иммуносупрессивными в долгосрочной перспективе. Соответственно, разумное снижение иммуносупрессии на основе признаков иммуносупрессивной токсичности, отслеживаемой для выявления, растущего аллоиммунитета и определяющего потребности каждого отдельного пациента, становится общепринятым стандартом. Также отмечается, что существует большая разница в дозе лекарственного средства, необходимой для достижения целевых концентраций в крови, и часто существует диссоциация между фармакокинетикой и фармакодинамикой. В настоящее время медикаментозное лечение с применением иммуносупрессанта индивидуализируется на основании клинической оценки риска отторжения или токсичности [50].

За последнее десятилетие иммуносупрессивная терапия претерпела поразительные изменения в масштабах и темпах, благодаря которым новые иммуносупрессивные молекулы и антитела стали включаться в иммуносупрессивные протоколы. Разработка новых иммуносупрессантов направлена не только на улучшение краткосрочных результатов, но и на снижение кардио- и нефротоксичности, достижение большей безопасности и минимизации побочных эффектов [127].

Новые иммуносупрессивные агенты, такие как ритуксимаб и бортезомиб, нацеленные на гуморальные механизмы отторжения, или белатацепт, который сохраняет функцию трансплантата, могут улучшить отдаленные результаты. Белатацепт – химерный ингибитор костимуляторного сигнала. Клинические испытания показали, что белатацепт сохраняет функцию и структуру почечных трансплантатов. Применение белатацепта обеспечивает долгосрочные, устойчивые результаты, а безопасность и эффективность этого препарата были

продемонстрированы в случаях трансплантации почки от доноров с расширенными критериями. По сравнению с ингибиторами кальциневрина, применение белатацепта характеризуется более низкой частотой хронической нефропатии аллотрансплантата и более благоприятным сердечно-сосудистым и метаболическим профилем. Кроме того, белатацепт может способствовать снижению доз ингибиторов кальциневрина. Однако к применению белатацепта существуют серьезные противопоказания, как например: инфицированность EBV (вирус Эпштейна-Барра) (или неизвестный серостатус) ввиду высокого риска развития посттрансплантационного лимфопролиферативного заболевания, индукционная ИСТ поликлональными антителами, серьезные инфекционные заболевания, чрезмерная инсоляция (высокий риск развития рака кожи) [26, 164].

Используемые иммуносупрессивные препараты, действие которых направлено на предотвращение острого отторжения, одновременно с этим могут ингибировать регуляторные механизмы, важные для поддержания толерантности к чужеродному антигену. Субклинические травмы трансплантата, возникающие в результате неспособности современных иммуносупрессивных препаратов к формированию толерантности, в конечном итоге, к сожалению, приводят к хроническому отторжению и потере пересаженного органа. Современная терапия, включающая большие дозы кортикостероидов и антилимфоцитарные препараты, позволяет полностью купировать это осложнение только в 80% случаев [23].

При соблюдении иммуносупрессивного протокола есть вероятность адекватной и воспроизводимой эффективности терапии. В то же время, существует возможность отклонения от протокола и выбора нестандартного подхода в лечении для минимизации нежелательных эффектов у конкретного пациента. Препараты, используемые для ИСТ, обладают мощными, но все же не специфическими иммуносупрессивными свойствами и часто приводят к серьезным острым или хроническим побочным эффектам, иногда ставя под сомнение общий успех. Текущие иммуносупрессивные стратегии, в частности в Европе, включают «индивидуально подобранные иммуносупрессивные» протоколы, в основном основанные на специфических иммунологических и неиммунологических

факторах риска. Эти протоколы являются оптимальными для каждой группы пациентов в соответствии с их потребностями и риску развития отторжения или потери трансплантата путем выбора наиболее подходящей, хорошо переносимой комбинации. Как правило, дети и подростки, пациенты имеющие высокий уровень предсуществующих антител, реципиенты с отсроченной функцией трансплантата нуждаются в более интенсивной иммуносупрессии [97].

Использование молекулярно-генетического метода иммунологического подбора пары донор–реципиент улучшает результаты трансплантации почки. Реципиенты трансплантатов от хорошо совместимых умерших доноров или от живых родственных доноров, особенно от доноров, совпадающих по двум гаплотипам, нуждаются в существенно менее интенсивной иммуносупрессии [43].

У высокосенсибилизированных к HLA реципиентов для профилактики ОРОТ показано назначение антиtimoцитарных поликлональных антител в сочетании с сеансами плазмафереза сразу после операции. При средней степени сенсибилизации к HLA рекомендуется проводить базовую иммуносупрессию в сочетании с введением моноклональных антител (симулект), введение поликлональных антител следует осуществлять только при необходимости (снижение темпа диуреза, повышение уровня креатинина в крови и др.). Несенсибилизированным пациентам достаточно базовой иммуносупрессии. Таким образом, назначение ИСТ в зависимости от степени предшествующей сенсибилизации к HLA позволяет значительно улучшить результаты лечения реципиентов почки в посттрансплантационном периоде [1].

Анализ имеющихся публикаций показал, что для создания эффективных и безопасных иммуносупрессивных схем необходимо учитывать множество факторов: факторы риска со стороны реципиента, характеристики донорского органа, донорский генотип, играющий важную роль в фармакокинетике и фармакодинамике иммуносупрессантов и другие. В качестве одной из основных задач на будущее, необходимо разработать математические модели, способные включать полиморфизмы множественных генов с фармакокинетическими данными и другой критической информацией, предоставляя алгоритмы, способные

индивидуализировать лучшую иммуносупрессивную терапию для каждого пациента перед трансплантацией.

1.3 Качество жизни пациентов после трансплантации почки и её оценка

Понятие «качество жизни» (КЖ) включает в себя объективные (материальное благосостояние, физическая активность, трудоспособность, клинико-лабораторные показатели) и субъективные показатели (удовлетворенность жизнью, самочувствие, индекс психологического аффекта). Оценка качества жизни пациента может успешно применяться для сравнения эффективности различных методов лечения, для подбора оптимальных вариантов терапии. Нередко встречаются случаи, когда применяемая тактика лечения является эффективной в плане продления жизни больного, но в то же время токсичной и с большим количеством побочных эффектов [2, 59, 85, 90, 92].

У реципиентов почечных трансплантатов показатели смертности выше по сравнению с населением в целом. Новые иммуносупрессивные препараты улучшили краткосрочную выживаемость пациентов до 95% через 1–2 года, однако, процент долгосрочной выживаемости значительно ниже. Несмотря на применение иммуносупрессивной терапии для предотвращения реакции острого отторжения трансплантата, от 15 до 35% реципиентов проходят лечение от ОРОТ в течение первого года после трансплантации. Долгосрочная выживаемость трансплантата и реципиента связана с контролем хронической нефропатии аллотрансплантата (связанной с развитием острого отторжения почки, неиммунологических факторов и хронической нефротоксичности) и ограничением осложнений хронической ТХПН и длительной иммуносупрессии: сердечно-сосудистая болезни, рак и инфекции, которые являются причиной смерти пациента [7, 38, 67, 191].

Кроме того, иммуносупрессивные препараты оказывают различное влияние на традиционные факторы риска. Так, кортикостероиды и циклоспорин являются агентами, которые оказывают наиболее негативное влияние на увеличение веса, кровяное давление и липидный обмен. Такролимус увеличивает риск развития сахарного диабета [132, 173]. Сиролимус и эверолимус оказывают наибольшее

влияние на факторы риска развития гиперлипидемии после трансплантации. Индукционная терапия азатиоприном и ингибиторами кальциневрина (CNI), вероятно, наиболее связана со злокачественными новообразованиями после трансплантации [187]. Когда как микофенолат мофетил (ММФ) не оказывает негативного влияния на частоту возникновения злокачественных новообразований. Целевые ингибиторы рапамицина (mTOR) обладают антионкогенными свойствами и связаны с более низкой частотой возникновения злокачественных новообразований [132].

Сочетание субъективных и объективных показателей качества жизни больного создает наиболее полную картину состояния здоровья реципиента почечного трансплантата, позволяет прогнозировать это состояние, причем коррекция модифицируемых клинических и лабораторных изменений может способствовать повышению удовлетворенности реципиента качеством жизни. Отечественные разработки проблемы качества жизни больных с ТХПН малочисленны [9].

Одним из широко используемых методов, позволяющих оценить показатель качества жизни пациента, является использование опросника SF-36 [47]. Так, с помощью общего опросника SF-36 в работе [22, 32, 33] было проведено изучение взаимосвязи качества жизни и клинико-лабораторной характеристики 86 реципиентов почечного трансплантата. Авторами анализировались характер заболевания, приведшего к ТХПН, длительность гемодиализа, характеристики донорской почки, функция трансплантата в ранний послеоперационный период, основной иммуносупрессивный препарат, сроки функционирования трансплантата, наличие/отсутствие хронической дисфункции трансплантата, количество сопутствующих заболеваний, потребность в гипотензивной терапии, индекс массы тела, уровень гемоглобина, альбумина крови. Было установлено, что наибольшее влияние на показатель КЖ имели предтрансплантационный сахарный диабет, отсроченная функция и длительность функционирования почечного трансплантата, величина скорости клубочковой фильтрации и альбуминемия. Авторами не было обнаружено значимого влияния проводимой

иммуносупрессивной терапии на КЖ пациента. Следует отметить, что реципиенты родственной почки дали более высокую оценку КЖ по сравнению с трансплантатом от умершего донора.

Таким образом, в большинстве случаев использование наиболее распространенных иммуносупрессивных протоколов, направленных на сохранение функции трансплантата и предупреждение реакции отторжения, приводит к снижению качества жизни реципиентов. Это связано с развитием большого количества побочных эффектов, сопутствующих заболеваний, смертности пациентов. Многие осложнения, возникающие после трансплантации почки на фоне ИСТ, приводят к ограничению физической активности реципиента почечного трансплантата, что также негативно сказывается на удовлетворенности больного состоянием здоровья. Поэтому разработка индивидуального подхода для лечения пациента, в частности индивидуализация физической и психологической реабилитации, в посттрансплантационном периоде является важной задачей, способствующей увеличению показателей КЖ пациента. Анализ качества жизни отдельного больного имеет важное значение для планирования индивидуальной стратегии лечения. Мониторинг КЖ после завершения лечения позволяет осуществить контроль за состоянием больного в период реабилитации, отслеживать осложнения и побочные эффекты. Анализ качества жизни реципиентов почечных трансплантатов предполагает комплексную оценку физического (физическая активность), психологического (эмоциональное состояние) и социального (условия жизни, социальная поддержка) статуса [9, 25, 152, 153, 154, 155, 190,192].

1.4 Экономические аспекты благополучия пациентов после трансплантации почки

Оказание помощи пациентам с ХПН требует высоких материальных затрат [39]. Пациенты, которым осуществлялась трансплантация органов и (или) тканей, в РФ имеют право на бесплатное получение лекарств в рамках программы семи высокочатратных нозологий (7ВЗН). Согласно Распоряжению Правительства РФ

от 30 декабря 2014 г. № 2782р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2015 год, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи», больным после трансплантации могут быть бесплатно предоставлены четыре препарата: микофенолата мофетил, микофеноловая кислота, такролимус и циклоспорин. Применение этих препаратов обосновано качественными научными данными и рекомендовано для первичной иммуносупрессии как клиническими рекомендациями, так и стандартом медицинской помощи, утвержденным Минздравом России (Приказ Министерства здравоохранения РФ от 28 декабря 2012 г. №1575н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при наличии трансплантированной почки») [45, 46].

Учитывая тот факт, что трансплантация солидных органов относится к одной из высокочрезвычайных областей медицины, выбор наиболее эффективной терапии для лечения приобретает особое значение для планирования комплексных расходов бюджета на трансплантацию почки. Рациональное использование бюджетных средств подразумевает учёт непосредственных и отдалённых результатов трансплантации и возможностей их клинико-экономической оценки. В фармакоэкономическую модель иммуносупрессивной терапии после ТП необходимо включать (помимо стоимости трансплантации органа) средние затраты на лечение острого отторжения, госпитализацию, связанную с потерей трансплантата, и последующий гемодиализ, а также терапию возникающих нежелательных явлений, сопутствующих иммуносупрессивной терапии [67, 68, 155].

В работе [24] было определение клинико-экономических последствий применения кроличьего антиtimoцитарного иммуноглобулина (Тимоглобулин®), лошадиного антиtimoцитарного иммуноглобулина (Атгам®) и препарата из группы моноклональных антител базиликсимаба (Симулект®) для профилактики ОРОТ, а также первых двух препаратов для фармакотерапии стероид-резистентной ОРОТ после пересадки почки. В фармакоэкономической модели были приняты следующие дозировки препаратов: Тимоглобулин® 1,5 мг/кг массы тела

интраоперационно и затем в течение 4 дней, так что суммарная курсовая доза составляла 7,5 мг/кг; Атгам® 15 мг/кг/сут в течение 7 дней, суммарная курсовая доза при массе тела 70 кг = 7350 мг; Симулект® в курсовой дозе 40 мг. Расчеты были произведены для курса лечения в течение одного года, в случае эффективности профилактики дополнительно оценивали частоту неблагоприятных побочных реакций (НПР). При неэффективности профилактики используется терапия стероид-резистентной ОРОТ, в этом случае переходили к выбору препарата для лечения реакции отторжения: Тимоглобулин® в дозе 1,5 мг/кг массы тела и затем в течение 10 дней; Атгам® в дозе 15 мг/кг/сут в течение 10 дней. Терапия считалась начатой от момента стероид-резистентной ОРОТ и продолжавшейся в течение одного курса. Неэффективность терапии ОРОТ означала потерю трансплантата. Также оценивалась частота НПР. Стоимость одного дня стационарного лечения по программе государственных гарантий оказания гражданам медицинской помощи составляет – 1 380,60 руб. В виду высокой вероятности развития у одного пациента нескольких НПР средняя длительность госпитализации была принята авторами равной 20 дням. Таким образом, стоимость курса терапии реакции острого отторжения трансплантата составила (стоимость препарата + стоимость метилпреднизолона): при применении Тимоглобулина® — 510 823,20 руб.; при применении Атгама® — 478 515,58 руб.

Среди рассматриваемых схем терапии для профилактики острой реакции отторжения трансплантата наиболее эффективным с клинико-экономических позиций оказалось использование препарата Тимоглобулин®, при этом в случае развития дисфункции трансплантата лечение следует продолжать также Тимоглобулином®. Установлено, что для терапии стероид-резистентной ОРОТ независимо от того, какой препарат использовали для профилактики, наиболее предпочтительным с клинико-экономических позиций является использование Тимоглобулина®, т.к. при отсутствии разницы в суммарных прямых затратах с другими стратегиями он показывает лучшую эффективность [34].

Авторами [3, 4] проведено фармакоэкономическое исследование использования двух вариантов ИСТ у реципиентов почечного трансплантата:

эверолимус в сочетании с низкой дозой циклоспорина и микофеноловая кислота в сочетании со стандартной дозой циклоспорина. В вероятностно-статистической модели рассчитывается разница в затратах, связанных с применением сравниваемых схем иммуносупрессивной терапии в течение двух лет, при этом учитывается их эффективность и безопасность. Авторами был проведен анализ изменения расходов в случае включения препарата эверолимуса в программу семи высокозатратных нозологий. Показано, что применение эверолимуса с низкой дозой циклоспорина позволяет сократить затраты на одного пациента на 161 тыс. руб. (17%) за двухлетний период. Согласно расчетам, основная доля экономии связана с меньшими расходами на терапию эверолимусом в сочетании с низкой дозой циклоспорина по сравнению с затратами в случае использования ИСТ микофеноловой кислотой в сочетании со стандартной дозой циклоспорина. Авторами показано, что включение препарата эверолимуса в программу семи высокозатратных нозологий приведет к сокращению расходов федерального бюджета, начиная уже с первого года после изменения программы. При этом со временем экономия расходов будет увеличиваться и за пять лет суммарно составит 275 млн руб.

В работе [24] было проведено сравнение нескольких схем ИСТ (в частности с применением Сертикана), используемых после трансплантации почки, для выявления фармакоэкономически преимущественной. Авторами были созданы модели для следующих вариантов ИСТ: Сандиммун Неорал, полные дозы (Неорал/ПД) + СеллСепт (ММФ) + кортикостероиды (КС): (Неорал/ПД+ММФ+КС); Сандиммун Неорал, редуцированные дозы (Неорал/РД) + Сертикан (С) + кортикостероиды (КС): (Неорал/РД+С+КС); Програф, полные дозы (П/ПД) + СеллСепт (ММФ) + кортикостероиды (КС): (Програф/ПД+ММФ+КС). Согласно результатам, ретроспективного фармакоэкономического исследования в работе делается вывод о том, что использование для иммуносупрессивной терапии после трансплантации почки протоколов, включающих Сандиммуна Неорал в полных дозах с СеллСептом (СеллСепт+Неорал/ПД) и Сандиммуна Неорал в

редуцированных дозах с Сертиканом (Сертикан+Неорал/РД) значительно превосходят схему Програф+СеллСепт.

На современном этапе предложено множество схем ИСТ. Помимо расходов на проведение непосредственно трансплантации почки и лечения пациента в посттрансплантационном периоде, вследствие недостаточной эффективности используемых иммуносупрессивных протоколов в подавляющем большинстве случаев возникает необходимость затрат на лечение сопутствующих нежелательных эффектов, которые могут привести к потере трансплантата и возвращению пациента на гемодиализ с необходимостью повторной трансплантации. Все эти факторы свидетельствуют о необходимости разработки более эффективной тактики иммуносупрессивной терапии, что возможно в случае индивидуализации ИСТ, а также при использовании программ физической и психологической реабилитации, способствующих повышению качества жизни пациента. Такие меры в конечном итоге могут привести к снижению фармакоэкономических затрат на лечение пациентов с ТХПН [26, 39].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

Работа выполнена в ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России на базе Самарского центра трансплантации органов и тканей и нефрологического отделения клиники факультетской терапии.

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 невключения 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 определена комбинированная конечная точка - рецидив ХБП в трансплантате и возврат на заместительную почечную терапию (потеря трансплантата) и смерть реципиента. При достижении срока наблюдения пять лет, пациенты из исследования исключались.

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).

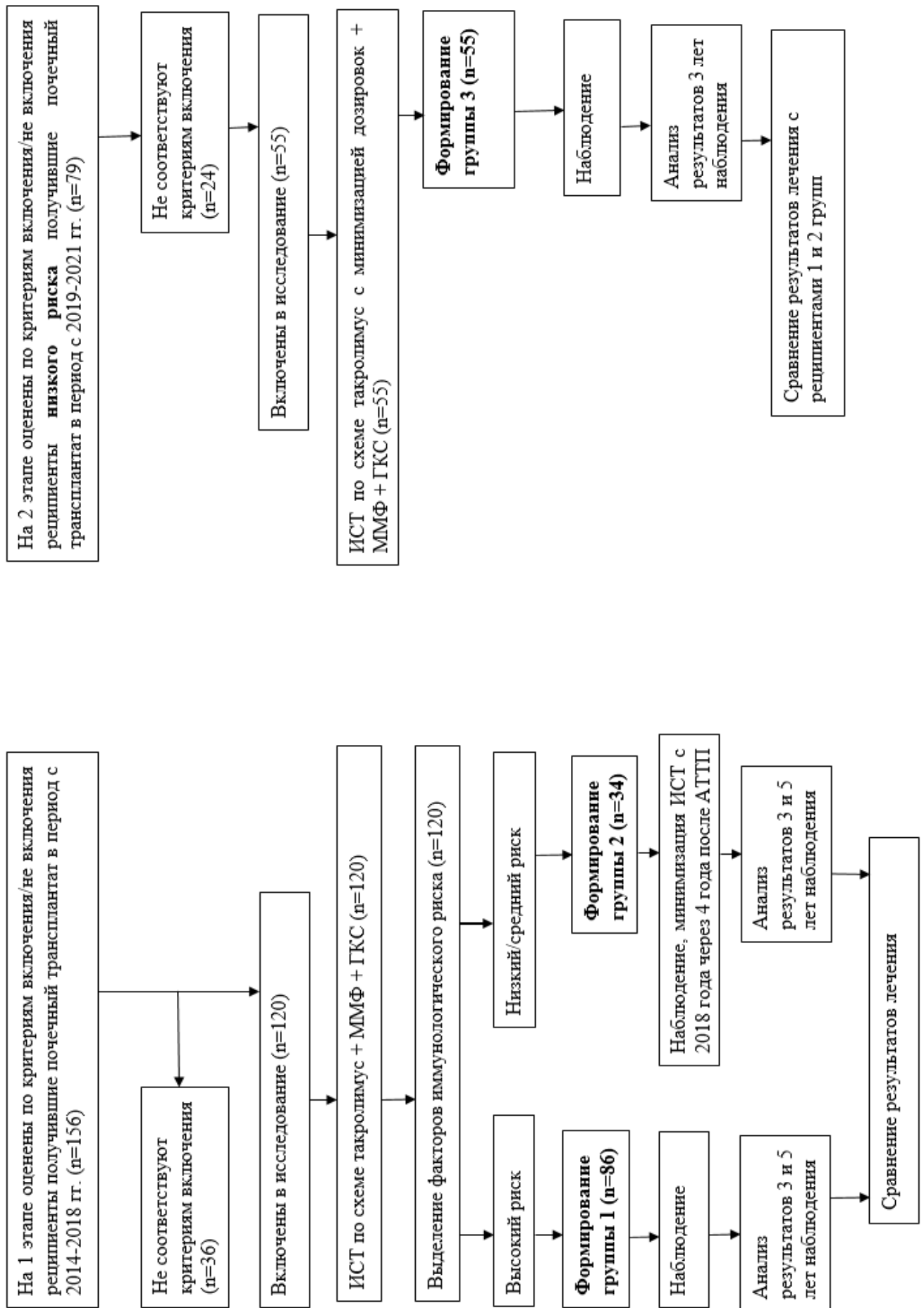


Рисунок 1- Дизайн исследования

На **первом этапе** проводился анализ результатов лечения 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» (2020г.) 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 первый этап исследования, 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. Средняя длительность стандартной ИСТ у реципиентов второй группы составила четыре года. Срок наблюдения после минимизации иммуносупрессивной терапии - 1 год.

На **втором этапе** проводилось исследование реципиентов низкого риска, которым была выполнена трансплантация почки в период с 2019 по 2021 гг. После оценки критериев включения/не включения в исследование было отобрано 55 реципиентов с низкими и средними иммунологическими рисками, которые сформировали группу 3. Указанные реципиенты получали ИСТ по предложенной нами схеме 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 (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*.

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

Научно-образовательным центром доказательной медицины получено заключение о корректности дизайна исследования, соответствия планируемой статистической обработки содержанию и задачам исследования, адекватности контрольной группы.

Заседание Комитета по биоэтике при Самарском государственном медицинском университете от 18.01.2023 постановило, что исследование соответствует этическим нормам (протокол № 259).

2.2 Разработка схемы ИСТ со сниженными целевыми концентрациями такролимуса

Национальные клинические рекомендации «Трансплантация почки, наличие трансплантированной почки, отмирание и отторжение трансплантата почки» (2020г.) для применяемой нами схемы трехкомпонентной схемы иммуносупрессивной терапии (такролимус + микофеноловая кислота + глюкокортикоиды) определяют целевую концентрацию такролимуса на сроках АТПП более шести месяцев диапазоном 5-8 нг/мл. В Самарском центре трансплантации органов и тканей для реципиентов со сроком АТПП более 6 месяцев применяется схема ИСТ с целевой концентрацией такролимуса 7-8 нг/мл. Именно такую схему мы брали за стандартную.

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. 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.

2.3 Общая характеристика реципиентов, включенных в исследование

В исследовании принимали участие реципиенты почечного трансплантата, находящиеся на амбулаторном наблюдении у нефролога Самарского центра трансплантации органов и тканей. В соответствии с критериями включения/не включения в исследование вошло 175 реципиентов почечного трансплантата, из них 99 (57%) мужчин и 76 (43%) женщин. Соотношение мужчин к женщинам 1:1,3. Средний возраст составил 41,9 (11,4) лет, возраст на момент АТПП 37,2 (11,3) лет.

Средний срок нахождения на заместительной почечной терапии (ЗПТ) у лиц, включенных в исследование, составил 24,5 (12,0; 52,0) месяцев. Без ЗПТ на момент АТПП было 15 (8%) реципиентов, на ЗПТ методом программного гемодиализа (ПГД) находилось 106 (61%) реципиентов, на ЗПТ методом программного аппаратного перитонеального диализа (ПАПД) находилось 54 (31%) пациента.

Преобладающим диагнозом был морфологически верифицированный гломерулонефрит, который встречался у 106 (74%) пациентов, включенных в исследование (рисунок 2).

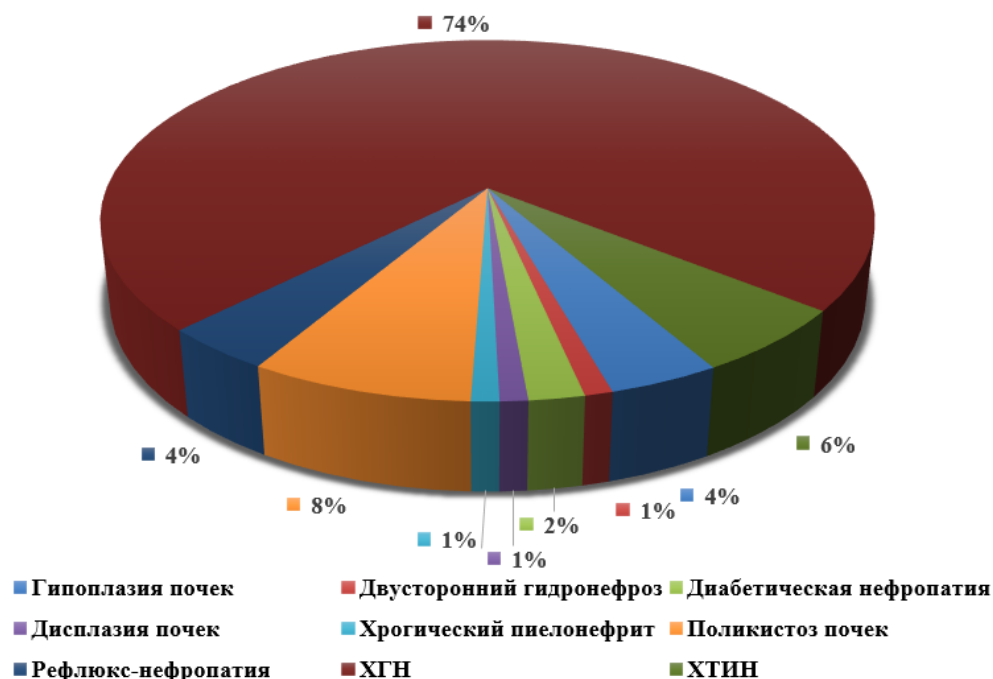


Рисунок 2 - Основной диагноз, приведший к ТХПН у реципиентов, включенных в исследование.

2.4 Деление реципиентов на группы

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 минимизацией 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
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 ТХПН (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.

Таблица 2 - Основной диагноз, приведший к ТХПН в группах сравнения.

Диагноз	Группа 1 (n=86)	Группа 2 (n=34)	Группа 3 (n=55)	p-value
Гипоплазия почек	4 (5%)	1 (3%)	2 (4%)	p=0,33
Двусторонний гидронефроз	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)	
Диабетическая нефропатия	3 (3%)	0 (0%)	0 (0%)	
Дисплазия почек	1 (1%)	1 (3%)	0 (0%)	
Хронический пиелонефрит	1 (1%)	1 (3%)	0 (0%)	
Поликистоз почек	5 (6%)	3 (9%)	6 (11%)	
Рефлюкс-нефропатия	6 (7%)	1 (3%)	0 (0%)	
ХГН	61 (71%)	27 (79%)	41 (75%)	
ХТИН	5 (6%)	0 (0%)	5 (9%)	

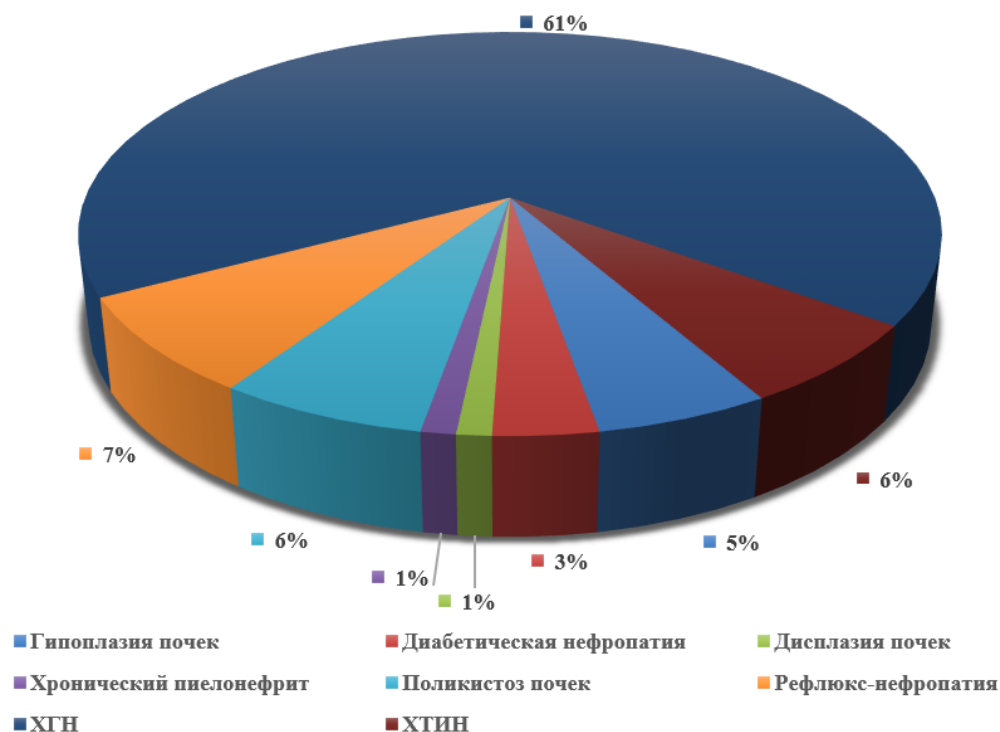


Рисунок 3 - Основной диагноз, приведший к ТХПН в группе 1.



Рисунок 4 - Основной диагноз, приведший к ТХПН в группе 2.

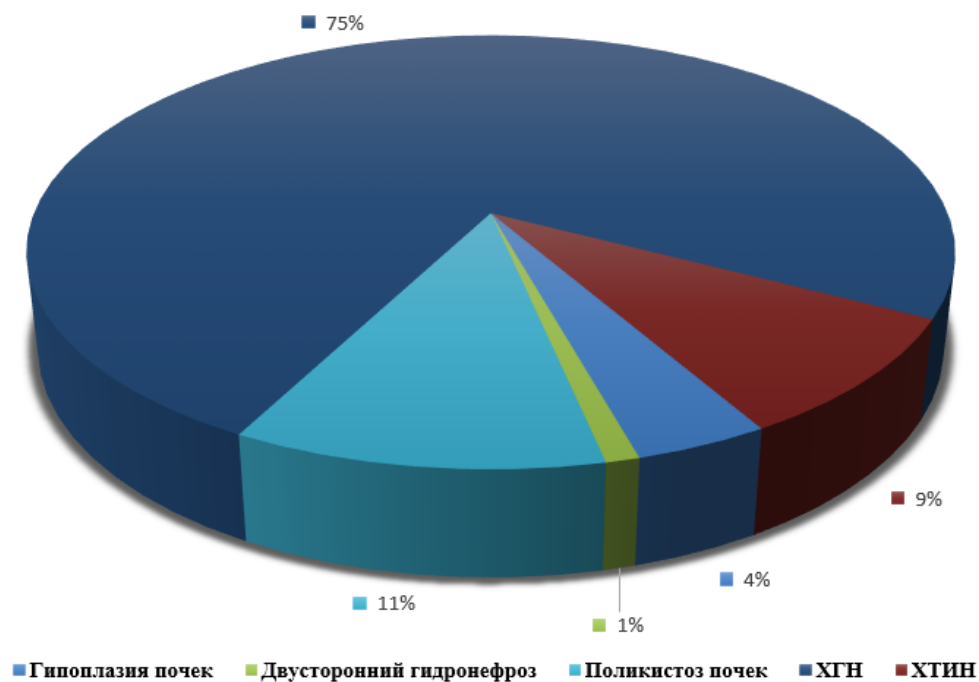


Рисунок 5 - Основной диагноз, приведший к ТХПН в группе 3.

Пациенты в группах сравнения были сопоставимы по сопутствующей патологии (таблица 3).

Таблица 3 – Сопутствующий диагноз у реципиентов в группах сравнения.

Диагноз	Группа 1 (n=86)	Группа 2 (n=34)	Группа 3 (n=55)	p-value
Артериальная гипертензия	86 (100%)	34 (100%)	55 (100%)	p=0,412
Гиперурикемия	21 (24%)	7 (22%)	14 (26%)	
Анемия	27 (31%)	11 (33%)	19 (34%)	
ИБС	22 (25%)	9 (23%)	12 (21%)	
Дислипидемия	9 (11%)	4 (13%)	6 (10%)	
Гиперпаратиреоз	14 (16%)	6 (19%)	8 (14%)	
ИМП	23 (27%)	9 (23%)	11 (20%)	
Язвенная болезнь желудка и ДПК	22 (25%)	10 (30%)	15 (28%)	

Сопутствующие диагнозы, выявленные у включенных в исследование пациентов, не оказывали влияние на течение основного заболевания. Кроме того, препараты, принимаемые реципиентами для лечения сопутствующих заболеваний, не влияли на метаболизм такролимуса.

2.5 Клинико-лабораторные и морфологические методы обследования

2.5.1 Клинико-лабораторные методы исследования

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).

Определение концентрации такролимуса проводилось на автоматическом иммунохимическом анализаторе ABBOTT Architect i1000SR (Abbott Laboratories, США) с использованием коммерческих наборов

реагентов ARCHITECT Tacrolimus Reagent Kit (Abbott Laboratories, США; РУ № ФСЗ 2008/02109 от 29.12.2018). Для определения концентрации такролимуса используется цельная кровь, взятая в пробирки с антикоагулянтом ЭДТА. Перед непосредственным исследованием образца проводится процедура ручной пробоподготовки, в ходе которой образец цельной крови экстрагируется преципитирующим раствором и центрифугируется. Супернатант переносится в пробирку типа Transplant Pretreatment Tube и помещается в анализатор. На первом этапе анализа происходит связывание такролимуса в образце с антитакролимусовыми антителами, нанесенными на парамагнитные частицы, входящих в состав реакционной смеси. Далее в автоматическом режиме после небольшой задержки в реакционную смесь добавляется конъюгат, представляющий собой такролимус, меченый акридином. Конъюгат конкурирует с такролимусом в образце пациента за центры связывания на парамагнитных микрочастицах. После дальнейшей инкубации и промывки в реакционную смесь добавляют растворы претриггера и триггера. Итоговая хемилюминесцентная реакция измеряется в относительных световых единицах. Интенсивность свечения обратно пропорциональна концентрации такролимуса в образце.

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

2.5.2 Морфологические методы исследования

Показанием к биопсии трансплантата являлась дисфункция трансплантата или ее прогрессия, под которой подразумевалось повышение креатинина сыворотки крови изолированно, либо в сочетании с протеинурией. Также выполнялись протокольные биопсии на сроках год и три года после АТПП.

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)

Гистологическое исследование биоптатов трансплантата почки выполнялось по стандартной методике на парафиновых срезах с использованием следующих окрасок: гематоксилин-эозин, PAS-реакция, трихром по Массону, импрегнация солями серебра по Джонсу. Иммунофлюоресцентное исследование выполнялось на криостатных срезах с использованием FITC-конъюгированных антител к человеческим IgA, IgG, IgM, C1q, C3, легким цепям kappa и lambda. Иммуногистохимическое исследование выполнялось на парафиновых срезах иммунопероксидазным методом с использованием антител к C4d. Заключение гистологического исследования формулировалось согласно классификации Banff 2009.

2.6 Оценка качества жизни пациентов

Качество жизни пациентов оценивали согласно опроснику SF-36 (Приложение 1). Сравнивали качество жизни до и после АТПП, а у реципиентов второй группы также изучали изменение качества жизни после минимизации ИСТ.

SF-36 «Health Status Survey» относится к неспецифическим 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. Количественно оцениваются следующие показатели:

1. Физическое функционирование (Physical Functioning - PF), отражающее степень, в которой физическое состояние ограничивает выполнение физических нагрузок (самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице, переноска тяжестей и т.п.). Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что физическая активность пациента значительно ограничивается состоянием его здоровья.
2. Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role-Physical Functioning - RP) – влияние физического состояния на повседневную ролевую деятельность (работу, выполнение повседневных обязанностей). Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что повседневная деятельность значительно ограничена физическим состоянием пациента.
3. Интенсивность боли (Bodily pain - BP) и ее влияние на способность заниматься повседневной деятельностью, включая работу по дому и вне дома. Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что боль значительно ограничивает активность пациента.

4. Общее состояние здоровья (General Health - GH) - оценка больным своего состояния здоровья в настоящий момент и перспектив лечения. Чем ниже бала по этой шкале, тем ниже оценка состояния здоровья.
5. Жизненная активность (Vitality - VT) подразумевает ощущение себя полным сил и энергии или, напротив, обессиленным. Низкие баллы свидетельствуют об утомлении пациента, снижении жизненной активности.
6. Социальное функционирование (Social Functioning - SF), определяется степенью, в которой физическое или эмоциональное состояние ограничивает социальную активность (общение). Низкие баллы свидетельствуют о значительном ограничении социальных контактов, снижении уровня общения в связи с ухудшением физического и эмоционального состояния.
7. Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role Emotional - RE) предполагает оценку степени, в которой эмоциональное состояние мешает выполнению работы или другой повседневной деятельности (включая большие затраты времени, уменьшение объема работы, снижение ее качества и т.п.). Низкие показатели по этой шкале интерпретируются как ограничение в выполнении повседневной работы, обусловленное ухудшением эмоционального состояния.
8. Психическое здоровье (Mental Health - MH), характеризует настроение наличие депрессии, тревоги, общий показатель положительных эмоций. Низкие показатели свидетельствуют о наличии депрессивных, тревожных переживаний, психическом неблагополучии.

Шкалы группируются в два показателя «физический компонент здоровья» и «психологический компонент здоровья». Показатель физический компонент здоровья (Physical Health – PH total) составляют шкалы: Физическое функционирование; Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием; Интенсивность боли; Общее состояние здоровья. Показатель психологический компонент здоровья (Mental Health – MH total) составляют шкалы: Психическое здоровье; Ролевое функционирование, обусловленное

эмоциональным состоянием; Социальное функционирование; Жизненная активность.

2.7 Оценка фармакоэкономического эффекта лечения пациентов

Для оценки фармакоэкономической эффективности был произведен анализ финансовых затрат на амбулаторное ведение реципиентов после АТП. Оценивались затраты на лекарственное обеспечение, клинико-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.

2.8 Вариационно-статистический анализ

Проверка нормальности распределения количественных признаков проводилась критерием Шапиро-Уилкса. Описательная статистика переменных, распределение которых соответствовало нормальному, представлена средним и стандартным отклонением – $M(SD)$, в противном случае применялись медиана и интерквартильный размах – $Med(Q1; Q3)$. Для категориальных признаков представлены абсолютные и относительные (в %) частоты.

Сравнение количественных показателей в 3-х независимых группах проводилось с помощью one-way ANOVA (апостериорные сравнения проводились критерием Тьюкки) в случае нормально распределённых показателей и критерием Краскела-Уоллиса (апостериорные сравнения проводились критерием Данна) в противном случае. Сравнение признаков в зависимых выборках проводилось критерием Вилкоксона для связанных выборок в случае 2 групп сравнения (до/после) и критерием Фридмана с последующими апостериорными сравнениями критерием Коновера-Инмана в случае 3-х и более групп.

Сравнения групп по категориальным показателям проводили в ходе анализа таблиц сопряжённости критерием χ^2 (точным критерием Фишера в случае ячеек со значениями менее 5%). Для связанных выборок применялся тест Мак-Немара.

Динамика концентрации ТАС, дозы ТАС, соотношения концентрация/доза ТАС, концентрации креатинина и СКФ оценивалась с помощью построения линейных смешанных моделей – ANOVA (mixed model). Время, группа исследования и их взаимодействие были фиксированными факторами, отдельные пациенты — случайными факторами. Для оценки параметров линейной модели применялся пакет lme4. [84]. Для каждой построенной модели была проведена

проверка применимости метода (нормальность распределения и однородность дисперсии остатков) с использованием пакета DHARMA. Оценки степеней свободы для построенных моделей были получены с использованием метода Кенварда-Роджера. Для каждой модели представлены предельный R-squared (marginal – R^2m , оценка только для фиксированных эффектов) и условный R-squared (conditional – R^2c , оценка для фиксированных и случайных эффектов) [124]. Также, при оценке динамики показателей была рассчитана дельта каждого показателя, как разница между уровнем в конечной точке относительного исходного уровня, дельта показателя представлена медианой и 95% доверительным интервалом, сравнение дельты показателя между группами исследования проводилось с помощью критерия Манна-Уитни.

Оценку различий в выживаемости пациентов проводили с использованием техники Каплана–Мейера. Представлена 3-летняя и 5-летняя выживаемость и её 95% доверительный интервал, сравнение между группами проводилось с помощью критерия Манта-Хансена (Logrank test). Также был проведён регрессионный анализ выживаемости с помощью регрессии Кокса, проверка предпосылок применения метода проводилась с помощью теста Grambsch-Therneau. Приводится рассчитанный относительный риск и его 95% доверительный интервал – HR[95%CI]. Представлены результаты как однофакторного анализа, так и многофакторного с поправкой на возраст, пол, срок ЗПТ в случае 3-летней выживаемости и возраст, пол, срок ЗПТ, концентрации ТАК исходно, через год и через два года в случае анализа 5-летней выживаемости. При проведении парных сравнений применялась поправка Холма-Бонферрони.

Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Все расчеты проводились в статистической среде R (v.3.6, лицензия GNU GPL2).

При проведении фармакоэкономического анализа рассчитывали следующие показатели:

Анализ «минимизации затрат»:

$$CMA = DC1 + DC2, \text{ где}$$

CMA – разница затрат сравниваемых вмешательств;

DC1 – прямые затраты при 1-м методе лечения;

DC2 – прямые затраты при 2-м методе лечения.

Коэффициент «затраты-эффективность»:

$$CER = \frac{Cost}{Ef}, \text{ где}$$

CER – коэффициент «затраты-эффективность»;

Cost – затраты на медицинскую технологию, руб.;

Ef – показатель эффективности медицинской технологии.

Статистическую обработку цифровых данных выполняли в Центре доказательной медицины и биостатистики ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Результаты лечения реципиентов низкого/среднего риска при различных схемах ИСТ

Нами проведено сравнение результатов лечения 89 реципиентов низкого/среднего риска при различных схемах ИСТ. 34 реципиента второй группы получали стандартную схему ИСТ с целевой концентрацией такролимуса 7-8 нг/мл. 55 реципиентов третьей группы получали de novo модифицированную схему ИСТ со снижением целевых концентраций такролимуса до 5-6 нг/мл. Срок наблюдения составил три года.

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.

Динамика концентрации ТАС в группах сравнения представлена в таблице 4.

Таблица 4 – Динамика концентрации Тас нг/мл в группах исследования пациентов низкого/среднего риска

	Группа 2 (n=34)	Группа 3 (n=55)	p-value
Исходно	10,30 (10,10; 10,60)	9,10 (8,60; 10,10)	p<0,001
Конец периода	7,85 (7,32; 8,60)	5,70 (5,40; 6,00)	p<0,001
Дельта	-2,4[95%ДИ:-2,98 - -1,8]	-3,6[95%ДИ:-3,83 - -3,39]	p<0,001
p-value	p<0,001	p<0,001	
ANOVA (mixed model): Группа: F =182, df = (1, 89), p<0,001 Период: F =177, df = (1, 89), p<0,001 Группа×период: F = 38, df = (1, 89), p<0,001 Marginal R ² / Conditional R ² 0,84/0,87			

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 достоверно снижается относительно исходных значений в обеих группах, но интенсивность снижения была достоверно выше в группе 3 – рисунок 6, 7. 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.

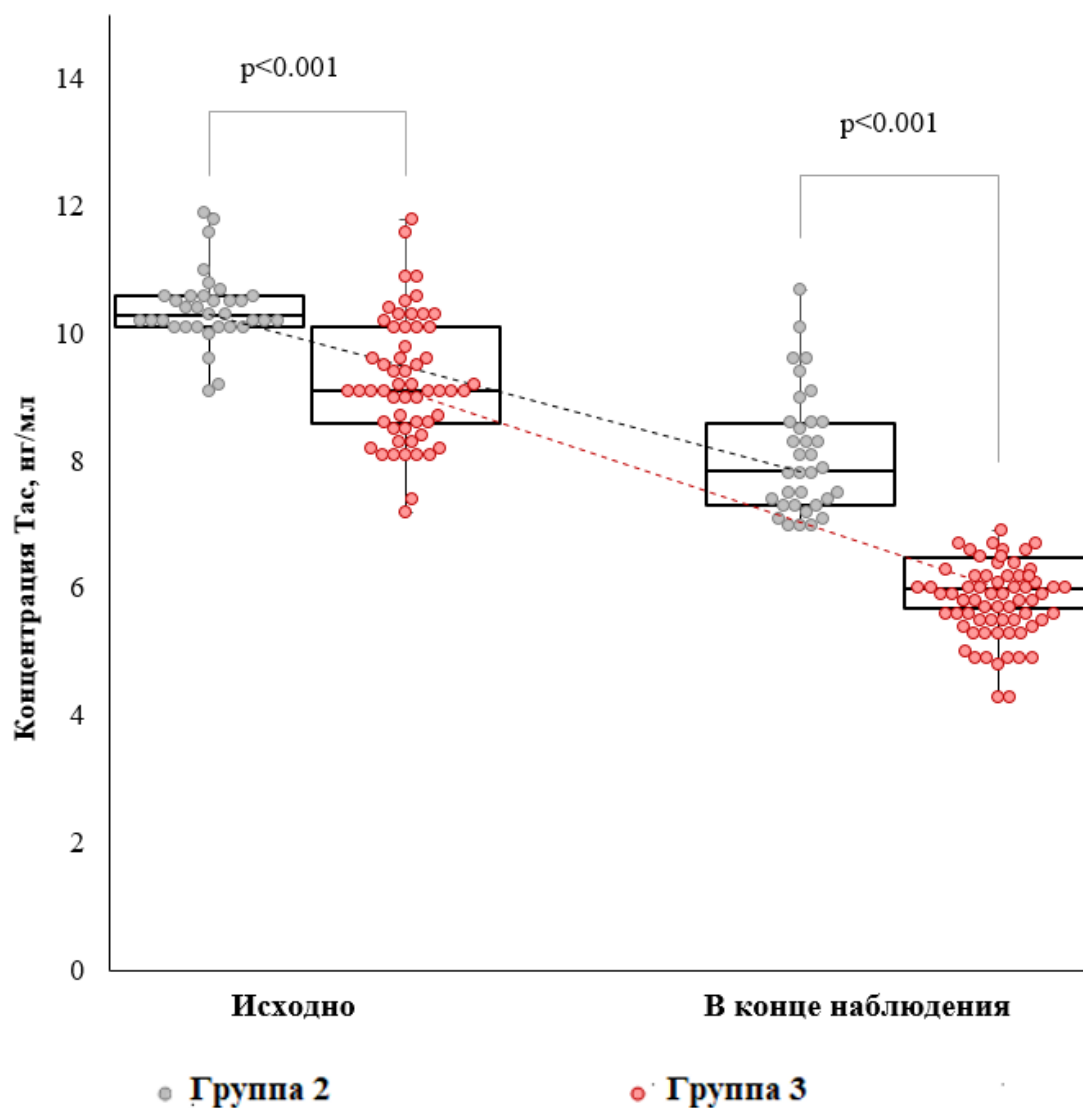


Рисунок 6 – Динамика концентрации Тас в группах пациентов с низким риском, приведены индивидуальные значения, медианы, Q1-Q3, min-max

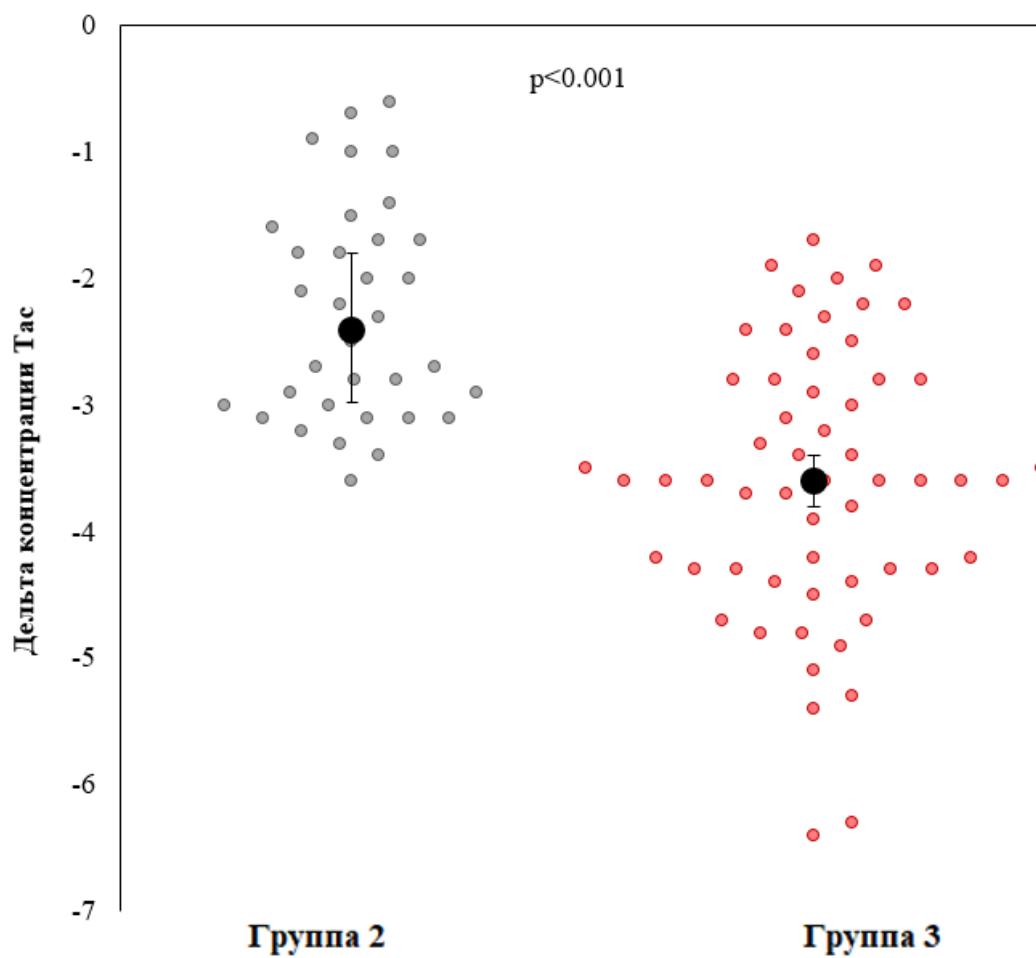


Рисунок 7 – Дельта концентрации Тас в конце наблюдения относительно исходных значений, приведены индивидуальные значения, медианы и их 95% доверительный интервал

Динамика дозы Тас в группах сравнения представлена в таблице 5.

Таблица 5 – Динамика дозы Тас мг/сут в группах исследования пациентов с низким риском

	Группа 2 (n=34)	Группа 3 (n=55)	p-value
Исходно	13,50 (12,50; 14,50)	13,00 (11,50; 14,00)	p=0,04
Конец Периода	13,00 (12,00; 14,38)	6,00 (5,50; 7,00)	p<0,001
Дельта	-0,5[95%ДИ:-0,92 - 0,08]	-6,5[95%ДИ:-7,51 - -6,04]	p<0,001
p-value	p=0,13	p<0,001	
ANOVA (mixed model): Группа: F =114,3, df = (1, 89), p<0,001 Период: F =3,5, df = (1, 89), p=0,06 Группа×период: F = 161,7, df = (1, 89), p<0,001 Marginal R ² / Conditional R ² 0,71/0,84			

Средняя доза Тас в группах сравнения в начале исследования достоверно не различалась (p=0,04). 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 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 ($p<0,001$) (рисунок 8, 9) 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 ($p<0,001$).

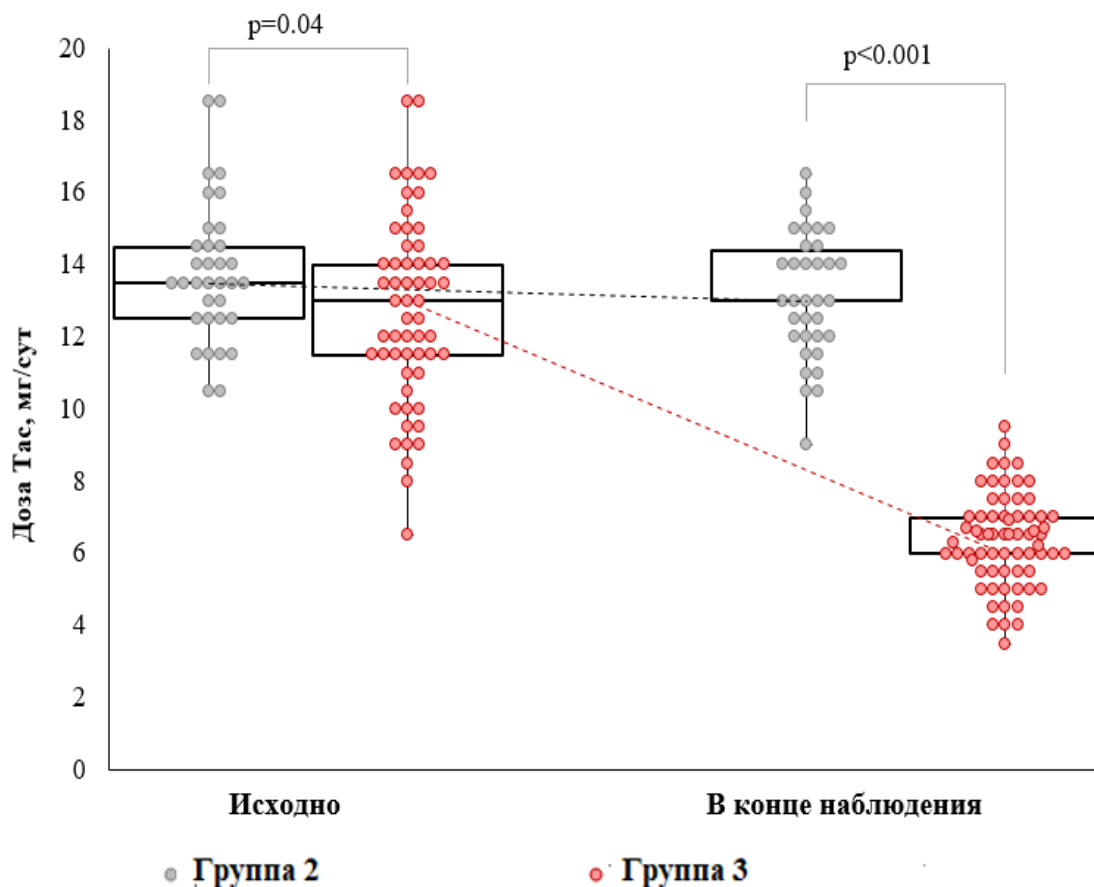


Рисунок 8 – Динамика дозы Тас в группах исследования пациентов с низким риском, приведены индивидуальные значения, медианы, Q1-Q3, min-max

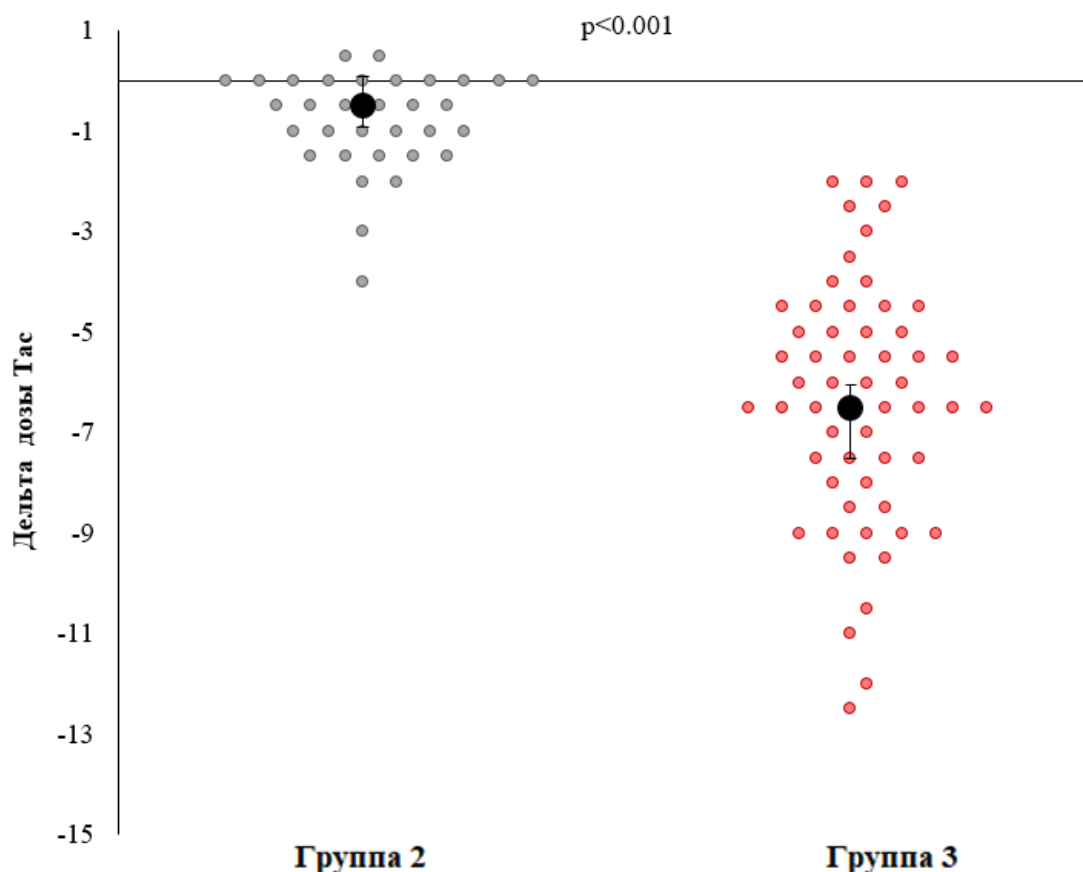


Рисунок 9 – Дельта дозы Так в группах исследования пациентов с низким риском, приведены индивидуальные значения, медианы и их 95% доверительный интервал

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 – таблица 6. 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) – рисунок 10, 11. В итоге, в конце наблюдения соотношение концентрация/доза стало статистически значимо выше в группе 3 ($p<0,001$).

Таблица 6 – Динамика соотношения концентрация/доза Тас в группах исследования пациентов с низким риском

	Группа 2 (n=34)	Группа 3 (n=55)	p-value
Исходно	0,76 (0,70; 0,81)	0,73 (0,62; 0,87)	p=0,94
Конец периода	0,60 (0,56; 0,66)	0,89 (0,76; 1,02)	p<0,001
Дельта	-0,15[95%ДИ:-0,18 - -0,12]	0,15[95%ДИ:0,1 - 0,18]	p<0,001
p-value	p<0,001	p<0,001	
ANOVA (mixed model): Группа: F =18,4, df = (1, 89), p<0,001 Период: F =15,6, df = (1, 89), p<0,001 Группа×период: F = 52,0, df = (1, 89), p<0,001 Marginal R ² / Conditional R ² 0,24/0,59			

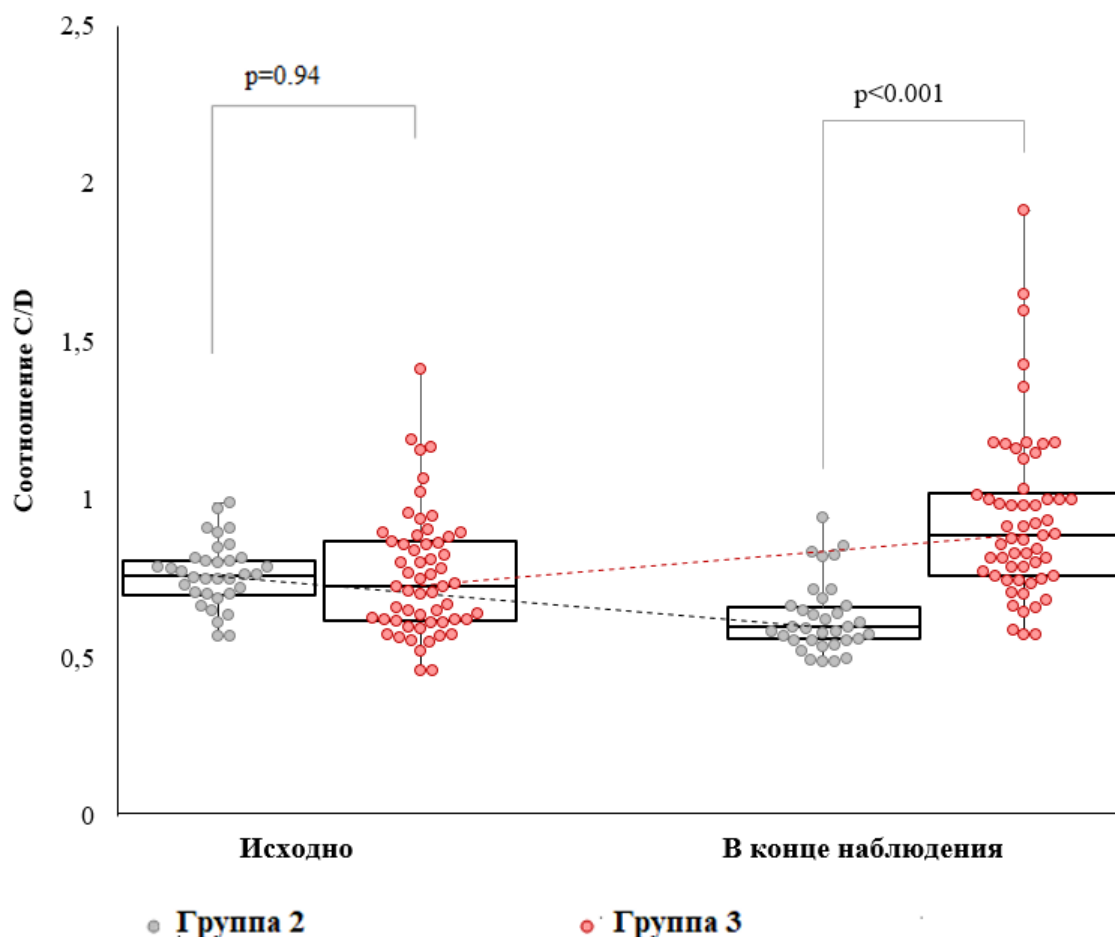


Рисунок 10 – Динамика соотношения концентрация/доза Тас в группах исследования пациентов с низким риском, приведены индивидуальные значения, медианы, Q1-Q3, min-max

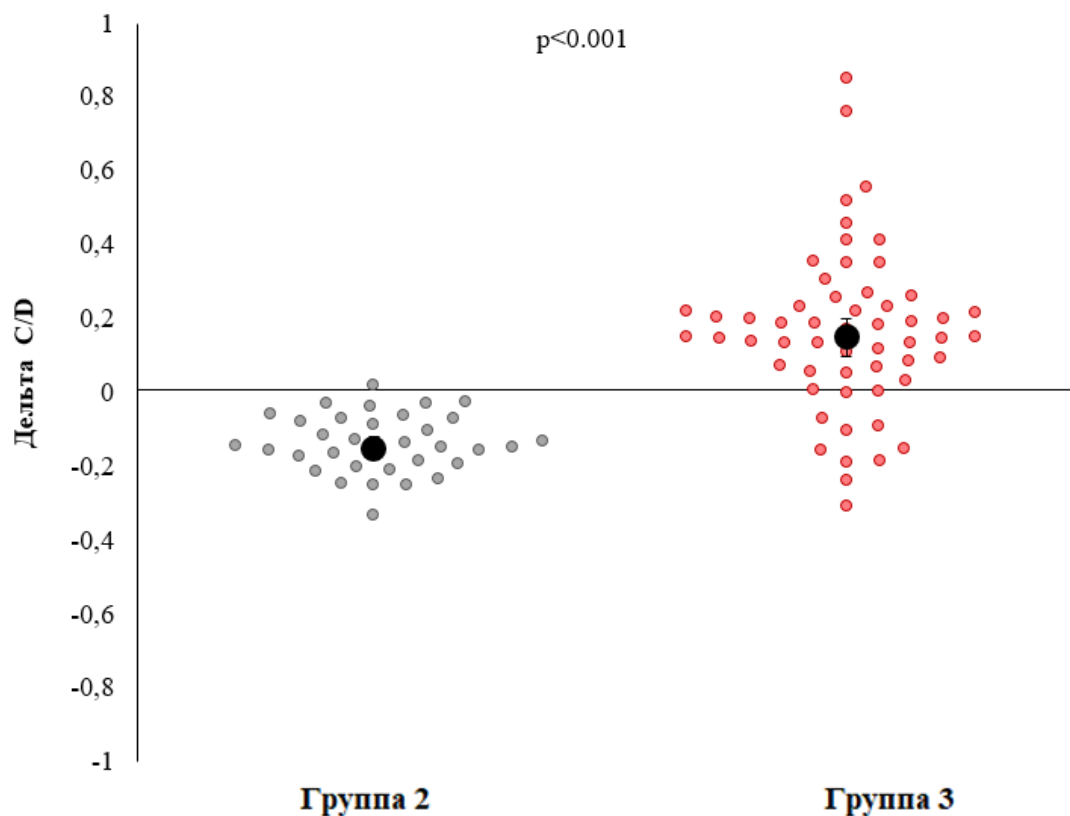


Рисунок 11 – Дельта соотношения концентрация/доза Тас в группах исследования пациентов с низким риском, приведены индивидуальные значения, медианы и их 95% доверительный интервал

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) ммоль/л – в группе 3 – таблица 7. 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.

Таблица 7 – Динамика уровня креатинина мкмоль/л в группах исследования пациентов с низким риском

	Группа 2 (n=34)	Группа 3 (n=55)	p-value
Исходно	103,00 (96,25; 106,75)	105,00 (98,00; 117,00)	p=0,12
Конец периода	119,00 (110,00; 132,00)	101,00 (96,00; 105,00)	p<0,001
Дельта	16[95%ДИ:9,42 - 21,98]	-2[95%ДИ:-7,19 - 3,19]	p<0,001
p-value	p<0,001	p=0,07	
ANOVA (mixed model): Группа: F =16,4, df = (1, 89), p<0,001 Период: F =41,7, df = (1, 89), p<0,001 Группа×период: F = 52,9, df = (1, 89), p<0,001 Marginal R ² / Conditional R ² 0,27/0,34			

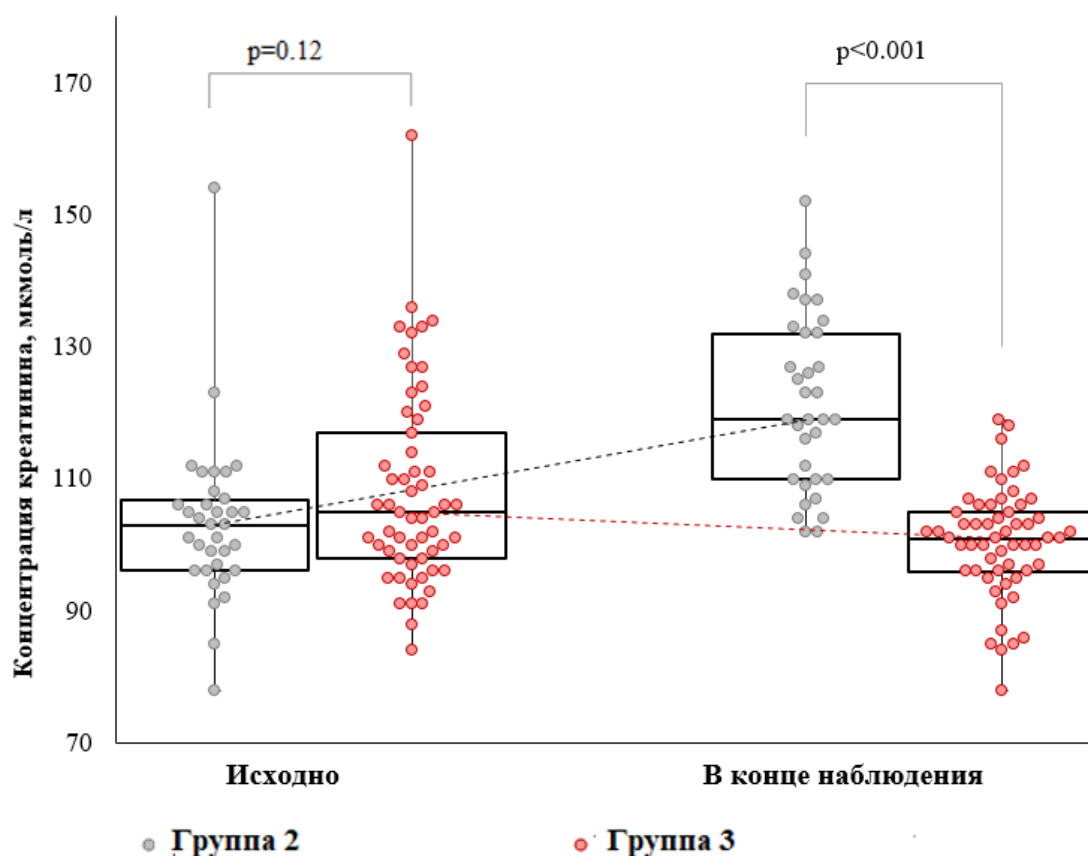


Рисунок 12 – Динамика уровня креатинина в группах исследования пациентов с низким риском, приведены индивидуальные значения, медианы, Q1-Q3, min-max

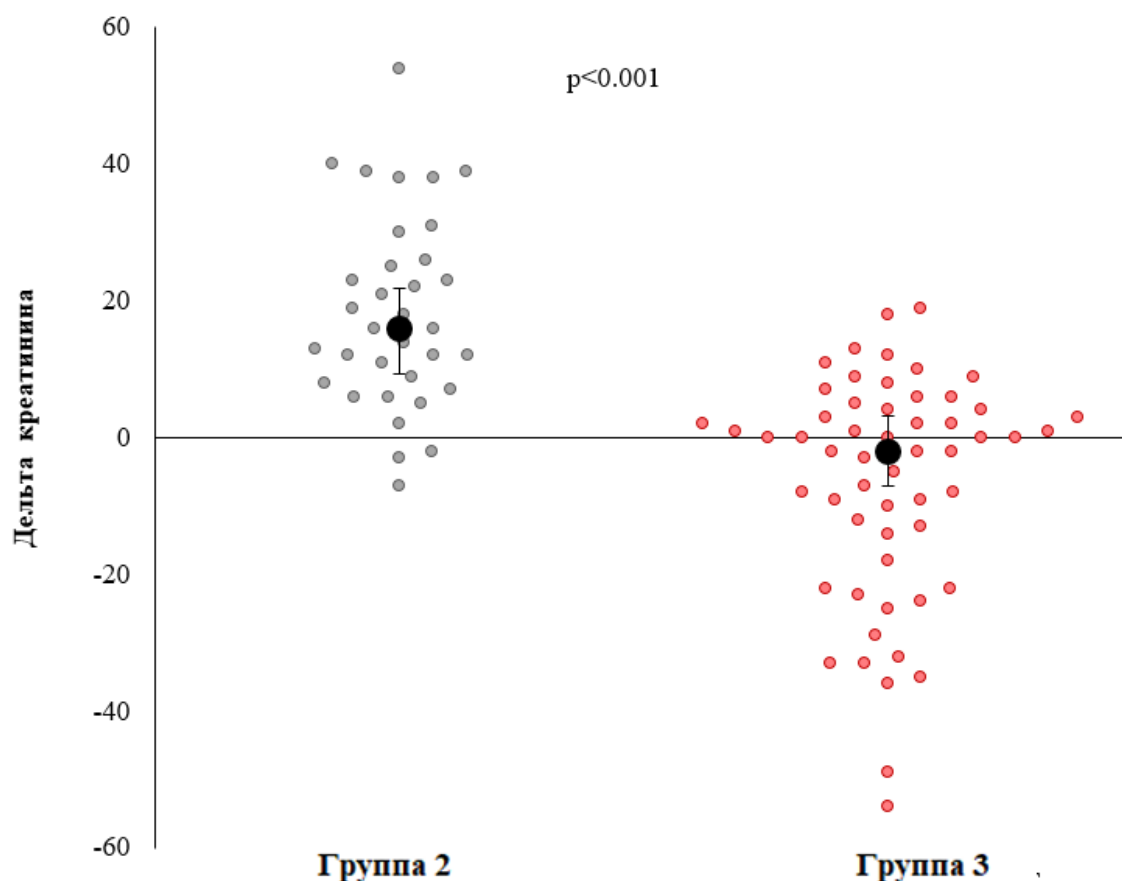


Рисунок 13 – Дельта уровня креатинина в группах исследования пациентов с низким риском, приведены индивидуальные значения, медианы и их 95% доверительный интервал

Показатель СКФ исходно был выше в группе 2 ИСТ ($p=0,003$) и составил 58,50 (51,00; 64,00) мл/мин/1, 73кв.м – таблица 8, рисунок 14, 15. В группе 3 СКФ на начало периода наблюдения был ниже и составил 47,00 (42,20; 55,70) мл/мин/1,73кв.м. К концу наблюдения СКФ у реципиентов группы 2 стал достоверно ниже и составил 46,00 (41,67; 50,53) мл/мин/1, 73кв.м, а в группе 3 - достоверно увеличился ($p < 0,001$) - 55,00 (51,20; 60,00) мл/мин/1,73кв.м. и был достоверно выше чем у реципиентов второй группы ($p < 0,001$).

Таблица 8 – Динамика СКФ мл/мин/1,73кв.м в группах исследования пациентов с низким риском

	Группа 2 (n=34)	Группа 3 (n=55)	p-value
Исходно	58,50 (51,00; 64,00)	47,00 (42,20; 55,70)	p<0,001
Конец периода	46,00 (41,67; 50,53)	55,00 (51,20; 60,00)	p<0,001
Дельта	-9,15[95%ДИ:-16,05 - -0,34]	4,3[95%ДИ:0,85 - 7,91]	p<0,001
p-value	p<0,001	p<0,001	
ANOVA (mixed model): Группа: F =0,71, df = (1, 89), p=0,40 Период: F =23,9, df = (1, 89), p<0,001 Группа×период: F = 38,5, df = (1, 89), p<0,001 Marginal R ² / Conditional R ² 0,15/0,3			

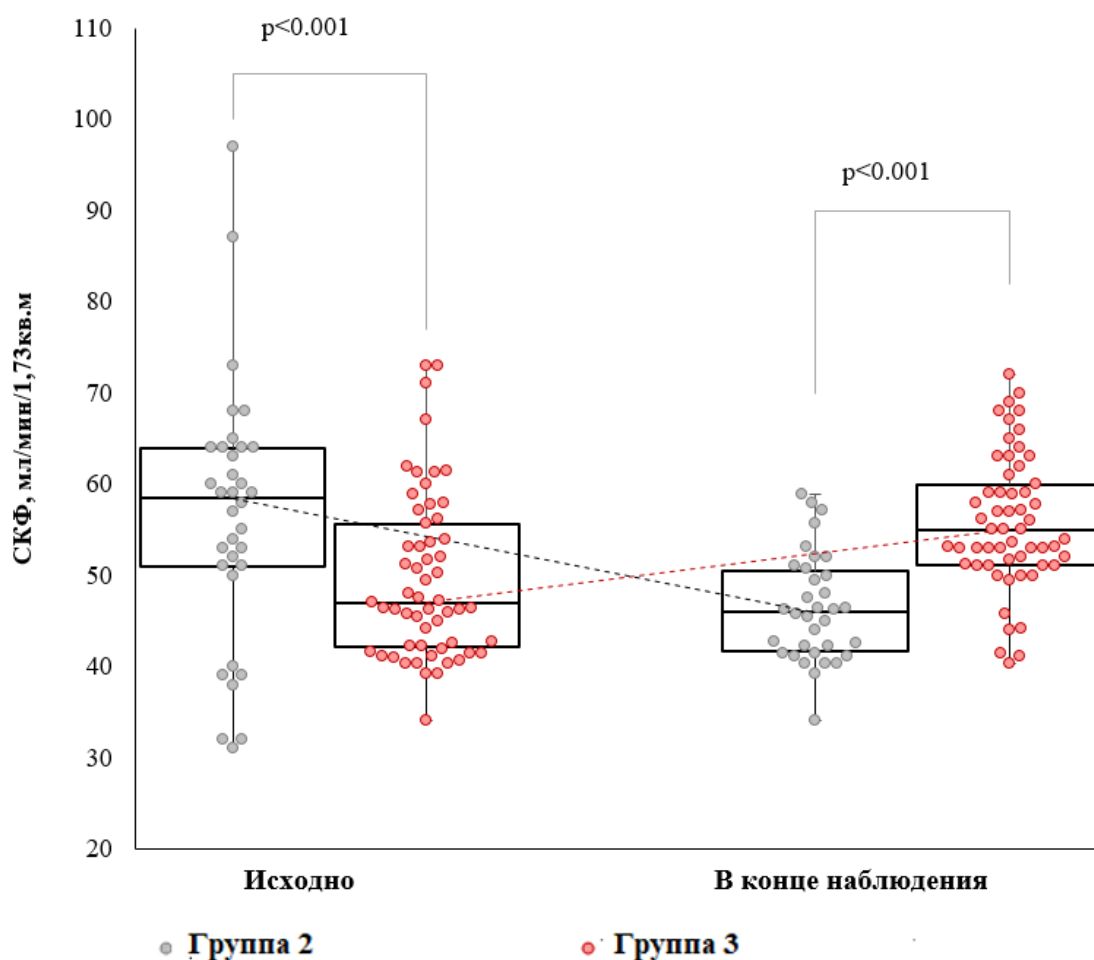


Рисунок 14 – Динамика СКФ в группах исследования пациентов с низким риском, приведены индивидуальные значения, медианы, Q1-Q3, min-max

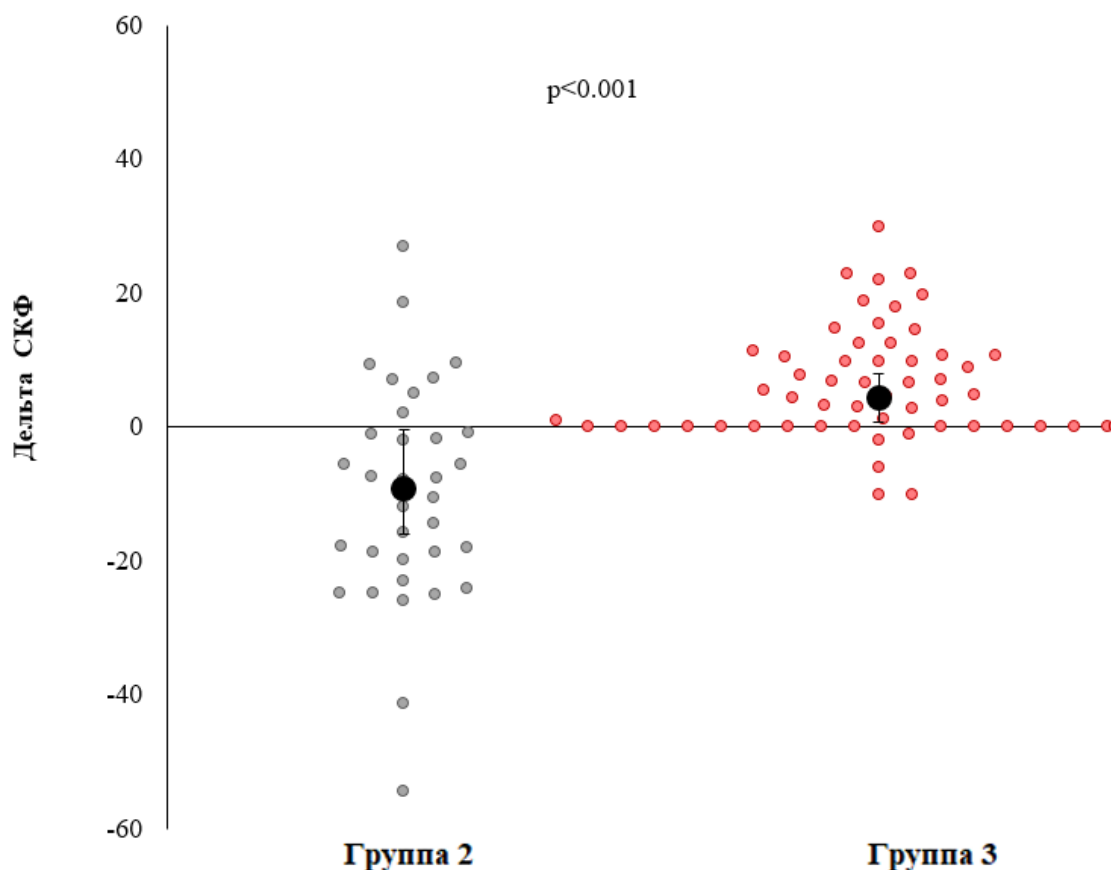


Рисунок 15 – Дельта дозы СКФ в группах исследования пациентов с низким риском, приведены индивидуальные значения, медианы и их 95% доверительный интервал

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 протеинурия выявлена у 2 (6%) реципиентов, в третьей группе частота протеинурии достоверно не отличалась ($p=0,8$) и выявлена у 4 (7%) реципиентов. 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 (15%) реципиентов, в третьей – у 7 (13%) реципиентов. Прирост частоты протеинурии и во второй, и в третьей группах был незначимым (таблица 9). Стоит отметить, что во всех наблюдениях на начало исследования и через год после АТПП протеинурия не превышала 0,5 г/л.

Таблица 9 – Частота протеинурии в разные сроки наблюдения в группах исследования пациентов низкого/среднего риска

Параметр	Срок	Группа 2 (n=34)	Группа 3 (n=55)	p-value
Протеинурия	Начало исследования	4 (6%)	4 (7%)	p=0,8
	1 год	5 (15%)	7 (13%)	p=0,791
	3 года	18 (53%)	11 (20%)	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	

p₀₋₁ – на начало исследования относительно 1 года после АТПП

p₀₋₂ – на начало исследования относительно 3 года после АТПП

p₁₋₂ – 1 год после АТПП относительно 3 года после АТПП

Через три года после АТПП протеинурия в третьей группе выявлена у 11 (20%) реципиентов 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 и была выявлена у 18 (53%) реципиентов (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 у 10 реципиентов уровень протеинурии превышал 1 г/л.

По результатам нефробиопсий нами изучена частота развития нефротоксичности и отторжения в группах сравнения - таблица 10.

Таблица 10 – Частота нефротоксичности и отторжения по данным нефробиопсий в разные сроки наблюдения в группах исследования пациентов низкого/среднего риска

Параметр	Срок	Группа 2 (n=34)	Группа 3 (n=55)	p-value
Нефротоксичность	1 год	2 (9%)	4 (7%)	p=0,585
	3 года	14 (42%)	10 (18%)	p=0,018
	p-value	p<0,001	p=0,087	
Отторжение	1 год	1 (3%)	3 (6%)	p=0,579
	3 года	4 (11%)	7 (13%)	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 2 (9%) биоптатах, в третьей в – 4 (7%) - рисунок 16. Однако через три года после АТПП во второй группе частота нефротоксичности была достоверно выше и диагностирована у 14 (42%) реципиентов ($p<0,001$). В третьей группе через три года после частоты нефротоксичности достоверно не отличалась от ранних результатов и выявлена у 10 (18%) реципиентов ($p=0,87$). 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 случаев подтвержденной морфологически нефротоксичности у 10 (72%) реципиентов выявлялась протеинурия, при этом в 8 (57%) случаях протеинурия составила более 1 г/л. Таким образом протеинурию можно рассматривать как маркер нефротоксичности и 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 1 (3%) биоптате. В третьей группе частота отторжения достоверно не отличалась ($p=0,579$) и выявлена в 3 (6%) биоптатов (рисунок – 17). 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.

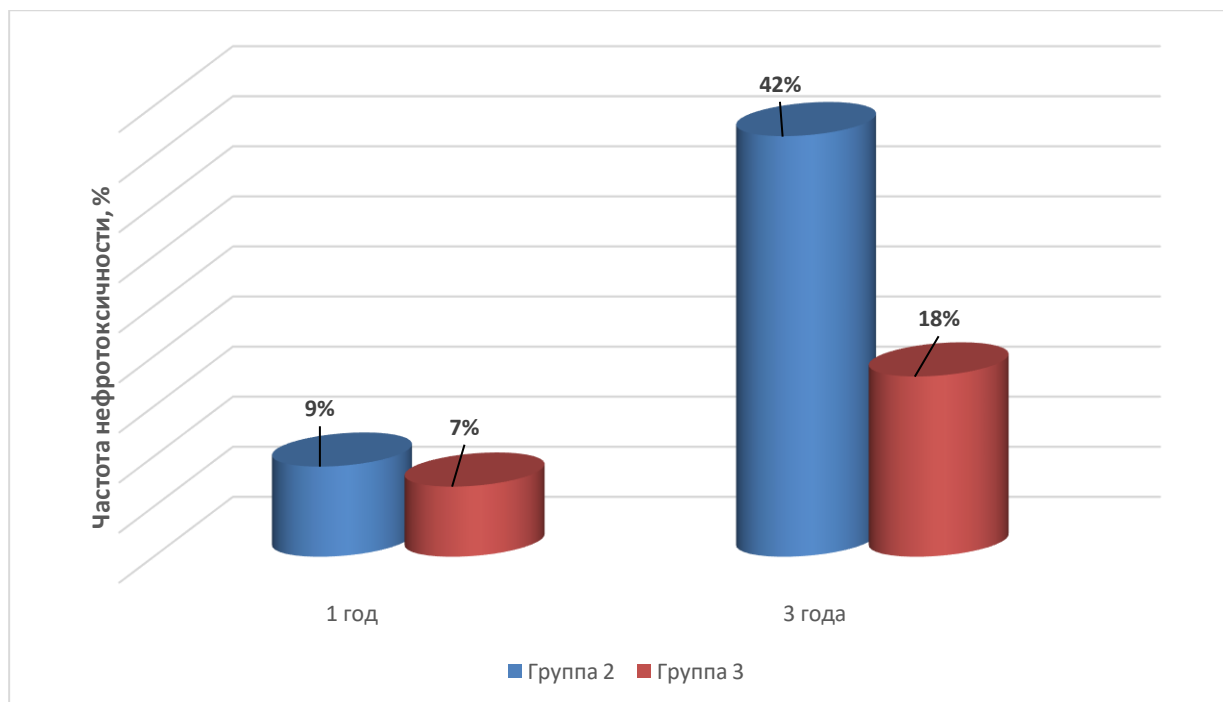


Рисунок 16 – Частота нефротоксичности по данным протокольных нефробиопсий в группах сравнения

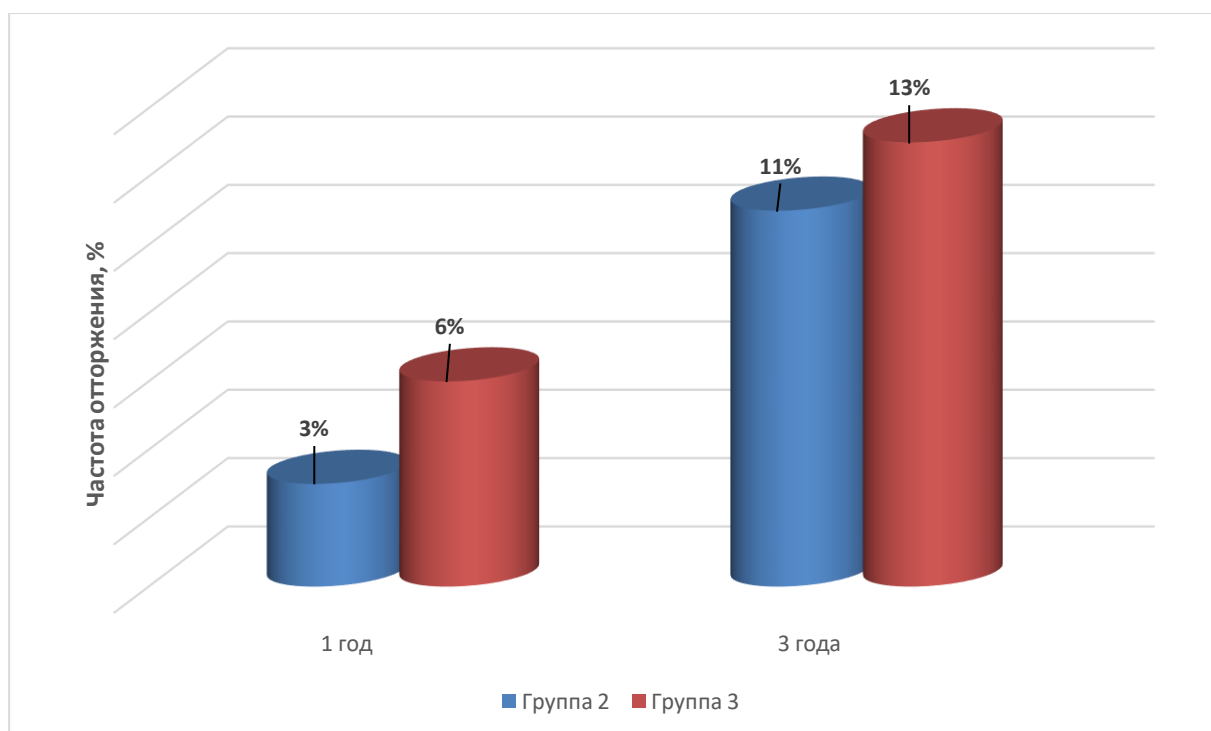


Рисунок 17 - Частота отторжения по данным протокольных нефробиопсий в группах сравнения

У реципиентов второй группы достоверно чаще отмечалось обострение ЦМВ-инфекции, которое наблюдалось у 21 (62%) реципиентов. У ряда пациентов было до шести эпизодов ЦМВ-инфекции на фоне приема стандартной ИСТ. Среднее количество эпизодов ЦМВ-инфекции у исследуемой группы пациентов

составило 1,6. У реципиентов 3 группы достоверно более низкая частота ЦМВ-инфекции ($p=0,036$) и отмечалась у 14 (26%) реципиентов. При этом у этих пациентов было не более одного эпизода ЦМВ-инфекции за весь период наблюдения.

Нами установлено, что у реципиентов, получавших минимизированную ИСТ отмечалось снижение частоты наиболее часто возникающих дозозависимых побочных эффектов такролимуса – таблица 11, рисунок 18.

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 у 3 (9%), 4 (12%) и 8 (24%) реципиентов 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 11 – Частота побочных эффектов такролимуса в группах исследования пациентов низкого/среднего риска

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

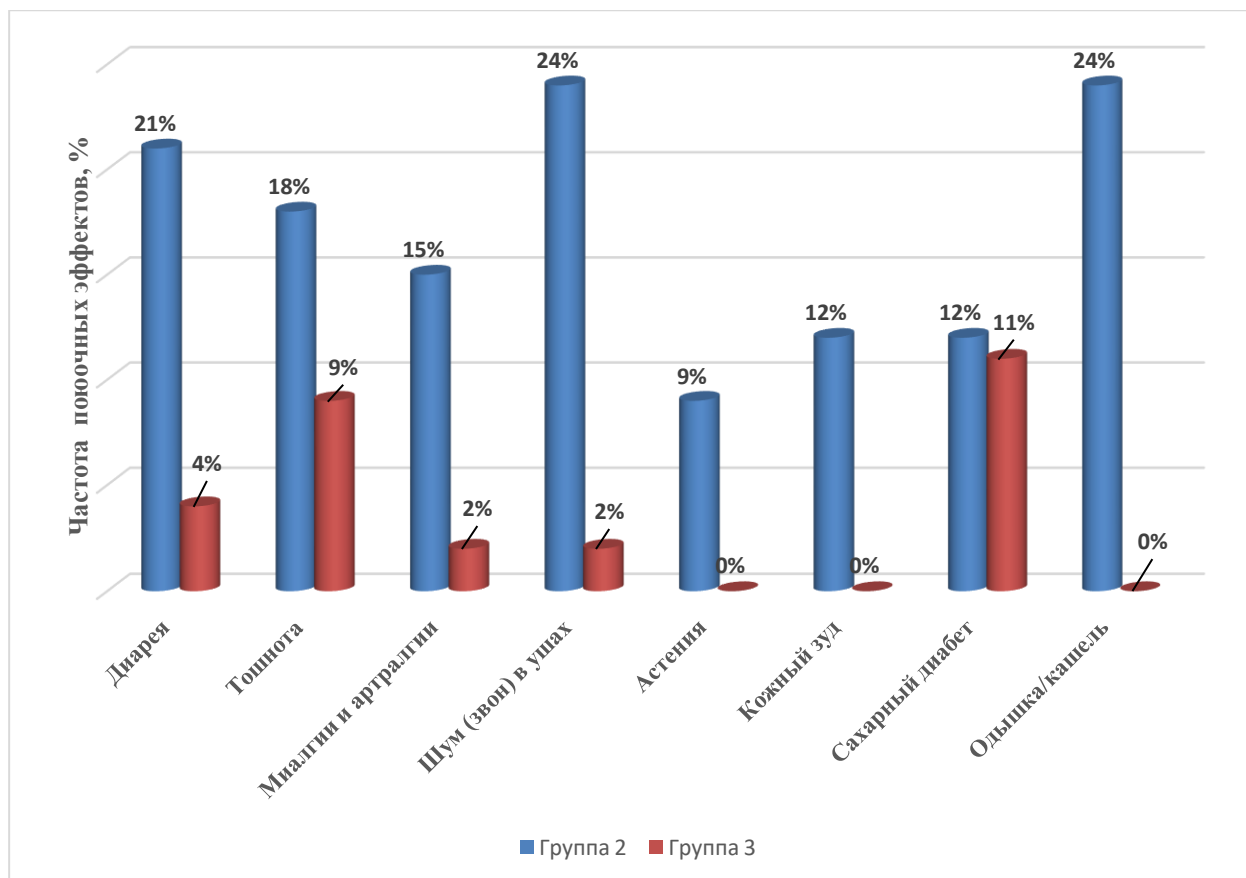


Рисунок 18 - Частота побочных эффектов такролимуса у реципиентов второй и третьей групп

Таким образом, проанализировав основные показатели, характеризующие функцию трансплантатов у реципиентов, было установлено, что у реципиентов группы 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% ($p=0,018$). Примечательно, что у реципиентов, получающих стандартную схему ИСТ, с установленной нефротоксичностью в большинстве своем отмечалась протеинурия более 1 г/л. 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 группу уровень креатинина через 3 года после АТПП был на 15% ниже, чем в группе 2 (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 м против 46,0 (41,67; 50,53) мл/мин/1,73 м; $p < 0,001$). В ходе исследования было выявлено, что минимизация дозировок такролимуса в группе реципиентов низкого/среднего риска, приводит к улучшению отдаленных результатов трансплантации.

3.2 Результаты лечения реципиентов высокого и низкого рисков при стандартных режимах дозирования такролимуса

Нами проведено изучение результатов лечения реципиентов после минимизации ИСТ. В исследование включено 120 реципиентов – 86 реципиента высокого иммунологического риска, получающих стандартную схему ИСТ (группа 1) и 34 реципиента низкого/среднего риска со стандартной схемой ИСТ с последующей минимизацией ИСТ (группа 2). Минимизация ИСТ у реципиентов второй группы проводилась через четыре года после АТПП, период наблюдения составил пять лет.

Концентрация Тас снижалась статистически значимо в каждой группе исследования ($p < 0,001$), интенсивность снижения зависела от группы ($p < 0,001$) –

таблица 12. Исходно и через год после АТПП концентрация такролимуса у реципиентов первой и второй групп достоверно не отличалась. Исходно средняя концентрация такролимуса у реципиентов в первой группе составила 10,2 (10,1; 10,8) нг\мл и 10,3 (10,1; 10,6) нг\мл во второй ($p=0,93$). Через год после АТПП концентрация такролимуса составила 9,1 (8,6; 9,6) нг\мл в первой группе и 9,1 (8,5; 9,4) нг\мл во второй ($p=0,14$). Начиная со второго года после АТПП концентрация Тас различается в группах исследования статистически значимо – рисунок 19. Несмотря на достоверную разницу в обеих группах целевая концентрация такролимуса находилась в диапазоне 7-8 нг/мл. Через четыре года после АТПП реципиенты низкого/среднего риска были переведены на терапию со сниженными до 5-6 нг/мл целевыми концентрациями такролимуса. И к пятому году наблюдения концентрация такролимуса у реципиентов второй группы составила 5,8 (5,3; 7,0) нг/мл и была на 44% ниже начального уровня. В первой группе концентрация такролимуса составила 7,2 (7,0; 7,4) нг/мл ($p<0,001$).

Дельта концентрации Тас через 5 лет относительно уровня начала наблюдения составила -3,1[95%ДИ: -3,5 – - 2,8] нг/мл в группе 1 и -4,3[-4,7 – - 3,9] нг/мл в группе 2 ($p<0,001$) – рисунок 20.

Таблица 12 – концентрация Тас нг/мл в динамике у реципиентов первой и второй групп

Период	Группы исследования		p-value
	Группа 1 (n=86)	Группа 2 (n=34)	
Исходно	10,2 (10,1; 10,8)	10,3 (10,1; 10,6)	$p=0,93$
Через год	9,1 (8,6; 9,6)	9,1 (8,5; 9,4)	$p=0,14$
Через 2 года	7,5 (7,3; 8,1)	7,85 (7,3; 8,6)	$p=0,001$
Через 3 года	7,3 (7,1; 7,6)	7,1 (6,6; 7,3)	$p=0,002$
Через 4 года	7,3 (7,1; 7,5)	7,0 (5,6; 7,2)	$p<0,001$
Через 5 лет	7,2 (7,0; 7,4)	5,8 (5,3; 7,0)	$p<0,001$
ANOVA (mixed model): Группа: $F = 26,7$, $df = (1, 75,4)$, $p<0,001$ Период: $F = 806,2$, $df = (5, 359,1)$, $p<0,001$ Группа×период: $F = 26,7$, $df = (5, 359,1)$, $p<0,001$ Marginal R^2 / Conditional R^2 0,79 / 0,86			

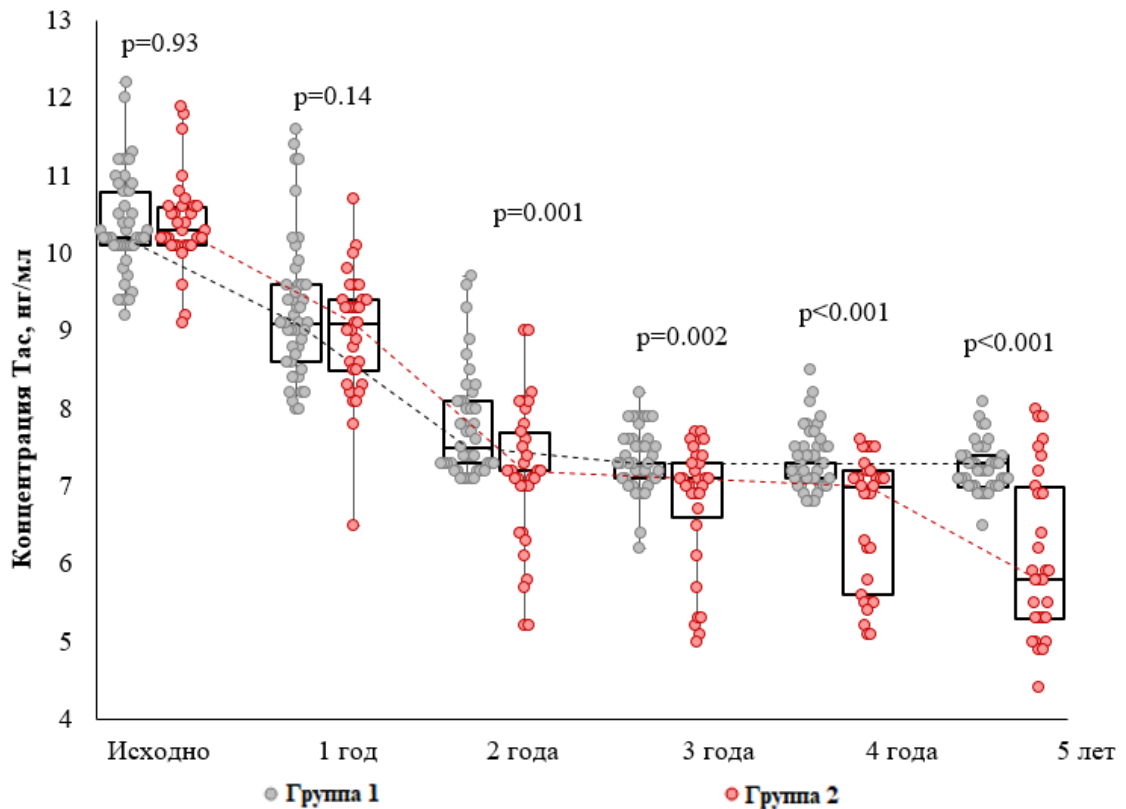


Рисунок 19 – концентрация Тас в динамике у реципиентов первой и второй групп, приведены индивидуальные значения, медианы, Q1-Q3, min-max

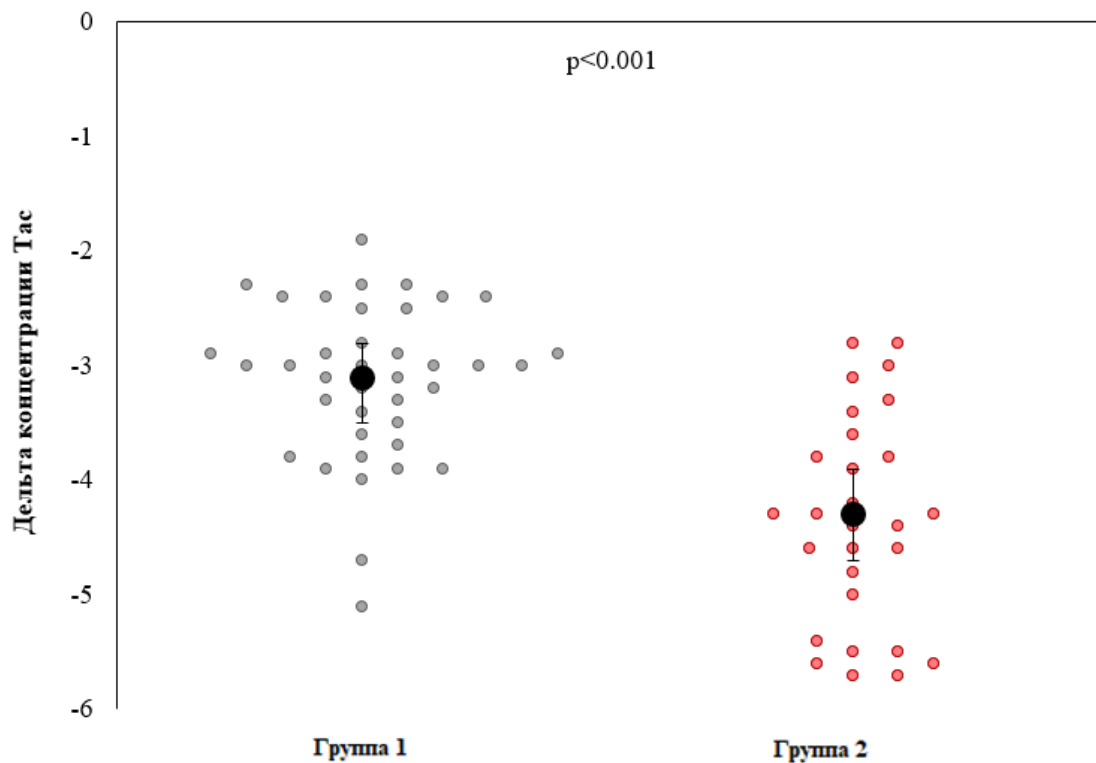


Рисунок 20 – Дельта концентрации Тас через 5 лет относительно исходного уровня, приведены индивидуальные значения, медианы и их 95% доверительный интервал

Доза такролимуса снижалась статистически значимо в каждой группе исследования ($p < 0,001$), интенсивность снижения зависела от группы ($p < 0,001$) – таблица 13.

Таблица 13 – Доза Тас мг/сут в динамике в группах исследования

Период	Группы исследования		p-value
	Группа 1 (n=86)	Группа 2 (n=34)	
Исходно	15,0 (13,5; 16,5)	13,5 (12,5; 14,5)	$p = 0,01$
Через год	14,5 (13,0; 16,0)	13,0 (12,0; 14,4)	$p = 0,01$
Через 2 года	12,0 (11,5; 13,8)	10,8 (9,4; 12,0)	$p < 0,001$
Через 3 года	11,5 (10,0; 12,8)	10,0 (8,8; 11,8)	$p = 0,005$
Через 4 года	10,5 (9,5; 11,5)	8,2 (6,5; 10,9)	$p < 0,001$
Через 5 лет	10,0 (8,5; 10,8)	6,5 (5,5; 9,0)	$p < 0,001$
ANOVA (mixed model): Группа: $F = 21,5$, $df = (1, 76,6)$, $p < 0,001$ Период: $F = 262$, $df = (5, 357)$, $p < 0,001$ Группа×период: $F = 5,0$, $df = (5, 357)$, $p < 0,001$ Marginal R^2 / Conditional R^2 0,54 / 0,86			

С самого начала наблюдения доза Тас в группах исследования различалась статистически значимо – рисунок 21. Так в первой группе доза такролимуса составила 15,0 (13,5; 16,5) мг/сут, в то время как во второй - 13,5 (12,5; 14,5) мг/сут при достоверно не различающихся концентрациях такролимуса. На момент минимизации ИСТ у реципиентов второй группы средняя доза такролимуса составила 8,2 (6,5; 10,9) мг/сут и была достоверно ниже чем у реципиентов первой группы ($p < 0,001$). К пятому году у реципиентов второй группы дозировка такролимуса уменьшилась более чем в два раза и составила 6,5 (5,5; 9,0) мг/сут и была достоверно на 45% ниже чем у реципиентов первой группы ($p < 0,001$). Всего за пять лет наблюдения дозировка такролимуса у реципиентов первой группы уменьшила на 30%, а во второй более чем в два раза.

Дельта дозы ТАК через 5 лет относительно уровня начала наблюдения составила -5[95%ДИ: -5,6 - -4,3] в группе 1 и -6,5[95% ДИ: -7,1 - -5,6] в группе 2 ($p = 0,003$) – рисунок 22.

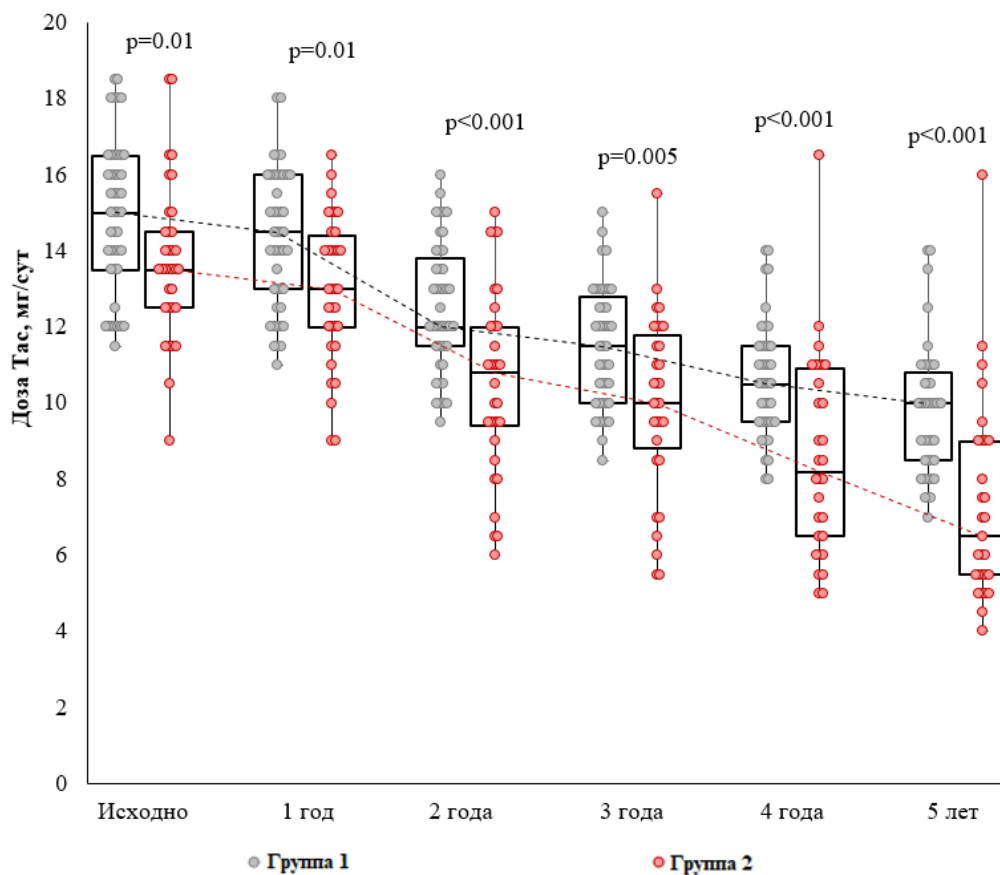


Рисунок 21 – Доза Тас в динамике у реципиентов первой и второй групп, приведены индивидуальные значения, медианы, Q1-Q3, min-max

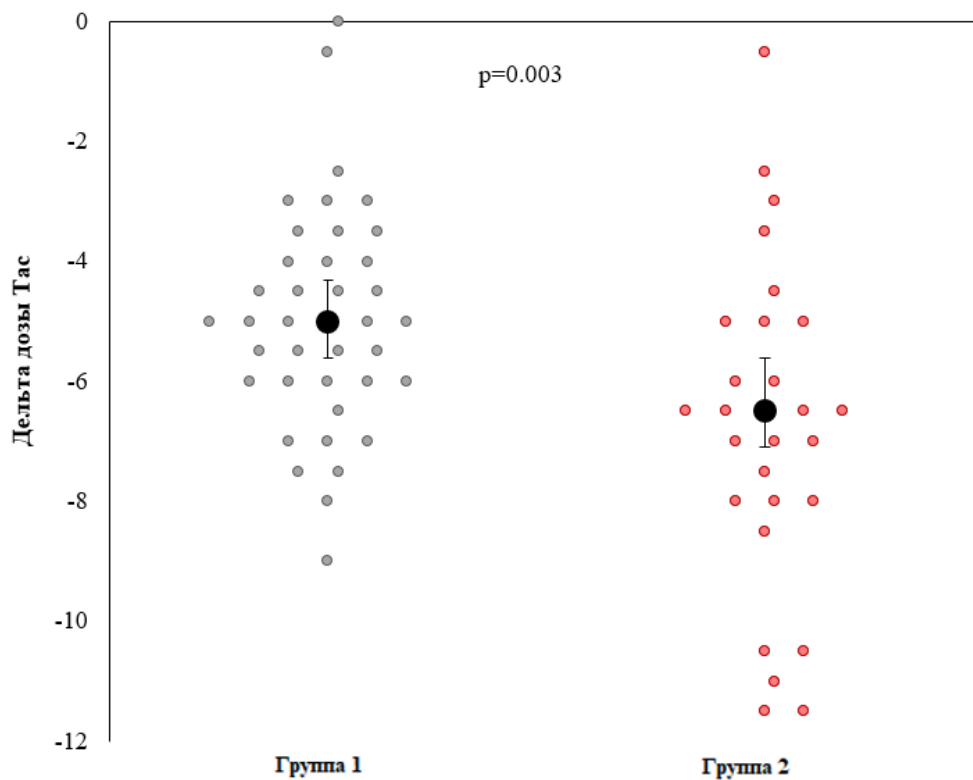


Рисунок 22 – Дельта дозы Тас через 5 лет относительно исходного уровня, приведены индивидуальные значения, медианы и 95% доверительный интервал

Соотношение концентрация/доза Тас повышалась статистически значимо в каждой группе исследования ($p < 0,001$), интенсивность роста зависела от группы ($p = 0,001$) – таблица 14.

Таблица 14 – Соотношение концентрация/доза Тас в динамике в группах исследования

Период	Группы исследования		p-value
	Группа 1 (n=86)	Группа 2 (n=34)	
Исходно	0,68 (0,63; 0,79)	0,73 (0,62; 0,87)	$p = 0,08$
Через год	0,64 (0,58; 0,74)	0,68 (0,62; 0,82)	$p = 0,11$
Через 2 года	0,62 (0,55; 0,70)	0,74 (0,62; 0,77)	$p = 0,02$
Через 3 года	0,64 (0,59; 0,72)	0,60 (0,56; 0,66)	$p = 0,11$
Через 4 года	0,71 (0,63; 0,78)	0,79 (0,68; 0,92)	$< 0,001$
Через 5 лет	0,76 (0,69; 0,86)	0,92 (0,75; 1,05)	$< 0,001$
ANOVA (mixed model): Группа: $F = 12,8$, $df = (1, 75,4)$, $p < 0,001$ Период: $F = 41,9$, $df = (5, 355,3)$, $p < 0,001$ Группа×период: $F = 4,0$, $df = (5, 355,3)$, $p = 0,001$ Marginal R^2 / Conditional R^2 0,23 / 0,68			

В среднем за весь рассматриваемый период отношение концентрация/доза было достоверно выше в группе 2 – рисунок 23. Однако внутри групп изменения отношения происходили неравномерно. Так в первой группе изменения отношения концентрация/доза в зависимости от срока АТТП были не значимыми, минимальное значение отмечалось через 2 года после АТТП 0,62 (0,55; 0,70), максимальное – через 5 лет после АТТП 0,76 (0,69; 0,86). Во второй группе минимальный уровень соотношения концентрация/доза Тас был через три года после АТТП и составил 0,60 (0,56; 0,66). После минимизации ИСТ у реципиентов второй группы был достоверно выше и составил 0,92 (0,75; 1,05).

Дельта соотношения концентрация/доза Тас через 5 лет относительно уровня начала наблюдения составила - 0,08[95%ДИ:0,03 - 0,12] в группе 1 и 0,13[95%ДИ:0,07 - 0,22] в группе 2 ($p = 0,01$) – рисунок 24.

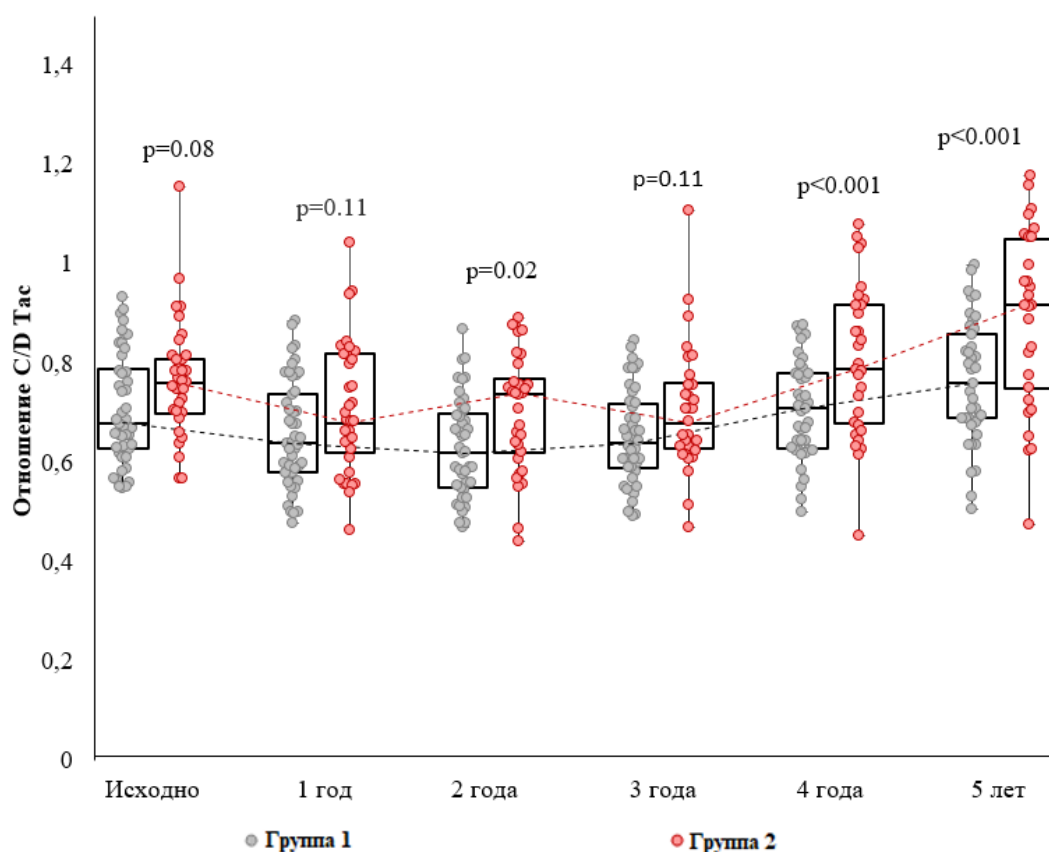


Рисунок 23 – Соотношение концентрация/доза Тас в динамике у реципиентов первой и второй групп, приведены индивидуальные значения, медианы, Q1-Q3, min-max

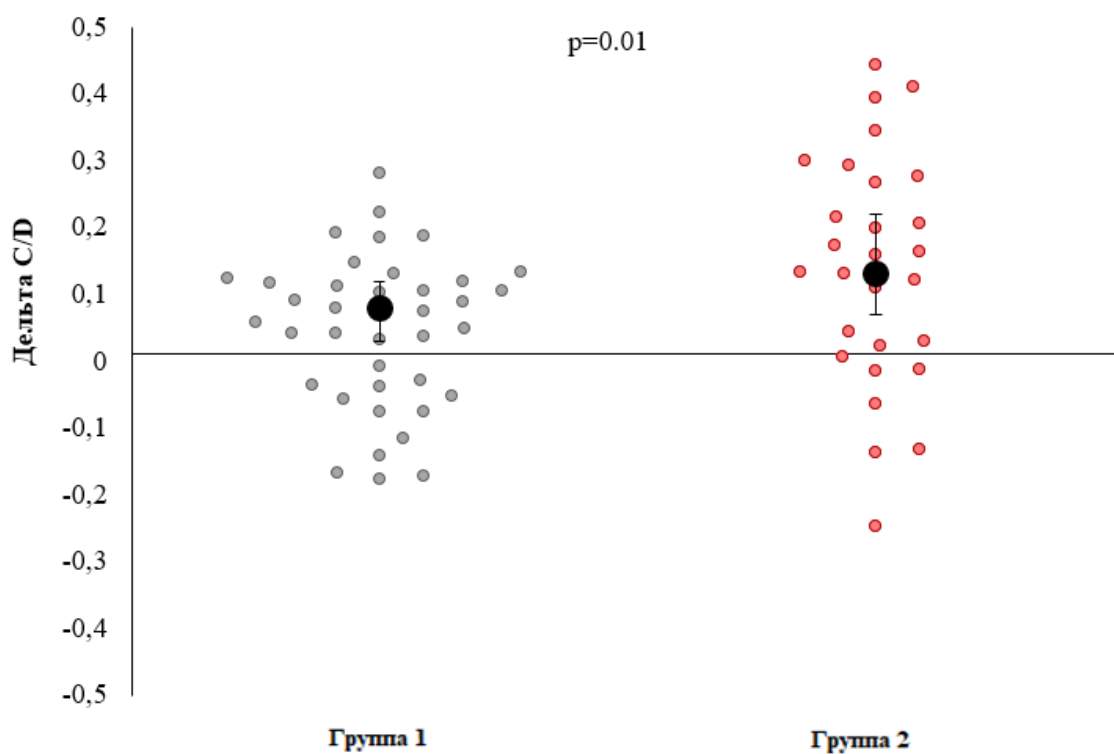


Рисунок 24 – Дельта соотношения концентрация/доза Тас через 5 лет относительно исходного уровня, приведены индивидуальные значения, медианы и 95% доверительный интервал

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 ($p = 0,83$) – таблица 15, рисунок 25.

Таблица 15 – Концентрация креатинина мкмоль/ в динамике в группах исследования

Период	Группы исследования		p post-hoc
	Группа 1 (n=86)	Группа 2 (n=34)	
Исходно	95,0 (91,0; 102,0)	103,00 (96,25; 106,75)	p=0,50
Через год	110,0 (101,0; 117,0)	110,0 (106,0; 122,0)	p=0,99
Через 2 года	112,0 (104,5; 120,0)	111,5 (104,5; 126,5)	p=0,89
Через 3 года	114,0 (102,0; 124,0)	119,00 (110,00; 132,00)	p=0,52
Через 4 года	121,0 (112,0; 136,2)	124,5 (107,0; 134,8)	p=1,00
Через 5 лет	127,0 (118,5; 154,0)	129,0 (107,0; 137,8)	p=0,29
ANOVA (mixed model): Группа: $F = 0,04$, $df = (1, 77,8)$, $p = 0,83$ Период: $F = 45,2$, $df = (5, 360,6)$, $p < 0,001$ Группа×период: $F = 5,4$, $df = (5, 360,6)$, $p = 0,08$ Marginal R^2 / Conditional R^2 0,26 / 0,58			

В первой группе реципиентов за пять лет наблюдения средний уровень креатинина увеличился на 25% с 95,0 (91,0; 102,0) до 127,0 (118,5; 154,0) мкмоль/л. Во второй группе прирост креатинина составил 10% и к концу пятого года наблюдения составил 129,0 (107,0; 137,8) мкмоль/л против 103,0 (96,25; 106,75) мкмоль/л в начале исследования.

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.

Несмотря на отсутствие различий в отдельных временных точках, дельта креатинина через 5 лет относительно исходного уровня в группе с минимизацией ИСТ была ниже, чем в группе со стандартной схемой: 23,5[95%ДИ:16,5 - 29,82] против 31[95%ДИ:24,72 - 38,84] ($p = 0,02$) – рисунок 26.

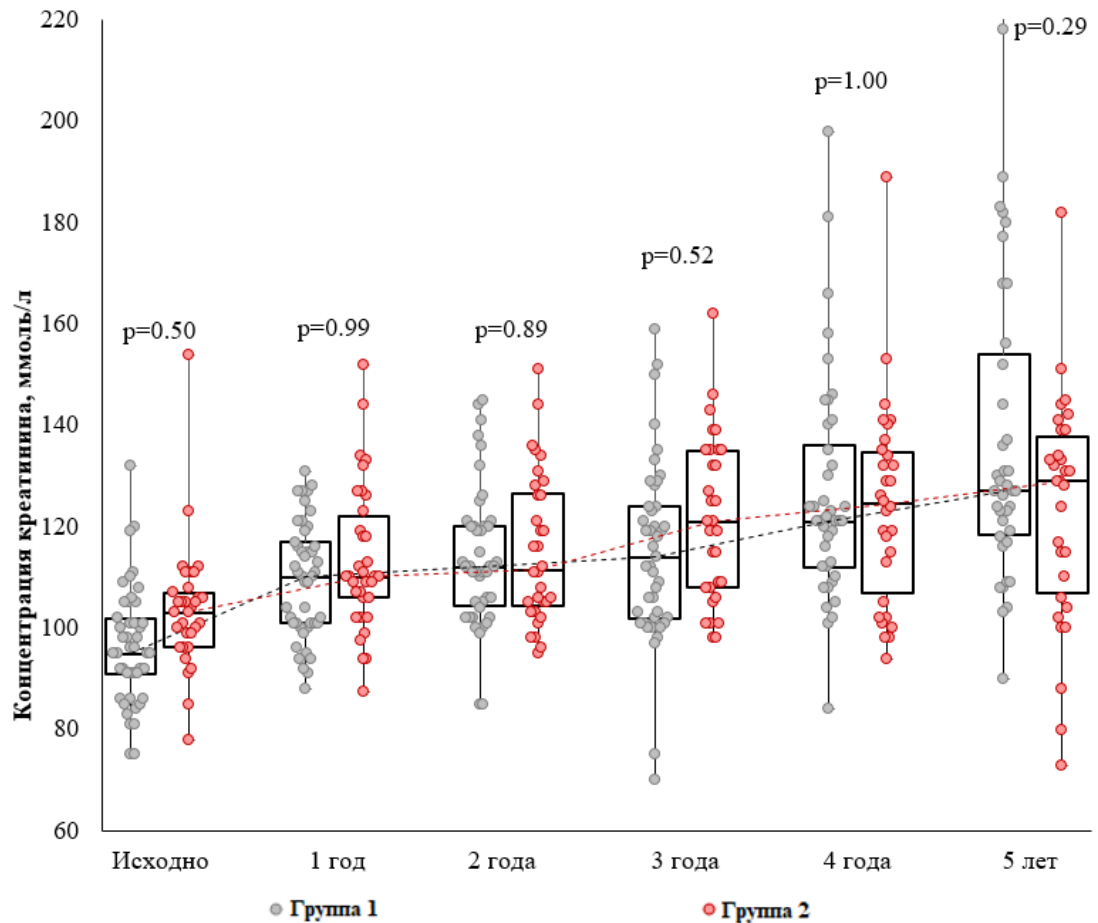


Рисунок 25 – Концентрация креатинина в динамике у реципиентов первой и второй групп, приведены индивидуальные значения, медианы, Q1-Q3, min-max

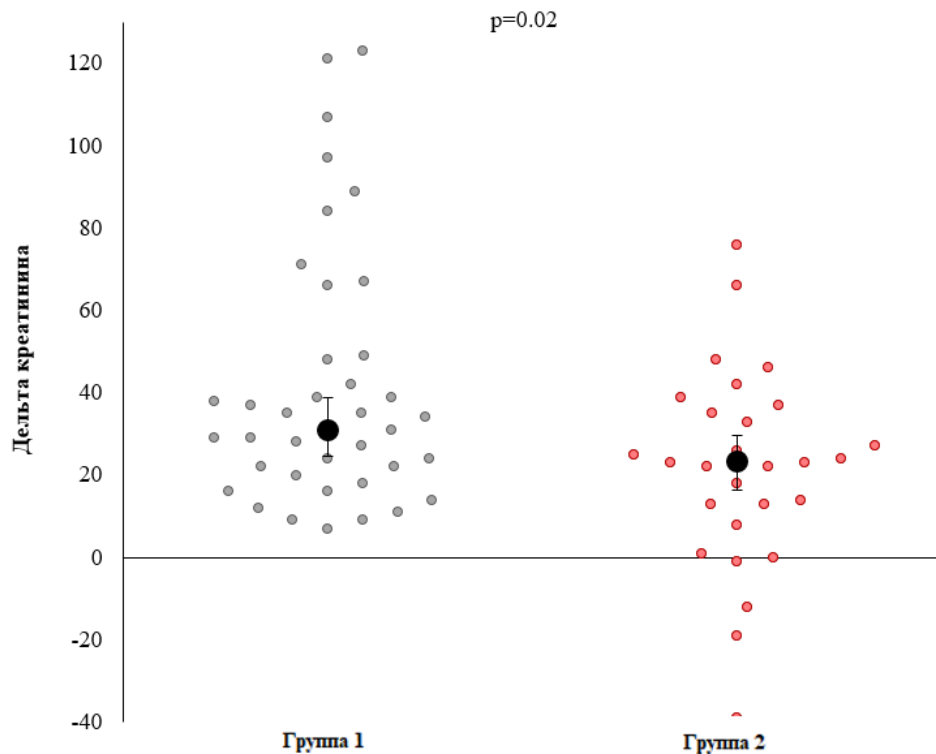


Рисунок 26 – Дельта креатинина через 5 лет относительно исходного уровня, приведены индивидуальные значения, медианы и 95% доверительный интервал

Нами установлено, что у реципиентов, после минимизации ИСТ отмечалось снижение частоты наиболее часто возникающих дозозависимых побочных эффектов такролимуса – таблица 16, рисунок 27.

Таблица 16 – 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%)	$p_{0-1}=0,656$ $p_{1-2}=0,302$
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.

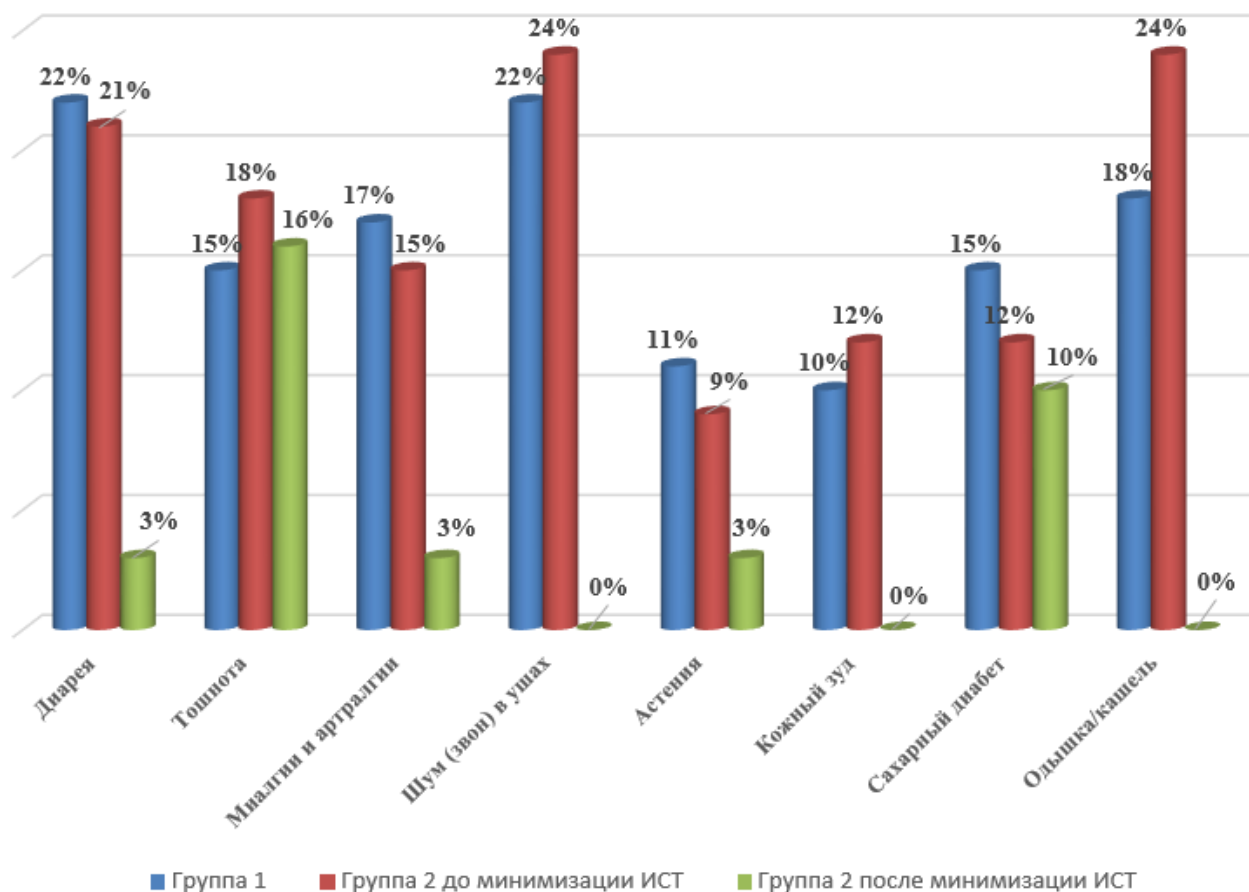


Рисунок 27 - Частота побочных эффектов такролимуса у реципиентов первой и второй групп

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 качестве жизни пациентов. Так при применении стандартных схем ИСТ в группах сравнения частота побочных эффектов достоверно не отличалась. Однако после минимизации ИСТ у реципиентов второй группы достоверно снизились или вовсе пропали такие дозозависимые побочные эффекты как диарея, артралгии, астения, шум в ушах, кожный зуд и одышка.

3.3 Выживаемость реципиентов и трансплантатов в зависимости от применяемой схемы ИСТ

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) приведены в таблице 17, рисунке 28.

Таблица 17 – Таблица риска кривых выживаемости трансплантата в группах исследования (срок наблюдения 3 года)

Группы исследования	Периоды						
	Исходно	0,5 года	1 год	1,5 года	2 года	2,5 года	3 года
Число пациентов в группах исследования							
Группа 1 (n=86)	86	84	83	81	79	78	76
Группа 2 (n=34)	34	34	34	33	32	31	31
Группа 3 (n=55)	55	53	52	52	51	51	51
Число случаев наступления первичной конечной точки (потеря трансплантата)							
Группа 1 (n=86)	0	2	3	5	7	8	10
Группа 2 (n=34)	0	0	0	1	2	3	3
Группа 3 (n=55)	0	2	3	3	4	4	4

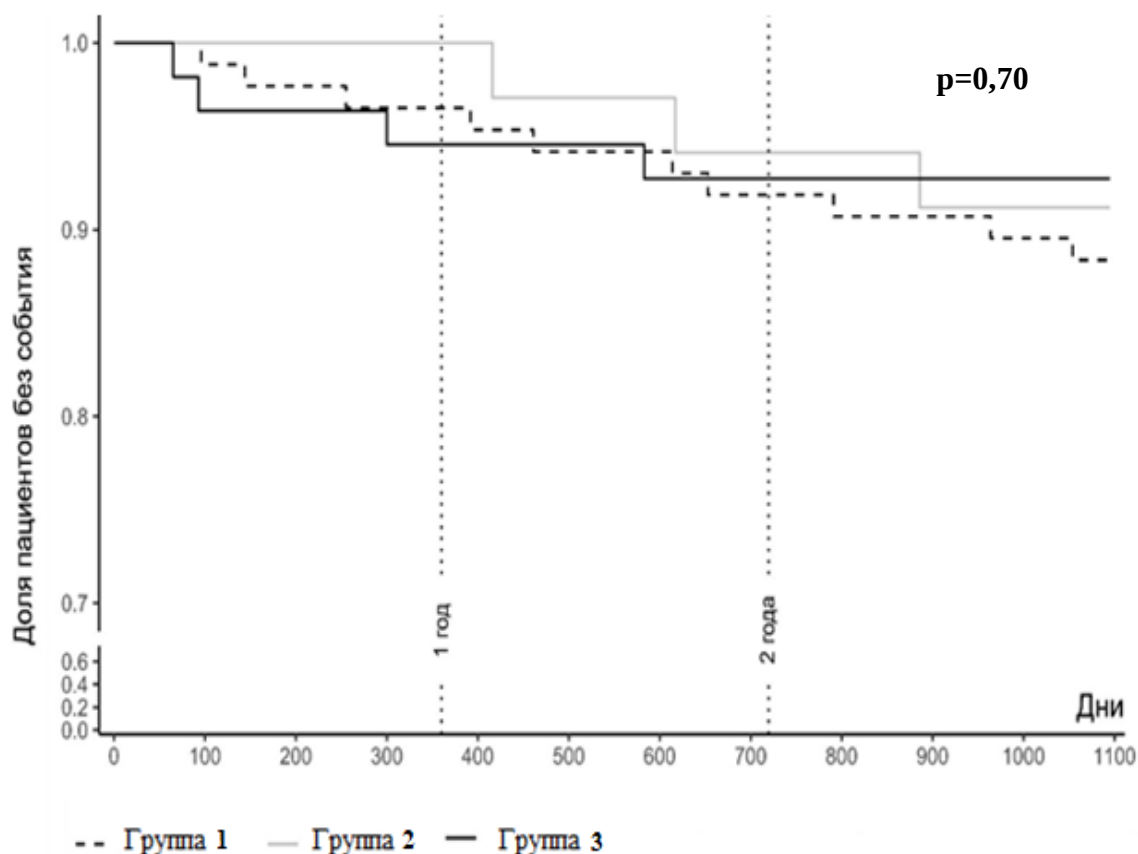


Рисунок 28 – Кривые выживаемости трансплантата в группах исследования (срок наблюдения 3 года)

Особо стоит отметить, что во всех группах большинство потерь трансплантата происходило в первые два года после АТПП. Так в первой группе на первые два года пришлось 70% потерь трансплантата (7 трансплантатов), во второй группе – 67% (3 трансплантата), а в третьей группе все трансплантаты были потеряны в течении первых двух лет после АТПП.

Потери трансплантатов в группах исследования не были связаны с отторжением трансплантированного органа – таблица 18.

В первой и третьей группах в 50% случаев, а во второй группе в 33% случаев потеря трансплантата связана с его пиелонефритом, одним из самых частых и тяжелых осложнений АТПП. К другим причинам потерь трансплантата возврат ХГН в трансплантате, некроз мочеточника трансплантата, стеноз артерии трансплантата и сепсис, не связанный с пиелонефритом трансплантата. В обоих случаях потери трансплантата по причине сепсиса, причиной сепсиса являлась тяжелое течение бактериальной пневмонии.

Таблица 18 – Причины потери трансплантата в группах сравнения

Причина потери трансплантата	Группа 1 (n=86)	Группа 2 (n=34)	Группа 3 (n=55)
Пиелонефрит трансплантата	5	1	2
Возврат ХГН	1	-	-
Некроз мочеточника	1	1	1
Стеноз артерии	2	-	1
Сепсис	1	1	-

Применение схемы ИСТ со снижением целевых концентраций такролимуса достоверно не привело к повышению относительного риска наступления конечной точки – таблица 19.

Таблица 19 – Результаты регрессия Кокса (выживаемость трансплантата, срок наблюдения 3 года)

Показатели	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	HR	95%ДИ	p	HR	95%ДИ	P
Группы исследования:						
Группа 2 ¹	0,74	[0,20-2,70]	p=0,65	0,52	[0,12-2,22]	p=0,37
Группа 3 ¹	0,63	[0,20-2,00]	p=0,43	0,41	[0,11-1,55]	p=0,18
Потенциальные конфаундеры:						
Возраст	1,02	[0,98-1,06]	p=0,34	1,03	[0,98-1,08]	p=0,24
Пол	1,46	[0,54-3,94]	p=0,45	1,73	[0,59-5,08]	p=0,32
Срок ЗПТ	1,00	[0,99-1,01]	p=0,85	1,00	[0,99-1,01]	p=0,84
Апостериорные сравнения групп исследования:						
Группа 3 ²	0,85	[0,19-3,78]	p=0,83	0,78	[0,15-4,14]	p=0,76

¹ по сравнению с группой 1

² по сравнению с группой 2

Относительный риск наступления конечной точки (потеря трансплантата) в группе 2 относительно группы 1 составил HR=0,74[95%ДИ: 0,20-2,70], p=0,65 (скорректированный на возраст, пол, срок ЗПТ – HR=0,52[95%ДИ: 0,12-2,22], p=0,37). В группе 3, относительно группы 1 – HR=0,63[0,20-2,00], p=0,43 (скорректированный на возраст, пол, срок ЗПТ – HR=0,41[95%ДИ: 0,11-1,55], p=0,18). В группе реципиентов 3 относительно группы 2 – HR=0,85[95%ДИ: 0,19-3,78], p=0,83 (скорректированный на возраст, пол, срок ЗПТ – HR=0,78[95%ДИ:

0,15-4,14], $p=0,76$). При продолжительности наблюдения 1 год и 2 года также различий между группами выявлено не было (0,91 и 0,44 соответственно).

Наше исследование не показало увеличение смертности реципиентов после применения схемы ИСТ с минимизацией целевых концентраций такролимуса. Так 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). Анализ выживаемости пациентов в группах исследования (конечная точка – смерть пациента) представлен кривыми Каплана-Майера на рисунке 29, таблице 19.

Таблица 20 – Таблица риска кривых выживаемости пациента в группах исследования (срок наблюдения 3 года)

Группы исследования	Периоды						
	Исходно	0,5 года	1 год	1,5 года	2 года	2,5 года	3 года
Число пациентов в группах исследования							
Группа 1 (n=86)	86	85	85	85	84	83	82
Группа 2 (n=34)	34	34	34	34	34	34	34
Группа 3 (n=55)	55	54	54	54	54	54	54
Число случаев наступления первичной конечной точки (смерть реципиента)							
Группа 1 (n=86)	0	1	1	1	2	3	4
Группа 2 (n=34)	0	0	0	0	0	0	0
Группа 3 (n=55)	0	1	1	1	1	1	1

Всего по причине смерти за трехлетний период наблюдения из исследования выбыло 5 реципиентов: 4 реципиента в первой группе и 1 – в третьей. Все случаи летального исхода не связаны с трансплантатом – таблица 21. В первой группе причинами смерти являлись ОНМК по геморрагическому типу, сепсис на фоне тяжелого течения пневмонии, острый инфаркт миокарда и суицид. В третьей

группе наступила смерть одного реципиента по причине ОНМК по ишемическому типу.

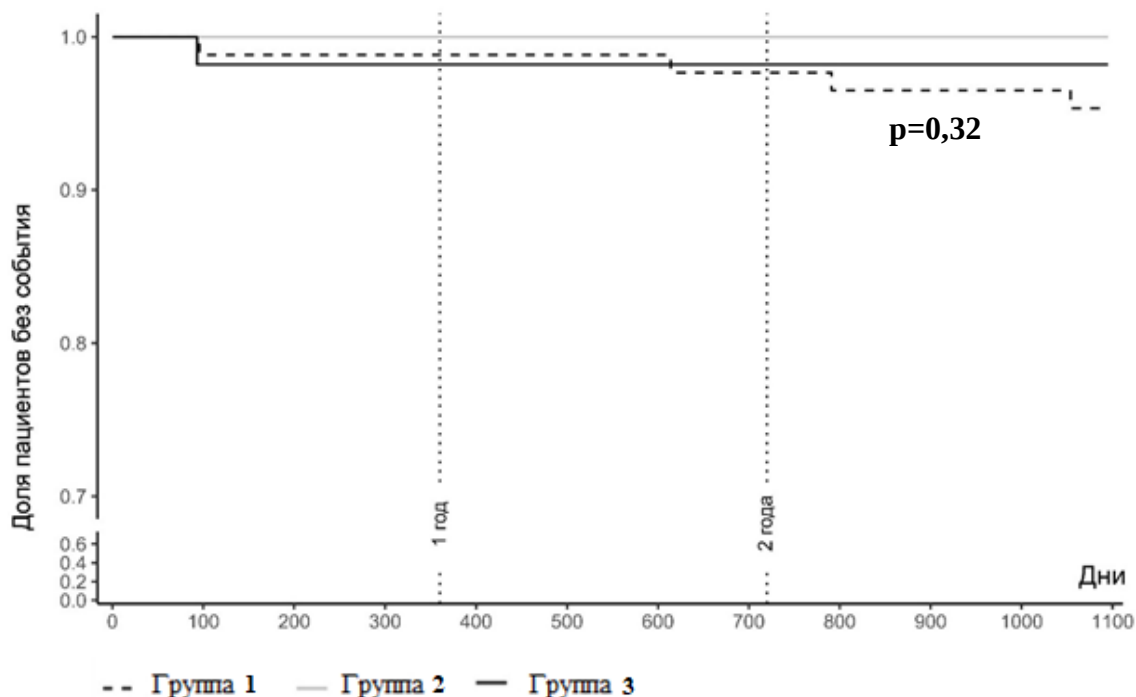


Рисунок 29 – Кривые выживаемости пациента в группах исследования (срок наблюдения 3 года)

Таблица 21 – Причины потери трансплантата в группах сравнения

Причина смерти реципиентов	Группа 1 (n=86)	Группа 2 (n=34)	Группа 3 (n=55)
ОНМК	1	-	1
Сепсис	1	-	-
ОИМ	1	-	-
Суицид	1	-	-

Относительный риск смерти в течение 3-х лет после АТП в группе 2 относительно группы 1 составляет $HR=0,39[95\%ДИ: 0,04-3,50]$, $p=0,40$ (скорректированный на возраст, пол, срок ЗПТ $HR=0,28[95\%ДИ: 0,03-2,76]$, 0,28). Во второй группе показатель HR не рассчитывается (отсутствуют случаи смерти) – таблица 20. При продолжительности наблюдения 1 год и 2 года также различий между группами выявлено не было (0,71 и 0,68 соответственно). Таким образом, можно сделать вывод, что минимизация ИСТ не привела и к повышению риска смерти реципиента.

Таблица 22 – Результаты регрессия Кокса (выживаемость пациента, срок наблюдения 3 года)

Показатели	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	HR	95%ДИ	p	HR	95%ДИ	P
Группы исследования:						
Группа 2 ¹	-	-	p=0,99	-	-	p=0,99
Группа 3 ¹	0,39	[0,04-3,50]	p=0,40	0,28	[0,03-2,76]	p=0,27
Потенциальные конфаундеры:						
Возраст	1,04	[0,97- 1,13]	p=0,28	1,11	[0,98-1,08]	p=0,08
Пол	3,12	[0,35-27,9]	p=0,30	-	-	p=0,99
Срок ЗПТ	1,01	[0,99-1,03]	p=0,37	1,01	[0,99-1,03]	p=0,33

¹ по сравнению с группой 1

Далее нами был проведен анализ пятилетней выживаемости реципиентов 1 и 2 групп. Реципиенты 2 группы исходно получали стандартную схему ИСТ с последующей минимизацией ИСТ. Перевод пациентов на схему со снижением ИСТ происходил между 3 и 4 годом после АТП. Был проведён анализ выживаемости, при расчёте скорректированных отношений шансов коррекция проводилась на возраст, пол, срок ЗПТ, а также на значения Тас исходно, через год и через два года после АТП. Кривые выживаемости трансплантата приведены в таблице 23, рисунке 30. Пятилетняя выживаемость трансплантата составила 85[95%ДИ: 77-92] % у пациентов первой группы и 80[95%ДИ: 67-94]% во второй группе пациентов, различия были статистически не значимы (p=0,53).

Таблица 23 – Таблица риска кривых выживаемости трансплантата в 1 и 2 группах (срок наблюдения 5 лет)

Группы исследования	Периоды										
	Исходно	0,5	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4	4,5	5
Число пациентов в группах исследования											
Группа 1 (n=86)	86	84	83	81	79	78	76	76	74	74	73
Группа 2 (n=34)	34	34	34	33	32	31	31	30	30	27	27
Число случаев наступления первичной конечной точки (потеря трансплантата)											
Группа 1 (n=86)	0	2	3	5	7	8	10	10	12	12	13
Группа 2 (n=34)	0	0	0	1	2	3	3	4	4	7	7

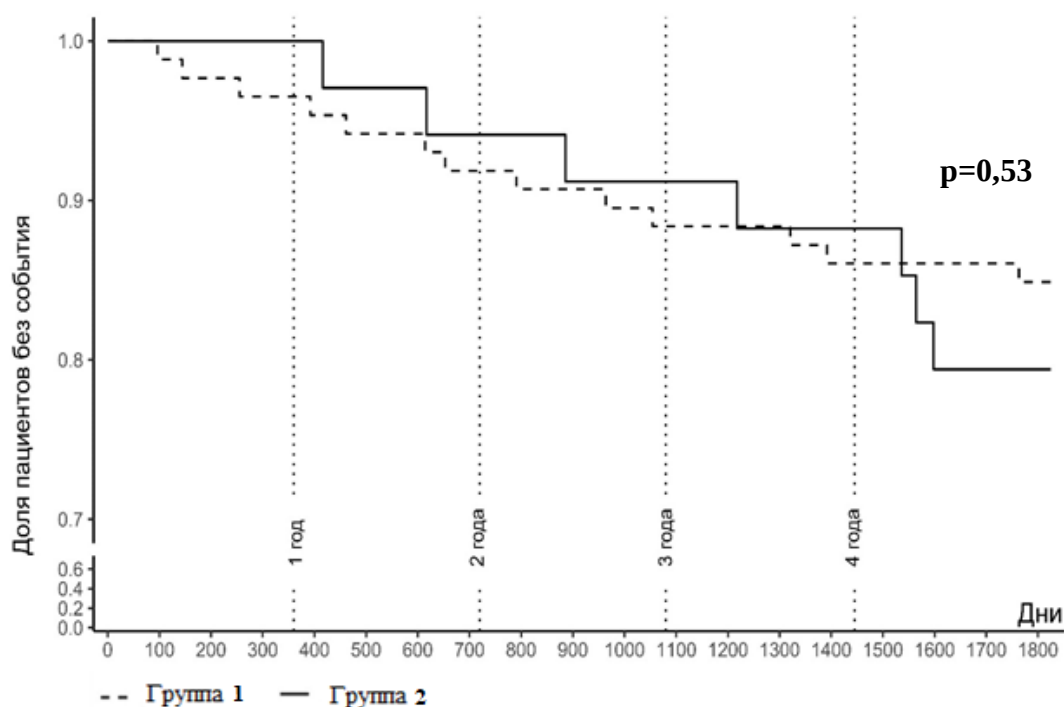


Рисунок 30 – Кривые выживаемости трансплантата в 1 и 2 группах (срок наблюдения 5 лет)

Риск наступления конечной точки (потеря трансплантата) в группе 2 по сравнению с группой 1 составил $HR = 1,35[95\%ДИ: 0,54-3,37]\%$ (скорректированный на возраст, пол, срок ЗПТ и концентрацию такролимуса $HR = 1,54[95\%ДИ: 0,37-8,68]\%$) – таблица 24.

Таблица 24 – Результаты регрессия Кокса (выживаемость трансплантата, срок наблюдения 5 лет)

Показатели	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	HR	95%ДИ	p	HR	95%ДИ	P
Группы исследования:						
Группа 2 ¹	1,35	[0,54-3,37]	p=0,52	1,54	[0,27-8,68]	p=0,63
Потенциальные конфаундеры:						
Возраст	1,01	[0,97-1,04]	p=0,76	1,01	[0,94-1,08]	p=0,81
Пол	1,47	[0,60-3,61]	p=0,39	1,80	[0,39-8,34]	p=0,45
Срок ЗПТ	1,00	[0,99-1,01]	p=0,86	1,00	[0,98-1,02]	p=0,97
Концентрация ТАС исходно	1,38	[0,57-3,35]	p=0,47	1,47	[0,41-5,27]	p=0,55
Концентрация ТАС через год	0,84	[0,40-1,76]	p=0,64	1,81	[0,60-5,40]	p=0,29
Концентрация ТАС через 2 года	0,56	[0,25-1,25]	p=0,16	0,46	[0,17-1,25]	p=0,13

¹ по сравнению с группой 1

Кривые пятилетней выживаемости пациента в сравниваемых группах приведены в таблице 25, рисунке 31.

Таблица 25 – Таблица риска кривых выживаемости пациента в 1 и 2 группах (срок наблюдения 5 лет)

Группы исследования	Периоды										
	Исходно	0,5	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4	4,5	5
Число пациентов в группах исследования											
Группа 1 (n=86)	86	85	85	85	84	83	82	82	81	81	81
Группа 2 (n=34)	34	34	34	34	34	34	34	34	34	33	33
Число случаев наступления первичной конечной точки (смерть реципиента)											
Группа 1 (n=86)	0	1	1	1	2	3	4	4	5	5	5
Группа 2 (n=34)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1

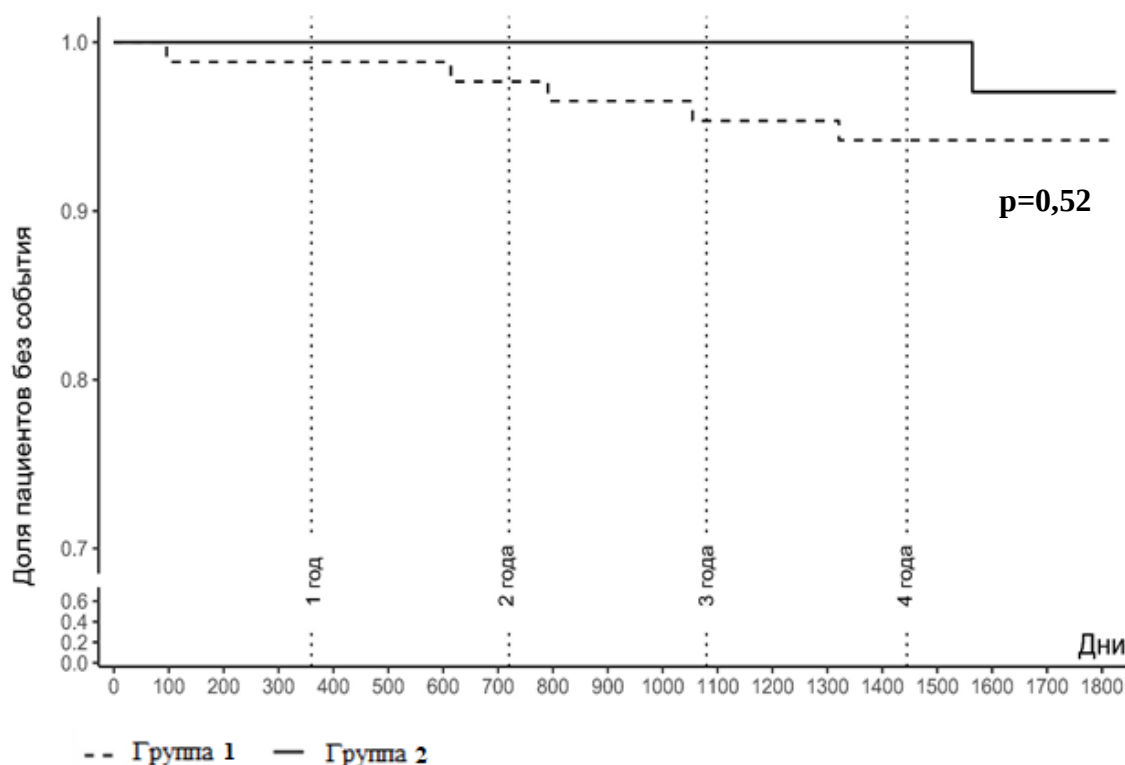


Рисунок 31 – Кривые выживаемости пациента в 1 и 2 группах (срок наблюдения 5 лет)

Пятилетняя выживаемость пациента составила 94[95%ДИ: 89-99] % в группе 1 и 97[95%ДИ: 92-100]% в группе 2, различия были статистически не значимы ($p=0,52$). Риск наступления конечной точки (смерть пациента) в группе 2 по сравнению с группой 1 составил $HR = 0,49[95\%ДИ: 0,06-4,20]\%$

(скорректированный на возраст, пол, срок ЗПТ и концентрацию такролимуса HR = 0,05[95%ДИ: 0,01-34,1]%) – таблица 26.

Таблица 26 – Результаты регрессия Кокса (выживаемость пациента, срок наблюдения 5 лет)

Показатели	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	HR	95%ДИ	p	HR	95%ДИ	P
Группы исследования:						
Группа 2 ¹	0,49	[0,06-4,20]	p=0,51	0,05	[0,01-34,1]	p=0,36
Потенциальные конфаундеры:						
Возраст	1,03	[0,96-1,09]	p=0,42	1,03	[0,90-1,19]	p=0,64
Пол	4,79	[0,56-41,0]	p=0,15	-	-	p=0,99
Срок ЗПТ	1,01	[0,99-1,03]	p=0,52	0,98	[0,90-1,07]	p=0,68
Концентрация ТАС исходно	1,45	[0,27-7,87]	p=0,66	0,89	[0,02-45,5]	p=0,95
Концентрация ТАС через год	1,28	[0,37-4,41]	p=0,70	2,78	[0,06-122]	p=0,60
Концентрация ТАС через 2 года	0,38	[0,12-1,24]	p=0,11	0,07	[0,00-1,72]	p=0,10

¹ по сравнению с группой 1

Наше исследование показало, что минимизация ИСТ не привела к достоверному увеличению смертности реципиентов и частоты потерь трансплантата.

Так трехлетняя выживаемость трансплантатов у реципиентов 1 группы составила 88[95%ДИ: 82-95] %, во 2 группе - 91[95%ДИ: 82-100] % и в третьей 93[95%ДИ: 86-99] % (p=0,70). При этом до 70% потерь трансплантатов в группах сравнения происходило в первые два года после АТП. За период наблюдения не было потерь трансплантатов по причине отторжения. Основной причиной потерь трансплантата в группах сравнения был пиелонефрит трансплантата, который стал причиной потери 50% трансплантатов в первой и третьей группах и 33% - во второй группе. Трехлетняя выживаемость реципиентов в первой группе составила 95[95%ДИ: 91-99]%, в группе 2 - 100% и в группе 3 - 98[95%ДИ: 94-100]% (p=0,32). Смерть пациентов наступала по причинам, не связанным с трансплантатом. Причинами смерти были ОНМК, сепсис в исходе пневмонии, ОИМ, суицид. Во

всех группах относительные риски потери трансплантата и смерти реципиента достоверно не отличались.

Минимизация ИСТ у реципиентов второй группы также не привело к увеличению потерь трансплантатов и смертности реципиентов. Пятилетняя выживаемость трансплантата составила 85[95%ДИ: 77-92] % у пациентов первой группы и 80[95%ДИ: 67-94]% ($p=0,53$). Пятилетняя выживаемость пациента составила 94[95%ДИ: 89-99] % в группе 1 и 97[95%ДИ: 92-100]% в группе 2 ($p=0,52$). Изменение схемы ИСТ у реципиентов низкого риска не привело к повышению относительных рисков потери трансплантатов и смерти реципиентов.

Таким образом можно сделать вывод, что минимизация ИСТ не влияет на выживаемость трансплантатов и реципиентов, поэтому схему с минимизацией иммуносупрессивной терапии можно считать безопасной.

3.4 Оценка качества жизни реципиентов в зависимости от применяемой схемы ИСТ

Нами проводилось изучение качества жизни реципиентов групп сравнения. Для оценки качества жизни использовался опросник SF36 – таблица 27.

Таблица 27 – Динамика баллов по шкалам опросника качества жизни SF36 в группах исследования

Показатель	Период	Группа 1 (n=86)	Группа 2 (n=34)	Группа 3 (n=55)	p-value
PF	до АТП	55,0 (35,0; 55,0)	35,0 (35,0; 55,0)	55,0 (35,0; 55,0)	$p=0,32$
	после АТП	85,0 (85,0; 90,0)	85,0 (85,0; 92,5)	95,0 (90,0; 100,0)	$p<0,001$ $p_{1-3}<0,001$, $p_{1-2}=0,29$, $p_{2-3}<0,001$
	после мин. ИСТ	-	90,0 (90,0; 100,0)	-	$p<0,001$: $p_{1-3}<0,001$, $p_{2-3}=0,19$
	p-value	$p_{0-1}<0,001$	$p<0,001$: $p_{0-1}<0,001$, $p_{1-2}=0,05$	$p_{0-1}<0,001$	-

Продолжение таблицы 27

Показатель	Период	Группа 1 (n=86)	Группа 2 (n=34)	Группа 3 (n=55)	p-value
RP	до АТПП	25,0 (0; 50,0)	50,0 (50,0; 50,0)	50,0 (25,0; 50,0)	p=0,02 p1-3=0,024, p1-2=0,006, p2-3=0,36
	после АТПП	75,0 (25,0; 75,0)	75,0 (75,0; 80,0)	100,0 (100,0; 100,0)	p<0,001 p1-3<0,001, p1-2=0,15, p2-3<0,001
	после мин. ИСТ	-	100,0 (100,0; 100,0)	-	p<0,001 p1-3<0,001, p2-3=0,96
	p-value	p ₀₋₁ <0,001	p<0,001: p ₀₋₁ =0,005, p ₁₋₂ =0,009	p ₀₋₁ <0,001	-
BP	до АТПП	52,0 (41,0; 80,0)	41,0 (41,0; 80,0)	80,0 (42,0; 80,0)	p=0,02 p1-3=0,04, p1-2=0,45, p2-3=0,013
	после АТПП	74,0 (62,0; 80,0)	62,0 (51,0; 62,0)	74,0 (74,0; 100,0)	p<0,001 p1-3=0,004, p1-2=0,001, p2-3<0,001
	после мин. ИСТ	-	100,0 (74,0; 100,0)	-	p<0,001 p1-3<0,001, p2-3=0,19
	p-value	p ₀₋₁ =0,003	p<0,001: p ₀₋₁ =0,80 p ₁₋₂ <0,001	p ₀₋₁ <0,001	--
GH	до АТПП	50,0 (30,0; 50,0)	35,0 (0; 50,0)	50,0 (50,0; 70,0)	p<0,001 p1-3=0,002, p1-2=0,29, p2-3<0,001
	после АТПП	67,0 (57,0; 77,0)	57,0 (42,0; 67,0)	90,0 (72,0; 90,0)	p<0,001 p1-3<0,001, p1-2=0,1, p2-3<0,001
	после мин. ИСТ	-	77,0 (60,0; 93,5)	-	p<0,001 p1-3=0,02, p2-3=0,51
	p-value	p ₀₋₁ <0,001	p<0,001: p ₀₋₁ =0,05, p ₁₋₂ =0,02	p ₀₋₁ <0,001	-

Продолжение таблицы 27

Показатель	Период	Группа 1 (n=86)	Группа 2 (n=34)	Группа 3 (n=55)	p-value
VT	до АТП	50,0 (40,0; 65,0)	55,0 (40,0; 65,0)	60,0 (45,0; 65,0)	p=0,55
	после АТП	75,0 (65,0; 80,0)	75,0 (65,0; 77,5)	90,0 (85,0; 90,0)	p<0,001 p1-3<0,001, p1-2=0,69, p2-3<0,001
	после мин. ИСТ	-	90,0 (85,0; 100,0)	-	p<0,001 p1-3<0,001, p2-3=0,45
	p-value	p ₀₋₁ <0,001	p<0,001: p ₀₋₁ =0,02, p ₁₋₂ =0,02	p ₀₋₁ <0,001	-
SF	до АТП	62,5 (50,0; 75,0)	62,5 (56,2; 75,0)	62,5 (62,5; 75,0)	p=0,40
	после АТП	87,5 (75,0; 87,5)	75,0 (75,0; 75,0)	100,0 (87,5; 100,0)	p<0,001 p1-3<0,001, p1-2=0,015, p2-3<0,001
	после мин. ИСТ	-	100,0 (93,8; 100,0)	-	p<0,001 p1-3<0,001, p2-3=0,6
	p-value	p ₀₋₁ <0,001	p<0,001: p ₀₋₁ =0,05, p ₁₋₂ =0,02	p ₀₋₁ <0,001	-
RE	до АТП	66(0; 66)	66(0; 66)	66(0; 66)	p=0,36
	после АТП	66(33; 100)	66(66; 100)	100(100; 100)	p<0,001 p1-3<0,001, p1-2=0,5, p2-3=0,007
	после мин. ИСТ	-	100(66;100)	-	p<0,001 p1-3=0,005, p2-3=0,65
	p-value	p ₀₋₁ <0,001	p<0,001: p ₀₋₁ =0,01, p ₁₋₂ =0,04	p ₀₋₁ <0,001	-

Продолжение таблицы 27

Показатель	Период	Группа 1 (n=86)	Группа 2 (n=34)	Группа 3 (n=55)	p-value
МН	до АТП	48,0 (36,0; 50,0)	48,0 (48,0; 48,0)	48,0 (48,0; 60,0)	p=0,26
	после АТП	80,0 (68,0; 88,0)	76,0 (66,0; 88,0)	96,0 (96,0; 96,0)	p<0,001 p1-3<0,001, p1-2=0,75, p2-3<0,001
	после мин. ИСТ	-	92,0 (84,0; 96,0)	-	p<0,001 p1-3<0,001, p2-3=0,07
	p-value	p ₀₋₁ <0,001	p<0,001: p ₀₋₁ <0,001, p ₁₋₂ =0,05	p ₀₋₁ <0,001	-
РН total	до АТП	41,7 (29,2; 43,3)	41,1 (38,0; 43,3)	43,3 (34,9; 43,3)	p=0,69
	после АТП	47,8 (42,2; 50,9)	46,4 (44,3; 47,8)	53,5 (51,3; 55,2)	p<0,001 p1-3<0,001, p1-2=0,43, p2-3<0,001
	после мин. ИСТ	-	54,9 (51,0; 57,5)	-	p<0,001 p1-3<0,001, p2-3=0,53
	p-value	p ₀₋₁ <0,001	p<0,001: p ₀₋₁ =0,01, p ₁₋₂ <0,001	p ₀₋₁ <0,001	-
МН total	до АТП	39,0 (35,8; 44,3)	44,3 (44,3; 44,3)	44,3 (41,5; 44,3)	p=0,007 p1-3=0,014, p1-2=0,004, p2-3=0,36
	после АТП	51,7 (47,7; 55,5)	52,2 (48,7; 54,0)	59,5 (56,3; 60,7)	p<0,001 p1-3<0,001, p1-2=0,49, p2-3<0,001
	после мин. ИСТ	-	58,5 (53,5; 60,4)	-	p<0,001 p1-3=0,002, p2-3=0,35
	p-value	p ₀₋₁ <0,001	p<0,001: p ₀₋₁ =0,006, p ₁₋₂ =0,05	p ₀₋₁ <0,001	-

¹По сравнению с уровнем после АТП в группе 2 и в группе 3

p₀₋₁ – после АТП относительно уровня до АТП

p₁₋₂ – после минимизации ИСТ относительно уровня до минимизации ИСТ после АТП

Показатели PF, VT, SF, RE, МН имеют схожую динамику. Так показатель PF (Физическое функционирование - Physical Functioning) до АТПП в первой, второй и третьей группах статистически не различался ($p=0,32$) и составил 55,0 (35,0; 55,0), 35,0 (35,0; 55,0) и 55,0 (35,0; 55,0) соответственно. После АТПП этот показатель стал достоверно выше ($p<0,001$) во всех группах и составил 85,0 (85,0; 90,0) в группе 1, 85,0 (85,0; 92,5) – группе 2 и 95,0 (90,0; 100,0) – группе 3. При этом в группе 3 показатель физическое функционирование был достоверно выше чем в первой и второй группах – рисунок 32. Стоит отметить, что у пациентов 2 группы после минимизации ИСТ этот показатель достоверно увеличился и составил 90,0 (90,0; 100,0).

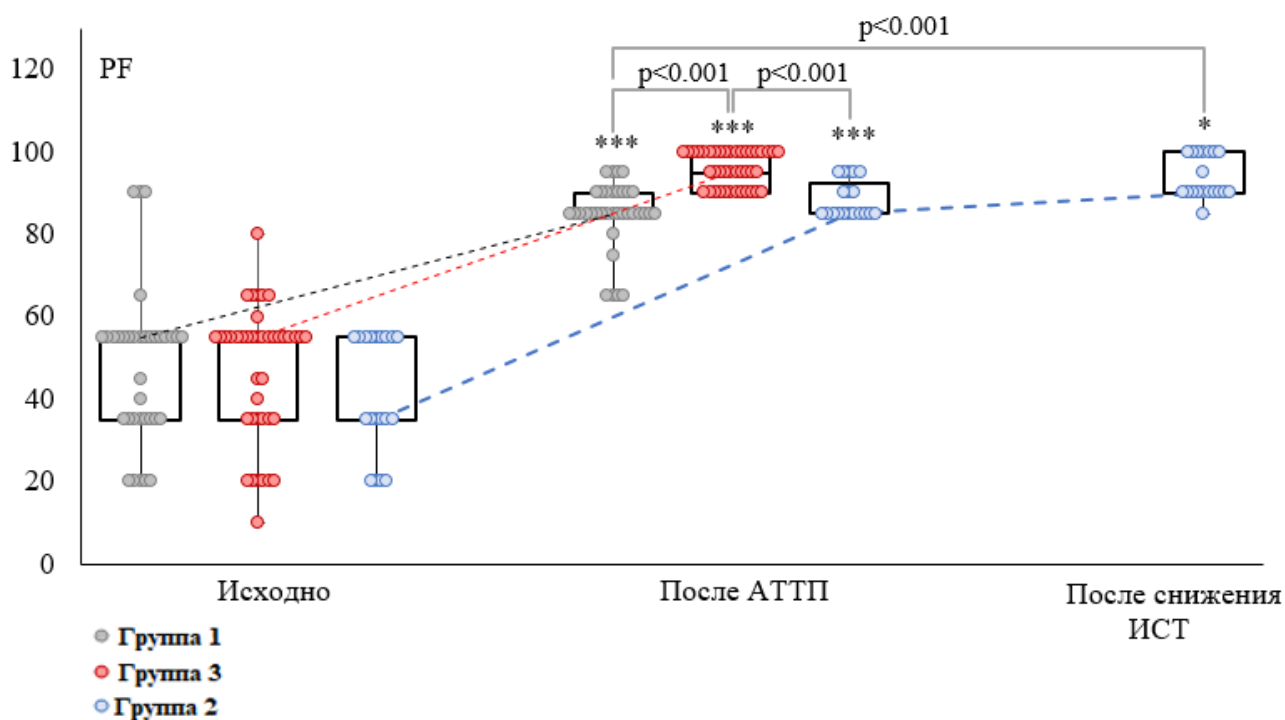


Рисунок 32 – Динамика показателя PF (Физическое функционирование) в группах исследования

Схожую картину мы получили с показателем VT (Жизненная активность – Vitality) – рисунок 33. До АТПП этот показатель в группах сравнения достоверно не отличался ($p=0,55$) и составил 50,0 (40,0; 65,0), 55,0 (40,0; 65,0) и 60,0 (45,0; 65,0) в первой, второй и третьей группах соответственно. После АТПП отмечается достоверное повышение этого показателя ($p<0,001$) который составил 75,0 (65,0; 80,0) в первой группе, 75,0 (65,0; 77,5) – во второй. В третьей группе этот

показатель был достоверно выше ($p < 0,001$) чем в других группах - 90,0 (85,0; 90,0). Также отмечалось достоверное повышение указанного показателя во второй группе после минимизации ИСТ.

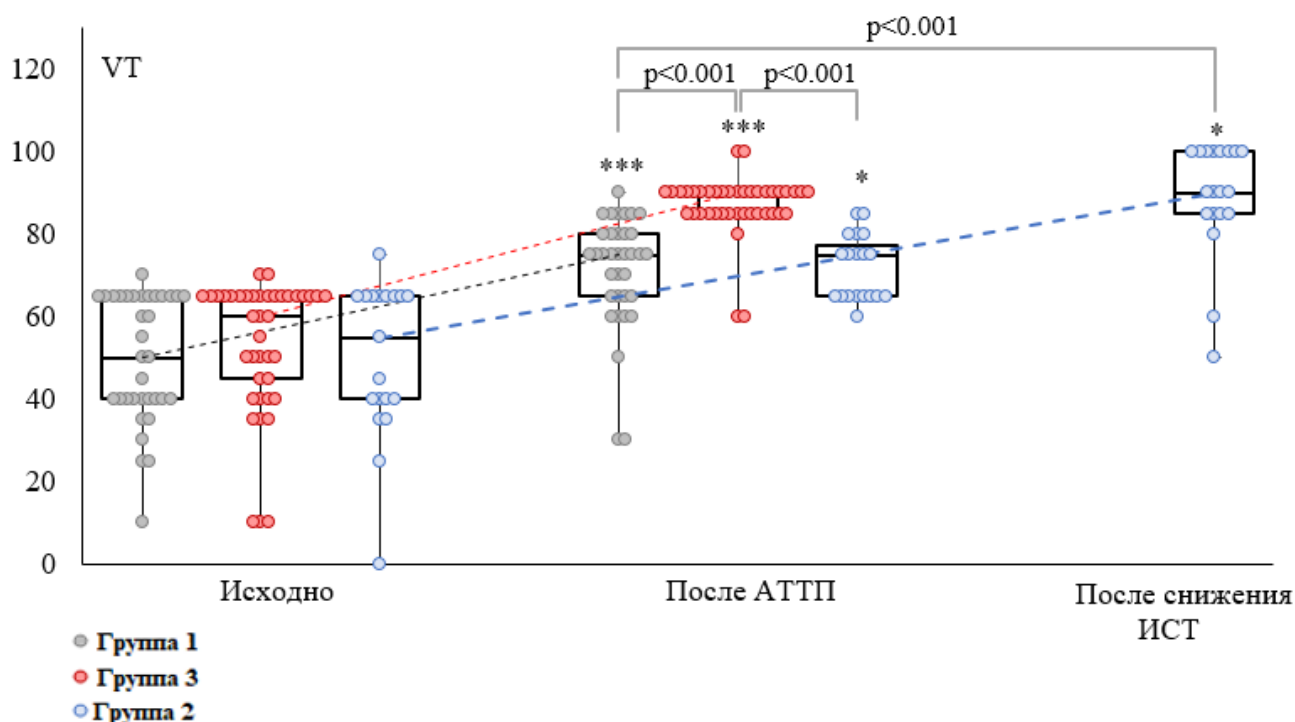


Рисунок 33 – Динамика показателя VT (Жизненная активность) в группах исследования

Показатель SF (Социальное функционирование - Social Functioning) до АТПП был сопоставим в группах исследования ($p < 0,001$) и составил 62,5 (50,0; 75,0) в первой группе, 62,5 (56,2; 75,0) – в группе 2 и 62,5 (62,5; 75,0) – в группе 3 соответственно – рисунок 34. После АТПП этот показатель был достоверно выше (87,5 (75,0; 87,5), 75,0 (75,0; 75,0) и 100,0 (87,5; 100,0) соответственно. Как и в предыдущих группах в третьей группе показатель SF после АТПП был достоверно выше. Также отмечалось достоверное повышение показателя во второй группе после минимизации ИСТ.

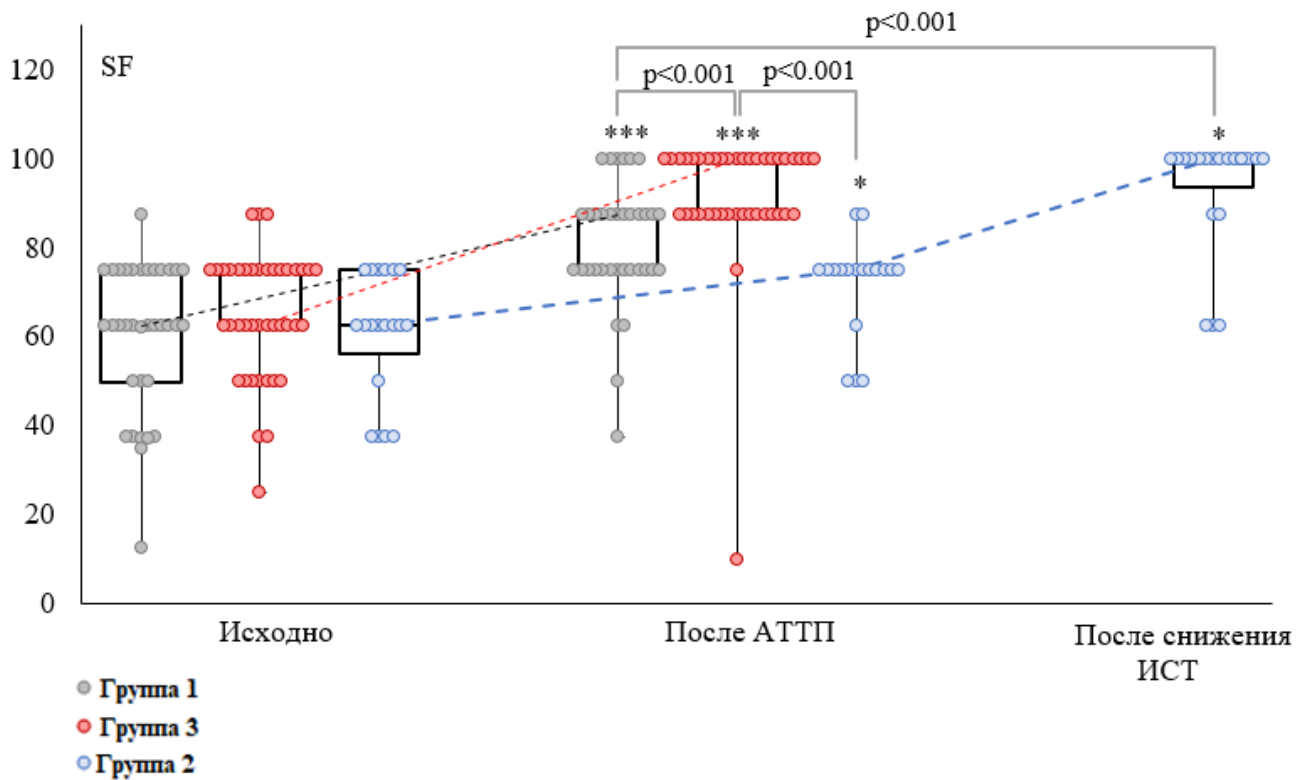


Рисунок 34 – Динамика показателя SF (Социальное функционирование) в группах исследования

Показатель RE (Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием - Role Emotional) также достоверно не различался в группах сравнения (рисунок 35).

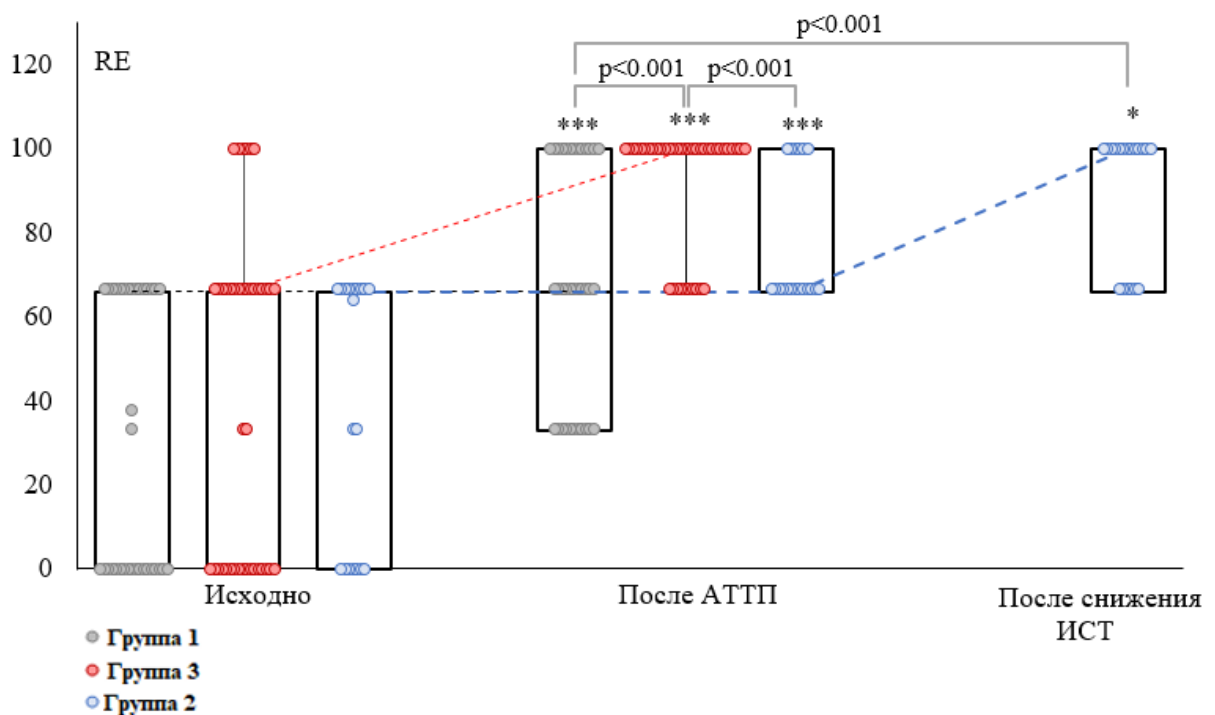


Рисунок 35 – Динамика показателя RE (Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием) в группах исследования

До АТПП показатель RE был абсолютно одинаковым во всех трех группах 66(0;66). После АТПП он составил 66(33; 100) в первой группе, 66(66; 100) во второй и был достоверно выше в третьей 100 (100;100). Также отмечалось достоверное увеличение этого показателя во второй группе после минимизации ИСТ (100 (66; 100) против 66(66;100) до минимизации)

Показатель МН (Психическое здоровье - Mental Health) в целом повторяет динамику других показателей и до АТПП он достоверно не различался в группах сравнения ($p=0,26$) – рисунок – 36. До АТПП этот показатель составил 48,0 (36,0; 50,0) в первой группе, 48,0 (48,0; 48,0) – во второй и 48,0 (48,0; 60,0) в третьей. После АТПП этот показатель увеличился до 80,0 (68,0; 88,0) в первой группе, 76,0 (66,0; 88,0) – во второй и был достоверно выше в третьей группе - 96,0 (96,0; 96,0). Как и другие показатели показатель МН увеличился во второй группе после снижения ИСТ.

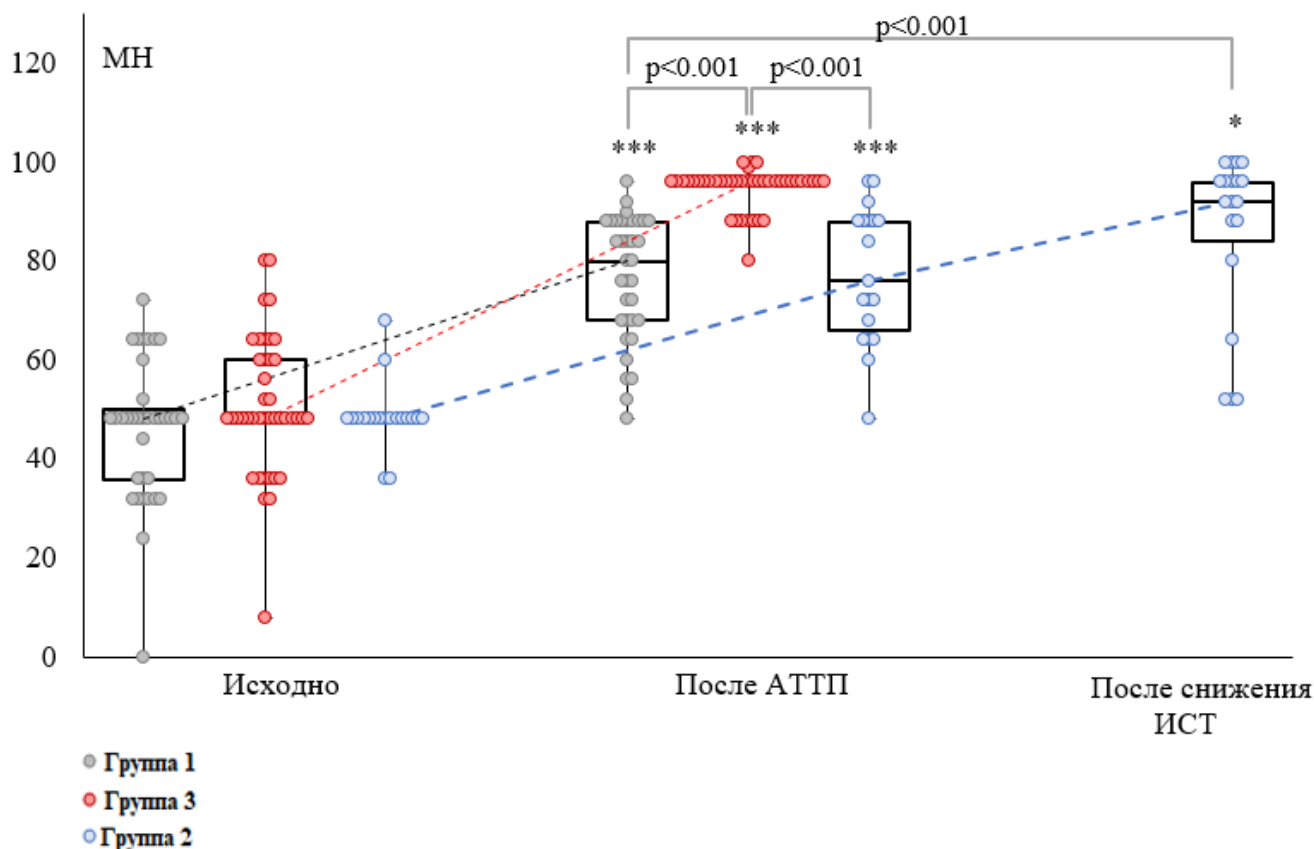


Рисунок 36 – Динамика показателя МН (Психическое здоровье) в группах исследования

Значения RP (Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием - Role-Physical Functioning) до АТПП были более низкими в группе 1 и составило 25,0 (0; 50,0). В группе 2 этот показатель до АТПП составил 50,0 (50,0; 50,0) и 50,0 (25,0; 50,0) в группе 3 – рисунок 37. После АТПП значения данного показателя выросли статистически значимо во всех группах. В первой группе показатель после АТПП составил 75,0 (25,0; 75,0), во второй 75,0 (75,0; 80,0). Максимальный прирост наблюдался в группе 3 - 100,0 (100,0; 100,0) и в итоге, после АТПП в данной группе показатель RP был выше, чем в группах 1 и 2. После минимизации ИСТ в группе 2 RP вырос относительно уровня после АТПП в этой же группе и относительно группы 1 после АТПП.

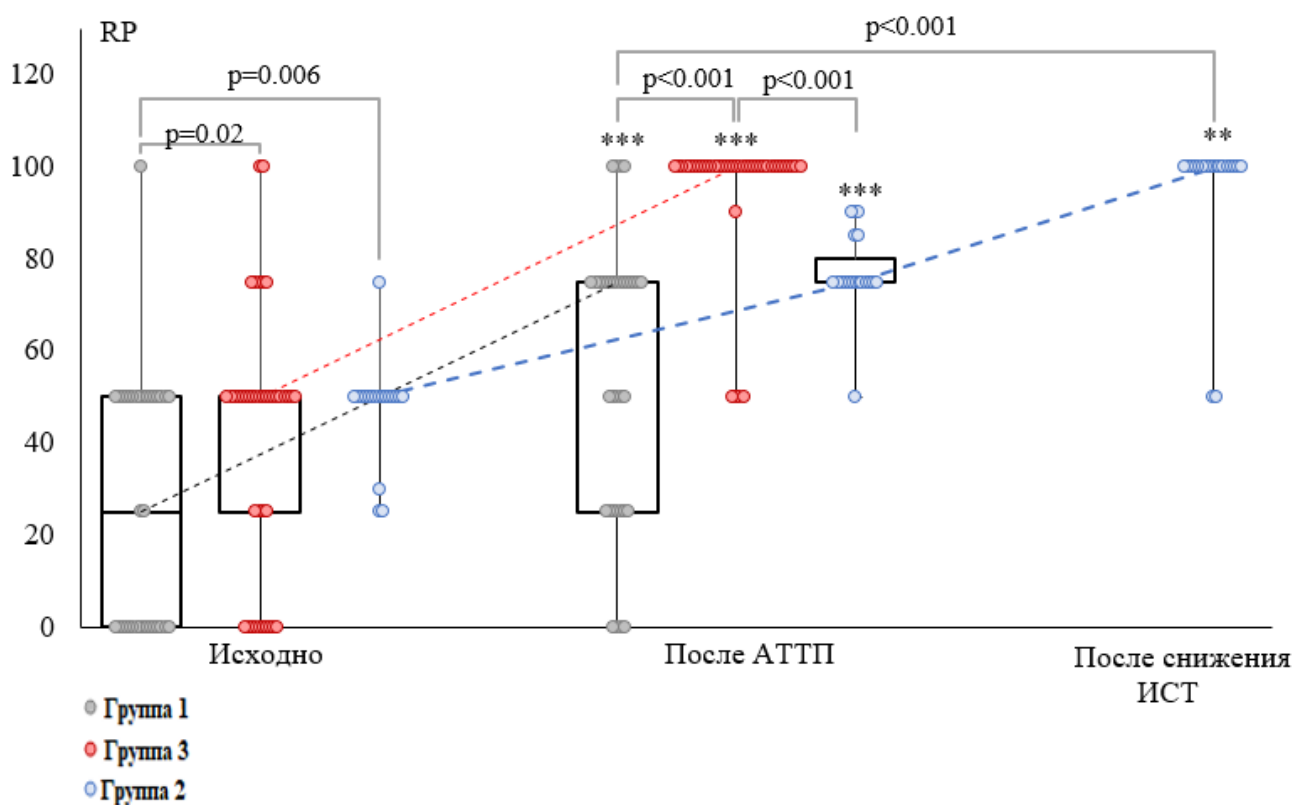


Рисунок 37 – Динамика показателя RP (Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием) в группах исследования

Показатель ВР (Интенсивность боли - Bodily pain) до АТПП составил 52,0 (41,0; 80,0) в первой группе, 41,0 (41,0; 80,0) во второй и был выше в группе 3 - 80,0 (42,0; 80,0) – рисунок 38. После АТПП данные показатели также оставались более высокими в группе со сниженной схемой ИСТ - 74,0 (62,0; 80,0), 62,0 (51,0; 62,0) и 74,0 (74,0; 100,0) для первой, второй и третьей группы соответственно. После

минимизации ИСТ в группе 2 данный показатель вырос статистически значимо относительно уровня после АТПП (как по сравнению с уровнем в этой же группе, так и по сравнению с группой с высоким риском).

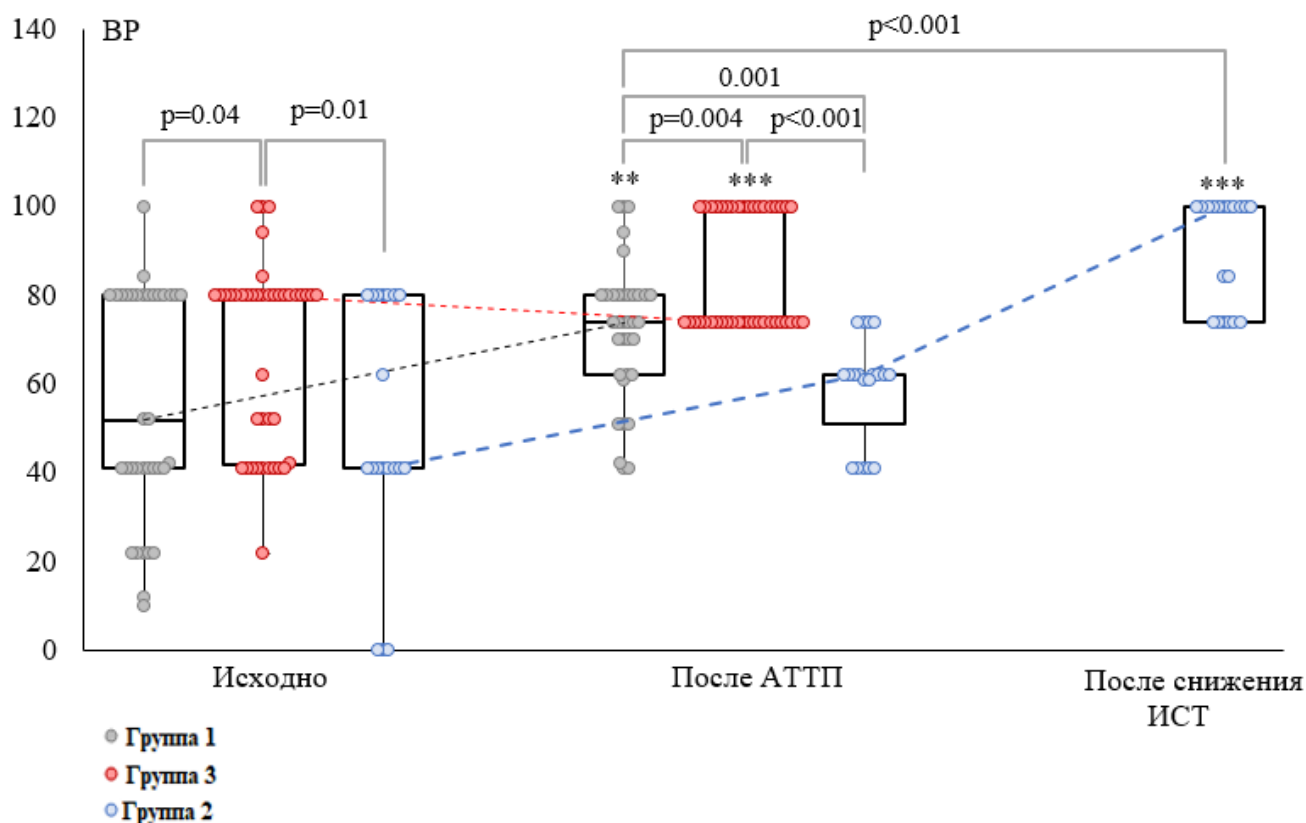


Рисунок 38 – Динамика показателя ВР (Интенсивность боли) в группах исследования

Показатель GH (Общее состояние здоровья - General Health) до АТПП был достоверно выше в группе 3 - 50,0 (50,0; 70,0). В группе 1 и группе 2 до АТПП этот показатель составил 50,0 (30,0; 50,0) и 35,0 (0; 50,0) соответственно. После АТПП данный показатель был выше во всех группах (67,0 (57,0; 77,0), 57,0 (42,0; 67,0) и 90,0 (72,0; 90,0) соответственно) – рисунок 39. Также в группе 3 этот показатель был достоверно выше. После минимизации ИСТ в группе 2 данный показатель вырос статистически значимо относительно уровня после АТПП (как по сравнению с уровнем в этой же группе, так и по сравнению с группой 1).

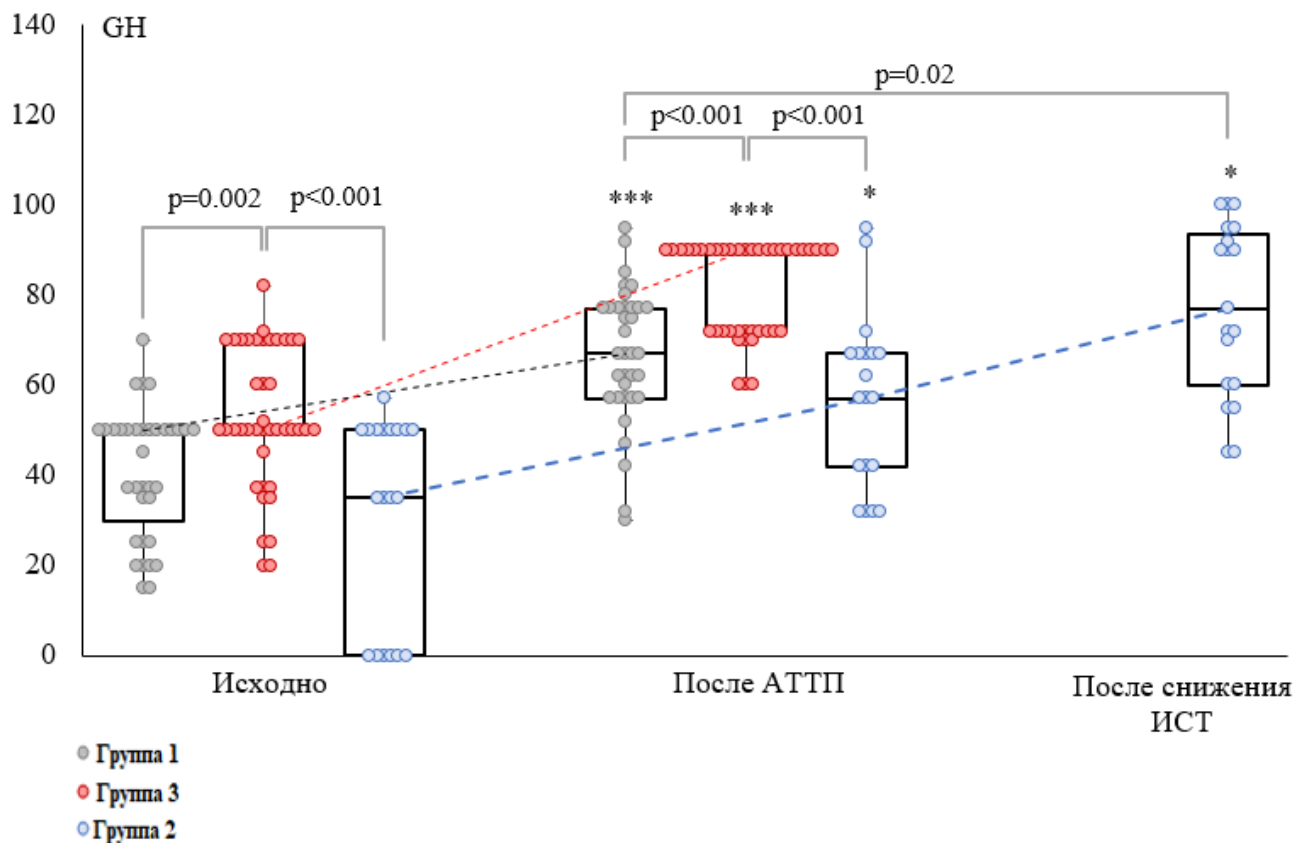


Рисунок 39 – Динамика показателя GH (Общее состояние здоровья) в группах исследования

Показатели PH total (Физический компонент здоровья), MH total (психологический компонент здоровья) имели схожую динамику: до АТТП были сопоставимы 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 40, 41. После АТТП 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 АТТП 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 АТТП в этой же группе и выше, чем в группе 1 после АТТП, по сравнению с группой 3 значения были сопоставимы, статистически значимых различий выявлено не было.

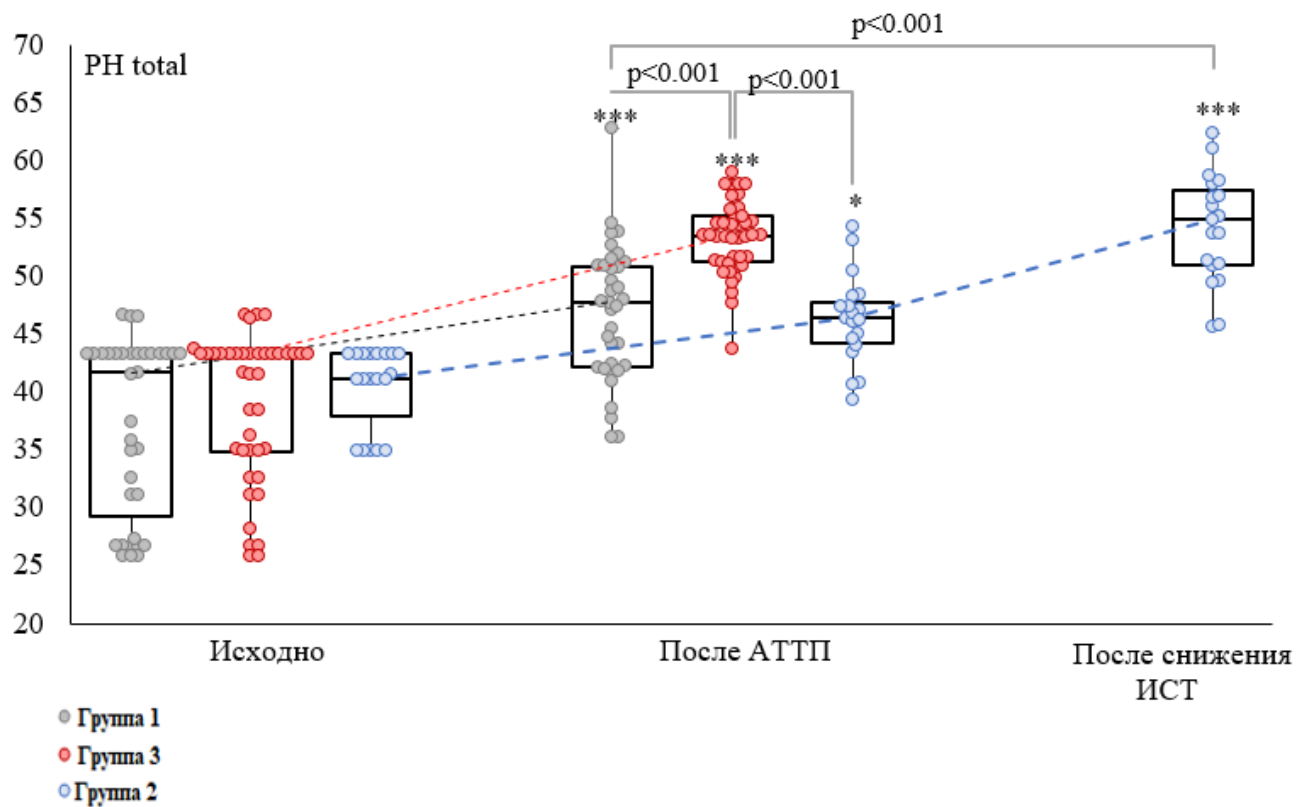


Рисунок 40 – Динамика показателя PH total (Физический компонент здоровья) в группах исследования

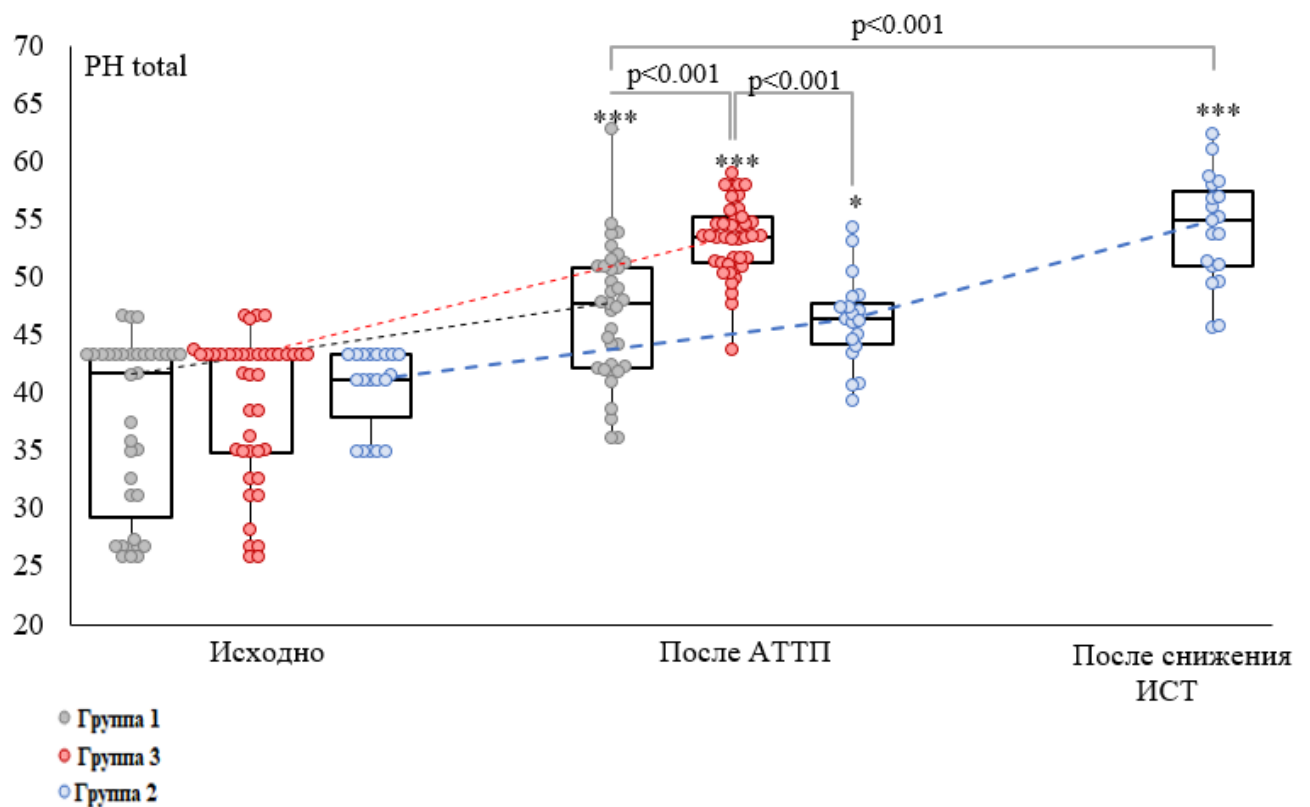


Рисунок 40 – Динамика показателя МН total (психологический компонент здоровья) в группах исследования

Улучшение качества жизни – один из показателей эффективности лечения. До АТПП все пациенты показывали одинаково низкий уровень качества жизни. Показатели РН total (Физический компонент здоровья) 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. МН total (психологический компонент здоровья) составил 39,0 (35,8; 44,3), 44,3 (44,3; 44,3) и 44,3 (41,5; 44,3) соответственно. После АТПП показатели качества жизни достоверно улучшались во всех группах по сравнению с ГД, однако в группе реципиентов, у которых минимизированная ИСТ назначалась *de novo*, показатели были выше. После минимизации ИСТ у реципиентов показатели качества жизни стало значительно выше чем изначально. Таким образом минимизация ИСТ положительно сказывается на качестве жизни. Это можно объяснить тем, что у реципиентов, принимающих ИСТ в минимизированных дозах значительно меньше дозозависимых побочных эффектов. Побочные эффекты, такие как диарея, тошнота, шум в ушах и астения оказывают выраженное влияние на качество жизни реципиентов. В период до трансплантации пациенты, находящиеся на гемодиализе, указывают на снижение психологического компонента здоровья. Привязанность к гемодиализу, отсутствие социальной адаптации в значительной мере влияют на качество жизни.

3.5 Фармакоэкономические аспекты применения различных схем ИСТ

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 клинико-лабораторных и инструментальных исследований, стоимость стационарного лечения в отделении нефрологии.

Лечение пациентов в группах исследования проходило в различные временные интервалы, при наличии разных источников финансирования. Также пациенты получали ИСТ как оригинальными препаратами, так и дженериками, которые значительно отличаются по стоимости. За время проведения исследования подверглась изменению система финансирования медицинских учреждений,

стоимость лекарственных препаратов, стоимость медицинских услуг. Поэтому в своих расчетах, чтобы скорректировать несоответствие экономических затрат на лечение в группах исследования мы ориентировались на стоимость медицинских услуг и лекарственных препаратов на 1 декабря 2023 года. Таким образом, нам удалось исключить из исследования причины, не связанные с изучаемой проблемой.

Препараты для ИСТ реципиенты получают по программе 14 ВЗН. 14 ВЗН – это программа льготного лекарственного обеспечения в амбулаторных условиях пациентов, страдающих четырнадцатью редкими и высокочастотными нозологиями. Перечень таких нозологий определен Федеральным законом от 21.11.2011 №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан». Согласно этой программе пациенты после трансплантации органов и (или) тканей обеспечиваются такролимусом, микофеноловой кислотой, циклоспорином и валганцикловиром. Поскольку, в программе указаны только международные не патентованные названия (МНН) в разные годы пациенты получали препараты разных фирм-производителей и разных торговых наименований, которые зачастую значительно отличались по стоимости. С целью скорректировать несоответствие финансовых затрат на лекарственное обеспечение расчеты проводились исходя из стоимости оригинальных препаратов (таблица 28).

Таблица 28- Стоимость лекарственных препаратов на 01.12.2023г.

МНН	Торговое наименование	Фирма-производитель	Форма выпуска	Стоимость упаковки, руб
Такролимус	Адваграф	Astellas Pharma Europe, B.V.	Капс. пролонгир. действия 0,5 мг: 50 шт.	1517
Микофеноловая кислота	Майфортик	Novartis Pharma, AG	Таб. кишечнорастворимые, покр. оболочкой, 180 мг: 100 шт.	3625
Валганцикловир	Валганцикловир	Aurobindo Pharma, ltd	Таб., покр. пленочной оболочкой, 450 мг: 30 шт.	5832

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 29).

Таблица 29 – 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	122 927,2 руб.	378266,6 руб.	260846,7 руб.	p<0,001
Клинико-лабораторные исследования	44304,1 руб.	36 744,8 руб.	32 052,4 руб.	p<0,001

Продолжение таблицы 29

Статья расходов	Пациенты на ГД	Реципиенты на стандартной схеме ИСТ	Реципиенты на минимизированной ИСТ	p-value
Инструментальные исследования	-	1800 руб.	2100 руб.	p<0,001
Госпитализации	-	59171,52 руб	40680,42 руб	p<0,001
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.

Сперва может показаться, что затраты на лечение пациентов методом АТПП выше чем у пациентов на диализе. Однако эти затраты (1645983,32 руб. для пациентов второй группы и 1505679,92 руб. для пациентов третьей группы) гораздо выше чем затраты на лечение одного пациента на ГД (1 093 679,8 руб.), однако эта сумма тратится только в первый год АТПП, так как большую часть потраченной суммы составляет квота на АТПП. В дальнейшем эта сумма значительно меньше чем у пациентов на гемодиализе (475982,92 руб./чел в год и 335679,52 руб./чел в год против 1 093 679,8 руб./чел в год соответственно).

При этом в случае лечения методом ГД пациентам присваивается I группа инвалидности. Это приводит к потере трудоспособности. В свою очередь пациенты, которым была проведена успешная АТПП могут признаются частью трудоспособного и экономически активного населения.

Экономическая выгода от использования схемы ИСТ с использованием минимальных доз такролимуса подтверждается проведенным анализом «минимизации затрат» (CMA). Коэффициент CMA, т.е. разница затрат сравниваемых вмешательств рассчитывается по формуле $CMA = DC1 - DC2$, где DC1 и DC2 затраты на лечение в первой и второй группах соответственно. **$CMA = 475982,92 - 335679,52 = 140303,4$ 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.

Лечение пациентов с терминальной почечной недостаточностью ложится тяжёлым бременем на бюджет здравоохранения. Только на заместительную почечную терапию тратится 1 093 679,8 руб./чел в год, а учитывая, что в только в Самарской области на гемодиализе находится более 1000 человек, то в конечном итоге общие затраты более одного миллиарда рублей в год. Успешная трансплантация почки позволяет снизить затраты на лечение реципиентов почечного трансплантата. Затраты на лечение таких пациентов более чем в два раза ниже - 475982,92 руб./чел в год, а при минимизации ИСТ 335679,52 руб./чел в год

Таким образом, АТП позволяет достичь наиболее высоких показателей выживаемости больных ХБП и качества их жизни, а также даёт возможность

существенно снизить экономические затраты на их лечение при успешном исходе АТП.

3.6 Клинические примеры лечения реципиентов групп сравнения

Клинический пример №1. Лечение реципиента 2 группы.

Пациент Б., 07.05.1979 г.р. 45 лет. Заболевание известно с детства двухсторонний пузырно-мочеточниковый рефлюкс с обеих сторон. Рефлюкс-нефропатия. Вторичный хронический пиелонефрит, с исходом в нефросклероз. В возрасте 3-х лет проведено оперативное лечение – пластика мочеточников с 2-х сторон. Функция почек оставалась стабильной до 20 ти летнего возраста. Отмечен рост креатинина с 2000 г., с прогрессией до ХБП 5 стадии к 2015 г., В 01.2015 г. сформирован сосудистый доступ- перитонеальный катетер Тинхоффа. В 02.2015 г. начата плановая заместительная почечная терапия методом перитонеального амбулаторного диализа. Диализ протекал без осложнений, случаев диализного перитонита не было. Диализ был эффективным бихимические показатели мочевины 22 ммоль/л. Креатинина 600 кмоль/л, диурез сохранен до 1500 мл в сутки. Проводилась коррекция анемии, ЭПО- терапией, коррекция артериальной гипертензии 3-х компонентной гипотензивной терапии с полной коррекцией артериального давления до 130 и 80 мм рт. ст. В 06.2014 г., пациент обратился в регистр листа ожидания трупной почки в СЦТОиТ, в связи с отсутствием противопоказаний включен в лист ожидания. В связи с АВО и гистологически совместимым донором (совместимость по HLA типированию 3 совпадения из 6), отрицательной прямой и перекрестной реакцией cross-match, 15.01.2016 г. выполнена аллотрансплантация трупной почки в левую подвздошную область.

В 1 – е сутки проведена идукция Симулект, на 2 – сутки назначена базовая 3-х компонентная иммуносупрессивная терапия, из расчета стартовой дозы такролимуса пролонгированного действия 0,2 мг/кг 12 мг/сутки, с целевой концентрацией 15 нг/мл, микофеноловая кислота 1440 мг в сутки и преднизолон 0,5 мг/кг 30 мг в сутки. В послеоперационном периоде проводилась коррекция

артериальной гипертензии, 2-х компонентной терапией. Пациент выписан на 21 сутки после операции на амбулаторное наблюдение. При выписке функция почки стабилизировалась на биохимических показателях в динамике Мочевины 11,5 – 10,5 ммоль/л, креатинин 130,5 – 108,0 мкмоль/л, СКФ по СКД EPI 49,0 -61 мл/мин. Концентрация такролимуса 15,0 нг/мл. Общий анализ крови при выписке гемоглобин 98 г/л, тромбоциты $222 \cdot 10^9/\text{л}$, лейкоциты $10,2 \cdot 10^9/\text{л}$. По УЗИ трансплантата размеры 107*58 мм, паренхима 19 мм. RI по почечной артерии 0,65

Диагноз при выписке. Основной: Двухсторонний пузырно-мочеточниковый рефлюкс. Вторичный хронический пиелонефрит, с исходом в нефросклероз. ХБП С5 ЗПТ методом ПАПД справа 02.2015 г. Аллотрансплантация почки слева 15.01.2017 Функция немедленная. Сохранная функция трансплантата. Скорость клубочковой фильтрации (по формуле СКД-EPI): 61 мл/мин/1,73м² Состояние медикаментозной иммуносупрессии. Хроническая цитомегаловирусная инфекция, ремиссия. **Осложнения основного:** Вторичная анемия легкой степени тяжести. Артериальная гипертензия 2 ст., риск 3.

Пациент продолжил наблюдаться врачом нефрологом в СЦОИТ, проводилась коррекция ИСТ, редуцирована доза микофеноловой кислоты до 720 мг, снижение дозы такролимуса с достижением целевого уровня концентрации в крови 7,8 нг/мл к 7 – му месяцу наблюдения. Пациент продолжил получать ИСТ в режиме такролимус пролонгированный 10 мг/сутки, микофеноловую кислоту 720 мг/сутки и преднизолон 2,5 мг.

При плановых амбулаторных визитах к нефрологу через 3 года после операции отмечен рост креатинина до 150 мкмоль/л, мочевины до 15 мкмоль/л и снижением скорости клубочковой фильтрации (по формуле СКД-EPI) до 44 мл/мин/1,73м², появление утренней тошноты, немотивированной общей слабости в утренние часы и купирующая самостоятельно к вечеру, а также мышечные боли со снижением работоспособности. В ОАК отмечалась легкая анемия до 110 г/л, умеренная протеинурия 0,15-0,2 г/л. Учитывая дисфункцию трансплантата сформированы показания для пункционной нефробиопсии.

Биопсия выполнена в нефрологическом отделении ФГБОУ Клиники СамГМУ от 15.04.2021 г. Морфологическое заключение: хроническая трансплантационная нефропатии 2 степени по Banff, 2013г, умеренно выраженная гломерулопатия и слабый гломерулит, слабо выраженный интерстициальный фиброз и атрофия канальцев, слабо выраженной интерстициальной инфильтрацией, очаговым субинтимальным фиброзом со слабо выраженным сужением просвета; с признаками выраженной артериолопатии, ассоциированной с приемом ингибиторов кальциневрина (t0, v0, i1, g1, ci1, ct1, cg2, mm1, cv1, ah3) – рисунок 41, 42.

Учитывая гистологическую картину CNI токсичности такролимус ассоциированную и отсутствие признаков отторжения почечного трансплантата, у пациента была пересмотрена ИСТ с уменьшением дозы такролимуса с целевой концентрацией 5-6 нг/мл.

Через 3 месяца пациент отметил улучшение самочувствия уменьшилась общая слабость вплоть до ее исчезновения, купировались мышечные боли, тошнота. Также отмечено стабилизация функции почки в БХ крови снижение уровня мочевины до 8,2 ммоль/л, креатинина до 100 мкмоль/л (скорость клубочковой фильтрации (по формуле СКД-EPI) до 60 мл/мин/1,73м²

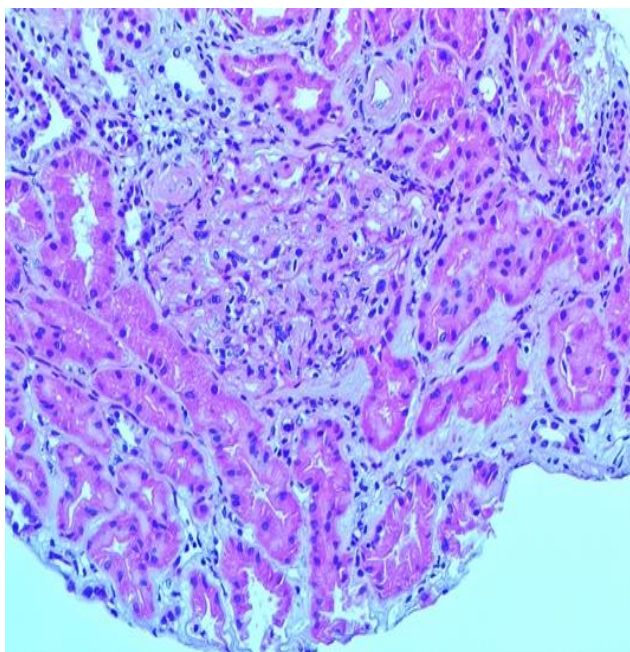


Рисунок 41 - Пациент Б., 07.05.1979 г.р. 45 лет. Окраска гематоксилин-эозин, увеличение x100. Гиперклеточный клубочек с пролиферацией мезангия и утолщением стенок артериол. Признаки CNI-токсичности (ФГБОУ ВО Клиники СамГМУ).

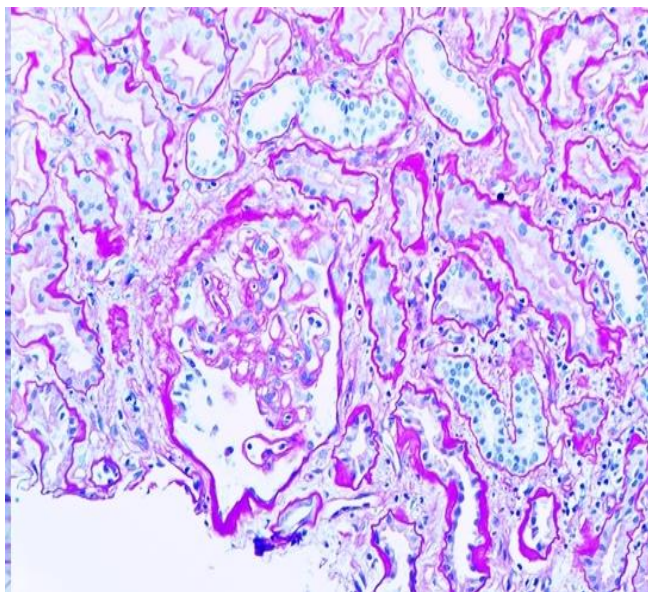


Рисунок 42 - Пациент Б., 07.05.1979 г.р. 45 лет. PAS-реакция, увеличение x200. Утолщение базальной мембраны канальцев, уплощение эндотелия. Признаки CNI-токсичности (ФГБОУ ВО Клиники СамГМУ).

Таким образом после анализа данных пациента по исходному заболеванию, характеристикам донора, хорошей гистосовместимости данный пациент относится к низкому иммунологическому риску, что представляется возможным и безопасным снижением дозы иммуносупрессивных препаратов, с целью снижения дозозависимых побочных эффектов, и снижению темпа прогрессирования почечной дисфункции.

Клинический пример №2. Лечение реципиента 3 группы.

Пациентка З., 13.01.1980 г.р. В 8-ми летнем возрасте выполнена нефрэктомия слева (пионефроз). Наблюдалась у уролога, эпизодов пиелонефрита не было. В 2013 г. впервые артериальная гипертензия с повышением до 180 и 90 мм рт. ст. и в биохимии крови отмечен рост креатинина до 550 мкмоль/л, мочевины до 20,5 ммоль/л, снижение гемоглобина до 90 г/л, повышение уровня паратиреоидного гормона до 250 нг/мл. В 03.2017 г. имплантирован перитонеальный катетер Тинхоффа слева, начата плановая заместительная почечная терапия методом амбулаторного перитонеального диализа. Диализная терапия протекала без осложнений. Показатели азотистого обмена: мочевина 26 ммоль/л, креатинин 800 мкмоль/л, анемия скоррегирована ЭПО терапией до уровня

гемоглобина 110 г/л, АД на уровне 120 и 80 мм рт. ст., на 2-х компонентной терапии. Пациентка обследована по программе листа ожидания на трансплантацию почки в СЦОиТ. За период нахождения в листе ожидания на протяжении 3-х лет, эпизодов положительных реакций на cross match не было, а также мониторинг PSA со случайными донорами также не выявил наличие антител. Пациентка уже на этапе ожидания донорского органа была отнесена к низкому иммунологическому риску.

13.02.2020 г. выполнена трансплантация почки в правую подвздошную область от одноклассника по АВО системе донора мужского пола 55 лет, со смертью головного мозга в результате тяжелой черепно - мозговой травмы. Время холодовой ишемии составило менее 8 часов. Совпадения по HLA системе по 2 классам 3 из 6. Была назначена стартовая 3-х компонентная ИСТ (такролимус пролонгированная форма, микофеноловая кислота, преднизолон)

Стартовая терапия такролимусом была назначена на 2-е сутки после операции исходя из низкого иммунологического риска 0,1 гр/кг – 7 мг в сутки, микофеноловая кислота 720 мг/сутки, и преднизолон 30 мг с последующим снижением к 4 му месяцу до 2 таблеток. На 14 сутки биохимические показатели мочевины снизились до уровня мочевины 6,0 ммоль/л, креатинина 67 мкмоль/л, в ОАК отмечалась анемия легкой степени уровень гемоглобина 102 г/л. На амбулаторном этапе проводилась коррекция дозы такролимуса, с достижением целевой концентрации к 4 му месяцу 6,5 нг/мл. На протяжении всего периода наблюдения у нефролога на амбулаторном этапе функция трансплантата стабильная, показатели креатинина не превышали 80 мкмоль/л. Артериальное давление было в пределах 120 и 80 мм рт. ст. В ОАК гемоглобин 120 г/л, без коррекции. В ОАМ протеинурии не было. Жалоб при плановых визитах к нефрологу не было.

Диагноз при выписке. Основной: Хронический пиелонефрит единственной правой почки с исходом в нефросклероз и ХБП С5. Нефрэктомия слева, 1988 г. ЗПТ методом ПАПД от 03.2017 г. Имплантированный перитонеальный катетер от 16.03.2018 г. (катетер удален 17.03.2020 г). АТТП справа, 13.02.2020 г (СЦТОиТ).

Сохранная функция трансплантата. Хроническая трансплантационная нефропатия по Banff, 2013: слабо выраженная гломерулопатия, слабо выраженный интерстициальный фиброз и атрофия канальцев; признаки слабо выраженной артериолопатии, ассоциированной с приемом ингибиторов кальциневрина (t0, v0, i0, g0, ci1, ct1, cg1, mm1, cv0, ah1), без признаков гломерулосклероза. Морфология ФГБОУ ВО СамГМУ 12.12.2022 г. Скорость клубочковой фильтрации (по формуле СКД-EPI): 68 мл/мин/1,73м². ИМП (*Klebsiella pneumoniae* 10*6 КОЕ/мл) — санирована. Сопутствующие заболевания: Миома матки. Хронический рефлюкс гастрит. Геморрой II ст., вне обострения. Преходящая ретинальная артериальная окклюзия.

Через три года после трансплантации почки, пациентке была выполнена протокольная нефробиопсия трансплантата. Морфологическое заключение: Хроническая трансплантационная нефропатия по Banff, 2013: слабо выраженная гломерулопатия, слабо выраженный интерстициальным фиброзом и атрофия канальцев; с признаками слабо выраженной артериолопатии, ассоциированной с приемом ингибиторов кальциневрина (t0, v0, i0, g0, ci1, ct1, cg1, mm1, cv0, ah1), без признаков гломерулосклероза – рисунок 43, 44.

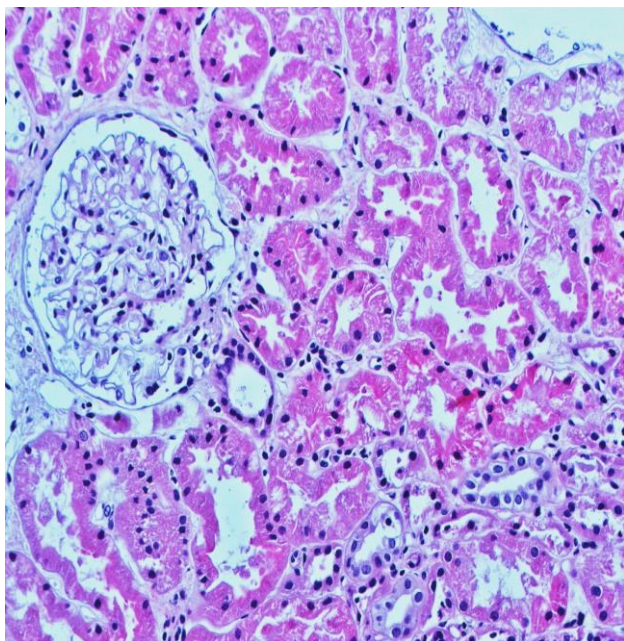


Рисунок 43 - Пациентка З., 13.01.1980 г.р. Окраска гематоксилин-эозин, увеличение x100. Фрагмент коркового слоя трансплантата с сохранной гистиоархитектоникой (ФГБОУ ВО СамГМУ)

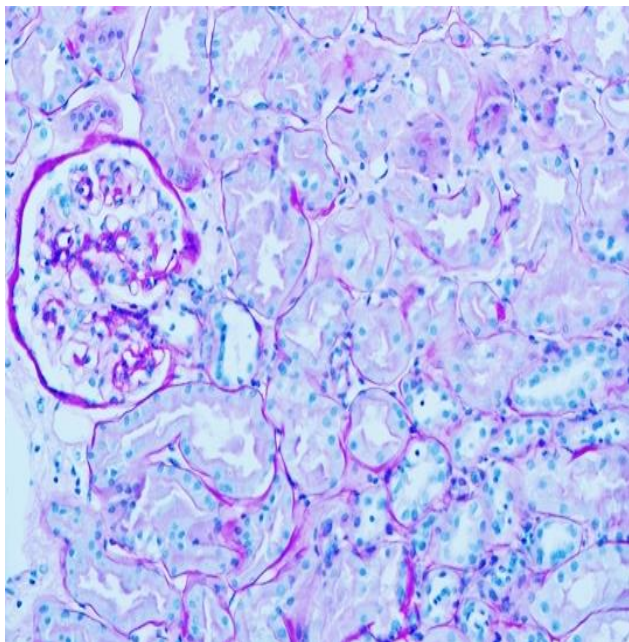


Рисунок 44 - Пациентка З., 13.01.1980 г.р. PAS-реакция, увеличение x200 Фрагмент коркового слоя трансплантата с сохранной гистиоархитектоникой (ФГБОУ ВО СамГМУ)

Таким образом у данной пациентки был проведен анализ исходных данных заболевания, клинико-лабораторных показателей на этапе отбора листа ожидания донорского органа, что позволило осуществить персонифицированный подход для назначения ИСТ с учетом иммунологического риска. Низкодозная терапия подтвердила безопасность лечения на морфологическом уровне, что позволяет сохранить функцию трансплантата почки, а также значительно улучшить качество жизни.

Клинический пример №3, качество жизни реципиента после АТП.

Пациент П., 1975 г.р. 47 л. Из анамнеза известно 2003 г. на фоне ОРВИ выявлена азотемия, с нарастанием до ХБП 5 стадии к 2006 г. Диагноз морфологически верифицирован хронический гломерулонефрит Ig A нефропатия с исходом в нефросклероз, начата заместительная почечная терапия методом перитонеального диализа с 09.2006 г. Переносимость диализа хорошая, б/х показатели креатинина на уровне 800 мкмоль/л, мочевины 22-26 ммоль/л, в ОАК гемоглобин 120 г/л на фоне ЭПО терапии, диурез сохранен до 1500 мл. Пациент активно по роду профессии занимается профессиональным спортом.

Пациент продолжает вести активный образ жизни в феврале 2008 г., осуществляет недельную поездку на Эльбрус, катание на горных лыжах. Максимальная высота подъема 4200м. Смена перитониальных пакетов, состояние отличное, сил полно. Летом поездки на велосипеде. Никаких нареканий на здоровье у пациента нет, артериальное давление на уровне 140-160 мм рт. ст., проводит диализные обмены 2- 3 раза в день. Чувствовал себя отлично, в отличие от до диализного периода, когда не мог подняться из-за неочищенной крови на работу в течении 1-2 дней.

После диализа почти всегда болит голова. Т.к. 3 раза в неделю надо тратить по 6 часов в целом на процедуры, никто не берет на работу. Отмечает общее ухудшение состояния здоровья. Но по-прежнему пациент ведет активный образ жизни, продолжать заниматься всеми вышеперечисленными видами спорта. Если не считать потери работы и головной боли после процедуры, то жизнь абсолютно прежняя.

10.05.2012 г. выполнена аллотрансплантация трупной почки в левую подвздошную область. Послеоперационный период без особенностей, получал стандартную 3-х компонентную ИСТ, такролимус с целевых концентраций 15 нг/мл, полной дозой микофеноловой кислоты 1440 мг/сут. При выписке креатинин был на уровне 100 мкмоль/л, в последующем в динамике отмечено нарастание протеинурии до 1,0 гр, на фоне нефропротективной терапии до 0,5 г/л. нарастание креатинина до 180 мкмоль/л, снижение гемоглобина к 5 му году наблюдения. Концентрация такролимуса была на уровне 8 -9 нг/мл. Проведена нефробиопсия трансплантата в связи с дисфункцией трансплантата в ГКБ №52 г. Москва заключение хроническая нефротоксичность CNI. ХТН 1 ст. (морфология от 09.2015 г.)

Отмечает долгий выход на нормальные физические показатели, (со слов пациента «чаще лежу в постели, чем хожу.» Очень тяжело проходит восстановление. Но постепенно выходит на нормальное состояние. Понадобилось около 1,5 лет. Давление 120/80. Но чаще стали уставать мышцы. Требуется больше отдыха на восстановление.

Из рассказа пациента: «Беговые лыжи – не более 20 км. Бег 5 км – появилась отдышка. Надо чаще переходить на шаг. 2011 г, декабрь – 30 км на коньках по замершим озерам. Восходить очень тяжело, не хватает кислорода. Гемоглобин 110 г/л. Темпа идти со всеми не хватает. Но уже с меньшими дистанциями и большим временем для прохождения. Мешают некоторая отдышка и мышцы стали быстрее уставать и дольше восстанавливаться. Снизил интенсивность и сложность пеших походов. Есть боязнь простудится. Если недомогание. То подхватываешь вирус и затем организм долго пытается справиться с ним. Долгое восстановление по сравнению с обычными людьми. Давление 150 и 80 мм рт. ст., кроме вышеописанного чувствую себя обычным человеком».

В августе 2018 г. пересмотрена ИСТ. Пациенту редуцирована доза такролимуса с целевой концентрацией 5-6 нг/мл. Отмечает значительное улучшение самочувствия. В БХ крови отмечено снижения уровня креатинина до 150 мкмоль/л, мочевины 10 ммоль/л, в ОАМ протеинурия не превышала 0,5 г/л. В 2016 г, август – восхождение на Эльбрус 5646 м – рисунок 45, 46.



Рисунок 45 - Пациент П., 1975 г.р. 47 л. Эльбрус. Высота 4200 м., шпагат в прыжке (из личного архива пациента).



Рисунок 46 - Пациент П., 1975 г.р. 47 л. Эльбрус. Высота 5646 м. (из личного архива пациента).

В настоящее время пациент продолжает наблюдаться у нефролога в СЦОИТ. Показатели креатинина стабилизировались на уровне 150 мкмоль/л, мочевины 8 ммоль/л, протеинурия в динамике не превышает 0,5 г/л. Артериальная гипертензия корригируется 3-х компонентной терапией, с коррекцией до 120 и 80 мм рт. ст., анемия на уровне гемоглобина 110 г/л.

Таким образом в данном случае трансплантация почки показывает более высокие показатели КЖ по сравнению с диализной терапией, как физического, так и социального функционирования, общей физической активности, однако высокодозная терапия ухудшает качество жизни за счет дозозависимых побочных эффектов. Минимизация терапии не только улучшила качество жизни пациента, но и функцию трансплантированной почки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Схемы иммуносупрессии, используемые при трансплантации почек, претерпели значительные изменения за последние 70 лет. На начальных этапах становления трансплантации почки ранние исходы осложнялись острыми эпизодами отторжения и быстрым ухудшением состояния функции трансплантата с последующей его потерей, а успех измерялся выживаемостью трансплантатов и пациентов в течение 1 года. Раннюю разработку эффективных схем иммуносупрессии ограничивало малое количество препаратов и отсутствие полного понимания трансплантационного иммунитета [112, 146]. В 1980-х и 1990-х годах в области иммуносупрессивной терапии наблюдался невероятный прогресс. Это связано с открытием и внедрением в клиническую практику ингибиторов кальциневрина. За короткий промежуток времени количество острых отторжений сократилось более чем в два раза, а ингибиторы кальциневрина стали основой для большинства схем поддерживающей иммуносупрессивной терапии и подавляющее большинство реципиентов почечного трансплантата, получают поддерживающую иммуносупрессивную терапию именно ингибиторами кальциневрина [69, 132, 146].

Одной из важнейших проблем иммуносупрессивной терапии реципиентов почечного трансплантата является нефротоксичность такролимуса, что побуждает исследователей и клиницистов постоянно искать методы, позволяющие лучше сохранить функцию почечного аллотрансплантата и свести к минимуму другие проблемы, связанные с иммуносупрессией, без увеличения риска отторжения. Подходы к этой цели включают минимизацию и даже полный отказ от ингибиторов кальциневрина. Однако по-прежнему нет точных рекомендаций для определения оптимального уровня иммуносупрессии, необходимого каждому отдельному пациенту, трудно объективно дать определение минимальной иммуносупрессии. Обычно используемое определение - это введение наименьшего количества иммуносупрессии, которое не приведет к отторжению. Однако уровни иммуносупрессии, необходимые для предотвращения отторжения, сильно различаются не только у разных людей, но и у одних и тех же людей с течением

времени. Таким образом, чтобы соответствовать этому определению, реципиентам потребуется снижать дозы, пока не произойдет отторжение. Более полезным определением минимизации ИСТ является достижение состояния, при котором количество иммуносупрессивных препаратов снижается до уровней, которые не вызывают клинически значимых побочных эффектов, но в то же время предотвращают отторжение [31, 146, 147].

Данная работа посвящена разработке модифицированного протокола иммуносупрессивной терапии с минимизированными дозировками такролимуса основанном на стратификации иммунологических рисков.

Цель исследования: улучшить результаты лечения реципиентов после трансплантации почки.

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.

С целью улучшения результатов лечения предложен протокол ИСТ направленный на снижение целевых концентраций такролимуса. Стандартная схема ИСТ подразумевает поддержание концентрации такролимуса в диапазоне 7-8 нг/мл. Нами предложена схема иммуносупрессивной терапии со снижением концентрации такролимуса до 5-6 нг/мл. Стоит отметить что в Национальных клинических рекомендациях целевая концентрация такролимуса находится в диапазоне от 5 до 15 нг/мл. Таким образом предложенная нами схема не выходит за пределы рекомендованных концентраций. Для снижения рисков развития отторжения указанная схема применялась только у пациентов с низкими иммунологическими рисками. Пациенты с высокими иммунологическими рисками оставались на стандартной схеме ИСТ.

В исследование было включено 175 реципиентов почечного трансплантата, находящиеся на амбулаторном наблюдении в Самарском центре трансплантации

органов и тканей. В соответствии с целью и задачами исследования реципиенты были разделены на три группы. 1 группа 86 реципиентов с высокими иммунологическими рисками, получающих ИСТ по стандартной схеме (такролимус пролонгированного действия + микофеноловая кислота + стероиды с целевой концентрацией такролимуса 7-8 нг/мл.). 2 группа - 34 реципиента с низкими\средними иммунологическими рисками, получающих ИСТ по стандартной схеме с последующим переводом на схему со сниженными концентрациями такролимуса и 3 группа - 55 реципиентов с низкими\средними иммунологическими рисками, получающих ИСТ по модифицированной схеме (такролимус пролонгированного действия + микофеноловая кислота + стероиды с целевой концентрацией такролимуса 7-8 нг/мл.) *de novo*. Включенные в исследование пациенты были сопоставимы по основному диагнозу, срокам и видам ЗПТ, длительностью АТП. Также не было достоверного отличия по сопутствующим заболеваниям.

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

В раннем послеоперационном периоде иммунный ответ выражен максимально, что требует более высоких доз иммуносупрессивных препаратов и поддержания более высоких концентраций, чем в отдаленном периоде, именно поэтому в своей практике в раннем послеоперационном периоде мы придерживаемся стандартного подхода к стартовой дозе такролимуса. Рекомендованная стартовая доза 0,2 мг/кг/сут через сутки после АТП с целевой концентрацией 9-10 нг/мл.

На начало исследования в группах сравнения дозировки и концентрации достоверно не различались. Так в первой группе концентрация такролимуса составила 10,2 (10,1; 10,8) нг/мл, во второй - 10,30 (10,10; 10,60) нг/мл и в третьей

- 9,10 (8,60; 10,10) нг/мл. Стартовые дозировки составили 15,0 (13,5; 16,5) мг/сут в первой группе, 13,5 (12,5; 14,5) мг/сут – во второй и 13,00 (11,50; 14,00) мг/сут – в третьей. Таким образом все реципиенты получали в раннем послеоперационном периоде усиленную иммуносупрессивную терапию независимо от иммунологических рисков. Это позволило максимально обезопасить реципиентов от отторжения. В раннем периоде после операции не было эпизодов острого отторжения и потерь трансплантатов с этим связанных.

Однако ряд авторов указывает, что острая нефротоксичность, развивающаяся в первые недели после трансплантации на фоне высоких дозровок CNI, является одной из основных причин отсутствия немедленной функции почечного трансплантата. Одной из стратегий снижения нагрузки ингибиторов кальциневрина в раннем посттрансплантационном периоде является назначение низких доз такролимуса (с достижением целевой концентрации в пределах 3–6 нг/мл) сразу после трансплантации [56, 174]. Была выявлена статистически значимая закономерность: чем выше возраст и вес реципиента, тем в меньшей дозе такролимуса он нуждается и предложена стартовая доза такролимуса 0,1 мг/кг [31].

Согласно клиническим рекомендациям повышенные концентрации такролимуса показано держать 6 месяцев после АТП. Реципиенты первой группы, которые имели высокие иммунологические риски получали ИСТ с целевой концентрацией такролимуса 7-8 нг/мл и средняя дозировка такролимуса составила 10,0 (8,5; 10,8) мг/сут. У реципиентов третьей группы применялась предложенная нами схема ИСТ с целевой концентрацией такролимуса 5-6 нг/мл. Средняя доза составила 6,00 (5,50; 7,00) мг/сут. Во второй группе стартовая ИСТ проводилась по стандартной схеме с последующим переводом на модифицированную схему.

Целью внедрения новой схемы ИСТ была минимизация нефротоксического действия CNI. CNI-опосредованная нефротоксичность представляет собой сложное, многофакторное и прогрессирующее явление, связанное с сопутствующим воспалением и повреждением эпителия, гипертензией и дисфункцией трансплантата. Нефропатия из-за хронического лечения CsA или ТАС связана с гиалинизацией афферентных артериол, атрофией канальцев и, в

конечном итоге, интерстициальным фиброзом. Хотя последовательность патологических процессов установлена сама причина почечной недостаточности и точные молекулярные механизмы, участвующие в CNI-опосредованной нефропатии не определяются. Нефротоксичность клинически проявляется резким повышением сывороточного креатинина, нарушением гомеостаза и узловым артериолярным гиалинозом (по данным гистологического исследования). Таким образом нефротоксичность является одной из причин дисфункции трансплантата.

Именно нефротоксичность является причиной повышения уровня креатинина в группах сравнения. Так в первой группе уровень креатинина повысился за пять лет наблюдения повысился более чем на 30 % с 95,0 (91,0; 102,0) мкмоль/л до 127,0 (118,5; 154,0) мкмоль/л. В то время как у реципиентов, получающих модифицированную ИСТ на было выявлено достоверного повышения уровня креатинина. Так в начала исследования он составил 105,00 (98,00; 117,00) мкмоль/л, а в конце был даже несколько ниже 101,00 (96,00; 105,00) мкмоль/л. Особенно следует обратить внимание на изменение уровня креатинина у реципиентов второй группы. До изменения схемы ИСТ повысился с 103,00 (96,25; 106,75) мкмоль/л до 124,5 (107,0; 134,8) мкмоль/л. После минимизации ИСТ мы отмечаем рост уровня креатинина. Это обусловлено тем, что изменения вызванные нефротоксичностью необратимы.

CNI-опосредованная нефротоксичность, как сообщается, встречается у 76–94% реципиентов почечного трансплантата [112]. Наше исследование показало, что частота нефротоксичности у реципиентов как на стандартной, так и на модифицированной схеме ИСТ через год после АТПП достоверно не отличалось и составила, по данным морфологического исследования, 9% у реципиентов получающих стандартную схему ИСТ и 7% у реципиентов на модифицированной ИСТ. Как мы видим, несмотря на относительно короткий период применения ИСТ, у пациентов выявляется нефротоксичность. Это обусловлено приемом повышенных дозировок ИСТ для профилактики острого отторжения на ранних сроках АТПП. Однако через три года после АТПП картина кардинально меняется. У реципиентов на стандартной ИСТ отмечается увеличение частоты

нефротоксичности до 42%. Это обусловлено длительность воздействия высокой дозы такролимуса. У реципиентов, принимающих модифицированную ИСТ частота нефротоксичности не превышала 18%.

Не стоит забывать о рисках отторжения при минимизации ИСТ. По данным одних авторов, снижение концентрации такролимуса не приводит к повышению частоты развития острого отторжения [9, 10], по другим данным – риск отторжения значительно повышается [11, 12]. На сегодняшний день частота острого отторжения в течение первого года составляет не более 10–20%. Субклиническое отторжение, которое удастся установить при протокольных биопсиях, достигает 9% к 6 мес после ТП и свидетельствует о развитии хронического отторжения, поэтому достаточный уровень иммуносупрессии в течение 1 года после трансплантации является наилучшей мерой профилактики хронического отторжения, включая гуморальное [91, 95]. Наше исследование не выявило частоту кризов отторжения при назначении ИСТ в минимизированных дозах. Так у реципиентов, принимающих минимизированную ИСТ эта величина через три года после АТПП составила 13%, у реципиентов со стандартной ИСТ -11% ($p=0,894$).

Наблюдение за посттрансплантационной нефротоксичностью CNI имеет большое значение для своевременной диагностики дисфункции, однако доступные методы диагностики включая клиническую картину, биохимические маркеры и биопсия почки не всегда эффективны [81]. Одним из прогностических признаков развития нефротоксичности является показатель отношения концентрация/доза такролимуса. Исследователи [56] указывают на связь отношения концентрация/доза к частоте, морфологически подтвержденной нефротоксичности. Показано, что с увеличением отношения происходит уменьшение частоты нефротоксичности. В нашем исследовании также выявлена связь отношения концентрация/доза с частотой развития нефротоксичности. Нами показано, что при стандартной ИСТ через три года после АТПП это отношение составило 0,60 (0,56; 0,66), у реципиентов с минимизированной ИСТ - 0,89 (0,76; 1,02). У реципиентов с более высоким отношением концентрация/доза выявлено достоверно более низкая частота нефротоксичности, которая не превышала 18%, в то время как у реципиентов с

более низким отношением частота нефротоксичности превышала 40%. Таким образом для прогноза нефротоксичности необходимо рассчитывать отношение концентрация/доза такролимуса. Однако по нашему мнению не нужно целенаправленно стремиться к высоким показателем этого отношения. Нужно помнить, что концентрация такролимуса должна находиться в рекомендованных интервалах, что при чрезмерной минимизации и погоне за высоким показателем отношения концентрация/доза может привести к отторжению.

Несмотря на значительное улучшение краткосрочной выживаемости трансплантата, долгосрочная выживаемость трансплантата остается субоптимальной даже в трансплантатах с отличной функцией. Так после трансплантации почки выживаемость реципиентов через 3 года после АТПП составляет 89,9 - 97,6%, выживаемость трансплантатов в эти же сроки составила 91,7 - 93,8 %. [69, 101, 132, 173]. В нашем исследовании мы получили близкие показатели трехлетней выживаемости. Так у реципиентов 1 группы трехлетняя выживаемость трансплантата составила 88[95%ДИ: 82-95] %, во 2 группе - 91[95%ДИ: 82-100] % и в третьей 93[95%ДИ: 86-99] % ($p=0,70$). При этом до 70% потерь трансплантатов в группах сравнения происходило в первые два года после АТПП. За период наблюдения не было потерь трансплантатов по причине отторжения. Основной причиной потерь трансплантата в группах сравнения был пиелонефрит трансплантата, который стал причиной потери 50% трансплантатов в первой и третьей группах и 33% - во второй группе. Трехлетняя выживаемость реципиентов в первой группе составила 95[95%ДИ: 91-99]%, в группе 2 - 100% и в группе 3 - 98[95%ДИ: 94-100]%. Причинами смерти были ОНМК, сепсис в исходе пневмонии, ОИМ, суицид. Минимизация ИСТ не привела к достоверному увеличению относительных рисков потери трансплантата и смерти реципиента.

Трансплантация почки безусловно является операцией выбора при терминальной стадии хронической болезни почек. Трансплантация почек приводит к достоверному улучшению качества жизни по сравнению с диализом [9, 92, 122].

Факторы, влияющие на качество жизни реципиентов почечного трансплантата многогранны. К этим факторам относят социально-

демографические характеристики (например, пожилой возраст, женский пол, проживание в одиночестве), клинические характеристики (например, сопутствующие заболевания и побочные эффекты лечения), особенности образа жизни (например, недостаточное физической активности) и психосоциальные характеристики (например, депрессия, недостаточная социальная поддержка) [122].

Немаловажными факторами, оказывающими влияние на качество жизни пациентов, являются стадия ХБП, вид и длительность заместительной почечной терапии. Исследования [15] показали, что длительность диализа негативно сказывается на уровне качества жизни. Так пациенты, находящиеся на диализной терапии, имели более низкие показатели как физического, так и психологического компонента качества жизни по сравнению с пациентами, которые только введены в диализ или додиализные. Однако именно пациенты с длительным стажем заместительной почечной терапии, показывают более выраженное улучшение качества жизни после трансплантации почки.

В нашем исследовании независимо от вида и срока ЗПТ реципиенты показали одинаково низкий уровень качества жизни. Так показатели физического компонента здоровья (РН 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. Психологический компонент здоровья (МН total) составил 39,0 (35,8; 44,3), 44,3 (44,3; 44,3) и 44,3 (41,5; 44,3) соответственно. После АТПП во всех группах отмечалось достоверное повышение показателей качества жизни, однако его уровень зависел от применяемой схемы ИСТ. Так показатели РН total и МН total у реципиентов первой и второй групп достоверно не отличались и составили 47,8 (42,2; 50,9) и 46,4 (44,3; 47,8) для показателя РН total и 51,7 (47,7; 55,5) и 52,2 (48,7; 54,0) для показателя МН total соответственно. В тоже время аналогичные показатели качества жизни у реципиентов, получающих модифицированную схему ИСТ со сниженными концентрациями такролимуса, были достоверно выше. Так показатель физического компонента здоровья составил 53,5 (51,3; 55,2), показатель психологического компонента здоровья - 59,5 (56,3; 60,7). Мы связываем улучшение качества жизни

реципиентов, принимающих такролимус в минимизированных дозах, со снижением частоты и тяжести дозозависимых побочных эффектов такролимуса. Так у реципиентов, 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 у 3 (9%), 4 (12%) и 8 (24%) реципиентов 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%).

Особо стоит обратить внимание улучшение качества жизни реципиентов второй группы после минимизации ИСТ. Изначально после АТПП реципиенты второй группы показывали уровень физического компонента здоровья 46,4 (44,3; 47,8) и психологического компонента здоровья - 52,2 (48,7; 54,0). После минимизации ИСТ и повторного анкетирования отмечается значительное улучшение этих показателей. Так показатель физического компонента здоровья после минимизации ИСТ увеличился до 54,9 (51,0; 57,5), а психологического компонента здоровья - до 58,5 (53,5; 60,4). Эти изменения мы также связываем с уменьшением частоты и тяжести дозозависимых побочных эффектов такролимуса.

Стоит отметить, что в долгосрочной перспективе возможно снижение уровня качества жизни у пациентов после пересадки органов [25]. Это связано с тем, что на более поздних сроках после трансплантации у пациента нарастает тревога по поводу развития дисфункции трансплантата и возврата на гемодиализ. Также у таких пациентов происходит возрастное снижение психоэмоциональной и физической активности, что в целом негативно сказывается на показателях уровня жизни.

Для пациентов перенесших трансплантацию актуальна работа направленная на коррекцию индивидуальных (модифицируемых) факторов, влияющих на снижение уровня качества жизни [122]. Такая работа должна включать в себя помощь в социальной адаптации, коррекция психо-эмоционального фона,

улучшение физического состояния. Так показано, что возврат пациентов после трансплантации почки к трудовой деятельности, удовлетворенность социальным положением приводит к улучшению показателей качества жизни в частности его психологического компонента [9]. К сожалению дозозависимые побочные эффекты частое явление и являются одним из модифицирующих факторов, влияющих как на физический (миалгии и артралгии, кожный зуд), так и на психологический (общая астения) компоненты здоровья. Однако следует помнить, что снижение дозировок иммуносупрессивных препаратов возможно до определенного предела и не у всех пациентов.

Лечение пациентов с терминальной почечной недостаточностью ложится тяжёлым бременем на бюджет здравоохранения. Только на заместительную почечную терапию тратится 1 093 679,8 руб./чел в год, а учитывая, что количество пациентов, нуждающихся в проведении ЗПТ, ежегодно увеличивается, затраты на лечение таких становятся непомерно большими. Успешная трансплантация почки позволяет снизить затраты на лечение реципиентов почечного трансплантата. Затраты на лечение таких пациентов более чем в два раза ниже - 475982,92 руб./чел в год, а при минимизации ИСТ 335679,52 руб./чел в год. Немаловажным является тот факт, что пациенты после АТПП признаются частью трудоспособного и экономически активного населения.

Трансплантации почек является основным и единственным в настоящее время способом лечения этого заболевания, позволяющим не только продлить жизнь человеку, но и значительно улучшить её качество. Как показало наше и другие исследования пришло время отходить от стандартных протоколов ИСТ. Применение протоколов с минимизацией ИСТ показали свою безопасность в плане рисков развития острого отторжения, потери трансплантатов и смерти реципиентов. Применение таких протоколов позволит продлить функцию трансплантата и в значительной мере улучшить качество жизни реципиентов. Однако мы считаем, что минимизация ИСТ показана не всем пациентам. Не стоит стремиться к изменению протоколов у всех пациентов, а подходить персонализированно к каждому пациенту в отдельности.

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 ($p=0,894$) увеличению частоты отторжения почечного трансплантата. 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.
2. 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 рисков со стандартной схемой ИСТ (88%, 91%; $p=0,70$ и 95%, 100% соответственно; $p=0,32$).
3. 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 ($p<0,001$).
4. 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

продолженного действия составит 140303,4 рубля на одного реципиента в год.

5. 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АТРП – аллотрансплантация родственной почки

АТПП – аллотрансплантация трупной почки

БХ- биохимия крови

ВЗН – высокозатратные 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

Тас – (tacrolimus) такролимус

PRA – (panel-reactive antibody) панель реактивных антител
(предсуществующие антитела)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Антитела к HLA при трансплантации почки: новые подходы к подбору пары донор-реципиент / М. Ш. Хубутя, Н. В. Боровкова, Н. В. Доронина [и др.] // Трансплантология. - 2014. - №2.- С. 21-25.
2. Абаева О.П. Качество жизни пациентов, перенесших операцию по трансплантации почки и печени / О.П. Абаева, С.В. Романов, Е.Н. Рябова // Профилактическая медицина.- 2020.- Т. 23, №1.- С. 121-126.
3. Авксентьев, Н. А. Фармакоэкономическое исследование применения эверолимуса для иммуносупрессивной терапии у de novo реципиентов почечного трансплантата в России / Н.А. Авксентьев, Е.В. Деркач, Е.И. Прокопенко // Вестник трансплантологии и искусственных органов. - 2019.- Т. XXI, № 1.- С. 23-34.
4. Авксентьев, Н.А. Прогноз расходов на здравоохранение в России до 2030 года / Н.А. Авксентьев // Финансовый журнал.- 2017.- №1.- С. 63–76.
5. Бикбов, Б.Т. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 1998-2013 гг. / Б.Т. Бикбов, Н.А. Томилина // Нефрология и диализ. - 2015.- № 17(3).- С. 5-111.
6. Бикбов, Б.Т. Состав больных и показатели качества лечения на заместительной терапии терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 1998–2013 гг. / Б. Т. Бикбов, Н. А. Томилина // Нефрология и диализ. - 2016. - № 18(2).- С. 98–164.
7. Билевич, О. А. Факторы риска сердечно-сосудистых событий у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе, и у реципиентов почечного трансплантата: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.04 / О. А. Билевич; ГБОУ ВПО "Омск. гос. мед. ун-т" Минздрава РФ. - Омск, 2016. - 22 с.
8. Ватазин, А.В. Трансплантация почки у реципиентов с умеренным уровнем предсенсбилизации/ А.В. Ватазин, А.Б. Зулькарнаев // Терапевтический архив. - 2016. - Т. 88, №8. - С. 67-72.

9. Васильева, И.А. Качество жизни реципиентов почечного трансплантата / И. А. Васильева // Нефрология. - 2018.- № 22 (4).- С. 74–80.
10. Влияние физической реабилитации на качество жизни после трансплантации почки / Т.Ю. Жирнова, Е.Е. Ачкасов, О.М. Цирульникова [и др] // Вестник РАМН. - 2014.- №3-4.- С.65-70.
11. Выбор иммуносупрессивной терапии в зависимости от уровня антител к HLA при трансплантации почки / Н.В. Боровкова, А.В. Пинчук, Н.В. Шмарина [и др.] // Трансплантология. - 2018. - Т.10, №1. - С. 35-41.
12. Выживаемость реципиентов и трансплантатов при первой и второй трансплантациях почки в зависимости от характеристик донора / М. Ш. Хубутия, А. В. Пинчук, Н.В. Шмарина [и др.] // Трансплантология. - 2021.- Т.13 №2.- С. 130–140.
13. Галеев, Ш.Р., Оценка двойной индукции иммуносупрессивной терапии при трансплантации почки / Ш.Р. Галеев, М.И. Хасанова, К.В. Ситкина // Вестник трансплантологии и искусственных органов. Материалы IV Российского национального конгресса «Трансплантация и донорство органов». - 2019. - Т. 21, №5. – С. 104.
14. Готье, С.В. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2017 году. X сообщение регистра Российского трансплантологического общества / С.В. Готье, С.М. Хомяков // Вестник трансплантологии и искусственных органов. - 2018. - Т. XX, №2. - С. 6-28.
15. Гулов, М.К. Качество жизни у пациентов, страдающих хронической болезнью почек / М. К. Гулов, С. М. Абдуллоев, Х. К. Рофиев // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. - 2018.- Т. 26, №4.- С. 493-499.
16. Дифференцированное влияние совместимости по HLA-A, HLA-B и HLA-Dr на выживаемость аллотрансплантата почки / В.Ю. Абрамов, Я.Г. Мойсюк, Н.Н. Калужина [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. - 2012. - Т. XIV, №3. – С. 19-23.

17. Заместительная почечная терапия хронической болезни почек 5 стадии в Российской Федерации 2016-2020 гг. Краткий отчет по данным Общероссийского Регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества / А. М. Андрусов, Н. Г. Перегудова, М. Б. Шинкарев [и др.] // Нефрология и диализ. - 2022.- № 24(4).- С. 2-14.
18. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 2010-2015гг. Отчет по данным Общероссийского Регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества / Н. А. Томилина, А. М. Андрусов, Н. Г. Перегудова [и др.] // Нефрология и диализ. - 2017. - приложение к Т. 19, №4.- С. 2-94.
19. Изучение качества жизни у пациентов с хронической болезнью почек / Д.А. Елфимов, И.В. Елфимова, Г.В. Морева [и др.] // Университетская медицина Урала. - 2017.- Т. 3, №3(10).- С. 14-16.
20. Иммуносупрессия при трансплантации солидных органов / Под ред. С.В. Готье. – М.– Тверь: ООО «ИздательствоТриада», 2011; с.382.
21. Калачик, О.В., Донорзависимые факторы риска ранней дисфункции аллогraftа при трупной трансплантации почки / О.В. Калачик // Медицинские новости. - 2018.- №4.- С. 37-41.
22. Качество жизни и клинико-лабораторная характеристика реципиентов почечного трансплантата / Н.Н. Пикалова, Е.А. Мовчан, Н.Л. Тов, [и др.] // Нефрология. - 2013. - Т.17, №2. - С. 66-74.
23. Коротков, С.В., Оценка эффективности клеточной индукционной иммуносупрессивной терапии при трансплантации почки / С.В. Коротков, А.В. Носик, А.А. Коритко, Е.А. Примакова [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. Материалы III Российского национального конгресса «Трансплантация и донорство органов». - 2017. - Т. IX, №5. – С. 149.
24. Куликов, А.Ю. Фармакоэкономические аспекты применения различных схем иммуносупрессивной фармакотерапии после трансплантации почки / А.Ю. Куликов // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.- 2008.- № 1.- С. 12–17.

25. Курманалиев, Э.И., Качество жизни реципиентов донорской почки на этапах медицинской реабилитации / Э.И. Курманалиев, Х.М. Гусейнов // Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана. - 2016. - №10. - С. 98-100.
26. Лакман, И.А. Оценка влияния различных исходов операции трансплантации почки на экономические затраты при лечении хронической болезни почек / И.А. Лакман, А.А. Халикова, А.А. Корженевский //Здравоохранение Российской Федерации. - 2018. - № 62(2).- С. 60-67.
27. Морфологические особенности позднего отторжения трансплантированной почки и их прогностическое значение / Е.С. Столяревич, Л.Ю. Артюхина, И.Г. Ким [и др.]// Вестник трансплантологии и искусственных органов. - 2014. - Т. XVI, №2. – С. 30-38.
28. Опыт применения различных протоколов индукционной терапии истощающими антителами при трансплантации почки / С.В. Арзуманов, Д.В. Типцов, А.Е. Митиш [и др.] // Трансплантология. - 2015. - №2. - С. 14-19.
29. Опыт применения адваграфа после трансплантации почки в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского / А.В. Пинчук, Н.В. Шмарина, Р.В. Сторожев, [и др.] // Трансплантология. - 2013.- №4.- С. 10-14.
30. Отдаленные результаты трансплантации почки в аспекте разных вариантов поддерживающей иммуносупрессии / Н.А. Томилина, Е.С. Столяревич, И.Г. Ким [и др.] // Трансплантология. - 2014. - №3. - С. 6-16.
31. Персонализированный протокол назначения пролонгированной формы такролимуса пациентам почечного трансплантата в раннем послеоперационном периоде / А.В. Шабунин, П.А. Дроздов, Д.А. Макеев [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. - 2023.- Том XXV № 1.- С. 52-61.
32. Пикалова, Н.Н. Качество жизни гемодиализных пациентов, находящихся в листе ожидания почечного трансплантата, до и после диализа / Н.Н. Пикалова, Е.А. Мовчан // Медицина экстремальных ситуаций. - 2013. - №2(44). - С. 33-36.
33. Пикалова, Н.Н. Демографические, социальные факторы и качество жизни реципиентов почечного трансплантата / Н. Н. Пикалова, Е. А. Мовчан // Врач. - 2013. - №1. - С. 84-87.

34. Пинчук, А.В., Индукционная иммуносупрессия при трансплантации почки: Тимоглобулин® (обзор литературы) / Пинчук А.В. // Трансплантология. 2014. №2. С. 31-43.
35. Подходы к коррекции иммуносупрессивной терапии хронической нефротоксичности ингибиторов кальцинейрина / Е.С. Столяревич, И.Г. Ким, Л.Ю. Артюхина [и др.] // Трансплантология. 2012. № 3. С. 26-32.
36. Прогностическая ценность факторов риска, влияющих на длительность выживания больных и трансплантатов после родственной пересадки почки / М.Ш. Хубутя, М.К. Гулов, С.С. Исмоилов [и др.] // Вестник Авиценны. - 2016.- №3. С. 7-13.
37. Прогностические факторы риска развития ранних дисфункций трансплантата после родственной пересадки почки / М.Ш. Хубутя, М.К. Гулов, С.С. Исмоилов С.С., [и др.] // Здоровоохранение Таджикистана. - 2016. - Т. 331, №4.- С. 51-59.
38. Складник, И.А., Посттрансплантационный сахарный диабет. Обзор литературы / И.А. Складник, М.Ш. Шамхалова, М.В. Шестакова // Сахарный диабет. - 2015. - Том18, №2.- С.20-31.
39. Смирнов, А.П. Экономическая эффективность трансплантации почки в сравнении с программным гемодиализом у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности / А.П. Смирнов, Е.А. Машкина // Международный научно-исследовательский журнал. - 2017. - Т. 63, №9-2.- С. 31-33.
40. Сравнительный анализ протоколов индукции иммуносупрессивной терапии у реципиентов почечных трансплантатов (ретроспективный обзор) / Ш.Р. Галеев, Р.Х. Галеев, М.И. Хасанова [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов.-2020.- №22 (2).- С.44–52.
41. Суслов, Д.Н. Основные принципы иммуносупрессивной терапии после трансплантации почки / Д.Н. Суслов //Трансплантология. - 2018. - Т. 10. № 1.- С. 42-49.

42. Трансляционная клеточная иммунотерапия при аллотрансплантации трупной почки у урологических больных / В.А. Федулкина, А.В. Ватазин, А.В. Кильдюшевский [и др.] // Альманах клинической медицины. - 2013. - №28. - С. 25-31.
43. Улучшение результатов трансплантации почки / А.Г. Столяр, Л.Н. Будкарь, Н.Ф. Климушева [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. - 2014. - Т. XVI, №4. – С. 55-61.
44. Факторы риска отсроченной функции почечного трансплантата от посмертного донора / А.В. Шабунин, П.А. Дроздов, И.В. Нестеренко [и др.] // Трансплантология. - 2022. - №14(3).- С. 265–277.
45. Фармакоэкономическое исследование применения эверолимуса для иммуносупрессивной терапии после пересадки почки / М.В. Авксентьева, Н.А. Авксентьев, М.Ю. Фролов [и др.] // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. - 2015. - Том 8, № 1. - С. 7-17.
46. Экономическое бремя хронической болезни почек в Российской Федерации / Р.И. Ягудина, В.Г. Серпик, Г.Т. Абдрашитова [и др.] // Фармакоэкономика: теория и практика. - 2014. - № 2(4).- С. 34-39.
47. Эффективность диспансеризации реципиентов почечного трансплантата в новосибирской области / Е.В. Галкина, А.Ю. Быков, Г.А. Дюбанова [и др.] // Сибирский научный медицинский журнал. - 2015. - Т. 35. №2.- С. 64-68.
48. A comparative analysis of survival of patients on dialysis and after kidney transplantation / M.A. Kaballo, M. Canney, P. O’Kelly [et al.] // Clin. Kidney. J.- 2018.- Vol. 11(3).- P. 389-393.
49. A comprehensive review of the impact of tacrolimus inpatient variability on clinical outcomes in kidney transplantation / H. M. Gonzales, J. W. McGillicuddy, V. Rohan [et al.] // Am. J. Transplant.- 2020.- Vol. 20.- P. 1969-1983.
50. Abboudi, H. Individualized immunosuppression in transplant patients: potential role of pharmacogenetics / H. Abboudi, I.A.M MacPhee // Pharmacogenomics and Personalized Medicine. - 2012.- Vol. 5.- P. 63–72.

51. Advagraf vs. Prograf immunosuppressive therapy in De Novo kidney transplant: a single center experience / G. La Manna, P. Todeschini, I. Capelli [et al.] // J. Transplant. Technol. Res.- 2014.- Vol. 4 (1).- 129.
52. Adverse outcomes of tacrolimus withdrawal in immune-quiescent kidney transplant recipients / D. E. Hricik, R. N. Formica, P. Nickerson [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. - 2015.- Vol.26.- P. 3114-3122.
53. Advances in immunosuppression for kidney transplantation: new strategies for preserving kidney function and reducing cardiovascular risk / O. Bestard, J. M. Campistol, J. M. Morales [et al.] // Nefrologia. - 2012.- Vol.32 (3).- P. 374-84.
54. Age-dependent metabolic and immunosuppressive effects of tacrolimus / F. Krenzien, M. Quante, T. Heinbokel [et al.] / Am. J. Transplant. - 2017.- 17(5).- P. 1242–1254.
55. A high inpatient variability in tacrolimus exposure is associated with poor long-term outcome of kidney transplantation / N. Shuker, L. Shuker, J. van Rosmalen [et al.] // Transpl. Int.- 2016.- Vol. 29.- P. 1158 - 1167.
56. A low tacrolimus concentration/dose ratio increases the risk for the development of acute calcineurin inhibitor-induced nephrotoxicity / G. Thölking, K. Schütte-Nütgen, J. Schmitz [et al.] // J. Clin. Med.- 2019.- Vol. 8 (10).- P. 1586.
57. Analyses of the short- and long-term graft survival after kidney transplantation in Europe between 1986 and 2015 / M. Coemans, C. Susal, B. Dohler [et al.] // Kidney Int.- 2018.- Vol. 94.- P. 964–973.
58. Arteriosclerosis in zero-time biopsy is a risk factor for tacrolimus-induced chronic nephrotoxicity / T. Yagisawa, K. Omoto, T. Shimizu [et al.] // Nephrology. - 2015.- Vol. 20(2).- P. 51.
59. Assessment of health-related quality of life and its determinants in patients with chronic kidney disease / M. Manavalan, A. Majumdar, K. T. Harichandra Kumar [et al.] // Indian Journal of Nephrology. - 2017.- Vol. 27(1).- P. 37-43.
60. Association of graft survival with tacrolimus exposure and late intra-patient tacrolimus variability in pediatric and young adult renal transplant recipients-an international CTS registry analysis / A. Gold, B. Tonshoff, B. Dohler [et al.] // Transpl. Int.- 2020.- Vol. 33(12).- P. 1681-1892.

61. A steady-state head-to-head pharmacokinetic comparison of all FK-506 (Tacrolimus) formulations (ASTCOFF): an open-label, prospective, randomized, two-arm, three-period crossover study / S. Tremblay, V. Nigro, J. Weinberg [et al.] // *Am. J. Transplant.* - 2017.- Vol. 17.- P. 432–442.
62. Baraldo, M. Meltdose tacrolimus pharmacokinetics / M. Baraldo // *Transplant. Proc.* - 2016.- Vol. 48(2).- P. 420.
63. Buttigieg, J., Induction immunosuppression in high-risk kidney transplant recipients / J. Buttigieg, J.M. Bridson, A. Sharma // *Exp. Clin. Transplant.* - 2016.- № 4.- P. 367-376.
64. Changes in healthrelated quality of life in older candidates waiting for kidney transplantation / K. Lonning, K. Midtvedt, T. Bernklev [et al.] // *Nephrology (Carlton)*.- 2018.- Vol. 23(10).- P. 948-956.
65. Chapman, J.R., Chronic calcineurin inhibitor nephrotoxicity – lest we forget / J.R. Chapman // *Am J Transplant.* - 2011.- Vol. 11 (4).- P. 693-697.
66. Cheung, C. Y. Personalized immunosuppression after kidney transplantation / C. Y. Cheung, S. C. W. Tang // *Nephrology.* - 2022.- Vol. 27(6).- P. 475-483.
67. Clinical and economic consequences of early cancer after kidney transplantation in contemporary practice / V. R. Dharnidharka, A. S. Naik, D. Axelrod [et al.] // *Transplantation.* - 2017.- Vol. 101(4).- P. 858-866.
68. Clinical and economic consequences of first-year urinary tract infections, sepsis, and pneumonia in contemporary kidney transplantation practice / A. S. Naik, V. R. Dharnidharka, M. A Schnitzler [et al.] // *Transpl. Int.*- 2016.- Vol. 29(2).- P. 241-252.
69. Comparison of tacrolimus and cyclosporine for immunosuppression after renal transplantation: An updated systematic review and metaanalysis / A. Azarfar, Y. Ravanshad, H. Mehrad-Majd [et al.] // *Saudi. J. Kidney Dis. Transpl.* - 2018.- Vol. 29 (6).- P. 1376–1385.
70. Complications of immunosuppressive therapy in solid organ transplantation / V. Katabathina, C. O. Menias, P. Pickhardt [et al.] // *Radiol. Clin. North Am.*- 2016.- Vol. 54.- P. 303–319.

71. Conversion of stable kidney transplant recipients from twice-daily prograf to a once-daily tacrolimus formulation: a short-term study on its effects on glucose metabolism / J. Uchida, N. Kuwabara, Y. Machida [et al.] // Transplant Proc.- 2012.- Vol. 44.- P. 128-133.
72. Differential risks for adverse outcomes 3 years after kidney transplantation based on initial immunosuppression regimen: a national study / V. R. Dharnidharka, M. A. Schnitzler, J. Chen [et al.] // Transpl. Int.- 2016.- Vol. 29(11).- P. 1226-1236.
73. Delayed graft function in kidney transplantation / D. Bahl, Z. Haddad, A. Dato [et al.] // Curr. Opin. Organ Transplant. - 2019.- Vol. 24 (1).- P. 82–86.
74. Development of an international standard set of value-based outcome measures for patients with chronic kidney disease: a report of the International Consortium for Health Outcomes Measurement (ICHOM) CKD Working Group / W. R. Verberne, Z. Das-Gupta, A. S. Allegretti [et al.] // Am. J. Kidney Dis.- 2019.- Vol. 73.- P. 372–384.
75. Efficacy and safety of early tacrolimus conversion to sirolimus after kidney transplantation: Long-term results of a prospective randomized study / A.E. El-Agroudy, S.M. Alarrayed, S.M. Al-Ghareeb [et al.] // Indian J. Nephrol.- 2017.- Vol. 27 (1).- P. 28–36.
76. Efficacy of prolonged- and immediate-release tacrolimus in kidney transplantation: a pooled analysis of two, large, randomized, controlled trials / B. Krämer, L. Albano, B. Banas [et al.] // Transpl. Proc.- 2017.- Vol. 49.- P. 2040-2049.
77. Einecke, G. Hyalinosis lesions in renal transplant biopsies: time-dependent complexity of interpretation / G. Einecke, J. Reeve, P. F. Halloran // Am. J. Transplant. - 2017.- Vol. 17(5).- P. 1346–1357.
78. Eplet mismatch load and De novo occurrence of donor-specific anti-HLA antibodies, rejection, and graft failure after kidney transplantation: an observational cohort study / A. Senev, M. Coemans, E. Lerut [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. - 2020.- Vol. 31.- P. 2193-2204.
79. Failure of calcineurin inhibitor (tacrolimus) weaning randomized trial in long-term stable kidney transplant recipients / E. Dugast, J. Soulillou, Y. Foucher [et al.] // Am. J. Transplant. - 2016.- Vol. 16.- P. 3255-3261.

80. Fracture risk and mortality post-kidney transplantation / C. J. Ferro, J. Arnold, D. Bagnall [et al.] // Clin. Transplant. - 2015.- Vol. 29(11).- P.1004-1012.
81. Bioenergetic maladaptation and release of HMGB1 in calcineurin inhibitor-mediated nephrotoxicity / A. A. Zmijewska, J. W. Zmijewski, E. J. Becker Jr. [et al.] // Am. J. Transplant.- 2021.- Vol. 21(9).- P. 2964–2977.
82. Biomarkers of calcineurin inhibitor nephrotoxicity in transplantation / M. Fernando, P. W. Peake, Z. H. Endre // Biomark Med.- 2014.- Vol. 8(10).- P. 1247.
83. Fast Tac metabolizers at risk (-) it is time for a C/D ratio Calculation / K. Schütte-Nütgen, G. Tholking, J. Steinke [et al.] // J. Clin. Med.- 2019.- Vol. 8.- P. 587.
84. Fitting linear mixed-effects models using lme4 / D. Bates, M. Mächler, B. M. Bolker [et al.] // Journal of Statistical Software. - 2015.- Vol. 67(1).- P. 1020-1069.
85. Frailty and postkidney transplant health-related quality of life / M. A. McAdams-DeMarco, I. O. Olorundare, H. Ying [et al.] // Transplantation. - 2018.- Vol. 102(2).- P. 291-299.
86. From dialysis to transplantation: a 5-year longitudinal study on self-reported quality of life / N. von der Lippe, B. Waldum, F. B. Brekke [et al.] // BMC Nephrol. - 2014.- Vol.15.- P. 191.
87. Functional status and survival after kidney transplantation / P. P. Reese, R. D. Bloom, J. Shults [et al.] // Transplantation. - 2014.- Vol. 97(2).- P. 189–195.
88. GBD 2013 Mortality Causes of Death. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 // Lancet. – 2015. - V.385. -N. 9963. - P. 117–171.
89. Gerbig, D. Stationäre Rehabilitation nach Nierentransplantation und Nierenlebendspende / D. Gerbig // Nieren- und Hochdruckkrankheiten. - 2015.- Vol. 44.- P. 354–361.
90. Griva, K., Health-related quality of life and long-term survival and graft failure in kidney transplantation: a 12-year follow-up study / K. Griva, A. Davenport, S.P. Newman // Transplantation. - 2013.- Vol. 95. (5).- P. 740–774.

91. Haas, M. The relationship between pathologic lesions of active and chronic antibody-mediated rejection in renal allografts / M. Haas // *Am. J. Transplant.* - 2018.- Vol. 18(12).- P. 2849.
92. Health-related quality of life in older kidney transplant recipients: a national cohort study of short- and longer-term outcomes / V. Tsarpali, K. Midtvedt, K. Lønning [et al.] // *Kidney Med.*- 2021.- Vol. 3(6).- P. 974-983.
93. Health related quality of life in renal transplantation: 2 years of longitudinal follow-up / G. Costa-Requena, M. C. Cantarell, F. Moreso [et al.] // *Med. Clin. (Barc).*- 2017.- Vol. 149(3).- P. 114-118.
94. Health-related quality of life and clinical outcomes in kidney transplant recipients / M. Monlar-Varga, M.Z. Monlar, L. Szeifert [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.*- 2011.- Vol. 58(3).- P. 444–452.
95. High impact of rejection therapy on the incidence of posttransplant diabetes mellitus after kidney transplantation / T. Schweer, W. Gwinner, I. Scheffner [et al.] // *Clin. Transplant.* - 2014.- Vol.28 (4).- P. 512-519.
96. High tacrolimus clearance — A risk factor for development of interstitial fibrosis and tubular atrophy in the transplanted kidney: A retrospective single-center cohort study / E. J. Egeland, A. V. Reisaeter, I. Robertsen [et al.] // *Transpl. Int.*- 2019.- Vol. 32.- P. 257–269.
97. High rejection rates with low dose immunosuppression in old for old kidney transplantation / M. Meier, W. Bode, M. Nitschk, W. Wong [et al.] // *Transplantationsmedizin.* - 2011.- Vol. 23.- P. 118-126.
98. Higher variability of tacrolimus trough level increases risk of acute rejection in kidney transplant recipients / C. T. Huang, K. H. Shu, H. C. Ho [et al.] // *Transplant. Proc.*- 2016.- Vol. 48(6).- P. 1978–1980.
99. Historical perspectives in kidney transplantation: an updated review / B. Shrestha, J. Haylor, A. Raftery // *Prog. Transplant.*- 2015.- Vol. 25(1).- P. 64-69.
100. Hwang, Y. H. Compliance in kidney transplant recipient including compliance with immunosuppressive medication. [a concept analysis

of compliance in kidney transplant recipient including compliance with immunosuppressive medication] / Y. H. Hwang, S. J. Park // J. Korean. Biol. Nurs. Sci.- 2020.- Vol. 22(1).- P. 23–35.

101. Immunological risk stratification and tailored minimisation of immunosuppression in renal transplant recipients / M. K. Phanish, R. P. Hull, P. A. Andrews [et al.] // BMC Nephrol. - 2020.- Vol.-21(1).- P. 92–92.
102. Immunological risk assessment: the key to individualized immunosuppression after kidney transplantation / J. Pratschke, D. Dragun, I. A. Hauser [et al.] // Transplant Rev (Orlando).- 2016.- Vol. 30.- P. 77-84.
103. Immunosuppression regimen use and outcomes in older and younger adult kidney transplant recipients: a National Registry Analysis / K. L. Lentine, W. Cheungpasitporn, H. Xiao [et al.] // Transplantation.- 2021.- Vol. 105.- P. 1840-1849.
104. Immunosuppression considerations for older kidney transplant recipients / W. Cheungpasitporn, K. L. Lentine, J. C. Tan [et al.] // Curr. Transplant. Rep.- 2021.- Vol. 8(2).- P. 100-110.
105. Immunosuppression after renal transplantation / H. Neuwirt, M. Rudnicki, P. Schratzberger [et al.] // Magazine of European Medical Oncology. - 2019.- Vol. 12.- P. 216–221.
106. Impact of cold ischemia time on graft survival among ECD transplant recipients: a paired kidney analysis / L. K. Kayler, J. Magliocca, I. Zendejas, T. R. Srinivas [et al] //American Journal of Transplantation. - 2011.- Vol 11.- C. 2647–2656.
107. Impact of renal transplantation and immunosuppressive therapy on muscle strength, functional capacity, and quality of life: a longitudinal study / A. P. P. Gil, A. C. Lunardi, F.R. Santana [et al.] // Transplant Proc.- 2020.- Vol. 52(5).- P. 1279–1283.
108. Impact of early graft function on 10-year graft survival in recipients of kidneys from standard- or expanded-criteria donors / N. Smail, J. Tchervenkov, S. Paraskevas, D. Baran [et al] // Transplantation. - 2013. - Vol. 96, № 2.- C. 176-181.

109. Impact of trough levels of tacrolimus on kidney function and graft survival in short and longer periods after renal transplantation / Z. Žilinská, I. Dedinská, J. Breza Sr [et al.] // *Transplant. Proc.* - 2016.- Vol. 48(8). - P. 2637–2643.
110. Jordan, S.C. Kidney transplantation in highly sensitized patients / S.C. Jordan, J. Choi, A. Vo // *Br. Med. Bull.* - 2015.- Vol. 114 (1). - P. 113-125.
111. Joshi, V.D. Quality of life in end stage renal disease patients / V.D. Joshi // *World Journal of Nephrology.* - 2014.- Vol. 3(4). - P. 308-316.
112. Karolin, A. Calcineurin inhibitor toxicity in solid organ transplantation / A. Karolin, V. Genitschb, D. Sidlera // *Pharmacology.* - 2021.- Vol. 106.- P. 347–355.
113. Kidney transplant outcomes from older deceased donors: a paired kidney analysis by the European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association Registry / M. Pippias, K. J. Jager, F. Caskey [et al] // *Transpl. Int.* - 2018.- Vol. 31(7). - P. 708-719.
114. Kidney transplantation: an attractive and cost-effective alternative for older patients? A cost-utility study / K. Heldal, K. Midtvedt, K. Lonning [et al.] // *Clin. Kidney J.* - 2019.- Vol. 12.- P. 888–894.
115. Lancia, P. Choosing the right dose of tacrolimus / P. Lancia, E. Jacqz-Aigrain, W. Zhao // *Arch. Dis. Child.* - 2015.- Vol. 100(4).- P. 406–413.
116. Lee, J. A. Factors affecting treatment adherence of kidney transplantation recipients / J. A. Lee, Y. A. Kim, H. I. Cho Chung // *J. Korea. Contents. Assoc.* - 2019.- Vol. 19(2).- P. 619–628.
117. Li, C.J. Tacrolimus in preventing transplant rejection in Chinese patients – optimizing use / C. J. Li, L. Li // *Drug Des. Devel. Ther.* - 2015.- Vol. 9.- P. 473–485.
118. Age-dependent metabolic and immunosuppressive effects of tacrolimus / F. Krenzien, M. Quante, T. Heinbokel [et al.] // *Am. J. Transplant.* - 2017.- Vol. 17(5).- P. 1242–1254.
119. Long-term kidney transplant outcomes: role of prolonged-release tacrolimus / B. Banasa, B. K. Krämerb, B. Krüger [et al.] // *Transplantation Proceedings.* - 2020.- Vol. 52.- P. 102-110.

120. Long-term follow-up of stable kidney transplant recipients after conversion from tacrolimus twice daily immediate release to tacrolimus once-daily prolonged release: a large single-center experience / J. Slatinska, T. Rohal, M. Wohlfahrtova [et al.] // *Transplant. Proc.* - 2013.- Vol. 45(4).- 1491–1496.
121. Lower tacrolimus exposure and time in therapeutic range increase the risk of de novo donor-specific antibodies in the first year of kidney transplantation / S. Davis, J. Gralla, P. Klem [et al.] // *Am. J. Transplant.* - 2018.- Vol. 18.- P. 907-915.
122. Mapping health-related quality of life after kidney transplantation by group comparisons: a systematic review / Y. Wang, M. H. Hemmelder, W. J. W. Bos [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 2021.- Vol. 36.- P. 2327–2339.
123. Malheiro, J. Impact on mid-term kidney graft outcomes of pretransplant anti-HLA antibodies detected by solid-phase assays: Do donor-specific antibodies tell the whole story? / J. Malheiro, S. Tafulo, L. Dias // *Hum. Immunol.* - 2017.- Vol.78 (9).- P. 526–533.
124. Modality transition on renal replacement therapy and quality of life of patients: a 10-year follow-up cohort study / D. C. S. de Brito, E. L. Machado, I. A. Reis [et al.] // *Qual. Life. Res.* - 2019.- Vol. 28(6).- P. 1485-1495.
125. Monitoring nonadherence and acute rejection with variation in blood immunosuppressant levels in pediatric renal transplantation /M. Hsiau, H. E. Fernandez, D. Gjertson [et al.] // *Transplantation.* - 2011.- Vol. 92(8).- P. 918–922.
126. Marcén, R. Immunosuppression and renal transplant rejection: review of current and emerging therapies / R. Marcén // *Clin. Invest.* - 2011.- Vol. 1(6).- P. 859–877.
127. Muntean, A. Immunosuppression in kidney transplantation / A. Muntean, M. Lucan // *Clujul Medical.* - 2013.- Vol. 86 (3).- P. 177-180.
128. Naesens, M. Precision transplant medicine: biomarkers to the rescue / M. Naesens, D. Anglicheau // *J. Am. Soc. Nephrol.* - 2018.- Vol. 29.- P. 24-34.

129. Nakagawa., S. The coefficient of determination R^2 and intra-class correlation coefficient from generalized linear mixed-effects models revisited and expanded / S. Nakagawa, P. Johnson, H. Schielzeth // J. R. Soc. Interface. - 2017.- Vol 14.- P. 20-31.
130. National variation in use of immunosuppression for kidney transplantation: a call for evidence-based regimen selection / D. A. Axelrod, A. S. Naik, M. A. Schnitzler [et al.] // Am. J. Transplant.- 2016.- Vol. 16(8).- P. 2453-2462.
131. One-year follow-up of treatment with once-daily tacrolimus in de novo renal transplant / H. Kitada, Y. Okabe, T. Nishiki, Y. Miura, [et al.] // Exp. Clin. Transplant. - 2012.- Vol.10.- P. 561-567.
132. Ong, P. W. Impact of tacrolimus versus cyclosporine on one-year renal transplant outcomes: A single-centre retrospective cohort study / P. W. Ong, T. Kee, Q. Y. Ho // Proceedings of Singapore Healthcare. - 2020.- Vol. 29(4).- 217–222.
133. Once- versus twice-daily tacrolimus: are the formulations truly equivalent? / K.A. Barraclough, N.M. Isbel, D.W. Johnson [et al.] // Drugs. -2011.- Vol.71.- P. 1561-1577.
134. Outcomes at 3 years posttransplant in imlifidasedesensitized kidney transplant patients / C. Kjellman, A. Q. Maldonado, K. Sjöholm [et al.] // Am. J. Transplant. - 2021.- Vol. 21.- P. 3907-3918.
135. OPTN/SRTR 2013 annual data report: Kidney / A. J. Matas, J. M. Smith, M. A. Skeans [et al.] // Am. J. Transpl. - 2015.- Vol. 5(2).- P. 1–34.
136. OPTN/SRTR 2016 annual data report: Kidney / A. Hart, J. M. Smith, M. A. Skeans [et al.] // Am. J. Transpl. - 2018.- Vol. 18(1).- P.18–113.
137. Panel reactive antibody and the Association of Early Steroid Withdrawal with kidney transplant outcomes / S. Bae, M. A. McAdams-DeMarco, A. B. Massie [et al.] // Transplantation. - 2022.- Vol. 106(3).- P. 648-656.
138. Pathophysiological mechanisms of calcineurin inhibitor-induced nephrotoxicity and arterial hypertension / L. Hošková, I. Málek, L. Kopkan [et al.] // Physiol. Res.- 2017.- Vol. 66(2).- P. 167–180.
139. Patient-reported gastrointestinal symptoms and the association with quality of life following kidney transplantation / S. Chan, C. Cao, E. M. Pascoe [et al.] // Kidney. Int. Rep.- 2020.- Vol. 6(1).- P.138-145.

140. Patient-reported non-adherence and immunosuppressant trough levels are associated with rejection after renal transplantation / J. Scheel, S. Reber, L. Stoessel [et al.] // BMC Nephrol.- 2017.- Vol. 18.- P. 107.
141. Personalized immunosuppression in elderly renal transplant recipients / L. E. J. Peeters, L. M. Andrews, D. A. Hesselink [et al.] // Pharmacol. Res.- 2018.- Vol. 130.- P. 303-307.
142. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and pharmacogenetics of tacrolimus in kidney transplantation / M. Yu, M. Liu, W. Zhang [et al.] // Curr. Drug. Metab. - 2018.- Vol.19(6).- P. 513–522.
143. Pharmacogenetics and drug-induced nephrotoxicity in renal transplant recipients / S. Zununi Vahed, M. Ardalan, N. Samadi [et al.] // Bioimpacts. - 2015.- Vol. 5(1).- P. 45–54.
144. Pharmacokinetics and toxicity of Tacrolimus early after heart and lung transplantation // M.A. Sikma, E. M. van Maarseveen, E. A. van de Graaf [et al.] / Am. J. Transplant.- 2015.- Vol. 15(9).- P. 2301–2313.
145. Pharmacogenetic aspects of the use of tacrolimus in renal transplantation: recent developments and ethnic considerations / J. T. Tang, L. M. Andrews, T. Van Gelder [et al.] // Expert. Opin. Drug. Metab. Toxicol. - 2016.- Vol. 12.- P. 555–565.
146. Pilch, N.A. Immunosuppression trends in solid organ transplantation: The future of individualization, monitoring, and management / N. A. Pilch, L. J. Bowman, D. J. Taber // Pharmacotherapy. - 2021.- Vol. 41(1).- P. 119-131.
147. Prashar, R. Immunosuppression minimization and avoidance protocols: when less is not more / R. Prashar, K. K. Venkat // Adv. Chronic. Kidney. Dis.- 2016.- Vol. 23(5).- P. 295-300.
148. Predictors of reduced tacrolimus dose and trough level through 36 months post-transplant among 578 adult primary kidney transplant recipients / J. J. Gaynor, G. Ciancio, G. Guerra [et al.] // Clin. Transpl. - 2014.- Vol. 28(4).- P. 470–478.
149. Preformed T-cell alloimmunity and HLA eplet mismatch to guide immunosuppression minimization with tacrolimus monotherapy in

- kidney transplantation: results of the CELLIMIN trial / O. Bestard, M. Meneghini, E. Crespo [et al.] // *Am. J. Transpl.* - 2021.- Vol. 21(8).- P. 2833-2845.
150. Projecting ESRD incidence and prevalence in the United States through 2030 / K. P. McCullough, H. Morgenstern, R. Saran [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* - 2019.- Vol. 30(1).- P.127-135.
 151. Profiling risk for acute rejection in kidney transplantation: recipient age is a robust risk factor / A. Rana, B. Murthy, Z. Pallister [et al.] / *J. Nephrol.* - 2017.- Vol. 30(6).- P. 859–868.
 152. Quality of life for kidney transplant palestinian patients / K. Dweib, S. Jumaa, M. Khmour [et al.] // *Saudi J. Kidney Dis. Transplant.* - 2020.- Vol. 31(2).- P. 473–481.
 153. Quality of life after kidney transplantation: a prospective study / J. Z. Kostro, A. Hellmann, J. Kobiela [et al.] // *Transplant Proc.* - 2016.- Vol. 48(1).- P. 50-54.
 154. Quality of life is improved in renal transplant recipients versus that shown in patients with chronic kidney disease with or without wialysis / M. M. Iqbal, N. Rahman, M. Alam [et al.] // *Experimental and Clinical Transplantation.* - 2020.- Vol. 1.- P. 64-67.
 155. Quality of life among end-stage renal disease treatments and economic evaluation of renal transplantation and hemodialysis treatments / K. O. Jeon, S. Y. Son, M. I. Hahm [et al.] // *J. Korean. Soc. Transplant.* - 2015.- Vol. 29(4).- P. 200–208.
 156. Randomized trial of everolimus-facilitated calcineurin inhibitor minimization over 24 months in renal transplantation / D. Cibrik, S.H. Tedesco, A. Vathsala, [et al.] // *Transplantation.* - 2013.- Vol. 95.- P. 933-942.
 157. Rates and determinants of progression to graft failure in kidney allograft recipients with de novo donor-specific antibody / C. Wiebe, I. W. Gibson, T. D. Blydt-Hansen [et al.] / *Am. J. Transplant.* - 2015.- Vol. 15.- P. 2921-2930.
 158. Reduction of extended-release tacrolimus dose in low-immunological-risk kidney transplant recipients increases risk of rejection and appearance of donor-specific antibodies: a randomized study / P. Gatault, N. Kamar, M. Büchler [et al.] // *Am. J. Transplant.* - 2017.- Vol. 17.- P. 1370-1379.

159. Referral for kidney transplantation and indicators of quality of dialysis care: a cross-sectional study / L.C. Plantinga, S.O. Pastan, A.S. Wilk, J. Krisher [et al.] // *Am. J. Kidney. Dis.* - 2017.- Vol. 69(2).- P. 257–265.
160. Rehabilitation of patients after kidney transplantation / Ž. Fiodorenko-Dumas, R. Małecki, M. Rabczyński, [et al.] // *Nefrologia i Dializoterapia Polska.* - 2015.- Vol. 19(2).- P. 77-80.
161. Rehabilitation nach Nierentransplantation. Alte Probleme und neue Strukturen / L. Schiffer, S. Krautzig, D. Gerbig [et al.] // *Der Internist.* - 2016.- №1.- C. 49-54.
162. Renal allograft histology at 10 years after transplantation in the tacrolimus era: evidence of pervasive chronic injury / M. D. Stegall, L.D. Cornell, W.D. Park [et al.] // *American Journal of Transplantation.* - 2018.- Vol. 18.- P. 180–188.
163. Risk factors for calcineurin inhibitor nephrotoxicity after renal transplantation: a systematic review and meta-analysis / T. Xia, S. Zhu, Y. Wen [et al.] // *Drug. Des. Devel. Ther.* - 2018.- Vol. 28(12).- P. 417–428.
164. Risk factors for graft loss and mortality after renal transplantation according to recipient age: a prospective multicentre study / J.M. Morales, R. Marcén, D. del Castillo [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.* - 2012.- Vol. 27 (4).- P. 39-46.
165. Safety and efficacy of conversion from twice-daily tacrolimus (Prograf) to once-daily prolonged-release tacrolimus (Graceptor) in stable kidney transplant recipients / Y. Nakamura, K. Hama, A. Katayama, T. Soga [et al.] // *Transplant Proc.* - 2012.- Vol. 44.- P. 124-127.
166. Safety of immunosuppressive drugs used as maintenance therapy in kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis / C.C Almeida, M.R. Silveira, V.E. de Araújo, [et al.] // *Pharmaceuticals.* - 2013.- Vol. 6.- P. 1170-1194.
167. Segall, L. Criteria for and appropriateness of renal transplantation in elderly patients with end-stage renal disease: a literature review and position statement on behalf of the European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association Descartes Working Group and European Renal Best Practice / L. Segall, I. Nistor, J. Pascual // *Transplantation.* - 2016.- Vol. 100(10).- P. 55-65.

168. Susal, C. Late intra-patient tacrolimus trough level variability as a major problem in kidney transplantation: a collaborative transplant study report / C. Susal, B. Dohler // *Am. J. Transpl.*- 2019.- Vol. 19(10).- P. 2805-2813.
169. Stretching the limits of renal transplantation in elderly recipients of grafts from elderly deceased donors / H. Peters-Sengers, S. P. Berger, M. B. Heemskerk [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.*- 2017.- Vol. 28(2).- P. 621-631.
170. Systematic review: kidney transplantation compared with dialysis in clinically relevant outcomes / M. Tonelli, N. Wiebe, G. Knoll, A. Bello [et al.] // *American Journal of Transplantation.* - 2011.- Vol.11.- C. 2093–2109.
171. Tacrolimus concentration-to-dose ratios in kidney transplant recipients and relationship to clinical outcomes / F. E. Bartlett, C. E. Carthon, J. C. Hagopian [et al.] // *Pharmacotherapy.* - 2019.- Vol. 39.- P. 827–836.
172. Tacrolimus trough level at the first month may predict renal transplantation outcomes among living Chinese kidney transplant patients: a propensity score-matched analysis / S. Yin, T. Song, Y. Jiang [et al.] // *Ther. Drug. Monit.* - 2019.- Vol. 41(3).- P. 308–316.
173. Tacrolimus versus cyclosporine as primary immunosuppressant after renal transplantation: a meta-analysis and economics evaluation / J. Y. Liu, R. X. You, M. Guo [et al.] // *Am. J. Ther.* - 2016.- Vol. 23(3).- P. 810–824.
174. Tacrolimus-pharmacokinetic considerations for clinicians / K. Schütte-Nütgen, G. Thölking, B. Suwelack [et al.] // *Curr. Drug. Metab.* - 2018.- Vol. 19.- P. 342–350.
175. Tacrolimus: influence of the posttransplant concentration/dose ratio on kidney graft function in a two-year follow-up / M. Nowicka, M. Gorska, Z. Nowicka [et al.] // *Kidney. Blood. Press. Res.*- 2019.- Vol. 44(5).- P. 1075-1088.
176. The collaborative transplant study registry / G. Opelz, B. Döhler, F. Ruhenstroth [et al.] // *Transplant Rev.*- 2013.- Vol. 27.- P. 43-45.
177. The consistency and reporting of quality-of-life outcomes in trials of immunosuppressive agents in kidney transplantation: a systematic review and metaanalysis / M. Howell, G. Wong, R. M. Turner [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.*- 2016.- Vol. 67(5).- P. 762-774.

178. The effect of desensitization therapy in kidney transplantation / Y.C. Kim, M.Y. Yu, J.P. Lee [et al.] // Clin. Exp. Nephrol. - 2018.- Vol.22 (1).- P. 179–187.
179. The global diffusion of organ transplantation: trends, drivers and policy implications / S. White, R. Hirth, B. Mahillo [et al.] // Bull. World Health Organ. - 2014.- Vol. 92(11).- P. 826-835.
180. The histology of kidney transplant failure: a long-term follow-up study / M. Naesens, D. R. Kuypers, K. De Vusser [et al.] // Transplantation.- 2014.- Vol. 98.- P. 427-435.
181. The pharmacogenetics of tacrolimus and its implications for personalized therapy in kidney transplant recipients / M. I. Francke, B. C. M. de Winter, L. Elens [et al.] // Expert. Rev. Precis. Med. Drug. Dev.- 2020.- Vol. 5.- P. 313-316.
182. Therapeutic drug monitoring of tacrolimus-personalized therapy: second consensus report / M. Brunet, T. van Gelder, A. Asberg [et al.] // Ther. Drug. Monit. - 2019.- Vol. 41.- P. 261-307.
183. The risk of recurrent IgA nephropathy in a steroid-free protocol and other modifying immunosuppression / J. R. Von Visger, Y. Gunay, K. A. Andreoni [et al.] // Clin. Transplant. - 2014.- Vol. 28(8).- P. 845-854.
184. The tacrolimus metabolism affects post-transplant outcome mediating acute rejection and delayed graft function: analysis from Korean Organ Transplantation Registry data / H. Ro, J.C. Jeong, J.M. Kong [et al.] // Transpl. Int.- 2021.- Vol. 34(1).- P. 163–174.
185. Trends and predictors of multidimensional health-related quality of life after living donor kidney transplantation / J. D. Peipert, J. C. Caicedo, J. J. Friedewald [et al.] // Qual. Life Res.- 2020.- Vol. 29(9).- P. 2355-2374.
186. Trends in healthcare expenditure in United States adults with chronic kidney disease: 2002-2011 / M. N. Ozieh, K. G. Bishu, C. E. Dismuke [et al.] // BMC. Health Serv. Res. 2017; 17(1): 368.
187. Van Gelder, T. Within-patient variability in immunosuppressive drug exposure as a predictor for poor outcome after transplantation / T. van Gelder // Kidney. Int.- 2014.- Vol. 85.- P. 1267-1268.

188. Villain, C. Choosing end-stage kidney disease treatment with elderly patients: are data available? / C. Villain, D. Fouque // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 2019.- Vol. 34(9).- P. 1432-1435.
189. Wang, J.H. Current status of kidney transplant outcomes: dying to survive / J. H. Wang, M. A. Skeans, A. K. Israni // *Adv. Chronic. Kidney Dis.*- 2016.- Vol. 23.- P. 281–286.
190. Weber, M. Quality of life in elderly kidney transplant recipients / M. Weber, A. Faravardeh, S. Jackson // *J. Am. Geriatr. Soc.*- 2014.- Vol. 62(10).- P. 1877-1882.
191. Within-patient variability in tacrolimus blood levels predicts kidney graft loss and donor-specific antibody development / E. Rodrigo, D. S. Segundo, G. Fernández-Fresnedo [et al] // *Transplantation.* - 2016.- Vol. 100.- P. 2479-2485.
192. Yoo, H.J. Relationship between stress and the quality of life among the recipients of the living donor liver transplantation / H. J. Yoo, K. S, Kim // *J. Korean. Clinic. Nurs. Res.*- 2013.- Vol. 19(3).- P. 395–406.
193. Zhang, R. Donor-specific antibodies in kidney transplant recipients / R. Zhang // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* - 2018.- Vol. 13.- P. 82–192.
194. Zoccali, C. Cardiovascular protection by blockade in hypertensive hemodialysis patients / C. Zoccali, F. Mallamaci // *Nephrol. Dial. Trans.*-2014.- Vol. 29, № 3.- P. 672 -681.
195. Zhang, R. Modern immunosuppressive therapy in kidney transplantation / R. Zhang // *Open Journal of Organ Transplant Surgery.* - 2013.- Vol. 3.- P. 22-31.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Программа комплексной оценки состояния здоровья пациента после трансплантации и содействия принятию решения на её основе

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



RU2020616105

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ
ГОСУДАРСТВЕННАЯ РЕГИСТРАЦИЯ ПРОГРАММЫ ДЛЯ ЭВМ

Номер регистрации (свидетельства):
2020616105
Дата регистрации: **09.06.2020**
Номер и дата поступления заявки:
2020615032 20.05.2020
Дата публикации и номер бюллетеня:
09.06.2020 Бюл. № 6
Контактные реквизиты:
нет

Автор(ы):
**Парабина Елена Валерьевна (RU),
Новрузбеков Мурад Сафтарович (RU),
Гусев Владимир Николаевич (RU),
Масликова Ульяна Владиславовна (RU),
Яремин Борис Иванович (RU)**
Правообладатель(и):
Яремин Борис Иванович (RU)

Название программы для ЭВМ:

Программа комплексной оценки состояния здоровья пациента после трансплантации и содействия принятию решения на её основе

Реферат:

Программа предназначена для обработки персональных данных пациентов после трансплантации органов и тканей, вводимых через графический интерфейс или путем интеграции по протоколу HL7. Данные обрабатываются, и генерируется интегральный критерий оценки состояния здоровья, и с учётом имеющихся данных приводятся рекомендации по дальнейшему ведению, реабилитации и терапии. Тип ЭВМ: ПК на базе процессора с архитектурой x86/x86-64, SPARC, ARM, Эльбрус; ОС: GNU/Linux, FreeBSD, Mac OS X/iOS/Darwin, Windows 7 и выше, Эльбрус ОС, Android.

Язык программирования: Python

Объем программы для ЭВМ: 6,4 Мб

3

4. Бывало ли за последние 4 недели так, что Ваше физическое состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего: (обведите одну цифру в каждой строке)

Да Нет

А. Пришлось сократить количество времени, затрачиваемое на работу или другие дела.

1 2

Б. Выполнили меньше, чем хотели.

1 2

В. Вы были ограничены в выполнении какого-либо определенного вида работ или другой деятельности.

1 2

Г. Были трудности при выполнении своей работы или других дел (например, они потребовали дополнительных усилий).

1 2

5. Бывало ли за последние 4 недели, что Ваше эмоциональное состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего: (обведите одну цифру в каждой строке)

Да Нет

А. Пришлось сократить количество времени, затрачиваемого на работу или другие дела.

1 2

Б. Выполнили меньше, чем хотели.

1 2

В. Выполняли свою работу или другие дела не так аккуратно, как обычно

1 2

6. Насколько Ваше физическое и эмоциональное состояние в течение последних 4 недель мешало Вам проводить время с семьей, друзьями, соседями или в коллективе?
(обведите одну цифру)

Совсем не мешало

1

Немного

2

Умеренно

3

Сильно

4

Очень сильно

5

7. Насколько сильную физическую боль Вы испытывали за последние 4 недели?
(обведите одну цифру)

Совсем не испытывал(а)

1

Очень слабую

2

Слабую

3

Умеренную

4

Сильную

5

Очень сильную

6

8. В какой степени боль в течение последних 4 недель мешала Вам заниматься Вашей нормальной работой (включая работу вне дома или по дому)? (обведите одну цифру)

Совсем не мешала

1

Немного

2

Умеренно

3

Сильно

4

Очень сильно

5

9. Следующие вопросы касаются того, как Вы себя чувствовали, и каким было Ваше настроение в течение последних 4 недель.						
Пожалуйста, на каждый вопрос дайте один ответ, который наиболее соответствует Вашим ощущениям. (обведите одну цифру)	Все время	Большую часть времени	Часто	Иногда	Редко	Ни разу
А. Вы чувствовали себя бодрым (ой)?	1	2	3	4	5	6
Б. Вы сильно нервничали?	1	2	3	4	5	6
В. Вы чувствовали себя таким(ой) подавленным(ой), что ничто не могло Вас взбодрить?	1	2	3	4	5	6
Г. Вы чувствовали себя спокойным(ой) и умиротворенным (ой)?	1	2	3	4	5	6
Д. Вы чувствовали себя полным (ой) сил и энергии?	1	2	3	4	5	6
Е. Вы чувствовали себя упавшим(ой) духом и печальным(ой)?	1	2	3	4	5	6
Ж. Вы чувствовали себя измученным(ой)?	1	2	3	4	5	6
З. Вы чувствовали себя счастливым(ой)?	1	2	3	4	5	6
И. Вы чувствовали себя уставшим(ей)?	1	2	3	4	5	6

10. Как часто за последние 4 недели Ваше физическое или эмоциональное состояние мешало Вам активно общаться с людьми (навещать друзей, родственников и т. п.)? (обведите одну цифру)

Все время	1
Большую часть времени	2
Иногда	3
Редко	4
Ни разу	5

11. Насколько ВЕРНЫМ или НЕВЕРНЫМ представляются по отношению к Вам каждое из ниже перечисленных утверждений? (обведите одну цифру в каждой строке)	Опреде ленно верно	В основн о верно	Не знаю	В основном неверно	Опреде ленно неверн о
а. Мне кажется, что я более склонен к болезням, чем другие	1	2	3	4	5
б. Мое здоровье не хуже, чем у большинства моих знакомых	1	2	3	4	5
в. Я ожидаю, что мое здоровье ухудшится	1	2	3	4	5
г. У меня отличное здоровье	1	2	3	4	5