

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

Абишева Ж.А., Альмухамедова А.Х., Куттымуратов Г.М.

*Корпоративный фонд «University Medical Center»,
АО «Национальный научный центр онкологии и трансплантологии», Астана*

Резюме. Аллотрансплантация почки является оптимальным методом заместительной почечной терапии, обеспечивающим долгосрочную выживаемость пациентов с терминальной стадией ХБП (1-летняя - 97,8%, 5-летняя - 95,4%); выживаемость почечного трансплантата составила 94,8% и 90,4% соответственно. Установлено, что развитие хронической дисфункции почечного трансплантата сопряжено с высокой частотой модифицируемых факторов риска у реципиентов ренальных трансплантатов.

Ключевые слова. Хроническая болезнь почек, терминальная почечная недостаточность, трансплантация почки, факторы риска поздней дисфункции ренального трансплантата, выживаемость реципиентов, выживаемость почечного трансплантата.

БҮЙРЕКТРАНСПЛАНТАЦИЯСЫНЫҢ ТЕРАПЕВТИКАЛЫҚ АСПЕКТІЛЕРІ

Искакова Б.К., Альмухамедова А.Х., Абишева Ж.А., Куттымуратов Г.М., Мусин Е.Ш.

*«University Medical Center» корпоративтік қоры,
«Онкология және трансплантология ұлттық ғылыми орталығы» АҚ, Астана*

Түйіндеме. Аллотрансплантация бүйрекалмастыру терапиясында оңтайлы әдіс болып табылады, созылмалы бүйрек ауруларының терминальді сатысында науқастардың ұзақ өмір сүру ұзақтығын қамтамасыз етеді (1 жылдық – 97,8%, 5 жылдық – 95,4%). Бүйрек трансплантатының өмір сүру көрсеткіші тиісінше 94,8% және 90,4%. Созылмалы бүйрек трансплантатында дисфункцияның пайда болуы реципиенттерде ренальді трансплантаттардың қауіп факторын жоғары жиілікке өзгертеді.

Түйінді сөздер. созылмалы бүйрек ауруы, терминальді бүйрек жеткіліксіздігі, бүйрек трансплантациясы, кеш анықталған ренальді трансплантат дисфункциясының қауіп факторы, реципиенттер өмір сүру деңгейі, бүйрек трансплантатының өмір сүру деңгейі.

THE THERAPEUTIC ASPECTS OF THE KIDNEY TRANSPLANTATION

Iskakova B.K., Almuhamedova A.H., Abisheva Zh.A., Kuttymuratov G.M., Musin E.Sh.

*Corporate Fund «University Medical Center»,
JSC "National Scientific Center of Oncology and Transplantology", Astana*

Summary. Renal allotransplantation is the optimal method of renal replacement therapy, providing long-term survival of patients with terminal stage of CKD (1-year-old - 97.8%, 5-year-old - 95.4%); the survival rate of the kidney transplant was 94.8% and 90.4%, respectively. It was established, that the development of chronic dysfunction of kidney graft is associated with a high frequency of modifiable risk factors in recipients of renal transplants.

Key words. Chronic kidney disease, terminal renal failure, kidney transplantation, risk factors for late renal dysfunction, survival of recipients, survival of kidney transplant.

Введение. В современных условиях во всем мире отмечается неуклонный рост количества больных хронической болезнью почек, что связано с ростом числа пациентов с иммунными гломерулопатиями, а также с широкой распространенностью среди взрослого населения вторичных нефропатий вследствие сахарного диабета, артериальной гипертензии, системных заболеваний и др. [1,2]. Трансплантация почки от живого родственного донора по сравнению с трупным донорством связана с лучшими ранними и поздними показателями выживаемости реципиентов и вследствие этого длительным функционированием трансплантата [1, 2, 3]. Механизмы развития и прогрессирования дисфункции ренального трансплантата на различных сроках после операции привлекают большое внимание специалистов и постоянно изучаются [4,5]. Вместе с тем изучение факторов риска развития и прогрессирования хронической трансплантационной нефропатии среди реципиентов почечных трансплантатов в различных трансплантационных центрах мира все еще недостаточно [4, 5, 6].

Материал и методы. Нами проанализированы материалы собственных наблюдений 197 пациентов, перенесших трансплантацию почки (ТП) по поводу терминальной стадии хронической болезни почек (ХБП) в период с 2011 по 2016 годы. Максимальный срок наблюдения после ТП составил 60 месяцев, минимальный срок наблюдения – 12 месяцев. Мужчин наблюдалось 125 человек (63,5%), женщин - 72 человека (36,5%). Возраст пациентов составлял в среднем $30,5 \pm 5,3$ лет; минимальный возраст – 18 лет, максимальный – 74 года. Основными заболеваниями почек, приведшими к развитию терминальной почечной недостаточности (ТПН) у реципиентов, были следующие: хронический гломерулонефрит (ХГН) – у 162 пациентов (82,2%); хронический пиелонефрит и врожденные заболевания почек и мочевыводящих путей (поликистоз почек, гипо- и дисплазия почек) - у 16 человек (8,1%), гипертензивная нефропатия – у 11 человек (5,6%); диабетическая нефропатия – у 8 пациентов (4,1%).

Средняя продолжительность диализа до ТП составляла $26,4 \pm 1,5$ мес, максимальный срок диализа до ТП составил 7 лет, минимальный - 12 месяцев. У подавляющего большинства пациентов - 183 реципиента (92,9%) почечный трансплантат был имплантирован в сроки от 12 до 84 месяцев после начала терапии диализом. Трансплантацию почки на додиализном этапе перенесли 14 пациентов (7,1%). Первичных АТП от живых родственников доноров выполнено 170 пациентам с терминальной ХБП (98,8%), повторных - 2 пациентам (1,2%). Трупная ТП осуществлена 25 реципиентам с терминальной ХБП (12,7%). Во всех случаях трупной трансплантации почки применялся мультиорганный забор органов. Причинами смерти трупных доноров в большинстве случаев были острые нарушения мозгового кровообращения - 21 (84%), в 4 случаях (16%) - черепно-мозговые травмы (ЧМТ). По гендерному признаку донорами в 116 случаях (58,9%) являлись женщины, в 81 случае (41,1%) - мужчины. Средний возраст доноров составил $42,2 \pm 5,4$ лет.

Типирование антигенов системы HLA (A, B и DR-локусы) осуществлялось серологическим и молекулярно-генетическими методами на базе республиканского центра крови г. Астаны. Все пациенты были совместимы по системе ABO с донором. У всех выявлена отрицательная прямая перекрестная лимфоцитотоксическая проба (кросс-матч). Морфологическое состояние трансплантатов оценивали согласно международной BANF-классификации. Функцию трансплантата определяли как немедленную при включении почки в кровотоки непосредственно после формирования сосудистых анастомозов и отсутствии потребности проведения диализа после операции трансплантации. Под отсроченной функцией трансплантата (ОФТ) понимали при необходимости проведения гемодиализа после АТП. Функцию трансплантата оценивали по уровню креатинина сыворотки крови. Дисфункцию трансплантата констатировали по повышению уровня креатинина сыворотки выше нормального значения (≥ 130 мкмоль/л). При возникновении дисфункции проводили дифференциальную диагностику (отторжение, нефротоксичность, неспецифический нефросклероз и др.) путем проведения протокольных нефробиопсий. Для определения

концентрации такролимуса в крови (по C0-уровню концентрации препарата в крови) использовалась иммунохимическая методика на автоматизированном иммунохимическом анализаторе.

Кризис отторжения трансплантата (КОТ) диагностировали клинически при внезапном повышении креатинина сыворотки, при отсутствии подозрений на какие-либо иные причины дисфункции ренального аллотрансплантата (РАТ). Для лечения КОТ проводили «пульс-терапию» метилпреднизолоном (внутривенное введение метипреда 3 дня подряд по 500-1000 мг, до суммарной дозы 1,5-3,0 грамма). При стероидорезистентности (отсутствии нормализации уровня креатинина сыворотки после проведения «пульс-терапии» метипредом) у 2 пациентов проводилось лечение поликлональным антилимфоцитарным препаратом (тимоглобулин). При развитии КОТ позже 3 месяцев после АТП его обозначали как поздний. Под хронической дисфункцией трансплантата (ХДТ) подразумевали патологию трансплантата почки, проявляющуюся повышением креатинина сыворотки крови более 135 мкмоль/л в течение более 3 месяцев. В данном исследовании были изучены следующие исходы ТП: 1) пациент жив с функционирующим трансплантатом, 2) пациент жив с функционирующим трансплантатом, но есть ХДТ, 3) смерть (в том числе с функционирующим трансплантатом).

Всем реципиентам на этапе индукции применяли блокатор рецепторов интерлейкина-2 (базиликсимаб) и последующую трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию, включающую глюкокортикостероиды, ингибиторы кальцинейрина, мофетиламикофенолат. В качестве профилактики цитомегаловирусной инфекции (ЦМВ) все реципиенты получали противовирусную терапию валганцикловиром (вальцит).

Результаты и обсуждение. Общая выживаемость реципиентов ренального трансплантата составила 97,8% в течение 1 года и 95,4% - в течение 5 лет наблюдения; выживаемость почечного трансплантата составила 94,8% и 90,4% соответственно. За весь анализируемый период зафиксировано 23 эпизода острого отторжения трансплантата, при этом трансплантат почки был утрачен в 6 случаях (26,1%). У 1 пациента (0,5%) был первично нефункционирующий трансплантат, у 1 реципиента (0,5%) – развился сверхбыстрый рецидив исходного фокально-сегментарного гломерулосклероза в ренальном трансплантате. В 4 случаях (2,1%) наблюдалось развитие хронической трансплантационной нефропатии с исходом в ТХПН на фоне несоблюдения пациентами режимов иммуносупрессии. В 3-х случаях (1,5%) у пациентов на фоне иммуносупрессии развился агранулоцитоз с септическими осложнениями. Хроническая трансплантационная нефропатия (ХТН) в отдаленном посттрансплантационном периоде диагностирована у 62 человек (31,5%) из 197 реципиентов ренального трансплантата. В таблице 1 представлена клинико-функциональная характеристика реципиентов почечных трансплантатов в зависимости от наличия или отсутствия ХТН.

Таблица 1. Сравнительная клинико-функциональная характеристика реципиентов почечных трансплантатов

Признаки	Группа 1 (без ХТН) n = 135	Группа 2 (с наличием ХТН) n = 62	P*
Возраст (лет)	37,2 ± 4,1	39,1 ± 5,4	> 0,05
Срок нахождения на диализной терапии до ТП (мес)	17,1 ± 1,3	34,2 ± 3,5	< 0,05
Функция ПТ немедленная/отсроченная	131 (97,0%)/4 (3,0%)	47 (75,8%)/15 (24,2%)	< 0,05
Кол-во кризов отторжения	4 (3,0%)	19 (30,6%)	< 0,05
СКФ (12 мес) мл/мин	89,51 ± 4,60	49,21 ± 9,32	< 0,001
СКФ (60 мес) мл/мин	76,20 ± 7,41	30,54 ± 6,31	< 0,001

*- достоверность различий между группами сравнения - P

Как видно из таблицы 1, обе группы реципиентов почечного трансплантата были сопоставимы по возрасту. Срок нахождения на перманентном гемодиализе до трансплантации почки был достоверно выше у пациентов с ХТН ($34,2 \pm 3,5$ и $17,1 \pm 1,3$ соответственно). Немедленная функция трансплантата отмечалась у 131 пациента (97%) без ХТН и только у 47 больных (75,8%) в группе с наличием ХТН. Количество кризов отторжения за 60 месяцев наблюдения превалировало во второй группе реципиентов с ХТН по сравнению с группой пациентов с нормальной функцией почечного трансплантата – 30,6% и 3,0% соответственно. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) через 12 и 60 месяцев наблюдения была достоверно выше у реципиентов без ХТН по сравнению с пациентами, имеющими хроническую дисфункцию ренального трансплантата. В таблице 2 представлена структура неиммунных факторов риска развития дисфункции почечного трансплантата у реципиентов.

Таблица 2. Структура неиммунных факторов риска развития дисфункции почечного трансплантата у реципиентов

Факторы риска	Реципиенты без ХТН n = 135	Реципиенты с ХТН n = 62
АГ 1-3 степени	28 (20,7%)	49 (79,0%)
Дислипидемия	16 (11,9%)	27 (43,5%)
Курение	9 (6,7%)	14 (22,6%)
ИМТ 18,5 кг/м ²	4 (3,0%)	15 (24,2%)
ИМТ 30 кг/м ²	6 (4,4%)	11 (17,7%)
Рецидивирующая инфекция мочевых путей	12 (8,9%)	34 (54,8%)
Гиперурикемия	5 (3,7%)	8 (12,9%)
Анемия	4 (3,0%)	12 (9,4%)
Адекватность иммуносупрессивной терапии	127 (94,1%)	21 (33,9%)
Комплаентность пациентов	124 (91,9%)	38 (61,3%)

При анализе данных таблицы 2 нами установлено, что у реципиентов без ХТН чаще всего встречались такие факторы риска как: АГ (20,7%), дислипидемия (11,9%) и рецидивирующие инфекции мочевых путей (8,9%). У больных с ХТН частота таких значимых факторов риска как АГ, дислипидемия, курение, анемия более чем в 3 раза превышала таковую у пациентов, имеющих нормальную функцию ренального трансплантата (79%, 43,5%, 22,6% и 19,4% соответственно). Обращает внимание факт высокой частоты рецидивирующих инфекций мочевых путей у реципиентов с ХТН, которая более чем в 6 раз превышала таковой показатель у пациентов без ХТН (54,8% и 8,9% соответственно). Показатели адекватности иммуносупрессивной терапии и комплаентности пациентов были наилучшими у реципиентов без ХТН по сравнению с больными, имеющими хроническую дисфункцию ренального трансплантата.

Выводы

1. Аллотрансплантация почки является оптимальным методом заместительной почечной терапии, обеспечивающим долгосрочную выживаемость пациентов с терминальной стадией ХБП (1-летняя - 97,8%, 5-тилетняя - 95,4%); выживаемость почечного трансплантата составила 94,8% и 90,4% соответственно.
2. Развитие хронической трансплантационной нефропатии у 62 реципиентов сопряжено с высокой частотой неиммунных факторов риска.
3. Важное значение в развитии поздней дисфункции ренального трансплантата в ряде случаев имеет неадекватность иммуносупрессивной терапии и низкая комплаентность пациентов.

4. Ведение пациентов после трансплантации почки требует мультидисциплинарного подхода со строгим соблюдением режима и эффективных доз иммуносупрессивной терапии и коррекцией неиммунных факторов риска, что позволит снизить частоту жизнеугрожающих осложнений, а также развитие и прогрессирование дисфункции ренального трансплантата.

Литература

1. Национальное руководство по нефрологии / Под ред. Н.А. Мухина. М.: ГЭОТАР-Медиа.- 2009.- 716с.
2. Готье С.В., Мойсюк Я.Г., Хомяков С.М., Ибрагимова О.С. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2015 г. VIII сообщение регистра Российского трансплантологического общества // Вестник трансплантологии и искусственных органов. -2016.-Т.XVIII, №2.-С.6-24.
3. Трансплантация почки / Подред. Т. Калби, А. Алкараз, К. Будде и соавт. - М.: АБВ-пресс, 2010. – 201с.
4. Столяр А.Г., Будкарь Л.Н., Климушева Н.Ф., Лесняк О.М. Улучшение результатов трансплантации почки // Вестник трансплантологии и искусственных органов. -2014.-№ 4-С. 55–61.
5. Ким И.Г., Столяревич Е.С., Артюхина Л.Ю., Томилина Н.А. Влияние режима поддерживающей иммуносупрессивной терапии на отдаленные результаты трансплантации почки // Нефрология и диализ. – 2012.-№ 14 (1).-С 41–47.
6. Мойсюк Я.Г., Сушков А.И., Шаршаткина А.В. и соавт. Современные технологии и клинические исследования в трансплантации почки // Вестник трансплантологии и искусственных органов.-2014.-Т.XVI, №3.- Р.63-75.

Авторы:

- Абишева Ж.А., старший врач-нефролог высшей категории, АО «Национальный научный центр онкологии и трансплантологии», Департамент Терапии, Астана, Казахстан. Тел.87017394532, email: zhan.nefro@mail.ru
- Альмухамедова А.Х., доцент кафедры внутренних болезней интернатуры, АО «Медицинский Университет Астана», ассоциированный профессор. Тел.87013171449, email: 6262alma@mail.ru
- Куттымуратов Г.М., заведующий отделением трансплантации почки и урологии, АО «Национальный научный центр онкологии и трансплантологии», MD PhD. Тел.: 87018812206, email: aiger2000@mail.ru