

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧКИ НА ФОНЕ МИНИМИЗАЦИИ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ

RESULTS OF TREATMENT OF KIDNEY RECIPIENTS AGAINST THE BACKGROUND OF MINIMIZATION OF IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY

**E. Parabina
A. Mironov
M. Myakotnykh**

Summary. The aim is to study the effect of immunosuppressive therapy based on reducing standard dosages and target concentrations of tacrolimus on the results of the postoperative period in recipients with a transplanted kidney.

Materials and methods. The study included 89 kidney recipients. In accordance with the purpose and objectives of the study, the recipients were divided into two groups. The first group (control) included 34 patients receiving standard immunosuppressive therapy with calcineurin inhibitors (tacrolimus prolonged action) in combination with standard dosages of mycophenolic acid. The target concentration of tacrolimus in this group was 7–8 ng/ml. The second group (main group) included 55 patients who received immunosuppressive therapy according to the tacrolimus prolonged-acting regimen in reduced dosages in combination with mycophenolic acid. The target concentration of tacrolimus in this group was 5–6 ng/ml. Both groups were comparable in gender, age, type, and duration of renal replacement therapy, as well as in the main diagnosis that led to chronic renal failure.

Results. During the study, it was revealed that minimizing immunosuppressive therapy leads to an improvement in long-term results of transplantation. In the late postoperative period, in the group with reduced doses and target values of tacrolimus concentration, the creatinine level remained significantly lower than in the control subgroup. There was also a significant difference in glomerular filtration rate — in the study group it was significantly higher by 20 % than in the control group. A decrease in the target concentrations of tacrolimus in the postoperative period significantly led to a decrease in the frequency of dose-dependent side effects, which subsequently led to a significant improvement in the quality of life of recipients in the control group.

Keywords: kidney transplantation, immunosuppressive therapy, tacrolimus, chronic renal failure.

Парабина Елена Валерьевна

Заведующая, нефрологическое отделение Клиник,
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение «Самарский
государственный медицинский университет»
parabinaev@mail.ru

Миронов Алексей Александрович

Кандидат медицинских наук, доцент, руководитель,
Самарский центр трансплантации органов
и тканей Клиник, Федеральное государственное
бюджетное образовательное учреждение «Самарский
государственный медицинский университет»

Мякотных Максим Николаевич

Кандидат медицинских наук, врач-хирург,
Самарский центр трансплантации органов
и тканей Клиник, Федеральное государственное
бюджетное образовательное учреждение «Самарский
государственный медицинский университет»
maksim_miakotnykh@mail.ru

Аннотация. Цель — изучение влияния иммуносупрессивной терапии, основанной на снижении стандартных дозировок и целевых показателей концентраций такролимуса, на результаты послеоперационного периода у реципиентов с пересаженной почкой.

Материалы и методы. В исследование включено 89 реципиентов почки. В соответствии с целью и задачами исследования реципиента были разделены на две группы. В первую группу (контрольную) включено 34 пациента, получающих стандартную иммуносупрессивную терапию ингибиторами кальциневрина (такролимус пролонгированного действия) в сочетании со стандартными дозировками микофеноловой кислоты. Целевая концентрация такролимуса в указанной группе составила 7–8 нг/мл. Во вторую группу (основную) включено 55 пациентов которые получали ИСТ по схеме такролимус пролонгированного действия в уменьшенных дозировках в сочетании с микофеноловой кислотой. Целевая концентрация такролимуса в указанной группе составила 5–6 нг/мл. Обе группы были сопоставимы по полу, возрасту, по виду и сроку нахождения на заместительной почечной терапии, а также по основному диагнозу, приведшему к ТХПН.

Результаты. В ходе исследования было выявлено, что минимизация ИСТ приводит к улучшению отдаленных результатов трансплантации. В позднем послеоперационном периоде, в группе со снижением доз и целевых значений концентрации такролимуса, показатель уровня креатинина оставались достоверно ниже, чем в контрольной подгруппе. Также отмечалось значимое различие в показателях скорости клубочковой фильтрации — в исследуемой группе она была достоверно выше на 20 %, чем в контрольной. Снижение целевых концентраций такролимуса в послеоперационном периоде достоверно привели к снижению частоты дозозависимых побочных эффектов, что в последствии привело к значительному улучшению уровня качества жизни реципиентов в контрольной группе.

Ключевые слова: трансплантация почки, иммуносупрессивная терапия, такролимус, хроническая почечная недостаточность.

Введение

Такролимус — является ингибитором кальциневрина, широко используемым для предотвращения острого отторжения после трансплантации почки. Использование ИСТ на базе такролимуса — это зачастую «компромисс» между эффективностью и нежелательными побочными эффектами. С одной стороны, высокие дозы такролимуса обеспечивают надежность иммуносупрессии, однако могут обладать высокой нефротоксичностью, что может привести к неблагоприятным исходам для почечного аллотрансплантата [1,2]. Также имеют место тяжелые дозозависимые побочные эффекты, что в значительной степени отражается на качестве жизни реципиентов. В то же время низкая доза такролимуса обеспечивает минимизацию неблагоприятных эффектов, однако увеличивает риск острого отторжения и иммунологической сенсibilизации [3]. 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 [1].

Цель исследования — изучение влияния иммуносупрессивной терапии, основанной на снижении стандартных дозировок и целевых показателей концентраций такролимуса, на результаты послеоперационного периода у реципиентов с пересаженной почкой.

Материалы и методы

В исследование включено 89 реципиентов почки, которые находятся на амбулаторном наблюдении нефролога в Самарском центре трансплантации органов и тканей. В соответствии с целью и задачами исследования реципиента были разделены на две группы. В первую группу (контрольную) включено 34 пациента, получающих стандартную иммуносупрессивную терапию ингибиторами кальциневрина (такролимус пролонгированного действия) в сочетании со стандартными дозировками микофеноловой кислоты. Целевая концентрация такролимуса в указанной группе составила 7–8 нг/мл. Во вторую группу (основную) включено 55 пациентов которые получали ИСТ по схеме такролимус пролонгированного действия в уменьшенных дозировках в сочетании с микофеноловой кислотой. Целевая концентрация такролимуса в указанной группе составила 5–6 нг/мл. Обе группы были сопоставимы по полу, возрасту, по виду и сроку нахождения на заместительной почечной терапии (таблица 1).

Обе группы были сопоставимы по основному диагнозу, приведшему к тХПН (таблица 2). В обеих группах преобладающим диагнозом был морфологически вери-

Таблица 1.

Характеристика пациентов групп сравнения

Показатель	Группа 1 (n=34)	Группа 2 (n=55)	p-value
Женщины	14 (41 %)	18 (33 %)	p=0,09
Мужчины	20 (59 %)	37 (67 %)	
Возраст	50,2 (12,4)	43,7 (9,5)	P=0,51
Возраст на момент АТП	42,4 (12,3)	41,6 (9,3)	P=0,44
без ЗПТ	4 (12 %)	3 (5 %)	p=0,62
ГД	18 (53 %)	39 (71 %)	
ПАПД	12 (35 %)	13 (24 %)	
Срок ЗПТ	38,0 (9,2;58,5)	24,5 (14,0;48,0)	p=0,49

Таблица 2.

Основной диагноз, приведший к тХПН в группах сравнения

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

фицированный гломерулонефрит, который встречался в 75,6 % наблюдений у реципиентов контрольной группы и у 72,4 % реципиентов основной группы.

Результаты

Нами проведено сравнение результатов лечения 89 реципиентов низкого/среднего риска при различных схемах ИСТ. 34 реципиента получали стандартную схему ИСТ с целевой концентрацией такролимуса 7–8 нг/мл (группа 1). 55 получали de novo модифицированную схему ИСТ со снижением целевых концентраций такролимуса до 5–6 нг/мл (группа 2). 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 3.

Таблица 3.

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

	Группа 1 (n=34)	Группа 2 (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 2 группы и составила 9,10 (8,60; 10,10) нг/мл против 10,30 (10,10; 10,60) нг/мл у пациентов 1 группы. В конце наблюдения показатель снижается относительно исходных значений в обеих группах, но интенсивность снижения была достоверно выше в группе 2 — рисунок 1. К концу исследования концентрация Тас у реципиентов группы 1 составила

7,85 (7,32; 8,60) нг/мл и была достоверно выше (p < 0,001), чем в группе реципиентов второй группы — 5,70 (5,40; 6,00) нг/мл, что соответствует целевым значениям.

Средняя доза Тас в начале исследования достоверно не различалась — таблица 4. Так, у реципиентов 1 группы она составила 13,50 (12,50; 14,50) мг/сут, в группе 2—13,00 (11,50; 14,00) мг/сут. К концу периода наблюдения в первой группе доза Тас статистически значимо не изменилась (p=0,13) и составила 13,00 (12,00; 14,38) мг/сут, а во второй группе снижение дозы Тас было статистически значимым (p < 0,001) (рисунок 2) 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 2 (p < 0,001).

Таблица 4.

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

	Группа 1 (n=34)	Группа 2 (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			

Соотношение концентрация/доза (C/D) прогностический признак развития нефротоксичности такролимуса.

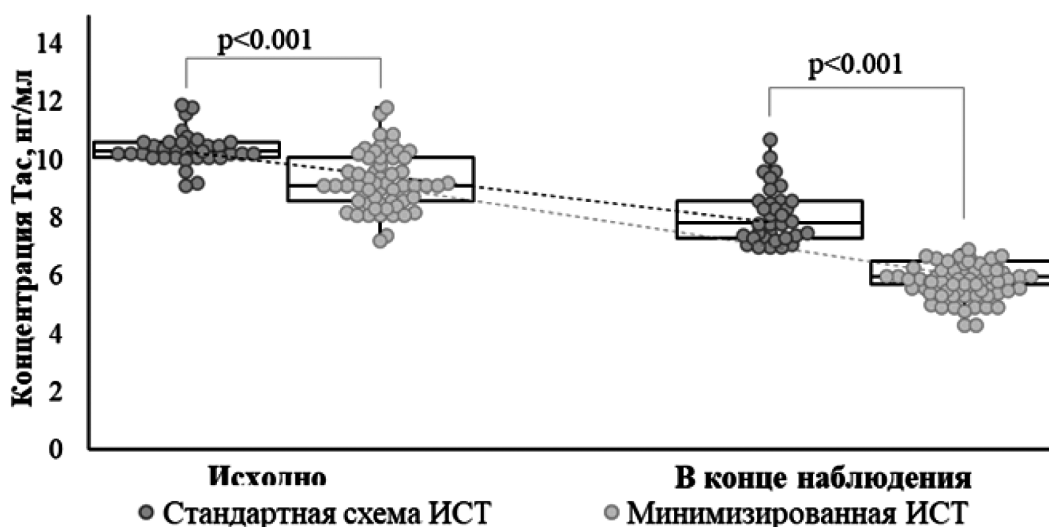


Рис. 1. Динамика концентрации Тас в группах исследования пациентов с низким риском, приведены индивидуальные значения, медианы, Q1-Q3, min-max

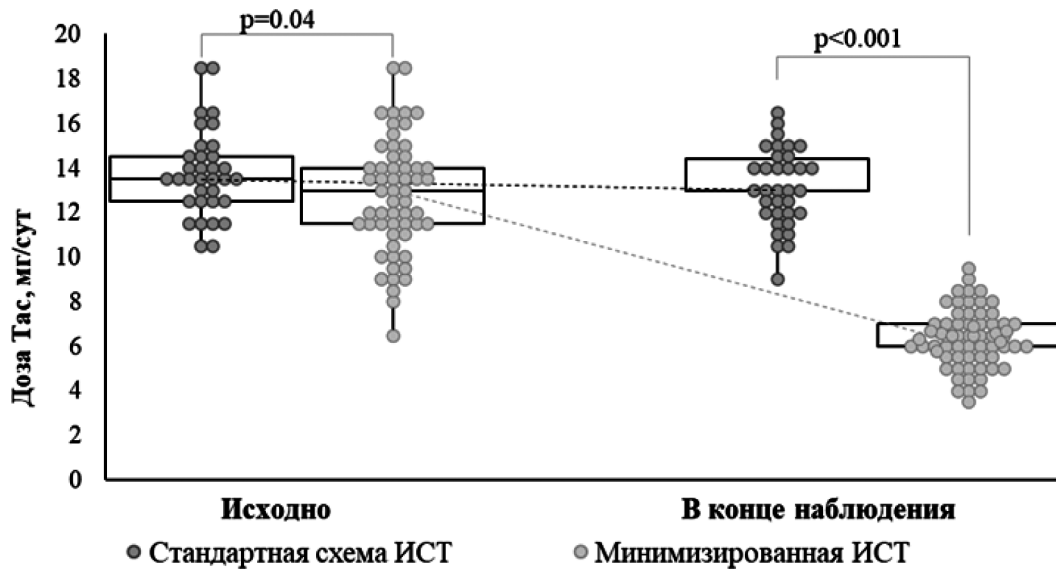


Рис. 2. Динамика дозы Тас в группах исследования пациентов с низким риском, приведены индивидуальные значения, медианы, Q1-Q3, min-max

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 1 и 0,73 (0,62; 0,87) — в группе 2 (таблица 5). В конце наблюдения относительно исходных значений отмечалась статистически значимая разнонаправленная динамика данного показателя ($p < 0,001$). Если в группе 1 наблюдалось снижение соотношения C/D до 0,60 (0,56; 0,66), то в группе 2, напротив, данный показатель вырос до 0,89 (0,76; 1,02) — рисунок 3. В итоге, в конце наблюдения соотношение концентрация/доза стало статистически значимо выше в группе 2 ($p < 0,001$).

Таблица 5.

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

	Группа 1 (n=34)	Группа 2 (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			

Исходно концентрация креатинина между группами исследования статистически значимо не различалась ($p=0,12$) и составила 103,00 (96,25; 106,75) мкмоль/л у ре-

ципиентов 1 группы и 105,00 (98,00; 117,00) мкмоль/л — в группе 2 — таблица 6. В конце наблюдения относительно исходных значений отмечалась статистически значимая разнонаправленная динамика данного показателя ($p < 0,001$). Если в группе 1 наблюдался рост данного показателя до 119,00 (110,00; 132,00) мкмоль/л, то в группе 2 данный показатель остался сопоставимым с исходным уровнем 101,00 (96,00; 105,00) мкмоль/л ($p=0,07$) — рисунок 4. В итоге, в конце наблюдения концентрация креатинина стала статистически значимо ниже в группе 2.

Таблица 6.

Динамика креатинина мкмоль/л в группах исследования пациентов с низким риском

	Группа 1 (n=34)	Группа 2 (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			

Показатель СКФ исходно был выше в группе 1 ИСТ ($p=0,003$) и составил 58,50 (51,00; 64,00) мл/мин/1,73 кв.м — таблица 7, рисунок 5. В группе 2 СКФ на начало периода наблюдения был ниже и составил 47,00 (42,20; 55,70) мл/мин/1,73 кв.м. К концу наблюдения СКФ у реци-

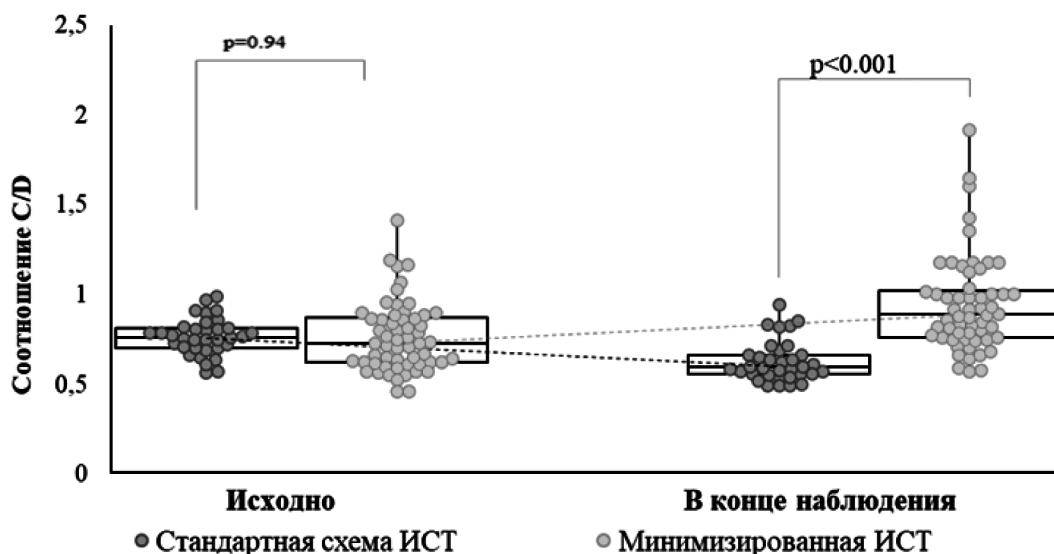


Рис. 3. Динамика соотношения концентрация/доза Тас в группах исследования пациентов с низким риском, приведены индивидуальные значения, медианы, Q1-Q3, min-max

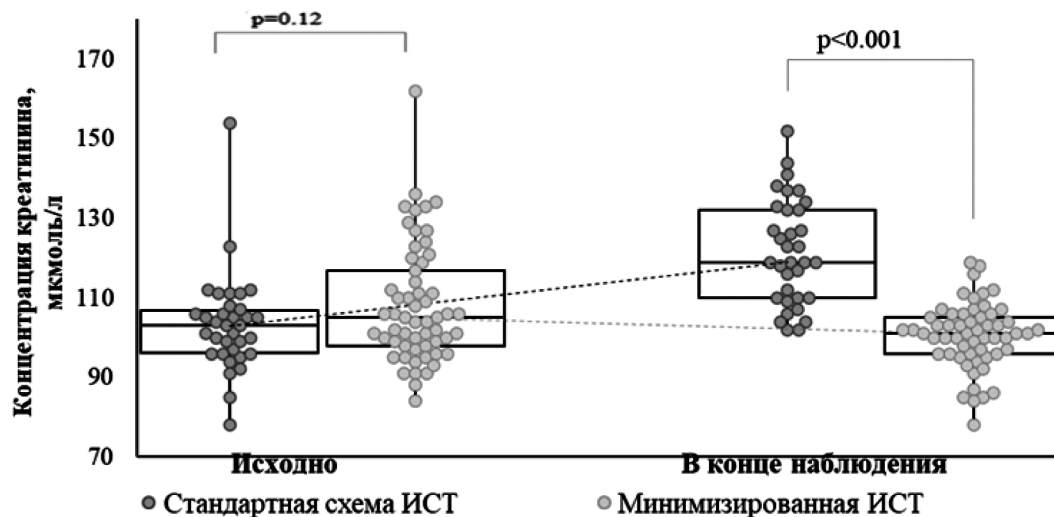


Рис. 4. Динамика уровня креатинина в группах исследования пациентов с низким риском, приведены индивидуальные значения, медианы, Q1-Q3, min-max

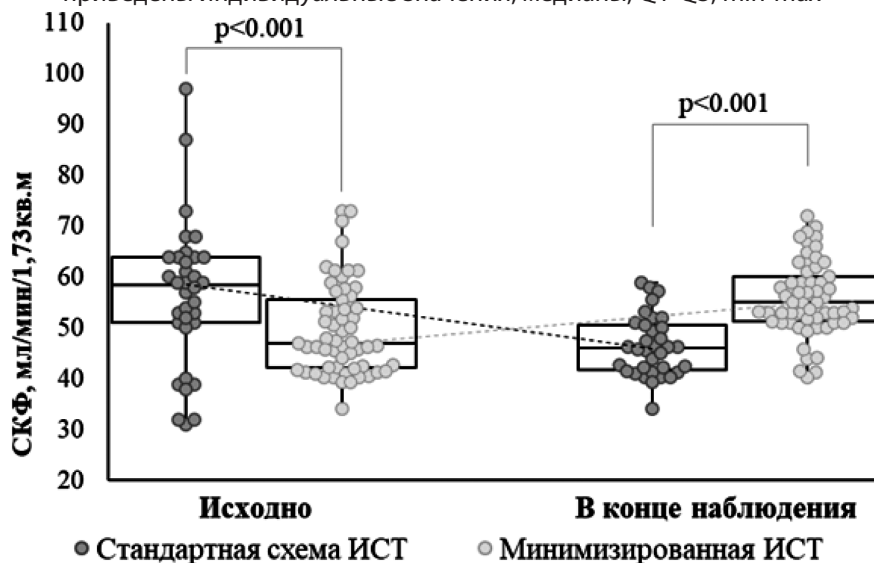


Рис. 5. Дельта дозы СКФ в группах исследования, приведены индивидуальные значения, медианы и их 95% доверительный интервал

пиентов группы 1 стал достоверно ниже и составил 46,00 (41,67; 50,53) мл/мин/1,73 кв.м, а в группе 2 — достоверно увеличился ($p < 0,001$) — 55,00 (51,20; 60,00) мл/мин/1,73 кв.м. и был достоверно выше чем у реципиентов первой группы ($p < 0,001$).

Таблица 7.

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

	Группа 1 (n=34)	Группа 2 (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			

По результатам нефробиопсий нами изучена частота развития нефротоксичности в группах сравнения — таблица 8.

Таблица 8.

Частота нефротоксичности по данным нефробиопсий в разные сроки наблюдения во второй и третьей группах

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

При анализе гистологических исследований почечных трансплантатов через год после АТТП не выявлено достоверных различий в частоте развития нефротоксичности ($p = 0,585$). Так в 1 группе нефротоксичность по данным нефробиопсии выявлена в 9 % биоптатов, в третьей в — 7 %. Однако через три года после АТТП во второй группе частота нефротоксичности была достоверно выше и диагностирована в 42 % наблюдений ($p < 0,001$). Во второй группе через три года после частота нефротоксичности достоверно не отличалась от ранних результатов и составила 18 % ($p = 0,87$). В то же время через три года после АТТП нефротоксичность во второй группе встречалась достоверно реже чем в первой группе на тех же сроках наблюдения.

Обсуждение

Нефротоксичность такролимуса является одной из важнейших проблем иммуносупрессивной терапии реципиентов почечного трансплантата и побуждает исследователей и клиницистов постоянно искать методы, позволяющие снизить риск ее развития [4].

В отсутствие 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 [5].

Для решения проблемы снижения нефротоксичности ингибиторов кальциневрина предложены различные стратегии. Одной из них является назначение низких доз такролимуса (со достижением целевой концентрации вплоть до 3 нг/мл) в комбинации с ингибиторами mTOR сразу после трансплантации [6–8]. При этом, 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]. Наше исследование не выявило частоту кризов отторжения при назначении ИСТ в минимизированных дозах.

Иммуносупрессия на основе такролимуса очень эффективна в предотвращении отторжения у реципиентов почечного трансплантата. Однако она может быть связана с нефротоксичностью, которую можно снизить, избегая слишком высоких уровней такролимуса. И наоборот, не следует пытаться проводить ультраминимизацию такролимусом [13].

Выводы

Уменьшение дозы принимаемого такролимуса приводит к уменьшению необратимых нефротоксических повреждений донорского органа, что в итоге обеспечивает более длительное функционирование трансплантата без снижения его функции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Jung H.Y., Cho S.Y., Choi J.Y., et al. Comparison of transplant outcomes for low-level and standard-level tacrolimus at different time points after kidney transplantation // *Journal of Korean medical science*. 2019; 34(12): e103. DOI: 10.3346/jkms.2019.34. e103
2. Пинчук А.В. Современные возможности индивидуализации иммуносупрессивной терапии // *Трансплантология*. 2012; (4): 52–55. DOI: 10.23873/2074-0506-2012-0-4-52-55
3. Томилина Н.А., Столяревич Е.С., Ким И.Г., Артюхина Л.Ю. Отдаленные результаты трансплантации почки в аспекте разных вариантов поддерживающей иммуносупрессии // *Трансплантология*. 2014; (3): 6–16.
4. Шабунин А.В., Дроздов П.А., Макеев Д.А., Нестеренко И.В. и др. Персонализированный протокол назначения пролонгированной формы такролимуса реципиентам почечного трансплантата в раннем послеоперационном периоде // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2023; 25(1): 52–61. DOI: 10.15825/1995-1191-2023-1-52-61
5. Orlando G. Finding the right time for weaning off immunosuppression in solid organ transplant recipients // *Expert Review of Clinical Immunology*. 2010; 6: 879–892. DOI: 10.1586/eci.10.71
6. Thölking G., Schütte-Nütgen K., Schmitz J., Rovas A., et al. A low tacrolimus concentration/ dose ratio increases the risk for the development of acute calcineurin inhibitor-induced nephrotoxicity. *J Clin Med*. 2019; 8(10): 1586. DOI: 10.3390/jcm8101586.
7. El-Agroudy A.E., Alarrayed S.M., Al-Ghareeb S.M., Farid E. et al. Efficacy and safety of early tacrolimus conversion to sirolimus after kidney transplantation: Long-term results of a prospective randomized study // *Indian journal of nephrology*. 2017; 27 (1): 28–36. DOI: 10.4103/0971-4065.176146.
8. Ульянкина И.В., Резник О.Н., Мойсюк Я.Г. Применение эверолимуса при трансплантации почек от доноров с расширенными критериями // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2009; 11 (4): 103–109 DOI: 10.15825/1995–1191-2009-4-103-109.
9. Галеев Ш.Р., Галеев Р.Х., Хасанова М.И., Готье С.В. Сравнительный анализ протоколов индукции иммуносупрессивной терапии у реципиентов почечных трансплантатов (ретроспективный обзор) // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2020; 22 (2): 44–52. DOI: 10.15825/1995–1191-2020-2-44-52.
10. Ghadimi M., Dashti-Khavidaki S., Khatami M.R., Mahdavi-Mazdeh M., et al. Comparing the effect of immediate versus delayed initiation of tacrolimus on delayed graft function in Kidney transplant recipients: A randomized open-label clinical trial // *Journal of research in pharmacy practice*. 2018; 7 (2): 69–76. DOI: 10.4103/jrpp.jrpp_17_90.
11. Liu Y., Liu H., Shen Y., Chen Y., Cheng Y. Delayed initiation of tacrolimus is safe and effective in renal transplant recipients with delayed and slow graft function // *Transplant Proc*. 2018; 50 (8): 2368–2370. DOI: 10.1016/j.transproceed.2018.03.101.
12. Jouve T., Rostaing L., Malvezzi P. New formulations of tacrolimus and prevention of acute and chronic rejections in adult kidney-transplant recipients // *Expert Opin Drug Saf*. 2017 Jul;16(7):845–855. DOI: 10.1080/14740338.2017.1328051.

© Парабина Елена Валерьевна (parabinaev@mail.ru); Миронов Алексей Александрович;
 Мякотных Максим Николаевич (maksim_miakotnykh@mail.ru)
 Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»